



Rev. 1. juni 2025

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

IVD

Til *in vitro*-diagnostisk brug.

Denne brugsanvisning gælder for:



REF

Version

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

6

691612

Version 1



0197



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, TYSKLAND

Indholdsfortegnelse

Tilsigtet anvendelse	4
Tilsigtet bruger	5
Beskrivelse og princip	6
Patogeninformation	6
Oversigt og forklaring	17
Funktionsprincip	19
Leverede materialer	23
Kittets indhold	23
Kittets komponenter	23
Påkrævede materialer, der ikke medfølger	24
Platform og software	24
Advarsler og forholdsregler	25
Sikkerhedsoplysninger	25
Forholdsregler i forbindelse med folkesundhedsrapportering	29
Bortskaffelse	30
Opbevaring og håndtering af reagenser	31
Stabilitet under brug	31
Prøveopbevaring og -håndtering	32
Prøveudtagning	32
Protokol	33
Kvalitetskontrol	33
Oplysninger om ekstern kontrol	33
Procedure: Cerebrospinalvæskeprøver	33
Fortolkning af resultater	46
Fortolkning af intern kontrol	46
Visning af resultater med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0	47
Visning af amplifikationskurver	50
Visning af testoplysninger	53
Gennemgang af resultater fra tidligere test	54
Fortolkning af patogenresultat	62

Begrænsninger	63
Ydeevnekarakteristik	66
Analytisk ydeevne	66
Klinisk ydeevne	104
Oversigt over sikkerhed og ydeevne	122
Litteraturhenvisninger	123
Fejlfindingsvejledning	132
Symboler	133
Kontaktoplysninger	136
Appendikser	137
Appendiks A: Installation af analysedefinitionsfil	137
Bilag B: Ordliste	141
Appendiks C: Garantiansvarsfraskrivelser	143
Bestillingsoplysninger	144
Revisionshistorik for dokumentet	145

Tilsigtet anvendelse

QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel er en kvalitativ multiplexed nukleinsyre realtids-PCR-baseret in vitro-diagnostisk test beregnet til brug med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0. QIAstat-Dx ME Panel kan på samme tid påvise og identificere flere bakterie-, virus- og gærnukleinsyrer fra cerebrospinalvæskeprøver (CSV), der er udtaget via lumbalpunktur fra personer med tegn og/eller symptomer på meningitis og/eller encefalitis.

Følgende organismer er identificeret og differentieret* ved hjælp af QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (indkapslet), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Cytomegalovirus, Herpes simplex-virus 1, Herpes simplex-virus 2, Humant herpesvirus 6, Enterovirus, Humant parechovirus, Varicella zoster-virus og *Cryptococcus neoformans/gattii**.

QIAstat-Dx ME Panel er indiceret som en hjælp til diagnosticeringen af særlige stoffer, der er til stede hos personer, der er smittet med meningitis og/eller encefalitis, og resultaterne skal anvendes i sammenhæng med andre kliniske og epidemiologiske data samt laboratoriedata. Resultater fra QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet til at blive brugt som eneste grundlag for diagnose eller andre beslutninger i forbindelse med patientbehandling. Positive resultater udelukker ikke co-infektion med organismer, der ikke er indeholdt i QIAstat-Dx ME Panel. Ikke alle agenser for CNS-infektion påvises af denne test. De (t) påviste stof(fer) er ikke nødvendigvis den definitive årsag til sygdommen. Negative resultater udelukker ikke infektion i centralnervesystemet (CNS).

QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet til test af prøver, der indsamles via indopereret medicinsk udstyr til behandling af sygdomme i centralnervesystemet.

**Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* differentieres ikke.

QIAstat-Dx ME Panel er beregnet til at blive anvendt sammen med standard of care (f.eks. dyrkning til genfinding af organismer, serotypebestemmelse og antimikrobiel følsomhedstestning).

QIAstat- Dx ME Panel er kun beregnet til *in vitro*- diagnostisk brug af uddannet laboratoriepersonale .

Tilsigtet bruger

QIAstat- Dx ME Panel er kun beregnet til *in vitro*- diagnostisk brug af uddannet laboratoriepersonale.

Beskrivelse og princip

Patogeninformation

Meningitis og encephalitis er potentielt livstruende tilstande, og de kan knyttes til signifikant morbiditet og mortalitet¹. Meningitis defineres som inflammation i hjernehinderne (hjernehindebetændelse), encefalitis defineres som inflammation i hjerneparenkymet (hjernebetændelse), og meningoencefalitis defineres som inflammation begge steder. Alle disse tilstande kan være forårsaget af bakterier, vira eller svampe, og encefalitis er oftere forbundet med en viral ætiologi². Kliniske præsentationer er sædvanligvis uspecifikke, da patienterne ofte oplever hovedpine, ændret mental tilstand og, i tilfælde af meningitis, nakkestivhed. Tidlig diagnose er afgørende, da symptomerne kan opstå pludseligt og eskalere til hjerneskode, høre- og/eller taletab, blindhed eller endda død. Da behandlingen varierer alt efter årsagen til sygdommen, er det nødvendigt at finde frem til det sygdomsfremkaldende stof for at kunne sikre den rette behandling.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge muliggør påvisning af 16 forskellige bakterie-, virus- og svampepatogener, der fører til tegn og/eller symptomer på meningitis og/eller encefalitis. Testning kræver en lille prøvemængde og minimal håndteringstid, og resultaterne er tilgængelige på under 80 minutter.

Patogener, der kan påvises og identificeres med QIAstat-Dx ME Panel, er angivet i Tabel 1.

Tabel 1. Patogener, der er påvist med QIAstat-Dx ME Panel

Patogen	Klassifikation (genomtype)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bacterium (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacterium (DNA)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bacterium (DNA)

Tabel 1. Patogener, der er påvist med QIAstat-Dx ME Panel (fortsat)

Patogen	Klassifikation (genomtype)
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Bacterium (DNA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bacterium (DNA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacterium (DNA)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacterium (DNA)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bacterium (DNA)
Cytomegalovirus	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex-virus 1	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex-virus 2	Herpesvirus (DNA)
Humant herpesvirus 6	Herpesvirus (DNA)
Enterovirus	Picornavirus (RNA)
Humant parechovirus	Picornavirus (RNA)
Varicella zoster-virus	Herpesvirus (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Gær (DNA)

Escherichia coli K1

E. coli, Gram-negative baciller af typen enterobacterales er en af de mest almindelige organismer, der findes i mave-tarm-kanalen. De fleste *E. coli*-stammer er harmløse, men dem, der udtrykker K1-kapselpolysaccharidet, kan forårsage ekstraintestinale infektioner⁴. *E. coli*-stammer med K1-kapslen er dominerende (~80 %) blandt cerebrospinalvæskeisolater fra nyfødte med meningitis⁵, og de er ansvarlige for ~40 % af tilfældene af sepsis og ~80 % af tilfældene af meningitis i denne population, hvor de er forbundet med en mortalitet på 10-15 % og neurologiske følgevirkninger i 30-50 % af tilfældene⁶. Patogenesen af *E. coli* K1 involverer mukosal kolonisering i mave-tarm-kanalen og invasion i det intravaskulære rum⁷. Efter at have nået et tærskelniveau for bakteræmi, trænger *E. coli* K1 ind i blod-hjerne-barrieren (BBB) og

invaderer det centrale nervesystem (CNS)⁷. Når bakterier trænger ind i centralnervesystemet, frigiver de proinflammatoriske og toksiske forbindelser, hvilket fører til øget permeabilitet og pleocytose af BBB, hvilket resulterer i meningitis⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae er en gram-negativ coccobacille, der kan opdeles i indkapslede stammer, hvoraf der er seks forskellige serotyper (a til f), der hver udtrykker en unik polysaccharidkapsel, samt ikke-indkapslede stammer eller stammer, hvor typen ikke kan bestemmes⁹. Overførsel af *H. influenzae* forekommer ofte via dråber ad luftvejen¹⁰. Historisk set var *H. influenzae* serotype b (Hib) den hyppigste årsag til bakteriel meningitis blandt børn under 5 år. I lande med Hib-konjugatvacciner i nationale immuniseringsprogrammer er forekomsten dog faldet med over 90 %^{11–14}. Efter implementering af Hib-vaccination, forårsager ikke-typebestemt *H. influenzae* nu størstedelen af invasive sygdomme i alle aldersgrupper¹⁰. Ikke-typebestemt *H. influenzae* kan forårsage øreinfektioner hos børn samt bronkitis, men kan også resultere i invasiv sygdom¹⁰. Serotype b er den mest patogene hos mennesker og kan føre til lungebetændelse, bakteræmi, meningitis, epiglottitis, septisk arthritis, cellulitis, otitis media, purulent perikarditis og, mindre almindeligt, endokarditis og osteomyelitis¹⁰. Infektioner med de resterende serotyper fører til lignende sygdomsprocesser¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes er en fakultativ anaerob, stavformet, gram-positiv bakterie¹⁵. Af de 12 *L. monocytogenes* serotyper, der blev identificeret, tilhører over 98 % af isolaterne fra human listeriose fire serotyper: 1/2a, 1/2b, 1/2c og 4b^{15,16}. Overførsel sker primært gennem kontaminerede fødevarer, hvilket kan resultere i store udbrud¹⁵, mens overførsel fra menneske til menneske kan forekomme fra mor til barn i livmoderen eller ved fødslen¹⁷. Invasiv listeriose rammer overvejende gravide, immunkompromitterede personer, ældre mennesker og spædbørn og kan forårsage livstruende sygdomme som sepsis og meningitis¹⁸. Selvom antallet af infektioner pr. år er moderat lavt, cirka 23.150 tilfælde anslået globalt i 2010, er

dødeligheden blandt smittede personer høj, med 5.463 dødsfald anslået globalt i 2010, hvilket repræsenterer 26,6% af alle tilfælde¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae er en lille bakterie i klassen Mollicutes, der karakteriseres ved fraværet af en peptidoglykan-cellevæg, hvilket resulterer i resistens over for mange antimikrobielle behandlinger²⁰. *M. pneumoniae* er en vigtig årsag til luftvejsinfektioner og lungebetændelse i alle aldersgrupper. På grund af de milde symptomer omtales den ofte som "kold lungebetændelse"²⁰. Da *M. pneumoniae* infektioner er underdiagnosticerede, er det vanskeligt at estimere antallet af *M. pneumoniae*-relaterede tilfælde og dødsfald^{21,22}. Det anslås, at 25 % af tilfældene med *M. pneumoniae* involverer ekstrapulmonære tilstande, hvor sygdomme, der påvirker nervesystemet (både perifert og centralt), er de mest alvorlige. Disse tilfælde repræsenterer en medicinsk nødsituation, da *M. pneumoniae*-relaterede neuropatier i centralnervesystemet kan føre til død eller vedvarende neurologiske problemer med en betydelig indvirkning på helbredet og en ikke-ubetydelig nedsat livskvalitet²³. Desværre er *M. pneumoniae* vanskelig at diagnosticere, fordi dyrkning er kompliceret og langsom, og serologiske tests er kun effektive til identifikation, når serum til både akutte og rekonvalescente faser er tilgængeligt²³.

Neisseria meningitidis (indkapslet)

N. meningitidis, eller meningokok, er en aerob, gram-negativ diplokok og en patogen, der er en væsentlig årsag til bakteriel meningitis²⁴. Tretten serogrupper er blevet identificeret baseret på polysaccharidkapslens antigenicitet. Serogrupperne A, B, C, W, Y og X er årsagen til de fleste tilfælde af invasiv sygdom²⁵. De mest invasive stammer af *N. meningitidis* er normalt indkapslede, da kapslen giver resistens over for værtens antistoffer og forhindrer fagocytose^{24,26}. *N. meningitidis* bæres asymptomatisk i den nasofaryngeale slimhinde af ~10 % af raske individer, og overførslen sker via dråbeaerosol eller sekreter fra koloniserede personer²⁷. Infektioner forårsaget af denne bakterie kan ramme personer i alle aldre, men den

højeste forekomst findes hos spædbørn og unge²⁸. Dødeligheden ved meningokoksygdom er 10-15 %, selv med relevant behandling med antibiotika²⁷. Med introduktionen af vacciner er forekomsten af meningokoksygdom faldet i nogle lande, såsom USA og Holland^{29,30}, men både sporadiske og epidemiske tilfælde af *N. meningitidis* er stadig registreret i lande, hvor multivalent meningokokvaccination endnu ikke er indført³¹.

Streptococcus agalactiae

Gruppe B *Streptococcus* (gruppe B streptokokker, GBS) er en gram-positiv kok. Ti polysaccharidbaserede serotyper er blevet identificeret, hvor 97 % af tilfældene kan tilskrives fem serotyper (Ia, Ib, II, III og V)^{32,33}. GBS kan forårsage livstruende infektioner hos nyfødte og immunkompromitterede voksne. Hos nyfødte kan sygdommen vise sig tidligt (<7 dage) og sent (7-90 dage) som bakteræmi, sepsis, lungebetændelse og meningitis³⁴. Hos voksne kan alvorlige infektioner vise sig som bakteræmi og bløddelsinfektioner^{35,36}, men GBS er en sjælden årsag til bakteriel meningitis, der hovedsageligt forekommer hos personer med underliggende lidelser, såsom en immunkompromitteret tilstand, CSF-lækage og endokarditis³⁷. Asymptotisk bærer af GBS i mave-tarm-kanal og genitalkanaler er almindeligt³⁴. Da denne bakterie er en førende bidragsyder til negative resultater for kvinder og nyfødte på verdensplan³⁸, anbefaler WHO behandling med antibiotika under fødslen til kvinder, der er koloniseret med GBS under graviditeten³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae er en gram-positiv, indkapslet diplokok med mere end 90 kendte serotyper identificeret baseret på antigene forskelle i det kapsulære polysaccharid⁴⁰. *S. pneumoniae* er en almindelig nasal kommensal, der er til stede hos omkring 20-40 % af børn og 5-10 % af voksne, men den er også en vigtig årsag til både slimhindsygdomme og invasiv sygdom^{40,41} og en af de hyppigste årsager til bakteriel meningitis^{40,42}. WHO estimerer, at omkring 1 million børn dør hvert år af pneumokoksygdom⁴³. Mens introduktionen af pneumokokkonjugatvacciner har reduceret forekomsten af invasiv pneumokoksygdom,

herunder meningitis, dramatisk^{44,45,46}, stiger tilfældene af pneumokokmeningitis af ikke-vaccine-serotypen, hvilket modvirker den samlede effekt af vaccination^{46,47,48}. Det er bekymrende, at der er observeret betydelige stigninger i forekomsten af antibiotikaresistens i ikke-vaccine-serotyper, herunder resistens over for penicillin og erythromycin⁴⁸. To typer vaccinationer til *Streptococcus pneumoniae* er i øjeblikket tilgængelige: pneumokokkonjugatvaccinen 13 og pneumokokpolysaccharidvaccinen 23, der anbefales til henholdsvis børn ≤ 2 år og voksne ≥ 65 år. Derudover anbefales vaccinationer til højrisikogrupper⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes er en gram-positiv bakterie, også kaldet gruppe A *Streptococcus* (GAS), som er forbundet med alvorlige sygdomme, der resulterer i høj morbiditet og mortalitet⁴⁹. *S. pyogenes*-infektion kan forekomme via smitte mellem personer (spyt/næsesekret, hudkontakt) eller direkte fra omgivelserne gennem en kompromitteret barriere, såsom en hudskade⁵⁰. *S. pyogenes*-infektioner i centralnervesystemet er relativt sjældne⁵¹, hvor studier rapporterer en hyppighed på omkring 1 % af alle tilfælde af bakteriel meningitis forårsaget af *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, men som er forbundet med øget mortalitet og morbiditet⁵⁴. I et hollandsk studie mellem 2006 og 2013 forårsagede GAS meningitis hos 26 ud af 1.322 patienter med bakteriel meningitis fået gennem omgivelserne. Ud af disse 26 patienter døde 5 (19%), og 11 (52%) af de 21 overlevende patienter fik neurologiske følgevirkninger⁵⁴. Tilsvarende rapporterede et brasiliansk studie en lav forekomst af GAS-meningitis blandt den pædiatriske population, men en dødelighed på 43 % mellem 2003 og 2011⁵⁵. *S. pyogenes*-infektion kan forårsage både lokaliserede, ikke-invasive sygdomme, såsom faryngitis og impetigo, og invasive sygdomme, såsom nekrotiserende fasciitis og toksisk shocksyndrom^{49,50}. Utilstrækkelig behandling med antibiotika af *S. pyogenes* kan føre til udviklingen af akut reumatisk feber⁵⁰. Infektionsprævalensen er højere hos børn end hos voksne, men sygdommen hos nyfødte er ualmindelig⁵⁶. Der findes i øjeblikket ingen vaccine mod *S. pyogenes*, men dens udvikling er blevet udpeget som en prioritet af WHO Initiative for Vaccine Research⁵⁷.

Cytomegalovirus

CMV, også kendt som humant herpesvirus type 5, er en lineær, dobbeltstrengt, indkapslet DNA-virus, der tilhører beta-underfamilien af Herpesviridae^{58,59}. CMV er en almindelig human patogen, der inficerer mindst 50-80 % af voksne inden 40-årsalderen og overføres ved direkte kontakt med infektiøse kropsvæsker⁶⁰. CMV-infektion er generelt asymptomatisk hos raske personer eller viser sig med symptomer som feber, ondt i halsen, træthed, hævede kirtler og lejlighedsvis mononukleose eller hepatitis⁶⁰. Hos immunkompromitterede personer og nyfødte kan CMV-infektion dog føre til systemisk sygdom med komplikationer⁵⁹. CMV er den mest almindelige årsag til medfødt infektion og kan forårsage signifikant morbiditet^{60,61}. Efter primær infektion etablerer CMV en latent tilstand primært i myeloide celler, hvorfra den kan genaktiveres af forskellige stimuli, herunder immunsuppression på grund af behandlinger eller sygdom^{58,59}. Mens CMV er en sjælden årsag til CNS-infektion^{62,63} har immunkompromitterede patienter (f.eks. HIV-patienter med lave CD4-tal eller transplantationsmodtagere) en større modtagelighed for invasiv CMV, både fra primær infektion og reaktivering af latent sygdom⁶³.

Herpes simplex-virus 1/Herpes simplex-virus 2

HSV-1 og HSV-2 er lineære, dobbeltstrengede, indkapslede DNA-vira, der tilhører alfa-underfamilien Herpesviridae⁶⁴ og deler cirka 50 % sekvenshomologi⁶⁵. HSV-1 og HSV-2 kan inficere det samme væv og forårsage lignende sygdomme, men hver især har en prædilektion for specifikke steder og sygdomme. HSV-1 er overvejende, men ikke udelukkende, forbundet med orale infektioner, mens HSV-2 primært er forbundet med kønslæsioner⁶⁶. I 2020 havde anslået 3,8 milliarder mennesker HSV-1-infektion på et hvilket som helst sted, og anslået 519,5 millioner mennesker var berørt af genital HSV-2, hvilket repræsenterer henholdsvis omkring 64,2 % af verdens befolkning under 50 år og 13,3 % af personer i alderen 15-49 år⁶⁶.

Hos immunkompromitterede personer kan HSV-infektion føre til alvorlige komplikationer såsom encefalitis, meningitis og meningoencefalitis^{66,67}. HSV anslås at forårsage 11-22 % af viral encefalitis⁶⁷ og er en af de mest almindelige årsager til dødelig encefalitis på verdensplan. Den anslåede forekomst af HSV-encefalitis er 2,3 tilfælde/million mennesker årligt, og HSV-1 tegner sig for 95 % af alle tilfælde⁶⁸. HSV kan forårsage infektion enten under primær infektion eller ved reaktivering af latent virus i centralnervesystemet^{64,69}. HSV-2 kan også forårsage tilbagevendende episoder med meningitis, kaldet Mollarets meningitis⁶⁹. HSV-1 og HSV-2 kan i sjældne tilfælde overføres fra mor til spædbarn under fødslen og forårsage neonatal herpes⁶⁶.

I betragtning af alvoren af HSV-encefalitis og neonatale HSV-infektioner angiver retningslinjerne, at negative PCR-resultater bør evalueres i forbindelse med hele det kliniske scenarie, inklusive resultaterne af andre tests, og de bør ikke anvendes alene til at udelukke invasiv herpessygdom og afbryde behandlingen^{70,71}.

Humant herpesvirus 6

HHV-6A og HHV-6B er lineære, dobbeltstrengede vira, der tilhører Roseolovirus-slægten i β -herpesvirus-underfamilien^{72,73}. HHV-6 er allestedsnærværende, hvor mere end 95 % af befolkningen på verdensplan opnår seropositivitet for HHV-6A, HHV-6B eller begge varianter i voksenalderen⁷⁴. HHV-6B-infektioner opstår normalt i barndommen, typisk før treårsalderen, og resulterer generelt i milde symptomer såsom feber, uro, diarré, udslæt og roseola^{72,75,76}. HHV-6A er dårligt epidemiologisk karakteriseret, men det menes generelt, at det forårsager infektioner senere i livet, og rapporter forbinder det med både asymptomatiske og symptomatiske infektioner og med varierende seroprævalens på verdensplan⁷⁴.

Ligesom alle herpesvira etablerer HHV-6 en livslang latent infektion hos deres værter. I modsætning til andre humane herpesvira kan HHV-6 integreres i kromosomer og overføres via Mendelsk arv, hvilket resulterer i virus-DNA i alle kerneholdige celler i kroppen. Cirka 1 % af befolkningen bærer kromosomalt integreret HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 kan genaktiveres, oftest hos immunsupprimerede personer, og er forbundet med sygdomme i centralnervesystemet (f.eks. encefalitis), hepatitis, pneumonitis og organafstødning^{78,79}. Påvisning af HHV-6 i CSF kan dog være en diagnostisk udfordring, da påvisning af latens, subklinisk reaktivering eller kromosomt integreret HHV-6 ofte er blevet observeret⁸⁰. Ikke desto mindre kan laboratorieidentifikation af HHV-6 hos immunkompromitterede personer, patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation, eller immunkompetente børn med atypiske præsentationer eller komplikationer hjælpe med at stille en endelig diagnose, forudsat at diagnostiske resultater fortolkes i patientens kliniske kontekst^{81, 82}.

Enterovirus

Enterovirus er en slægt af positiv-sense, enkeltstrengede RNA-vira, der er forbundet med flere menneskelige sygdomme⁸³. Enterovirus kan overføres via nasofaryngeal sekretion⁸⁴ og kan forårsage en bred vifte af sygdomme hos mennesker, herunder luftvejssygdomme, mave-tarmsygdomme og sygdomme i centralnervesystemet^{84,85}. Symptomerne er normalt milde og kan omfatte feber, løbende næse, hoste, nysen og muskelsmerter⁸⁴. Personer med nedsat immunforsvar og børn med astma har dog risiko for alvorlige symptomer fra enterovirusinfektioner^{84,85}. Enteroviruser anslås at forårsage 1-4 % af tilfældene af viral encefalitis⁸⁶, og de er den vigtigste årsag til viral meningitis hos spædbørn, hvor undersøgelser viser, at enterovirus kan tegne sig for op til 90 % af alle tilfælde, hvor et ætiologisk agens identificeres⁸⁷. Enterovirus D68 og Enterovirus A71 (undertiden omtalt som ikke-polio-enterovirus) er blevet impliceret i alvorlige sekundære neurologiske følgevirkninger af infektion, herunder aseptisk meningitis, encefalitis, akut slap lammelse og akut slap myelitis⁸⁸. I 2014 førte et landsdækkende udbrud af Enterovirus D68 i USA, primært hos børn, til >1.300 laboratoriebekræftede tilfælde af alvorlig infektion⁸⁴. Under dette udbrud blev omkring 100 patienter diagnosticeret med akut slap myelitis⁸⁶, og mange af disse patienter kom sig ikke helt⁸⁹.

Humant parechovirus

Humant parechovirus (HPeV) er et lille, ikke-indkapslet RNA-virus af Picornaviridae-familien. Nitten genotyper er blevet identificeret^{90,91}, hvor serologiske undersøgelser viser, at >90 % af børn er blevet inficeret med mindst én HPeV-type inden toårsalderen⁹². HPeV genotype 1 er den mest udbredte type og forårsager generelt mild mave-tarmsygdom og luftvejssygdom⁹³, mens genotype 3 typisk er forbundet med mere alvorlige tilstande, såsom sepsislignende sygdom og meningitis, især hos børn under tre måneder^{91,93}. HPeV er en af de vigtigste identificerede ætiologiske agenser for viral meningitis hos spædbørn, og selvom den generelt har gode overlevelseshastigheder, er den angiveligt forbundet med potentiel neurologisk udviklingsmæssig svækkelse, der berettiger til opfølgende vurdering⁹⁴. Smitten finder sted ved fækal-oral overførsel fra både asymptomatiske og symptomatiske smittede personer⁹¹. HPeV-infektioner er sjældne hos ældre børn og voksne⁹³.

Varicella zoster-virus

Varicella zoster-virus (VZV), også kendt som humant herpesvirus type 3, er en lineær, dobbeltstregen, indkapslet DNA-virus, der tilhører alfa-underfamilien af Herpesviridae^{95,96}. Primær infektion forårsager varicella (skoldkopper), hvorunder VZV etablerer latent infektion i ganglioniske neuroner^{96,97}. Hos raske børn er skoldkopper generelt mild, selvbegrænsende og ukompliceret, karakteriseret ved feber, utilpashed og kløende udslæt, der udvikler sig fra makulære til vesikulære læsioner⁹⁷. Spædbørn, unge, voksne, immunkompromitterede personer og gravide har risiko for at udvikle mere alvorlig sygdom og har en højere forekomst af komplikationer, herunder lungebetændelse, hjernebetændelse og progressive disseminerede skoldkopper^{96,98}. Reaktivering og replikering af VZV som følge af stigende alder eller immunsuppression forårsager herpes zoster (HZ, helvedesild) i væv, der er innervet af de involverede neuroner. HZ er karakteriseret ved smerter og ensidigt udslæt⁹⁵⁻⁹⁷, med postherpetisk neuralgi som den mest almindelige komplikation. Andre komplikationer omfatter oftalmologisk involvering, bakteriel superinfektion af læsioner, kranie/perifer

nerveparese og visceral involvering, såsom meningoencefalitis, pneumonitis, hepatitis og akut retinal nekrose⁹⁵⁻⁹⁷.

VZV kan forårsage en bred vifte af forskellige CNS-manifestationer, herunder encefalitis, meningitis, cerebellitis, myelitis og Ramsay Hunt-syndrom⁹⁸. VZV anslås at forårsage 4-14 % af viral encefalitis og er den næsthypigste årsag til viral meningitis efter enterovirus i udviklede lande⁹⁹. VZV er meget smitsom og overføres via dråber, aerosoler eller direkte kontakt.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans og *Cryptococcus gattii* er svampe i miljøet, og de to ætiologiske agenser for kryptokokkose¹⁰⁰. Infektionen skyldes indånding af udtørrede luftbårne gærceller eller muligvis seksuelt producerede basidiosporer¹⁰¹⁻¹⁰³. *C. neoformans* har global udbredelse og findes typisk i jord, på rådende træ, i træhuler eller i fugleekskrementer^{101,102}. Hos immunkompetente personer er infektionerne minimalt symptomatiske og forsvinder hurtigt^{101,104}. Hos immunkompromitterede personer kan *C. neoformans* spredes fra lungerne, krydse blod-hjerne-barrieren og resultere i kryptokokmeningoencefalitis¹⁰¹. Symptomer på kryptokokmeningitis omfatter hovedpine, feber, nakkesmerter, kvalme, opkast, fotofobi og forvirring eller ændringer i adfærden¹⁰³. *C. neoformans* er den mest almindelige opportunistiske svampepatogen i centralnervesystemet, der observeres hos HIV-positive patienter, og kryptokokkose-meningitis betragtes som en indikator for sygdom i forbindelse med AIDS¹⁰⁴. Hos patienter, der lever med HIV, forekommer der anslået 220.000 tilfælde af kryptokokmeningitis årligt, hvilket resulterer i 181.000 dødsfald, primært i Afrika syd for Sahara¹⁰⁵.

C. gattii lever i jord og på visse træer, primært i tropiske og subtropiske områder over hele verden, men er også fundet på fastlandet i British Columbia, Vancouver Island, Pacific Northwest i USA (Oregon og Washington) samt Californien¹⁰³. I studier fra Australien, Papua New Guinea, British Columbia, Canada og Pacific Northwest i USA varierer dødeligheden blandt patienter med *C. gattii* infektioner mellem 13 % og 33 %¹⁰⁶. *C.gattii*-infektioner kan påvirke både immunkompromitterede og immunkompetente værter, med varierende forbundne risikofaktorer identificeret i forskellige regioner af verden¹⁰⁷.

Oversigt og forklaring

Beskrivelse af QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er en plastanordning til engangsbrug, der muliggør udførelse af fuldautomatiserede molekyllæranalyser til påvisning og identifikation af nukleinsyrer fra forskellige stoffer, direkte fra cerebrospinalvæskeprøver (CSV). Hovedelementerne i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge omfatter kompatibilitet med en flydende prøvetype, hermetisk indeslutning af alle forudindsatte reagenser, der er nødvendige til testning, og automatisk funktion uden brugerinteraktion. Al klargøring af prøve og alle analysetestningstrin udføres inden i kassetten.

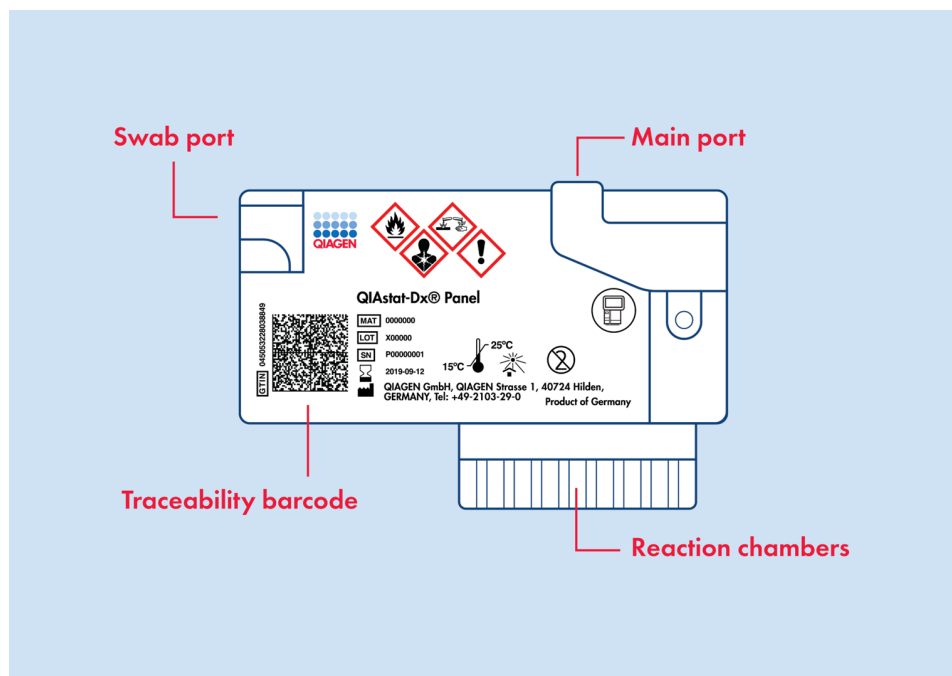
Alle reagenser, der kræves til en fuldstændig udførelse af en testkørsel, er indsat og udgør en selvstændig enhed i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Det er ikke nødvendigt, at brugeren kommer i kontakt med og/eller håndterer nogen reagenser. Under testen håndteres reagenserne i kassetten i analysemodulet til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ved hjælp af trykluftdrevet mikrofluidik og kommer ikke i direkte kontakt med aktuatorerne. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0 indeholder luftfiltre til både indgående og udgående luft til yderligere beskyttelse af miljøet. Efter testningen forbliver kassetten hele tiden hermetisk lukket, hvilket gør det meget nemmere at bortskaffe den på sikker vis.

I kassetten udføres automatisk mange trin i rækkefølge ved hjælp af lufttryk til at overføre prøver og væsker via overførselskammeret til deres tilsigtede destinationer.

Når QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med prøven er indsat i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, udføres følgende analysetrin automatisk:

- Resuspension af intern kontrol
- Cellelyse foretaget på mekanisk og kemisk måde
- Membranbaseret nukleinsyreoprensning
- Blanding af oprenset nukleinsyre med lyofiliserede master-blandingsreagenser
- Overførsel af definerede alikvoter af eluat/master-blanding til forskellige reaktionskamre
- Udførelse af multiplex real-time RT-PCR-testning inden for hvert reaktionskammer.

Bemærk: En forøget fluorescens, der angiver påvisning af målanalytten, registreres direkte inden for hvert reaktionskammer.



Figur 1. Layout af QIAstat-Dx Panel Cartridge og dens funktioner.

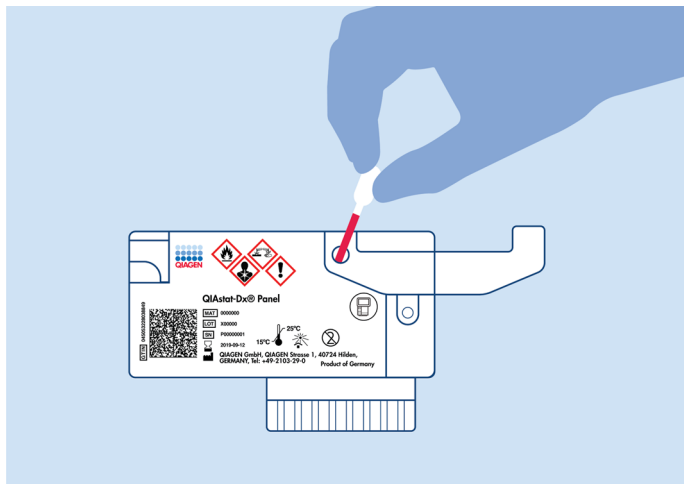
Bemærk: Porten til podepinden anvendes ikke til QIAstat-Dx ME Panel-analysen.

Funktionsprincip

Beskrivelse af processen

Diagnostiske tests med QIAstat-Dx ME Panel udføres i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Al klargøring af prøve og alle analysetrin udføres automatisk af QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Prøver indsamles og indsættes manuelt i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

En overførselspipette anvendes til at overføre prøven til hovedporten (Figur 2).



Figur 2. Dispensering af prøve til hovedporten.

Indsamling af prøve og påsætning af kassette

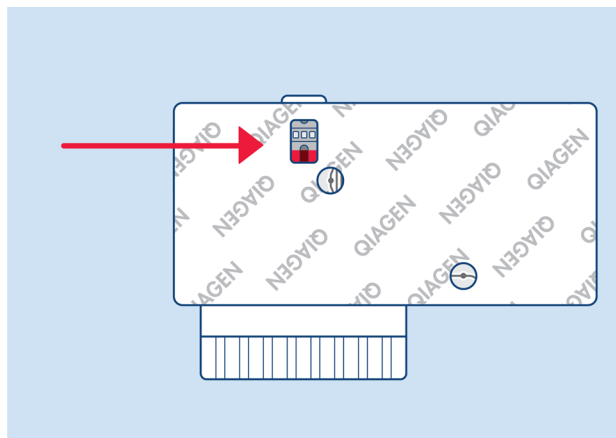
Indsamlingen af prøver og deres efterfølgende indsætning i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skal udføres af personale, der er oplært i sikker håndtering af biologiske prøver.

Følgende trin er involveret og skal udføres af brugeren:

1. Der skal indsamles en cerebrospinalvæskeprøve (CSV).
2. Skriv prøveoplysningerne manuelt, eller sæt en prøveetiket på toppen af en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Indsæt CSV-prøven manuelt i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200 µl prøve overføres til hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med en af de medfølgende overførselspipetter. Brug alternative sterile og graduerede pipetter i tilfælde af, at alle seks pipetter, der følger med sættet, er blevet brugt.

Bemærk: Ved indsætning af en CSV-prøve foretager brugeren en visuel kontrol af prøvekontrolvinduet (se billedet herunder) for at bekræfte, at den flydende prøve er blevet indsat (Figur 3).



Figur 3. Prøvekontrolvindue (rød pil).

4. Scan prøvestregkoden og QIAstat-Dx ME Panel Cartridge QR-koden i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Vigtigt: Scan ikke stregkoden fra patronens emballage.

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

Klargøring af prøver, nukleinsyreamplifikation og påvisning

Ekstraktion, amplifikation og påvisning af nukleinsyrer i prøven udføres automatisk af QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Prøven homogeniseres, og cellerne lyseres i lysiskammeret på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som indeholder en rotor, der kører ved høj hastighed.
2. Nukleinsyrer renses fra den lyserede prøve via binding til en silicamembran i oprensningskammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved forekomst af kaotropiske salte og alkohol.
3. De rensede nukleinsyrer elueres fra membranen i oprensningskammeret og blandes med den lyofiliserede PCR-kemi i tørkemikammeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Prøveblandingen og PCR-reagenserne dispenseres i PCR-kamrene på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, som indeholder lyofiliserede, analysespecifikke primere og prober.
5. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 opretter optimale temperaturprofiler til at udføre effektiv multiplex real-time RT-PCR og udfører realtidsfluorescensmålinger for at generere amplifikationskurver.
6. QIAstat-Dx Analyzer 1.0- eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0-softwaren fortolker de resulterende data og proceskontroller og leverer en testrapport.

Leverede materialer

Kittets indhold

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
Katalognr.	691612
Antal tests	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Overførselspipetter†)	6
* 6 individuelt pakkede kassetter indeholdende alle reagenser, der er nødvendige til klargøring af prøver og multiplex realtids RT PCR, plus intern kontrol.	
† 6 individuelt pakkede overførselspipetter til dispensering af væskeprøve i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.	

Kittets komponenter

Hovedkomponenterne i sættet er forklaret nedenfor:

Tabel 2. Aktive indholdsstoffer

Reagens	Aktivt indholdsstof	Koncentration (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Intern kontrol	40.000-60.000 CFU/kassette
	Proteinase K	≥0,1- <1 %
	Revers transkriptase	20-100 U/kassette
	dNTPs	1-5 mM
	DNA-polymerase	10-100 U/kassette
	Målspecifikke primere	100-1000 µM
	Målspecifik fluoroformærket detektionsprobe	100-1000 µM

Påkrævede materialer, der ikke medfølger

Platform og software

Vigtigt: Sørg for, at instrumenterne er blevet kontrolleret og kalibreret i henhold til producentens anbefalinger før brug.

QIAstat-Dx ME Panel er designet til brug med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Sørg for, at følgende er tilgængeligt før påbegyndelse på en test:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (mindst et driftsmodul og et analysemodul) med softwareversion 1.4 eller 1.5* ELLER QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (mindst et driftsmodul PRO og et analysemodul) med softwareversion 1.6 eller nyere
- *Brugervejledning* til *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (til brug med softwareversion 1.4 eller 1.5) ELLER *Brugervejledning* til *QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (til brug med softwareversion 1.6 eller nyere)
- Den seneste analysedefinitionsfil til QIAstat-Dx ME Panel-softwaren installeret i driftsmodulet eller driftsmodul PRO.

Bemærk: Applikationssoftware version 1.6 eller nyere kan ikke installeres på QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* DiagCORE® Analyzer-instrumenter, der kører QIAstat-Dx-softwareversion 1.4 eller 1.5, kan anvendes som et alternativ til QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenter.

Advarsler og forholdsregler

Bemærk: Alvorlige hændelser med relation til brugen af udstyret skal muligvis rapporteres til producenten og den ansvarlige myndighed i det land, hvor brugeren og/eller patienten befinder sig.

- QIAstat-Dx ME Panel er kun beregnet til *in vitro*-diagnostisk brug.
- QIAstat-Dx ME Panel er beregnet til at blive anvendt af laboratoriepersonale, som er uddannet i brug af QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Sikkerhedsoplysninger

- Der skal altid anvendes laboratoriekittel, engangshandsker og beskyttelsesbriller, når der arbejdes med kemiske stoffer. Se de relevante sikkerhedsdatablade (Safety Data Sheets, SDS'er) for yderligere oplysninger. Disse er tilgængelige online i et praktisk og kompakt PDF-format på adressen www.qiagen.com/safety, hvor det er muligt at finde, få vist og udskrive SDS'et for hvert QIAGEN-kit og tilhørende komponenter.
- Overhold standardlaboratieprocedurer for at holde arbejdsområdet rent og kontamineringsfrit. Retningslinjer er beskrevet i publikationer som f.eks. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories fra European Center for Disease Control and Prevention (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Prøver og præparater er potentielt smitsomme. Følg din institutions sikkerhedsprocedurer for håndtering af biologiske prøver. Kassér prøve- og analyseaffald i henhold til dine lokale sikkerhedsprocedurer.

- Bær altid passende personligt beskyttelsesudstyr, og følg din institutions sikkerhedsprocedurer for håndtering af biologiske prøver. Håndter alle prøver, kassetter og overførselspipetter, som om de kan overføre smitstoffer.
- Håndter alle prøver, kassetter og overførselspipetter, som om de kan overføre smitstoffer. Overhold altid sikkerhedsforanstaltninger, som beskrevet i de relevante retningslinjer, som f.eks. Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) (institut for kliniske standarder og laboratoriestandarder), Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections (beskyttelse af laboratoriearbejdere mod arbejdsrelaterede infektioner), Approved Guidelines (M29) (godkendte retningslinjer M29) eller andre passende dokumenter, der er leveret af lokale myndigheder.
- QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er en lukket engangsanordning, der indeholder alle reagenser, der skal bruges til klargøring af prøve og multiplexreal-time RT-PCR i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Anvend ikke en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med overskredet udløbsdato, der forekommer beskadiget eller lækker væske.
- Bortskaf brugte eller beskadigede kassetter og overførselspipetter ifølge alle gældende sundheds- og sikkerhedsregler og love.

Oplysninger til brug i nødstilfælde

CHEMTREC

Uden for USA og Canada: +1 703-527-3887

Forholdsregler

Følgende farer og forholdsregler gælder for komponenterne i QIAstat-Dx ME Panel.



Indeholder: ethanol; guanidinhydrochlorid; guanidinthiocyanat; isopropanol; proteinase K; t-Octylphenoxypolyethoxyethanol. Fare! Yderst brandfarlig væske og damp. Skadelig ved indtagelse eller ved indånding. Kan være farlig ved hudkontakt. Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding. Kan forårsage sløvhed eller svimmelhed. Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre. Virker ætsende på luftvejene. Holdes væk fra varme/gnister/åben ild/varme overflader. Rygning forbudt. Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse. Anvend åndedrætsværn. VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ved eksponering eller mistanke om eksponering: Ring omgående til en GIFTINFORMATION eller en læge. Skyl munden. Fremkald IKKE opkastning. Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vedkommende hviler i en stilling, som letter vejtrækningen. Vask kontamineret tøj før genbrug. Opbevares på et godt ventileret sted. Hold beholderen tæt lukket. Indholdet/holderen bortskaffes på godkendt behandlingsanlæg i overensstemmelse med lokale, regionale, nationale og internationale regler.

Sikkerhedsforanstaltninger ved laboratoriearbejde

For at beskytte prøven og arbejdsområdet mod kontamination skal standardmæssige sikkerheds- og rengøringsprocedurer for laboratoriearbejde følges, herunder følgende procedurer:

- Prøverne skal behandles i et stinkskab eller lignende ren overflade, der beskytter brugeren. Hvis der ikke bruges et stinkskab, skal der bruges en såkaldt "dead air box" (f.eks. AirClean PCR-arbejdsstation), en stænkskærm (f.eks. Bel-Art Scienceware Splash Shields) eller ansigtsværn ved klargøring af prøver.
- Stinkskabe, der bruges til testning af patogener (f.eks. dyrkning), må ikke bruges til klargøring af prøver eller indsætning af kassetter.
- Inden prøverne behandles, skal arbejdsområdet rengøres grundigt med et velegnet desinfektionsmiddel, f.eks. friskt 10 % blegemiddel eller lignende. Aftør desinficerede overflader med en klud med vand for at undgå ophobning af rester og potentiel beskadigelse af prøven eller påvirkning fra desinfektionsmidlerne.
- Prøver og kassetter skal behandles én ad gangen.
- Brug rene handsker til at fjerne materialerne fra emballagen, og forsegl emballagen igen, når den ikke er i brug.
- Skift handsker, og rengør arbejdsområdet efter hver prøve.
- Bortskaf brugte kassetter i en passende beholder til biologisk farligt materiale straks efter kørslen.
- Undgå overdreven behandling af kassetter efter testkørsler.
- Undgå at beskadige kassetten (se "Sikkerhedsoplysninger" på side 25 for information om håndtering af beskadigede kassetter).
- Brug rene handsker til at fjerne materialerne fra emballagen, og forsegl emballagen igen, når den ikke er i brug.

På grund af den følsomme karakter af patogenpåvisningen af QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel og for at forhindre kontaminering af prøven er det meget vigtigt at følge standardlaboratoriepraksisser for mikrobiologi. Klinisk laboratoriepersonale kan være kilden til patogener (f.eks. *S. pneumoniae*, *H. influenza*, HSV-1 osv.), som kan påvises af QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Kontaminering af prøven kan ske, mens prøven bliver indsamlet, transporteret eller testet. Det anbefales at overholde bedste praksis for prøvehåndtering og testprocedurer for at minimere risikoen for kontaminering, der kan føre til falsk positive resultater. Yderligere forholdsregler kan omfatte ekstra personlige værnemidler, såsom ansigtsmaske, især når du oplever tegn eller symptomer på en luftvejsinfektion eller et aktivt herpessår/feberblærer.

Forholdsregler i forbindelse med folkesundhedsrapportering

Statslige og lokale offentlige sundhedsmyndigheder har offentliggjort retningslinjer for anmeldelse af rapporterbare sygdomme i deres jurisdiktioner (f.eks. i henhold til Den Europæiske Unions Tidende 6.7.2018 L 170/1 omfatter listen listeriose samt invasiv sygdom forårsaget af *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*) at fastlægge de nødvendige foranstaltninger til verifikation af resultater med henblik på at identificere og spore udbrud og til epidemiologiske undersøgelser. De enkelte laboratorier er selv ansvarlige for at følge nationale eller lokale bestemmelser vedrørende indsendelse af klinisk materiale eller kliniske isolater fra positive prøver til de relevante sundhedsmyndigheders laboratorier.

Bortskaffelse

Bortskaf som biologisk farligt affald i henhold til gældende lokale og nationale regler. Dette gælder også ubrugte produkter. I tilfælde af en beskadiget kassette henvises til "Sikkerhedsoplysninger" på side 25.

Følg anbefalingerne i sikkerhedsdatabladet (SDS).

Opbevaring og håndtering af reagenser

Opbevar QIAstat-Dx ME Panel Cartridges på et tørt og rent opbevaringssted ved rumtemperatur (15- 25 °C). Tag ikke QIAstat-Dx ME Panel Cartridges eller overførselspipetterne ud af deres individuelle emballage før den faktiske anvendelse. Når kassetten tages op af posen, skal den beskyttes mod sollys. Under disse forhold kan QIAstat-Dx ME Panel Cartridges opbevares indtil udløbsdatoen, der er trykt på den individuelle emballage. Udløbsdatoen er også indeholdt i strekkoden på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge og læses af ME Panel, når kassetten er indsat i instrumentet til kørsel af en test.

Vær opmærksom på de udløbsdatoer og opbevaringsbetingelser, der er trykt på æsken og på etiketterne til samtlige komponenter. Brug aldrig for gamle eller ukorrekt opbevarede komponenter.

I tilfælde af beskadigelse af kassetten henvises til "Sikkerhedsoplysninger" på side 25.

Stabilitet under brug

Når kasettepakningen åbnes, skal der føres prøve ind i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inden for 30 minutter. Prøvefyldte kassetter skal sættes i QIAstat-Dx Analyzer inden for 90 minutter.

Undlad at bruge dem, hvis de ikke har været opbevaret i henhold til disse specifikationer, hvis emballagen er beskadiget, eller hvis der er andre synlige tegn på nedbrydning eller fejl.

Prøveopbevaring og -håndtering

QIAstat-Dx ME Panel er til brug med CSF. Alle prøver skal håndteres som potentielt farlige.

CSV-prøven skal indsamles via lumbalpunktur og må ikke centrifugeres eller fortyndes. CSV-prøver skal indsamles og håndteres i henhold til den anbefalede fremgangsmåde. Brug friskopsamlede CSF prøver. Hvis øjeblikkelig testning ikke er mulig, er de anbefalede opbevaringsforhold for CSF anført nedenfor:

- Stuetemperatur (15-25 °C) i op til 24 timer
- Kølet (2-8°C) i op til 7 dage

Prøveudtagning

CSV-prøven skal indsamles via lumbalpunktur og må ikke centrifugeres.

Protokol

Kvalitetskontrol

I overensstemmelse med QIAGENs ISO-certificerede kvalitetsstyringssystem testes hvert lot af QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel efter fastlagte specifikationer for at sikre en ensartet produktkvalitet.

Oplysninger om ekstern kontrol

Alle eksternt krævede kvalitetskontroller og tests skal udføres i henhold til lokale, regionale og nationale bestemmelser eller akkrediteringsstyrelser og skal følge de standardmæssige kvalitetskontrolprocedurer for brugerens laboratorie.

Tomme kontroller kan ikke anvendes på enheden, da det er en engangskassette til en enkelt test. Virksomheden anbefaler regelmæssig testning af negative og positive eksterne kontroller, men der følger ikke kontroller med QIAstat-Dx ME Panel.

Procedure: Cerebrospinalvæskeprøver

Vigtige anvisninger før start

- Sørg for, at alle påkrævede materialer, der ikke medfølger, er tilgængelige.
- Vælg QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (kat.-nr. 691612). QIAstat-Dx ME Panel-kassette-identifikation understøttes af en gråfarvet bjælke på etiketten og et ikon, der angiver en hjerne (se "Symboler" på side 133).

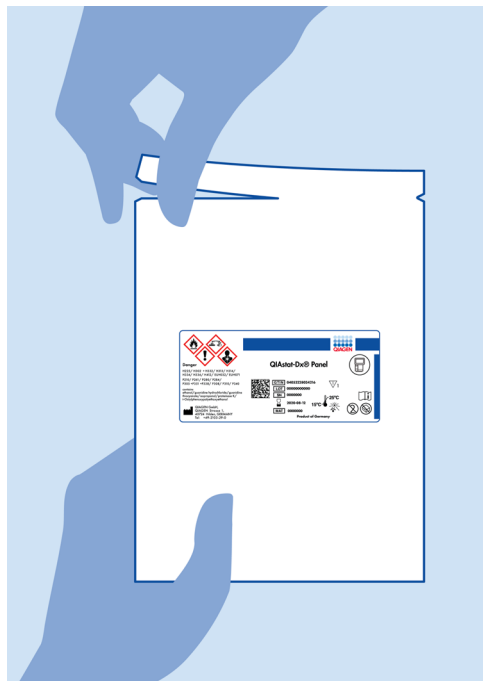
Håndtering af reagenser

- Overførselspipetter, der følger med sættet, er til engangsbrug. Hvis du mister overførselspipetter, eller de kontamineres på grund af brugerfejl, skal du bruge enhver anden kommercielt tilgængelig pipette med et minimumsvolumen på 200 µl.

Indsætning af en prøve i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

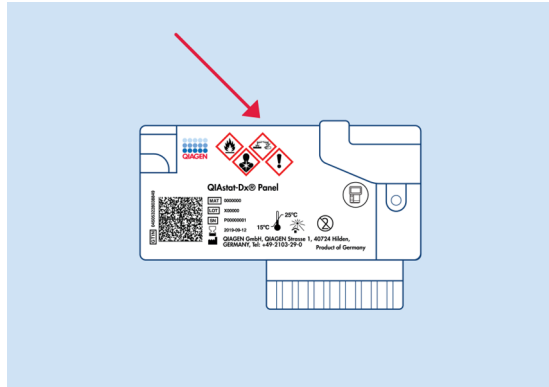
1. Rengør arbejdsområdet grundigt med friskt 10 % blegemiddel (eller et passende desinfektionsmiddel), og aftør derefter med en klud med vand.
2. Åbn pakningen med en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved hjælp af indhakkene til afrivning på siderne af pakningen (Figur 4).

Vigtigt: Når pakningen åbnes, skal der føres prøve ind i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge inden for 30 minutter. Kassetter med isat prøve skal sættes i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 inden for 90 minutter.



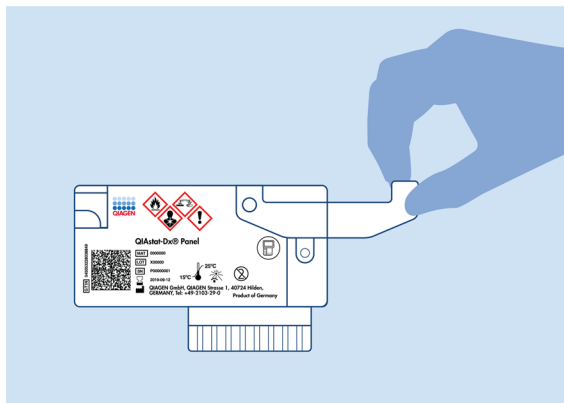
Figur 4. Åbning af QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Tag QIAstat-Dx ME Panel Cartridge op af pakken og anbring den, så strekkoden vender mod dig.
4. Skriv prøveoplysningerne manuelt, eller sæt en prøveinformationsmærkat øverst på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Sørg for, at mærkaten sidder korrekt og ikke blokerer for lågets åbning (Figur 5).



Figur 5. Placering af prøveoplysninger øverst på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

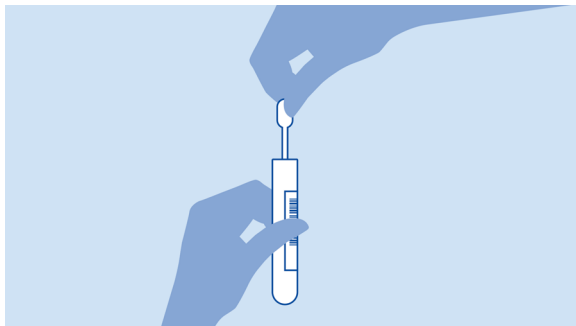
5. Åbn prøvelåget til hovedporten på forsiden af QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figur 6).



Figur 6. Åbning af prøvelåget til hovedporten.

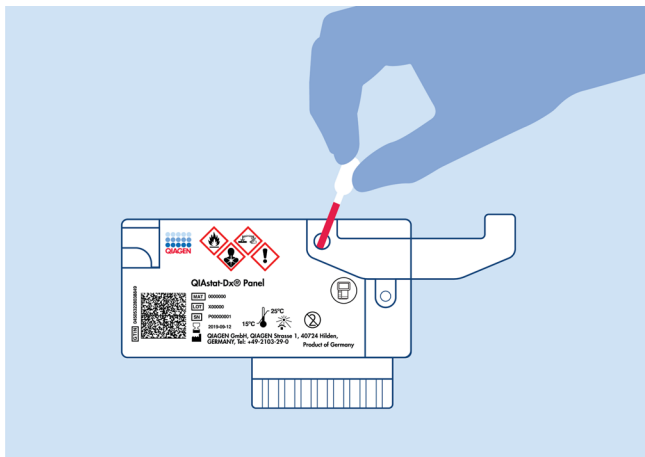
6. Åbn røret med den prøve, der skal testes. Brug den medfølgende overførselspipette til at trække væske op til den anden påfyldningsstreg på pipetten (dvs. 200 µl) (Figur 7).

Vigtigt: Træk ikke luft ind i pipetten. Hvis der suges luft ind i pipetten, skal prøvevæsken i pipetten forsigtigt presses tilbage ind i prøverøret og suges op igen.



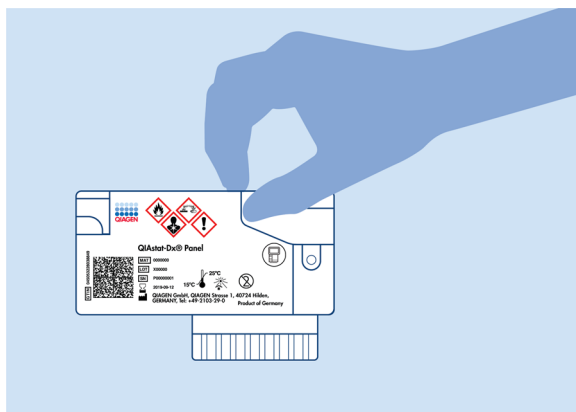
Figur 7. Opsugning af prøve i den medfølgende overførselspipette.

7. Overfør forsigtigt 200 µl prøve ind i hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ved hjælp af den medfølgende overførselspipette til engangsbrug (Figur 8).



Figur 8. Overførsel af prøve ind i hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

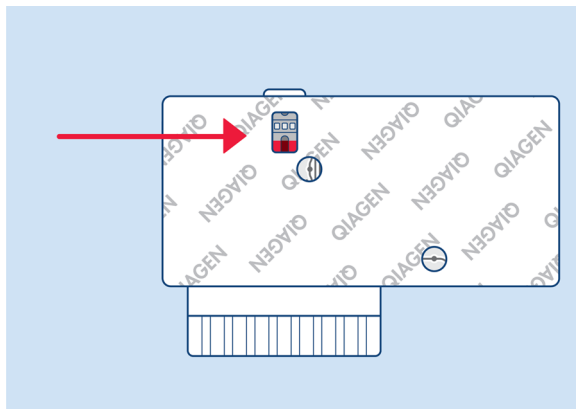
8. Luk låget til hovedporten forsvarligt, indtil det klikker (Figur 9).



Figur 9. Lukning af låget til hovedporten.

9. Observer, at prøven er indsat via prøvekontrolvinduet i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figur 10).

Vigtigt: Når prøven er placeret i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, skal kassetten indsættes i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 inden for 90 minutter.



Figur 10. Prøvekontrolvindue (rød pil).

Start af QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Tænd QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 på **tænd-/slukknappen** foran på instrumentet.

Bemærk: Afbryderen på bagsiden af analysemodulet skal være indstillet til positionen "I". Statusindikatorerne på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bliver blå.

2. Vent, til hovedskærbilledet vises, og statusindikatorerne på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bliver grønne og holder op med at blinke.
3. Indtast brugernavnet og adgangskoden for at logge ind.

Bemærk: Loginskærbilledet vises, hvis **User Access Control** (Brugeradgangskontrol) er aktiveret. Hvis **User Access Control** (Brugeradgangskontrol) er deaktiveret, kræves der ikke brugernavn/adgangskode, og hovedskærbilledet vises.

4. Følg instruktionerne i installation før kørslen af testen, hvis analysedefinitionsfilsoftwaren ikke er blevet installeret i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0

("Appendiks A: Installation af analysedefinitionsfil" på side 137 for yderligere oplysninger).

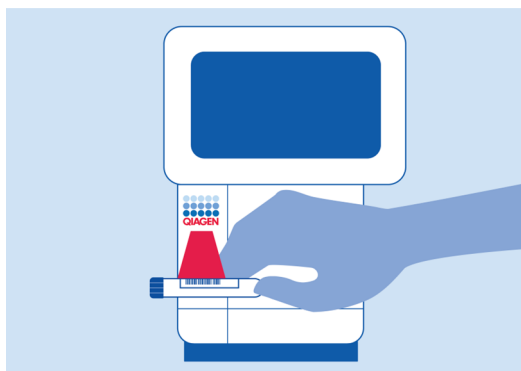
Kørsel af en test

1. Tryk på knappen **Run Test** (Kør test) øverst i højre hjørne af berøringsskærmen på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Scan prøve-ID- stregkoden på CSF- røret med prøven, eller scan prøveinformationsstregkoden øverst på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, når du bliver bedt om det (se trin 3), ved hjælp af den indbyggede stregkodelæser foran på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Figur 11).

Bemærk: Det er også muligt at indtaste prøve-ID'et med berøringsskærmens virtuelle tastatur ved at vælge feltet **Sample ID** (Prøve-ID).

Bemærk: Afhængigt af den valgte systemkonfiguration kan indtastning af patient-ID'et også afkræves på dette tidspunkt.

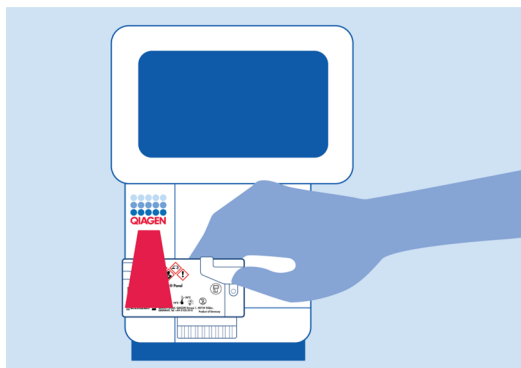
Bemærk: Instruktioner fra QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vises på instruktionslinjen i bunden af berøringsskærmen.



Figur 11. Scanning af stregkode med prøve-ID.

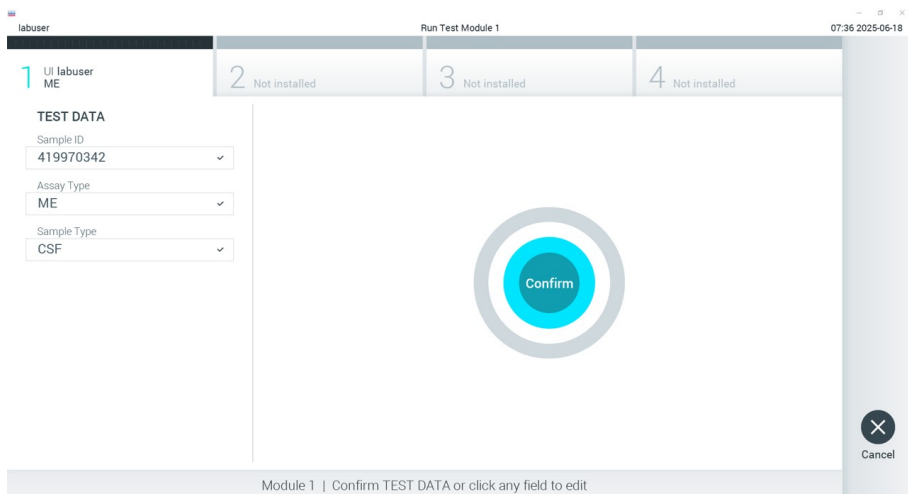
3. Scan strejkoden på den QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, der skal anvendes, når du bliver bedt om det (Figur 12). QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 genkender automatisk den analyse, der skal køres, på basis af kassettestrejkoden.

Bemærk: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 accepterer ikke QIAstat-Dx ME Panel Cartridges med overskredne udløbsdatoer, tidligere brugte kassetter eller kassetter til analyser, der ikke er installeret på enheden. I disse tilfælde vises en fejlmeddelelse, og QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vil blive afvist. Se *Brugervejledning til QIAstat-Dx Analyzer 1.0* eller *Brugervejledning til QIAstat-Dx Analyzer 2.0* for yderligere oplysninger om, hvordan der installeres analyser.



Figur 12. Scanning af strejkode på QIAstat-Dx QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. På skærbilledet Confirm (Bekræft) skal man gennemgå de indtastede data og foretage eventuelle nødvendige ændringer ved at vælge de relevante felter på berøringsskærmen og redigere oplysningerne.
5. Tryk på **Confirm** (Bekræft), hvis alle de viste data er korrekte. Vælg om nødvendigt det relevante felt for at redigere indholdet, eller tryk på **Cancel** (Annullér) for at annullere testen (Figur 13).

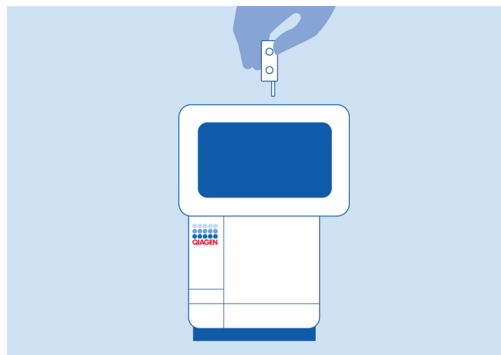


Figur 13. Bekræftelse af indtastning af data.

6. Kontrollér, at begge prøvelåg til porten til poddepinden og hovedporten på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er forsvarligt lukkede. Når kassetteindgangsporten øverst på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisk åbner sig, indsættes QIAstat-Dx ME Panel Cartridge med strekkoden vendt mod venstre og reaktionskamrene vendt nedad (Figur 14).

Bemærk: Tryk ikke QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ind i QIAstat-Dx Analyzer-instrumentet. Anbring den korrekt i kassetteindgangsporten, og QIAstat-Dx Analyzer-instrumentet vil automatisk flytte kassetten ind i analysemodulet.

Bemærk: Porten til poddepinden anvendes ikke til QIAstat-Dx ME Panel-analysen.



Figur 14. Indsætning af QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Når QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er registreret, lukker QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisk låget til kassetteindgangsporten og starter testkørslen. Der kræves ikke yderligere handling fra operatøren for at starte kørslen.

Bemærk: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 accepterer ikke andre QIAstat-Dx ME Panel Cartridges end dem, der er anvendt og scannet under testopsætningen. Hvis der indsættes en anden kassette end den, der er scannet, genereres der en fejl, og kassetten udstødes automatisk.

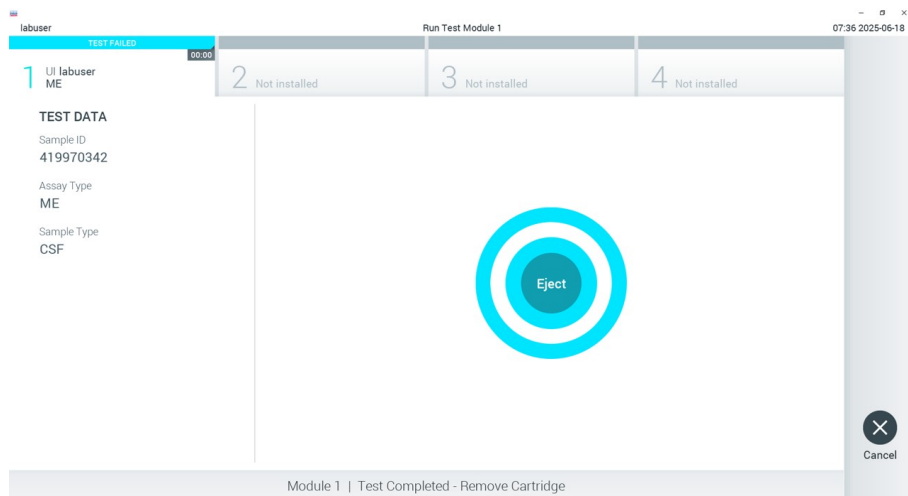
Bemærk: Indtil dette tidspunkt er det muligt at annullere testkørslen ved at trykke på knappen **Cancel** (Annullér) i nederste højre hjørne på berøringsskærmen.

Bemærk: Afhængigt af systemkonfigurationen skal operatøren muligvis indtaste sin brugeradgangskode igen for at starte testkørslen.

Bemærk: Låget til kassetteindgangsporten lukker automatisk efter 30 sekunder, hvis der ikke sættes en QIAstat-Dx ME Panel Cartridge i porten. Gentag proceduren fra trin 1, hvis dette sker.

8. Mens testen kører, vises den resterende kørselstid på berøringsskærmen.
9. Når testkørslen er færdig, vises skærbilledet Eject (Udstød) (Figur 15), og **modulstatuslinjen** viser testresultatet som en af følgende valgmuligheder:
- **TEST COMPLETED** (TEST FULDFØRT): Testen blev fuldført.
 - **TEST FAILED** (TEST FEJLET): Der opstod en fejl under testen.
 - **TEST CANCELED** (TEST ANNULERET): Brugeren annullerede testen.

Vigtigt: Kontakt QIAGEN Teknisk Service, hvis testen mislykkes.



Figur 15. Visning af skærbilledet Eject (Udstød).

10. Tryk på  **Eject** (Udstød) på berøringsskærmen for at fjerne QIAstat-Dx ME Panel Cartridge og bortskaffe den som biologisk farligt affald ifølge alle gældende sundheds- og sikkerhedsregler og love. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge skal fjernes, når kassetteindgangsporten åbner sig og udstøder kassetten. Hvis kassetten ikke fjernes efter 30 sekunder, flyttes den automatisk tilbage i QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, og låget til kassetteindgangsporten lukkes. Tryk på **Eject** (Udstød), hvis dette sker, for at åbne låget til kassetteindgangsporten igen og derefter fjerne kassetten.

Vigtigt: Brugte QIAstat-Dx ME Panel Cartridges skal bortskaffes. Det er ikke muligt at genbruge kassetter til test, der er blevet påbegyndt men derefter efterfølgende annulleret af operatøren eller til test, der blev registreret fejl i.

11. Når QIAstat-Dx ME Panel Cartridge er udstødt, vises skærbilledet Results Summary (Resultatoversigt). Tryk på **Run Test** (Kør test) for at begynde processen med at køre endnu en test.

Bemærk: Se yderligere oplysninger om brugen af QIAstat-Dx Analyzer 1.0 i *Brugervejledning til QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Se yderligere oplysninger om brugen af QIAstat-Dx Analyzer 2.0 i *Brugervejledning til QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Fortolkning af resultater

Fortolkning af intern kontrol

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge indeholder en intern fuldproceskontrol, som er titreret *Schizosaccharomyces pombe*, som er gær (en svamp), der er inkluderet i kassetten i tørret form og som rehydreres, når prøven indsættes. Dette interne kontrolmateriale verificerer alle trin i analyseprocessen, herunder prøvehomogenisering, lysning af virale og cellulære strukturer (ved hjælp af kemisk og mekanisk opløsning), nukleinsyreoprensning, revers transskription og real-time PCR.

Et positivt signal for den interne kontrol indikerer, at alle behandlingstrin, der er udført af QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, lykkedes.

Et negativt signal for den interne kontrol negerer ikke nogen positive resultater for påviste og identificerede mål, men det ugyldiggør alle negative resultater i analysen. Derfor skal testen gentages, hvis det interne kontrolsignal er negativt.

Interne kontrolresultater skal fortolkes i henhold til Tabel 3.

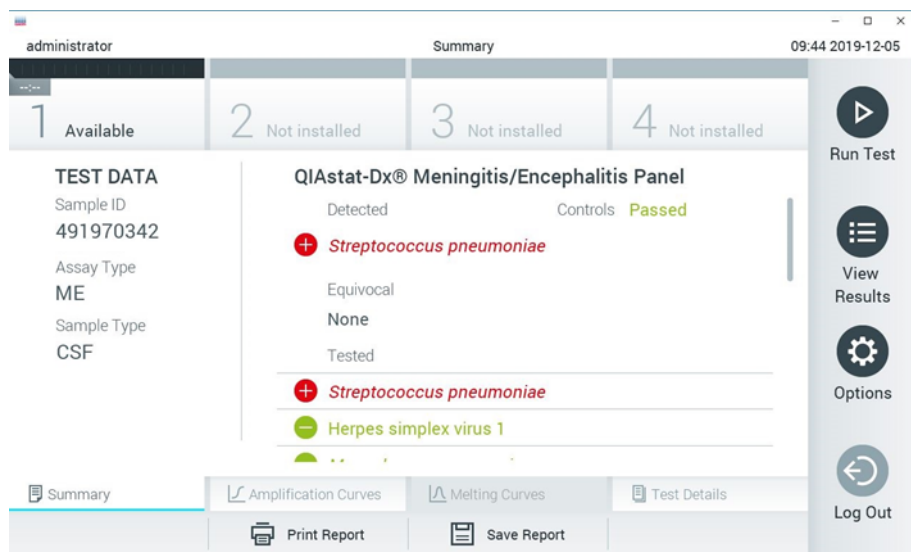
Tabel 3. Fortolkning af interne kontrolresultater

Kontrolresultat	Forklaring	Handling
Passed (Godkendt)	Den interne kontrol amplificeredes	Kørslen blev fuldført. Alle resultater er valide og kan rapporteres. Påviste patogener rapporteres som positive, og ikke påviste patogener rapporteres som negative.
Mislykket	Den interne kontrol fejlede	Positivt påvist(e) patogen(er) rapporteres, men alle negative resultater (testede men ikke påvist(e) patogen(er)) er ugyldige. Gentag testen med en ny QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Bemærk: Billederne af QIAstat-Dx Analyzer 1.0- eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0-skærmen i dette afsnit er udelukkende eksempler, og de repræsenterer ikke specifikke patogenresultater for QIAstat-Dx ME Panel.

Visning af resultater med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0

QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 fortolker og gemmer automatisk testresultater. Efter udstødelse af QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vises skærbilledet Results Summary (Resultatoversigt) automatisk (Figur 16).

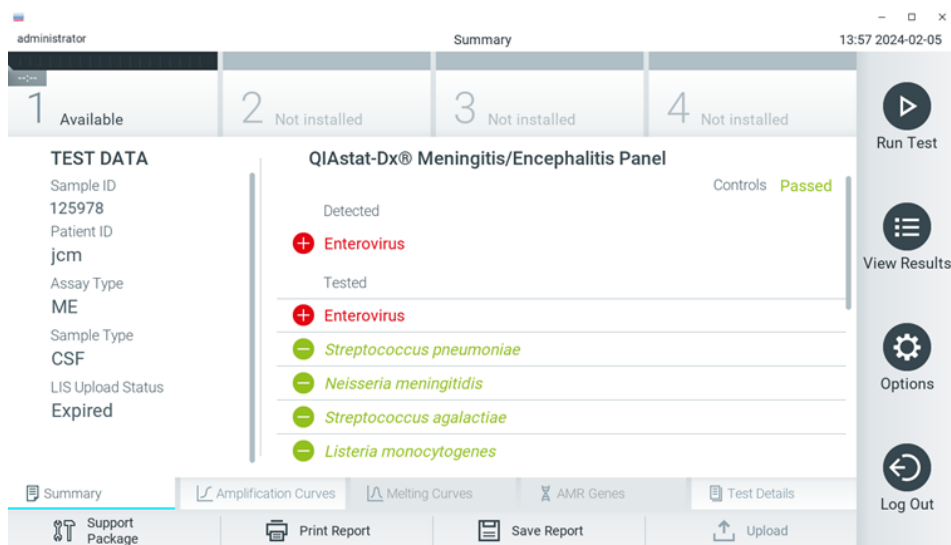


Figur 16. Eksempelskærbilledet Summary (Resultatoversigt), der viser Test Data (Testdata) i panelet til venstre og Test Summary (Testoversigt) i hovedpanelet på QIAstat Dx Analyzer 1.0.

Andre faner med flere oplysninger kan findes på denne skærm. Disse faner forklares i de følgende afsnit:

- **Amplification curves** (Amplifikationskurver) ("Visning af amplifikationskurver" på side 50)
- **Melting curves** (Smeltekurver) (denne fane er deaktiveret for QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Testoplysninger) ("Visning af testoplysninger" på side 53)

Figur 17 viser skærbilledet for QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Figur 17. Eksempelskærbilledet Summary (Resultatoversigt), der viser Test Data (Testdata) i panelet til venstre og Test Summary (Testoversigt) i hovedpanelet på QIAstat Dx Analyzer 2.0.

QIAstat Dx Analyzer 2.0 indeholder en ekstra fane:

- **AMR genes** (AMR-gener): Denne fane er deaktiveret for QIAstat-Dx ME Panel.

Bemærk: Fra nu af vil der blive brugt eksempelskærbilleder, når der henvises til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og/eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, hvor de funktioner, der forklares, er de samme.

Hoveddelen af skærbilledet indeholder følgende lister og anvender farvekodning og symboler til at angive resultaterne:

- Den første liste under overskriften **Detected** (Påvist) indeholder alle patogener, der er registreret og identificeret i prøven, efterfulgt af et -tegn, som er rødt.
- Den anden liste under overskriften **Equivocal** (Tvivlsom) er ikke anvendt. Tvivlsomme resultater kan ikke anvendes for QIAstat-Dx ME Panel, og listen **Equivocal** (Tvivlsom) er derfor altid tom.
- Den tredje liste under overskriften **Tested** (Testet) indeholder alle patogener, der er testet i prøven. De patogener, der er registreret og identificeret i prøven, er efterfulgt af et -tegn og er farvet røde. De patogener, der er testet men ikke registreret, er efterfulgt af et -tegn og er farvet grønne. Ugyldige patogener vises også på denne liste.

Bemærk: De patogener, der påvises og identificeres i prøven, vises på både listen **Detected** (Påvist) og **Tested** (Testet).

Hvis testen ikke lykkes, indikeres dette af meddelelsen **Failed** (Fejlet) efterfulgt af den specifikke fejlkode.

Følgende Test Data (Testdata) vises i venstre side af skærbilledet:

- Sample ID (Prøve-ID)
- Patient ID (Patient-ID) (hvis det findes)
- Assay Type (Analysetype)
- Sample Type (Prøvetype)

Der er flere data om analysen tilgængelig, afhængigt af operatørens adgangsrettigheder via fanerne i bunden af skærbilledet (f.eks. amplifikationsdiagrammer og testoplysninger).

En rapport med analysedataene kan eksporteres til en ekstern USB-lagerenhed. Indsæt USB-lagerenheden i en af USB-portene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, og tryk på **Save Report** (Gem rapport) i bunden af skærbilledet. Denne rapport kan eksporteres når som helst senere ved at vælge testen på listen **View Result** (Vis resultater).

Rapporten kan også sendes til printeren ved at trykke på **Print Report** (Udskriv rapport) på bundlinjen i skærbilledet.

Visning af amplifikationskurver

Tryk på fanen  **Amplification Curves** (Amplifikationskurver) (Figur 18) for at vise testamplifikationskurver for de påviste patogener.



Figur 18. Skærbilledet Amplification Curves (Amplifikationskurver) (fanen PATHOGENS (PATOGENER)).

Oplysninger om de testede patogener og kontroller vises til venstre, og amplifikationskurverne vises i midten.

Bemærk: Hvis User Access Control (Brugeradgangskontrol) er aktiveret på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0, er skærbilledet **Amplification Curves** (Amplifikationskurver) kun tilgængeligt for operatører med adgangsrettigheder.

Tryk på fanen **PATHOGENS** (PATOGENER) i venstre side for at vise de diagrammer, der svarer til de testede patogener. Tryk på det relevante pathogen name (patogennavn) for at vælge de patogener, der skal vises i amplifikationsdiagrammet. Det er muligt at vælge enkelte, mange eller ingen patogener. Hvert patogen på den valgte liste vil få tildelt en farve, der svarer til den amplifikationskurve, der er forbundet med patogenet. Fravalgte patogener vises med gråt.

De tilsvarende C_T og endepunktsfluorescensværdier (Endpoint Fluorescence, EP) vises under hvert patogennavn.

Tryk på fanen **CONTROLS** (KONTROLLER) i venstre side for at få vist kontrollerne i amplifikationsdiagrammet. Tryk på cirklen ud for kontrolnavnet for at vælge eller fravælge det (Figur 19).



Figur 19. Skærbilledet Amplification Curves (Amplifikationskurver) (fanen CONTROLS (KONTROLLER)).

Amplifikationsdiagrammet viser datakurven for de valgte patogener eller kontroller. Tryk på knappen Lin (Lineær) eller Log (Logaritmisk) i nederste venstre hjørne af diagrammet for at skifte mellem logaritmisk eller lineær skala for Y-aksen.

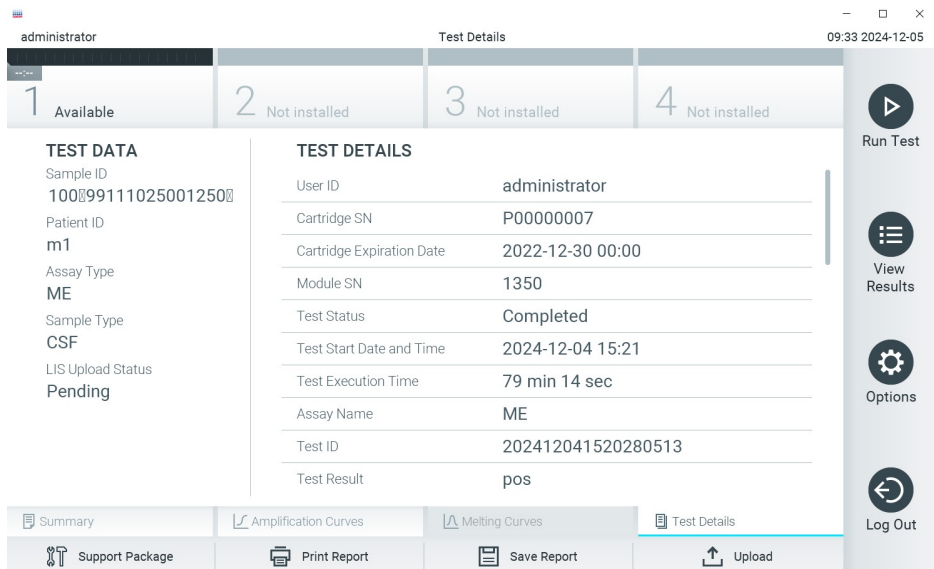
Skalaen for X-aksen og Y-aksen kan justeres med de **blå justeringscirkler** på hver akse. Tryk og hold på en blå justeringscirkel, og flyt den derefter til det ønskede sted på akse. Flyt en blå justeringscirkel til den oprindelige akse for at returnere til standardværdierne.

Visning af testoplysninger

Tryk på  **Test Details** (Testoplysninger) på fanemenulinjen i bunden af berøringsskærmen for at gennemgå resultaterne mere detaljeret. Rul ned for at se den komplette rapport.

Følgende Test Details (Testoplysninger) vises i midten af skærbilledet (Figur 20):

- User ID (Bruger-ID)
- Cartridge SN (serial number) (Kassetens serienummer)
- Cartridge Expiration Date (Kassetens udløbsdato)
- Module SN (Modulets serienummer)
- Test status (Teststatus) (Completed (Fuldført), Failed (Fejlet) eller Canceled by operator (Annulleret af operatør))
- Error Code (Fejlkode) (hvis den findes)
- Test Start Date and Time (Dato og klokkeslæt for teststart)
- Test Execution Time (Udførelsestid for test)
- Assay Name (Analysenavn)
- Test ID (Testnummer)
- Test Result (Testresultat)
 - **Positive** (Positivt) (hvis mindst et meningitis-/encefalitispatogen påvises/identificeres)
 - **Negative** (Negativt) (hvis intet meningitis-/encefalitispatogen påvises)
 - **Failed** (Fejlet) (der opstod en fejl, eller testen blev annulleret af brugeren)
- Liste over analytter, der er testet i analysen med C_T- og endepunktsfluorescens i tilfælde af et positivt signal
- Intern kontrol med C_T- og endepunktsfluorescens



Figur 20. Eksempelskærbillede, der viser Test Data (Testdata) i panelet til venstre og Test Details (Testoplysninger) i hovedpanelet.

Gennemgang af resultater fra tidligere test

Tryk på  **View Results** (Vis resultater) på hovedmenulinjen (Figur 21) for at få vist resultater fra tidligere test, der er gemt i resultatlageret.

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

Figur 21. Eksempelskærm-billede for View Results (Vis resultater).

Følgende oplysninger er tilgængelige for hver udført test (figur 21):

- Sample ID (Prøve-ID)
- Assay (Analyse) (navn på testanalysen, som er "ME" for Meningitis/Encephalitis Panel)
- Operator ID (Operatør-ID)
- Mod (Modul) (analysemodul med oplysninger om, hvornår testen blev udført)
- Date/Time (Dato/klokkeslæt) (dato og klokkeslæt for testens fuldførelse)
- Result (Resultat) (resultat af testen: positive [pos] (Positivt), negative [neg] (Negativt), failed [fail] (Fejlet) eller successful [suc] (Vellykket))

Bemærk: Hvis User Access Control (Brugeradgangskontrol) er aktiveret på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0, er de data, som brugeren ikke har adgangsrettigheder til, skjult med asterisker.

Vælg et eller flere testresultater ved at trykke på den grå cirkel til venstre for prøve-ID'et. Der vises et flueben ud for de valgte resultater. Fravælg testresultater ved at trykke på dette flueben. Hele resultatlisten kan vælges ved at trykke på  **fluebenet** i øverste række (Figur 22).

administrator

Test Results

09:34 2024-12-05

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

K < Page 2 of 12 > X

 Remove Filter

 Print Report

 Save Report

 Search

 Upload

Run Test

View Results

Options

Log Out

Figur 22. Eksempel på valg af Test Results (Testresultater) på skærbilledet View Results (Vis resultater).

Tryk et vilkårligt sted på testrækken for at få vist resultatet for en bestemt test.

Tryk på en kolonneoverskrift (f.eks. Sample ID (Prøve-ID)) for at sortere listen i stigende eller faldende rækkefølge ifølge det pågældende parameter. Listen kan kun sorteres efter én kolonne ad gangen.

Kolonnen Result (Resultat) viser resultatet af hver test (Tabel 4):

Tabel 4. Beskrivelse af testresultaterne på skærbilledet View Results (Vis resultater)

Resultat	Resultat	Beskrivelse	Handling
Positiv	 pos	Mindst et patogen er positivt	Se Summary Result (Resultatoversigt) eller Result Printout (Resultatudskrift) for specifikke patogenresultater.
Positiv med advarsel	 !pos*	Mindst ét patogen er positivt, men den interne kontrol fejlede	Se Summary Result (Resultatoversigt) eller Result Printout (Resultatudskrift) for specifikke patogenresultater.
Negativ	 neg	Ingen analytter blev registreret	Se Summary Result (Resultatoversigt) eller Result Printout (Resultatudskrift) for specifikke patogenresultater.
Mislykket	 fail	Testen fejlede, da der opstod en fejl, testen blev annulleret af brugeren, eller der ikke blev påvist nogen patogener, og den interne kontrol fejlede.	Gentag testen med en ny kassette. Godkend resultaterne af den nye test. Hvis fejlen fortsætter, skal du kontakte QIAGEN Teknisk Service for at få flere oplysninger.
Vellykket	 Suc	Testen er enten positiv eller negativ, men brugeren har ikke adgangsrettigheder til at se testresultaterne.	Log ind fra en brugerprofil med rettigheder til at se resultaterne.

Tryk på **Save Report** (Gem rapport) for at gemme en eller flere rapporter for det eller de valgte resultater i PDF-format på en ekstern USB-lagerenhed.

Vælg rapporttypen: **List of Tests** (Liste over test) eller **Test Reports** (Testrapporter).

Tryk på **Search** (Søg) for at søge efter testresultater efter Sample ID (Prøve-ID), Assay (Analyse) og Operator ID (Operatør-ID). Indtast søgestrengen med det virtuelle tastatur og tryk på **Enter** for at starte søgningen. Kun poster med søgeteksten vil blive vist i søgeresultaterne.

Hvis resultatlisten er blevet filtreret, gælder søgningen kun den filtrerede liste.

Tryk og hold på en kolonneoverskrift for at anvende et filter, der er baseret på det pågældende parameter. For nogle parametre, f.eks. Sample ID (Prøve-ID), vises det virtuelle tastatur, så søgestrengen for det pågældende filter kan indtastes.

For andre parametre som f.eks. Assay (Analyse) åbnes en dialogboks med en liste over analyser, der er gemt i lageret. Vælg en eller flere analyser for kun at filtrere de test, der blev udført med de valgte analyser.

Symbolet  til venstre for en kolonneoverskrift indikerer, at kolonnens filter er aktivt.

Et filter kan fjernes ved at trykke på Remove Filter (Fjern filter) på undermenulinjen.

Eksport af resultater til et USB drev

Vælg **Save Report** (Gem rapport) fra en hvilken som helst fane på skærbilledet View Results (Vis resultater), og gem en kopi af testresultaterne i PDF-format på et USB-drev (Figur 23 til Figur 24). USB-porten sidder på forsiden af QIAstat-Dx Analyzer 1.0 og QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Fortolkningen af resultaterne i PDF-filen er vist i Tabel 5 nedenfor.

Tabel 5. Fortolkning af testresultaterne i PDF-rapporter.

	Resultat	Symbol	Beskrivelse
Patogenresultat	Påvist		Patogen påvist
	Ikke påvist	Intet symbol	Patogen ikke påvist
	Ugyldig	Intet symbol	Den interne kontrol mislykkedes, der er ikke et gyldigt resultat for dette mål, og prøven skal omtestes
Teststatus	Fuldført		Testen blev gennemført, og den interne kontrol og/eller et eller flere mål blev påvist
	Mislykket		Testen fejlede
Intern kontrol	Godkendt		Den interne kontrol blev godkendt
	Mislykket		Den interne kontrol fejlede



QIAstat-Dx® ME Panel


www.qiagen.com

TEST REPORT

Patient ID

mix2

Sample ID

440300360

Test Time

2024-02-21 15:50

Detected

+

Human parechovirus

+

Escherichia coli K1

+

Haemophilus influenzae

+

Streptococcus pneumoniae

+

Streptococcus pyogenes

+

Cryptococcus neoformans/gattii

User

administrator

Test Status

●

Completed

Internal Controls

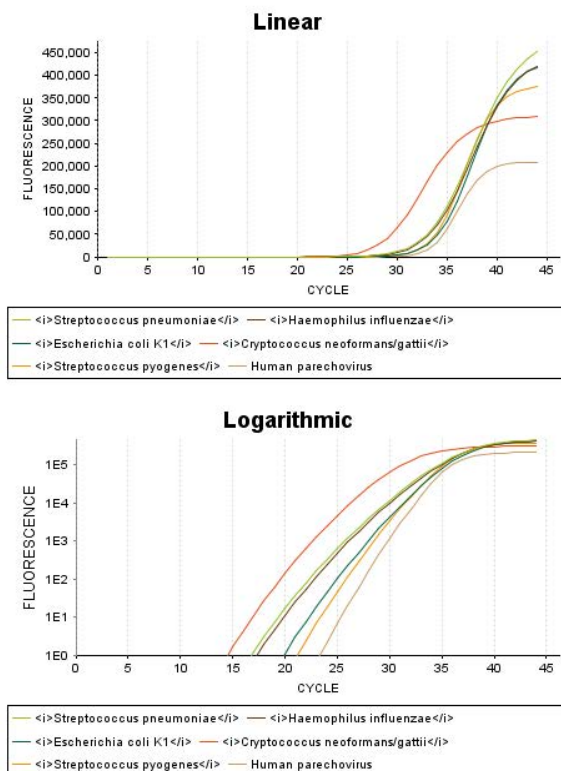
●

Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

Figur 23. Eksempel på testrapport.



Figur 24. Eksempel på testrapport med analysedata.

Udskrivning af resultater

Sørg for, at der er sluttet en printer til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0, og at der er installeret en korrekt driver. Tryk på **Print Report** (Udskriv rapport) for at sende en kopi af PDF-testresultaterne til printeren.

Fortolkning af patogenresultat

Et resultat for en meningitis-/encefalitisorganisme fortolkes som **Positive** (Positivt), når den tilhørende PCR-analyse er positiv.

Begrænsninger

- Resultater fra QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet til at blive brugt som eneste grundlag for diagnose eller andre beslutninger i forbindelse med patientbehandling.
- Positive resultater udelukker ikke co-infektion med organismer, der ikke er indeholdt i QIAstat-Dx ME Panel. De(t) påviste stof(fer) er ikke nødvendigvis den definitive årsag til sygdommen.
- Denne test påviser ikke alle stoffer for CNS-infektion, og sensitivitet i kliniske brug kan afvige fra beskrivelsen i indlægssedlen.
- QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet til test af prøver, der indsamles via indopereret medicinsk udstyr til behandling af sygdomme i centralnervesystemet.
- Et negativt resultat med QIAstat-Dx ME Panel udelukker ikke syndromets smittefarlige art. Negative analyseresultater kan stamme fra adskillige faktorer og deres kombinationer, herunder prøvehåndteringsfejl, variation i nukleinsyresekvenser som analysen er mål for, infektion med organismer, der ikke er indeholdt i analysen, organismeniveauer for indeholdte organismer, der er under påvisningsgrænsen for analysen, og brug af visse lægemidler, terapier eller stoffer.
- QIAstat-Dx ME Panel er ikke beregnet til testning af andre prøver end dem, der er beskrevet i denne brugsanvisning. Ydelseskarakteristika for testen er udelukkende blevet fastlagt med CSV.
- QIAstat-Dx ME Panel er beregnet til at blive anvendt sammen med standard of care (f.eks. dyrkning til genfindning af organismer, serotypebestemmelse og antimikrobiel følsomhedstestning). Resultaterne fra QIAstat-Dx ME Panel skal fortolkes af uddannet sundhedspersonale i sammenhæng med alle relevante kliniske, laboratoriemæssige og epidemiologiske fund.

- QIAstat-Dx ME Panel kan udelukkende anvendes med QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- QIAstat-Dx ME Panel er en kvalitativ analyse og indeholder ikke en kvantitativ værdi for påviste organismer.
- Bakterie-, virus- og svampenukleinsyrer kan vedvare in vivo, selvom organismen ikke er levedygtig eller smittefarlig. Påvisning af en målmarkør antyder ikke, at den tilsvarende organisme er infektionens kausale stof eller de kliniske symptomer.
- Påvisning af bakterie-, virus- og svampenukleinsyrer afhænger af korrekt prøveindsamling, håndtering, transport, opbevaring og påsætning i QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Driftstekniske problemer i forbindelse med nogle af ovennævnte processer kan forårsage forkerte resultater, herunder falsk-positive eller falsk-negative resultater.
- Analysesensitiviteten og -specificiteten for de specifikke organismer og for alle kombinerede organismer er væsentlige ydeevneparametre for en bestemt analyse og varierer ikke afhængigt af prævalensen. Til gengæld afhænger både de negative og positive prædiktive værdier af et testresultat af sygdoms-/organismeprævalensen. Bemærk, at en højere prævalens favoriserer den positive prædiktive værdi af et testresultat, mens en lavere prævalens favoriserer den negative prædiktive værdi af et testresultat.
- Utilsigtet kontaminering af CSF-prøven med *Propionibacterium acnes* – en almindelig kommensal hudfloraorganisme – kan generere et uventet signal (lavt positivt) for *Mycoplasma pneumoniae*-mål i QIAstat-Dx ME Panel. Standardhåndtering af CSF-prøver bør forhindre denne potentielle kontaminering.

* DiagCORE Analyzer-instrumenter, der kører QIAstat-Dx-softwareversion 1.4 eller 1.5, kan anvendes som et alternativ til QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Resultater opnået under co-infektionsundersøgelse i den analytiske verifikation viser en potentiel hæmning af HSV1-detektion, når *S. pneumoniae* er til stede i den samme prøve. Da denne effekt blev observeret selv med lave koncentrationer af *S. pneumoniae*, skal negative resultater for HSV1 i *S. pneumoniae*-positive prøver fortolkes med varsomhed. Den modsatte effekt (hæmning af *S. pneumoniae*, når HSV1 er til stede i den samme prøve) blev ikke observeret ved den højeste testede koncentration af HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml).
- På grund af den følsomme karakter af patogenpåvisningen af QIAstat-Dx ME Panel og for at forhindre kontaminering af prøven er det vigtigt at følge standardlaboratoriepraksisser for mikrobiologi. Klinisk laboratoriepersonale kan være kilden til patogener (f.eks. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, osv.), som kan påvises af QIAstat-Dx ME Panel.
- Kontaminering af prøven kan ske, mens prøven bliver indsamlet, transporteret eller testet. Det anbefales at overholde bedste praksis for prøvehåndtering og testprocedurer for at minimere risikoen for kontaminering, der kan føre til falsk positive resultater. Yderligere forholdsregler kan omfatte ekstra personlige værnemidler, såsom ansigtsmaske, især når du oplever tegn eller symptomer på en luftvejsinfektion.
- Kun *E. coli*-stammer, der besidder K1-kapselantigenet, vil blive påvist. Alle andre *E. coli*-stammer/serotyper vil ikke blive påvist.
- Kun indkapslede stammer af *N. meningitidis* vil blive påvist. Ikke-indkapslet *N. meningitidis* vil ikke blive påvist.

Ydeevnekarakteristik

Analytisk ydeevne

Den analytiske ydeevne vist nedenfor blev demonstreret ved hjælp af QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 anvender de samme analysemoduler som QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og derfor er ydeevnen ikke berørt af QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Påvisningsgrænse

Påvisningsgrænsen (Limit of Detection, LoD) defineres som den laveste koncentration, hvorved ≥ 95 % af de testede prøver genererer en positiv bestemmelse.

LoD for hvert QIAstat-Dx ME Panel-patogen blev vurderet ved at analysere fortyndinger af analytiske prøver, der blev klargjort ved hjælp af lagre, som blev indhentet hos kommercielle leverandører (ZeptoMetrix® og ATCC®).

LoD-koncentrationen blev bestemt for i alt 40 patogenstammer. LoD for QIAstat-Dx ME Panel blev bestemt pr. analyt ved hjælp af de valgte stammer, der repræsenterede individuelle patogener, som er mulige at påvise med QIAstat-Dx ME Panel. Alle prøvefortyndinger blev klargjort ved brug af kunstig CSF. For at bekræfte den etablerede LoD-koncentration var den nødvendige påvisningshastighed for alle replikater ≥ 95 %. Yderligere testning af prøver klargjort ved brug af negativ klinisk CSF blev udført for at vurdere ækvivalens.

Mindst fire forskellige kassetelots og mindst tre forskellige QIAstat-Dx Analyzers blev brugt til LoD-bestemmelse for hvert patogen.

Individuelle LoD-værdier for hvert QIAstat-Dx ME Panel-mål er vist i Tabel 6.

Tabel 6. Påvisningsgrænseresultater

Patogen	Stamme	Leverandør	LoD-kon- centration*	Enheder	Påvisningsrate
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Stamme C5 [Borf], 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>	Type b (indkaps.)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serotype B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serotype 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

Tabel 6. Påvisningsgrænsere resultater (fortsat)

Patogen	Stamme	Leverandør	LoD-kon- centration*	Enheder	Påvisningsrate
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 gruppe 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>	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotype 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
Cytomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Cytomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, art A. Stamme Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, art B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, art C. Stamme G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30

Tabel 6. Påvisningsgrænsere resultater (fortsat)

Patogen	Stamme	Leverandør	LoD-kon- centration*	Enheder	Påvisningsrate
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Stamme DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, art D, stamme J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stamme US/MO/14- 18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Stamme: GS) lysát	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotype 1. Stamme Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotype 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype D stamme WM629, type 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>	Serotype B stamme R272, type VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

*Den højeste LoD er rapporteret.

** Højeste LoD blev opnået i kunstig CSF.

Inklusivitet (analyseaktivitet)

Inklusivitetsundersøgelsen (analyseaktivitet) udvidede listen over patogenstammer, der blev testet under QIAstat-Dx ME Panel Limit of Detection (LoD)-studiet for at bekræfte reaktiviteten af detektionssystemet i nærværelse af forskellige stammer af de samme organismer i en koncentration nær eller over den respektive påvisningsgrænse.

En række klinisk relevante stammer af hver målorganisme i QIAstat-Dx ME Panel (inklusivitetsstammer), der repræsenterer organismeundertyper, stammer og serotyper af forskellig tidsmæssig og geografisk diversitet af hver analyt, blev inkluderet i undersøgelsen. Analyseaktivitet (inklusivitet) blev udført i to trin:

- *In vitro*-test: analytiske prøver af alle mål inkluderet i QIAstat-Dx ME Panel blev testet for at vurdere analysens reaktivitet. En samling af 187 prøver, der var repræsentative for relevante stammer, undertyper, serotyper og genotyper for de forskellige organismer (f.eks. en række forskellige meningitis/encefalitis-stammer isoleret fra hele verden og i forskellige kalenderår) blev inkluderet i undersøgelsen (Tabel 7). Alle inklusivitetsstammer testet som en del af undersøgelsen blev påvist af panelet.
- *In silico*-analyse: For at lave forudsigelser af analyseaktivitet for alle primer-probe-oligonukleotidsekvenser inkluderet i panelet sammenlignet med offentligt tilgængelige sekvensdatabaser for at påvise enhver mulig krydsreaktion eller uventet påvisning af ethvert primersæt blev der udført *in silico*-analyse. Derudover blev stammer, der ikke var tilgængelige til *in vitro* testing, inkluderet i *in silico*-analyse for at bekræfte den forudsagte inklusivitet af de forskellige stammer af de samme organismer (Tabel 8). *In silico*-analyse bekræftede inklusivitet (ingen kritiske mønstre, der forårsager en negativ indvirkning) for alle eksisterende stammer af QIAstat-Dx ME Panel-mål, herunder alle relevante undertyper defineret af on-panel-organismen.

Baseret på *in vitro* og *in silico*-analyse er QIAstat-Dx ME Panel-primere og -prober inklusive for klinisk prævalente og relevante stammer af hvert patogen. Alle inklusivitetsstammer testet som en del af undersøgelsen blev påvist af panelet. Inklusion blev bekræftet af *in silico*-analyse

(ingen kritiske mønstre, der forårsager en negativ indvirkning) for alle eksisterende stammer af QIAstat-Dx ME Panel-mål.

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne.

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Escherichia coli K1	Stamme C5 [Bortl]; 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. Serotype O15:K1:H-	BEI-ressourcer	NR-17674	0,3x
Escherichia coli K1	O-2, U9-41	BEI-ressourcer	NR-17666	1x
Escherichia coli K1	Stamme Bi 7509/41, O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
Escherichia coli K1	Stamme 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	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
Haemophilus influenzae	Type b (indkaps.)	ATCC	10211	1x
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1x
Haemophilus influenzae	Ikke-typebestemt [stamme Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
Haemophilus influenzae	Ikke-typebestemt [stamme 180-a]	ATCC	11116	1x
Haemophilus influenzae	Type a [stamme AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type d [stamme AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type f [stamme GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type c [stamme C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rab-stamme	ATCC	31512	0,3x
Listeria monocytogenes	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC	19115	1x
Listeria monocytogenes	Type ½b	ZeptoMetrix	801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI-ressourcer	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotype 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 1/2a. Stamme 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotype 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotype 1/2a	ATCC	19111	0,3x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotype 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serotype B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	79 Eur. Serogroup B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serogroup C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	sekvens med variant ctrA-gen	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serotype B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serotype D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	Serogroup A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 gruppe B	ATCC	13813	1x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI-ressourcer	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotype III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. serotype V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotype III. Typebestemmelse af stamme D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotype IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typebestemmelse af stamme H36B – type Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefield's gruppe B Type III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909, 5541], type 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Sverige 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; type 3. Stamme [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 19A. Ungarn 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 11A. Type 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; serotype 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 14. VH14	ATCC	700672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; serotype M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Type 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppe a, type 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppe a, type 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018, Serotype M58	ZeptoMetrix	0801512	10x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefield's gruppe A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppe a, type 12. Typebestemmelse af stamme T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Type 6 blank)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotype 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-stamme fra Eaton-agent [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, art A. Stamme Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Art A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Art A, Serotype EV-A71 (2003 Isolat)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI-ressourcer	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Stamme H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Coxsackievirus A9, art B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Art B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Art B, Serotype CV-B1, Stamme Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Art B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Art B, Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echovirus 18. Stamme H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Art B, Serotype E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Art B, Serotype CV-B2. Stamme Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A17, art C. Stamme G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Species C, Coxsackievirus A24. Stamme DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Art C, Coxsackievirus A21. Stamme Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Art C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Art C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Art C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Art C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Enterovirus	Art C, CV-A21. Stamme H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Art C, CV-A21. Stamme H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Art C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Art D, Enterovirus D68. Stamme US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, art D, stamme J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovirus	Art D, enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI-ressourcer	NR-51998	1x
Enterovirus	Art D, D68. Stamme F02-3607 Corn.	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Art D, Type 68. 2007 Isolat	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Art D, enterovirus D68. Stamme US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Art D, enterovirus D68. Stamme Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Art D, Type 68 Major Group (09/2014 Isolat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Art D, enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI-ressourcer	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Art D, enterovirus D68. Stamme US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotype B stamme R272, type VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
Cryptococcus gattii	R265	BEI-ressourcer	NR-50184	0,1x
Cryptococcus gattii	Alg166	BEI-ressourcer	NR-50195	0,01x
Cryptococcus gattii	Alg254	BEI-ressourcer	NR-50198	0,01x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype C, stamme WM779, type VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B, stamme WM161, type VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B, stamme WM179, type VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype D stamme WM629, type VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii.Strain D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI-ressourcer	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99a	BEI-ressourcer	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype AD, stamme WM628, type VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI-ressourcer	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Stamme, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype A, stamme WM148, type VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Herpes simplex-virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Herpes simplex-virus 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Herpes simplex-virus 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Herpes simplex-virus 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Herpes simplex-virus 1	Isolat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Herpes simplex-virus 1	F	ATCC	VR-733	1x
Herpes simplex-virus 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Herpes simplex-virus 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Herpes simplex-virus 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Herpes simplex-virus 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Herpes simplex-virus 2	HSV-2. (Stamme: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Herpes simplex-virus 2	G	ATCC	VR-734	1x
Herpes simplex-virus 2	Isolat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Herpes simplex-virus 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Herpes simplex-virus 2	Isolat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Herpes simplex-virus 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Herpes simplex-virus 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Herpes simplex-virus 2	Isolat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Herpes simplex-virus 2	131.596	NCTC	0406272v	0,3x
Herpes simplex-virus 2	Isolat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Cytomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Cytomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Cytomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Cytomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Cytomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Cytomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Cytomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humant herpesvirus 6	HHV-6B. (Stamme: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Humant herpesvirus 6	HHV-6A. (Stamme: GS) lysat	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Humant herpesvirus 6	6a. Stamme U1102	NCTC	0003121v	0,3x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Humant herpesvirus 6	6B – stamme SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humant herpesvirus 6	6B – stamme HST	NCTC	0006111v	1x
Humant herpesvirus 6	Human β -lymfotrop virusstamme GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humant parechovirus	Serotype 1. Stamme Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Humant parechovirus	Serotype 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Humant parechovirus	Serotype 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humant parechovirus	Serotype 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Humant parechovirus	Type 3. Stamme US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Humant parechovirus	Parechovirus A3. Stamme US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Humant parechovirus	Serotype 2. Stamme Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Humant parechovirus	Serotype 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Varicella zoster-virus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Varicella zoster-virus	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Varicella zoster-virus	Webster	ATCC	VR-916	10x
Varicella zoster-virus	Isolat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x

Tabel 7. Resultater af in vitro-test af inklusion for alle patogener testet med QIAstat-Dx ME Panel-analysen. Stammer med fed skrift blev testet i LoD-undersøgelserne. (fortsat)

Patogen	Stamme/undertype	Leverandør	Katalog-ID	Gange LoD
Varicella zoster-virus	Isolat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Varicella zoster-virus	Stamme 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Varicella zoster-virus	Stamme 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Varicella zoster-virus	Stamme 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Varicella zoster-virus	Stamme 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Varicella zoster-virus	Isolat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabel 8. Inklusivitet in silico-testresultater

Patogen	Påviste klinisk relevante stammer/undertyper
<i>S. pneumoniae</i>	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist
HSV1	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist
<i>M. pneumoniae</i>	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist
<i>N. meningitidis</i>	Indkapslede serotyper (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotype A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotype D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotype B og C (<i>C. gattii</i> inklusive alle VGI, VGII, VGIII, VGIV molekylære typer)
<i>S. agalactiae</i>	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist
CMV	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist

Tabel 8. Inklusivitet in silico-testresultater (fortsat)

Patogen	Påviste klinisk relevante stammer/undertyper
HPeV	Alle stammer af humant parechovirus A med tilgængelig 5'-UTR sekvens (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 og 19), inklusive echovirus 22 (HPeV 1) og echovirus 23 (HPeV 2). Selvom der var poliproteinsekvenser for HPeV A-stamme 9, 10, 11, 12, 13 og 15, var der ingen 5'-UTR-sekvens tilgængelig
<i>L. monocytogenes</i>	Serotype 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a og HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Alle indkapslede serotyper (a, b, c, d, e, f) og ikke-indkapslede stammer (ikke-typebestemt, NTHi) inklusive var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist
HEV	Coxsackievirus A (CV-A1 til CV-A24), coxsackievirus B (CV-B1 til CV-B6), Echovirus (E-1 til E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 til EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, EV-B73 til EV-B75, EV-B79, EV-B80 til EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 til EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovirus (PV-1 til PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist
<i>E. coli</i> K1	K1-stammer
VZV	Ingen biologisk underklassificering – alle genomiske sekvenser, som er tilgængelige i databaser, påvist

Eksklusivitet (analysespecificitet)

Undersøgelsen af analysespecificitet blev udført med *in vitro*-analyse og *in silico*-testning for at vurdere krydsreaktiviteten og eksklusiviteten af QIAstat-Dx ME Panel. On-panel-organismer blev testet for at vurdere potentialet for intra-panel-krydsreaktivitet, og off-panel-organismer blev testet for at evaluere krydsreaktivitet med organismer, der ikke er omfattet af panelindholdet (paneleksklusivitet). Off-panel-organismerne er blevet udvalgt, da de er klinisk relevante (koloniserer centralnervesystemet eller forårsager symptomer på meningitis og/eller encefalitis), er almindelig hudflora eller laboratoriekontaminanter, ligner genetisk on-panel-analytter, eller er mikroorganismer, som en stor del af befolkningen kan være blevet inficeret med.

In silico-testresultater

Resultatet af den *in silico*-analyse, der blev udført for alle primer/probe-design, der indgik i QIAstat-Dx ME Panel, pegede på seks potentielle krydsreaktioner med off-panel-mål (anført i Tabel 9).

Tabel 9. Potentielle krydsreaktioner fra in silico-analyse

Off-panel-organisme	On-panel-signal
<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 amyloletus</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* Risikoen for *in silico*-krydsreaktivitet blev ikke bekræftet med *in vitro*-testning.

In vitro-testresultater

For at demonstrere ydeevnen af analysespecificitet ved QIAstat-Dx ME Panel for patogener, der kunne forekomme i den kliniske prøve, men som ikke var dækket af panelindholdet, blev der testet et udvalg af potentielle krydsreaktive patogener (off-panel-test). Derudover er specificiteten og fraværet af krydsreaktivitet med patogener, der er en del af QIAstat-Dx ME Panel, blevet evalueret ved høje titreringer (on-panel-test).

Prøver (20 on-panel og 109 off-panel-stammer) blev klargjort ved at tilsætte potentielle krydsreaktive organismer i kunstig CSV-matrix i en koncentration på 10⁵ TCID₅₀/ml for virale mål, 10⁵ CFU/ml for svampemål og 10⁶ CFU/ml for bakterielle mål eller den højest mulige koncentration baseret på organismestammen.

Alle stammer, der blev testet for eksklusivitet, er anført i Tabel 10a og Tabel 10b.

Tabel 10a. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) on-panel

Type	Patogen	Stamme	Kilde
Bakterier	<i>Escherichia coli</i> K1	Stamme C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stamme AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stamme Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotype 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; serotype M1	Zeptomatrix 0804351

Tabel 10a. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) on-panel (fortsat)

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

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel

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

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel (fortsat)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Sverige 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

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel (fortsat)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	<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-stamme PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel (fortsat)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	<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>	Gruppering, stamme C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinisk isolat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
Virus	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK-polyomavirus	IKKE RELEVANT	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel (fortsat)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Denguevirus (Type 2)*	New Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epstein-Barr-virus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Hepatitis B-virus (HBV)*	IKKE RELEVANT	ZeptoMetrix 0810031C
	Hepatitis C-virus (HCV)*	IKKE RELEVANT	ZeptoMetrix 0810032C
	Humant herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humant herpesvirus 8	IKKE RELEVANT	ZeptoMetrix 0810104CF
	Humant immundefektvirus*	Kvantitativt syntetisk humant immundefektvirus 1 (HIV-1) RNA	ATCC VR- 3245SD
	Human Rhinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Human Rhinovirus A16	11.757	ATCC VR-283
	Human Rhinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Human Rhinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenza A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC-polyomavirus	MAD-4	ATCC VR-1583

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel (fortsat)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	Mæslingevirus	Edmonston	ATCC VR-24
	Mumps rubulavirus	Jones	ATCC VR-1438
	West Nile-virus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Parainfluenzavirus 2	Greer	ATCC VR-92
	Parainfluenzavirus 4	IKKE RELEVANT	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratorisk syncytialvirus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (Rhesus Rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Rubella-virus	IKKE RELEVANT	ZeptoMetrix 0810048CF
	St. Louis Encephalitis-virus*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Svampe (gær)	<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>	IKKE RELEVANT	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140

Tabel 10b. Liste over patogener testet med analytisk specificitet (eksklusivitet) off-panel (fortsat)

Type	Patogen	Stamme	Kilde
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Svampe	<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
Parasit	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomisk DNA fra <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogroup 2	ATCC 50611

* Kvantitativ syntetisk DNA eller inaktiveret materiale anvendt på grund af patogenklassificering i faregruppe III.

** Højest mulige koncentration på grund af lagerbegrænsninger.

Alle on-panel-patogener resulterede i specifik påvisning, og alle testede off-panel-patogener viste et negativt resultat, og der blev ikke observeret krydsreaktivitet i QIAstat-Dx ME Panel, bortset fra patogenerne vist i tabellen nedenfor (Tabel 11). Patogener, der udviste krydsreaktivitet med panelet, og den laveste koncentration, hvor krydsreaktivitet er påvist, er anført i Tabel 11.

Tabel 11. Prøver, der viser krydsreaktivitet med QIAstat-Dx ME Panel

QIAstat-Dx ME Panel Target	Potentiel krydsreaktiv organisme	Påstået krydsreaktiv koncentration i brugsanvisningen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥1,00E+04 cfu/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥1,00E+03 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥1,00E+01 cfu/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥4,00E+03 cfu/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	≥1,00E+01 cfu/ml

Co-infektioner

Kombinerede prøver med en blanding af to forskellige mål, blandet ved lave og høje koncentrationer i kunstig CSV, blev testet. Udvælgelsen af bakterier, vira og gærpatogener samt kombinationer af testede mål var baseret på klinisk relevans. Tre replikater blev testet pr. prøve.

Co-infektionstest viste, at når mindst to QIAstat-Dx ME Panel-patogener af forskellige koncentrationer er til stede i en prøve samtidig, kan alle mål påvises ved analysen. En oversigt over de endelige co-infektionsblandinger, hvor den højpositive analyt ikke hæmmer den lavpositive analyt, vises i Tabel 12.

Tabel 12. Co-infektionsblandinger testet, hvor koncentrationen af den højpositive analyt ikke hæmmer den lavpositive analyt

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

Tabel 12. Co-infektionsblandinger testet, hvor koncentrationen af den højpositive analyt ikke hæmmer den lavpositive analyt (fortsat)

Lavpositiv analyt		Højpositiv analyt	
Patogen	Koncentration	Patogen	Koncentration
<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	Cytomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Cytomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<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

Reproducerbarhed

Ved reproducerbarhedsvurderingen blev der fulgt et skema med flere centre ved at teste både negative og positive prøver på tre forskellige undersøgelsescentre med varierende arbejdsgangsvariabler såsom centre, dage, instrumenter, operatører og kassettepartier, der kunne have indflydelse på systempræcisionen. Negative prøver bestod af kunstig CSF. De positive kombinerede prøver bestod af kunstig CSV tilsat et repræsentativt panel af patogener,

som dækkede alle typer af organismer målrettet af QIAstat-Dx ME Panel (dvs. RNA-virus, DNA virus, gram (+) bakterier, gram (-) bakterier og gær) ved påvisningsgrænsen (1 x LoD) og ved 3 x LoD. For hvert teststed blev test udført hen over 5 ikke på hinanden følgende dage med 6 replikater pr. dag pr. miks (hvilket førte til i alt 90 replikater pr. mål, koncentration og teststed), minimum 9 forskellige QIAstat-Dx Analyzers pr. teststed og mindst 3 operatører på hver testdag.

Reproducerbarhedstest blev designet til at evaluere de kritiske variabler, der kan påvirke ydeevnen af QIAstat-Dx ME Panel i forbindelse med dets rutinemæssige og tilsigtede brug.

Tabel 13 opsummerer resultaterne for 3 x LoD- og 1 x LoD-koncentrationer, hvor det observeres, at detektionsraten for alle mål var henholdsvis 100 % og ≥98 %. Alle negative prøver returnerede en negativ konklusion i 100 % af tilfældene.

Tabel 13. Andel af ægte positive reproducerbarhedsresultater ved 1 x LoD og 3 x LoD

Grupperingsvariabler		Brøkdelt			Tosidet 95 % konfidensgrænse	
Mål	Koncentration	Center	Fraktion	Procent	Nedre	Øvre
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabel 13. Andel af ægte positive reproducerbarhedsresultater ved 1 x LoD og 3 x LoD (fortsat)

Grupperingsvariable		Brøkdelt			Tosidet 95 % konfidensgrænse	
Mål	Koncentration	Center	Fraktion	Procent	Nedre	Øvre
Enterovirus	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
Escherichia coli K1	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabel 13. Andel af ægte positive reproducerbarhedsresultater ved 1 x LoD og 3 x LoD (fortsat)

Grupperingsvariable		Brøkdelt			Tosidet 95 % konfidensgrænse	
Mål	Koncentration	Center	Fraktion	Procent	Nedre	Øvre
Herpes simplex-virus 2	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	1	29/30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Tabel 13. Andel af ægte positive reproducerbarhedsresultater ved 1 x LoD og 3 x LoD (fortsat)

Grupperingsvariable		Brøkdelt			Tosidet 95 % konfidensgrænse	
Mål	Koncentration	Center	Fraktion	Procent	Nedre	Øvre
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	1	29/30	96,67 %	82,78 %	99,92 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	89/90	98,89 %	93,96 %	99,97 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %
	3 x LoD	1	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		2	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		3	30/30	100,00 %	88,43 %	100,00 %
		Alle	90/90	100,00 %	95,98 %	100,00 %

Repetérbarhed

Det samme prøvepanel blev testet efter et skema på et enkelt center for at undersøge gentageligheden. Repetérbarhedstestning blev udviklet til evaluering af præcisionen af en QIAstat- Dx ME Panel Cartridge under lignende forhold (mellem laboratorier).

Repeterbarhedsundersøgelsen blev vurderet med de samme prøver, der blev brugt til reproducerbarhedstest, ved brug af teststed 1.

Tabel 14 opsummerer resultaterne for 3 x LoD- og 1 x LoD-koncentrationer, hvor det observeres, at detektionsraten for alle mål var henholdsvis >98 % og ≥93 %. Alle negative prøver returnerede en negativ konklusion i 100 % af tilfældene.

Tabel 14. Andel af ægte positive repeterbarhedsresultater ved 1 x LoD og 3 x LoD

Grupperingsvariable		Brøkdelt		Tosidet 95 % konfidensgrænse	
Mål	Koncentration	Fraktion	Procent	Nedre	Øvre
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Enterovirus	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
<i>Escherichia coli</i> K1	1 x LoD	56/60	93,33 %	83,80 %	98,15 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
Herpes simplex-virus 2	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	57/60	95,00 %	86,08 %	98,96 %
	3 x LoD	59/60	98,33 %	91,06 %	99,96 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %
	3 x LoD	60/60	100,00 %	94,04 %	100,00 %

Overførsel

Der blev udført et overførselsstudie for at evaluere den potentielle forekomst af kryds-kontaminering mellem konsekutive kørsler ved brug af QIAstat-Dx ME Panel på QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Patogene CSV-prøver med skiftende højpositive (10^4 – 10^6 organisme/ml) og negative prøver blev udført på to QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenter. Der blev ikke observeret nogen overførsel mellem prøver i QIAstat-Dx ME Panel, hvilket viser, at systemdesignet og anbefalede prøvehåndterings- og testpraksis er effektive til at forhindre uventede resultater som følge af overførsel eller krydskontaminering mellem prøver.

Interfererende stoffer (analytisk specificitet)

Effekten af potentielt interfererende stoffer på sporbarheden af QIAstat-Dx ME Panel-organismer blev evalueret. De stoffer, der blev testet i undersøgelsen, omfattede endogene såvel som eksogene stoffer, der almindeligvis findes og/eller introduceres i CSV-prøver under prøvetagning.

Alle QIAstat-Dx ME Panel-målorganismer blev testet ved $3 \times \text{LoD}$ i kunstig CSF-matrix, og testning blev udført in triplo. Potentielle interfererende stoffer blev tilsat i prøverne på et niveau, der forventedes at være over den koncentration af stoffet, der sandsynligvis ville blive fundet i CSV-prøven.

Alle potentielt interfererende endogene og eksogene stoffer er blevet evalueret, og det er påvist, at de ikke interfererer med nogen af panelmålanalyser i koncentrationer, som potentielt forefindes i kliniske prøver. Dette gælder ikke for blegemiddel og gDNA, hvor der blev observeret interferens, og som sådan er den laveste koncentration af det stof, der forårsager interferens, blevet påvist.

Resultaterne af interfererende stoftest er angivet i Tabel 15.

Tabel 15. Oversigt over resultaterne af testede interfererende stoffer

Testet stof	Testet koncentration		Resultat
Endogene stoffer			
Menneskeblod	10	% (v/v)	Ingen interferens
gDNA	20	µg/ml	Interferens
	2,0	µg/ml	Ingen interferens
D(+)-Glukose	10	mg/ml	Ingen interferens
L-laktat (Na)	2,2	mg/ml	Ingen interferens
Immunoglobulin G (humant)	20	mg/ml	Ingen interferens
Albumin (humant)	30	mg/ml	Ingen interferens
Mononukleære celler fra perifert blod	10.000	celler/µl	Ingen interferens
Eksogene stoffer			
Klorhexidin	0,4	% (w/v)	Ingen interferens
Ethanol	7	% (v/v)	Ingen interferens
Blegemiddel	1	% (v/v)	Interferens
	0,1	% (v/v)	Interferens
	0,01	% (v/v)	Ingen interferens
Aciclovir	69	µg/ml	Ingen interferens
Amphotericin B	5,1	µg/ml	Ingen interferens
Ampicillin	210	µg/ml	Ingen interferens
Ceftriaxon	840	µg/ml	Ingen interferens
Cefotaxim	645	µg/ml	Ingen interferens
Ganciclovir	25	µg/ml	Ingen interferens
Gentamicin	30	µg/ml	Ingen interferens

Tabel 15. Oversigt over resultaterne af testede interfererende stoffer (fortsat)

Testet stof	Testet koncentration		Resultat
Endogene stoffer			
Meropenem	339	µg/ml	Ingen interferens
Vancomycin	180	µg/ml	Ingen interferens
Voriconazol	11	µg/ml	Ingen interferens
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Ingen interferens
Ikke-måls-mikroorganismer			
Epstein-Barr-virus	1,00E+05	cp/ml	Ingen interferens
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Ingen interferens
Cutibacterium acnes	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Escherichia coli (non-K1)	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Staphylococcus aureus	1,00E+06	CFU/ml	Ingen interferens
Mæslingevirus	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Ingen interferens

Bemærk: Eventuelle opløsningsmidler eller buffere, der blev brugt til klargøring af interfererende stoffer, blev også testet for mulig interferens, men ingen blev fundet.

Klinisk ydeevne

Den kliniske ydeevne vist nedenfor blev demonstreret ved hjælp af QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 anvender de samme analysemøduler som QIAstat-Dx Analyzer 1.0, og derfor er ydeevnen ikke berørt af QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Ydelseskarakteristika for QIAstat-Dx ME Panel blev vurderet ved hjælp af en observationel, prospektiv og retrospektiv undersøgelse af klinisk ydeevne på flere centre, der testede friske

og frosne prøver af cerebrospinalvæske (CSF) indsamlet ved lumbalpunktur fra patienter med tegn og symptomer på meningitis og/eller encefalitis. Undersøgelsen blev udført på 13 geografisk forskellige undersøgelsessteder: ti (10) amerikanske steder og tre (3) europæiske steder.

Mellem marts 2022 og marts 2023 blev i alt 1737 prospektive prøver med resterende CSF inkluderet i det kliniske studie. Af disse blev 205 trukket tilbage. De mest almindelige årsager til tilbagetrækning af prøver var manglende egnethed. Derudover kunne nogle prospektive prøver ikke inkluderes i overensstemmelsesanalysen på grund af manglende data. Det endelige datasæt bestod af 1526 prospektive prøver, hvoraf 553 (36,2 %) blev frosset før testning og 973 (63,8 %) blev testet friske (Tabel 16).

Tabel 16. Demografisk oversigt over prospektive prøver til klinisk evaluering på QIAstat-Dx ME Panel

		N		%
Prøvegruppe	Variabel	Undergruppe		
Prospektiv frisk	Aldersgruppe	<1 år	136	14,0
		1-17 år	87	8,9
		18-44 år	284	29,2
		45-64 år	267	27,4
		65-84 år	187	19,2
		≥85 år	11	1,1
		Ukendt	1	0,1
	Køn	Kvinde	498	51,2
		Mand	475	48,8

Tabel 16. Demografisk oversigt over prospektive prøver til klinisk evaluering på QIAstat-Dx ME Panel (fortsat)

			N	%
Prospektiv frossen	Aldersgruppe	<1 år	27	4,9
		1-17 år	41	7,4
		18-44 år	133	24,1
		45-64 år	175	31,6
		65-84 år	156	28,2
		≥85 år	20	3,6
		Ukendt	1	0,2
	Køn	Kvinde	271	49,0
		Mand	281	50,8
		Ikke tilgængelig	1	0,2

Prøver med resterende CSF blev testet med QIAstat-Dx ME Panel og to typer sammenligningsmetoder (en FDA-godkendt/CE-mærket molekylær komparator og to validerede endepunkts-PCR'er efterfulgt af bidirektional sekventering (BDS) for udvalgte mål). Alle mål blev sammenlignet med den FDA-godkendte/CE-mærkede molekylemetode undtagen *streptococcus pneumoniae*, *streptococcus pyogenes* og *mycoplasma pneumoniae* som blev sammenlignet med to validerede endepunkts-PCR'er efterfulgt af bidirektional sekventering for udvalgte mål (Tabel 17). Standard of care-testningen varierede på tværs af alle teststeder, men omfattede bakteriekultur, PCR, FDA-godkendte/CE-mærkede molekylemetoder og *cryptococcus* antigenscreening og -dyrkning. Resultater af standard of care-kulturer blev indsamlet for at muliggøre en vurdering af klinisk sensitivitet og specificitet, og blev undersøgt i tilfælde af diskordante resultater. Diskordanstestning blev også udført ved hjælp af laboratorieudviklede enkelt-PCR-analyser efterfulgt af bidirektional sekventering for udvalgte mål.

Alle prøver blev testet mod den FDA-godkendte/CE-mærkede molekylekomparator. Antallet af prøver, der blev testet mod hvert sæt af to validerede endepunkts-PCR'er efterfulgt af direkショナル sekventering for udvalgte mål, var dog lavere på grund af begrænsninger i CSF-volumen. I alt 1524 prospektivt indsamlede prøver blev evalueret mod en FDA-godkendt molekylekomparator. I alt 1372 prospektivt indsamlede prøver blev evalueret mod valideret endepunkt x 2 PCR for *mycoplasma pneumoniae* efterfulgt af BDS. I alt 1373 prospektivt indsamlede prøver blev evalueret mod valideret endepunkt x 2 PCR for *streptococcus pneumoniae* efterfulgt af BDS. I alt 1291 prospektivt indsamlede prøver blev evalueret mod valideret endepunkt x 2 PCR for *streptococcus pyogenes* efterfulgt af BDS.

Tabel 17. Komparatorometoder til den kliniske evaluering af QIAstat-Dx ME Panel

Mål	Komparatorometode
<i>Escherichia coli</i> K1	FDA-godkendt/CE-mærket molekyletest
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Valideret endepunkt x2 PCR efterfulgt af BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Tabel 17. Komparatormetoder til den kliniske evaluering af QIAstat-Dx ME Panel (fortsat)

Mål	Komparatormetode
Humant herpesvirus 6	FDA-godkendt/CE-mærket molekyletest
Enterovirus	
Humant parechovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret)	
Cytomegalovirus	
Herpes simplex-virus 1	
Herpes simplex-virus 2	
Varicella zoster-virus	

Adskillige analytter i QIAstat-Dx ME Panel havde lav prævalens og blev ikke observeret i tilstrækkeligt stort antal under det prospektive studie til tilstrækkeligt at demonstrere klinisk ydeevne. For at supplere resultaterne af det prospektive kliniske studie blev der udført en evaluering af frosne arkiverede positive retrospektive prøver. De prøver, der blev udvalgt til testning, var tidligere testet positive for et af QIAstat-Dx ME Panel-målene ved hjælp af den kliniske standard of care-metode på laboratoriet. Testning af den arkiverede prøve blev blandet med testningen af den prospektive prøve på de kliniske teststeder for at sikre blinding. I alt 195 retrospektive arkiverede prøver blev inkluderet i studiet. Femoghalvtreds (55) arkiverede prøver blev udelukket fra analysen. I alt 140 evaluerbare arkiverede prøver blev anvendt i analysen til at understøtte evalueringen af ydeevnen for QIAstat-Dx ME Panel, og Tabel 18 giver en oversigt over demografiske oplysninger for de arkiverede prøver.

Tabel 18. Demografisk oversigt over evaluerbare arkiverede prøver til klinisk evaluering på QIAstat-Dx ME Panel

Prøvegruppe	Variabel	Undergruppe	N	%
Arkiveret	Aldersgruppe	<1 år	13	9,3
		1-17 år	14	10,0
		18-44 år	34	24,3
		45-64 år	32	22,9
		65-84 år	39	27,9
		≥85 år	8	5,7
	Køn	Kvinde	78	55,7
		Mand	62	44,3

I alt blev 1666 prøver (1526 prospektivt indsamlede og 140 forudvalgte arkiverede prøver) evalueret i det kliniske studie.

Sensitiviteten eller den positive procentvise overensstemmelse (PPA) og specificiteten eller den negative procentvise overensstemmelse (NPA) blev beregnet for de prospektive og retrospektive kliniske studier kombineret.

Klinisk sensitivitet eller positiv procentvis overensstemmelse (PPA) blev beregnet som $100 \% \times (TP / (TP + FN))$. Sand positiv (TP) indikerer, at både QIAstat-Dx ME Pane og komparatormetoden har et positivt resultat for det specifikke patogen. Falsk negativ (FN) indikerer, at QIAstat-Dx-resultatet er negativt, mens komparatorresultatet er positivt for det specifikke patogen. Specificitet eller negativ procentvis overensstemmelse (NPA) blev beregnet som $100 \% \times (TN / (TN + FP))$. Sand negativ (TN) indikerer, at både QIAstat-Dx Panel og komparatormetoden har negative resultater for det specifikke patogen. Falsk positiv (FP) angiver, at QIAstat-Dx Panel-resultatet er positivt for det specifikke patogen, men komparatorresultatet er negativt. De tosidede 95 % konfidensintervaller blev beregnet.

QIAstat-Dx ME Panel positiv procentvis overensstemmelse og negativ procentvis overensstemmelse mod komparatorometoder for kliniske prøver (prospektive og arkiverede) vises efter analyt i Tabel 19.

Tabel 19. QIAstat-Dx ME Panel kliniske prøvers ydeevne

Patogen	Positiv procentvis overensstemmelse			Negativ procentvis overensstemmelse		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Generelt						
Generelt	222/260	85,4 %	80,6-89,2 %	25712/25736	99,9 %	99,9-99,9 %
Bakterier						
<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	IKKE RELEVANT	IKKE RELEVANT	1482/1482	100,0 %	99,7-100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	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	IKKE RELEVANT	IKKE RELEVANT	1401/1401	100,0 %	99,7-100,0 %
Bakterier generelt	46/50	92,0 %	81,2-96,8 %	12624/12634	99,9 %	99,9-100,0 %
Virus						

Tabel 19. QIAstat-Dx ME Panel kliniske prøvers ydeevne (fortsat)

Patogen	Positiv procentvis overensstemmelse			Negativ procentvis overensstemmelse		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Cytomegalovirus (CMV)	3/5	60,0 %	23,1-88,2 %	1656/1659	99,8 %	99,5-99,9 %
Enterovirus (EV)	31/33	93,9 %	80,4-98,3 %	1630/1631	99,9 %	99,7-100,0 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	10/12	83,3 %	55,2-95,3 %	1652/1652	100,0 %	99,8-100,0 %
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	29/36	80,6 %	65,0-90,2 %	1627/1628	99,9 %	99,7-100,0 %
Human parechovirus (HPeV)	4/8	50,0 %	21,5-78,5 %	1655/1656	99,9 %	99,7-100,0 %
Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	25/30	83,3 %	66,4-92,7 %	1628/1634	99,6 %	99,2-99,8 %
Varicella zoster-virus (VZV)	62/71	87,3 %	77,6-93,2 %	1593/1593	100,0 %	99,8-100,0 %
Virus generelt	164/195	84,1 %	78,3-88,6 %	11441/11453	99,9 %	99,8-99,9 %
Svampe og gær						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret)	12/15	80,0 %	54,8-93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6-100,0 %
Svampe og gær generelt	12/15	80,0 %	54,8-93,0 %	1647/1649	99,9 %	99,6-100,0 %

Der blev udført opløsningstestning på prøver, hvor der var diskordans mellem QIAstat-Dx ME Panel og komparator metodens resultater, hvis der var tilstrækkelig volumen tilbage til prøverne. Metoden til opløsning sammenlignede med resultaterne af standard of care-testen eller brug af laboratorieudviklede enkelt-PCR-analyser efterfulgt af bidirektional sekventering for udvalgte mål.

QIAstat-Dx ME Panel positiv procentvis overensstemmelse og negative procentvis overensstemmelse mod komparatoren efter diskrepansopløsning vises efter analyt i Tabel 20.

Tabel 20. QIAstat-Dx ME Panel kliniske prøvers ydeevne efter diskrepansopløsning

Patogen	Positiv procentvis overensstemmelse			Negativ procentvis overensstemmelse		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Bakterier						
<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	IKKE RELEVANT	IKKE RELEVANT	1482/1482	100,0 %	99,7-100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	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	IKKE RELEVANT	IKKE RELEVANT	1401/1401	100,0 %	99,7-100,0 %
Virus						
Cytomegalovirus (CMV)	3/3	100,0 %	43,9-100,0 %	1658/1661	99,8 %	99,5-99,9 %
Enterovirus (EV)	31/31	100,0 %	89,0-100,0 %	1632/1633	99,9 %	99,7-100,0 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	10/10	100,0 %	72,2-100,0 %	1654/1654	100,0 %	99,8-100,0 %

Tabel 20. QIAstat-Dx ME Panel kliniske prøvers ydeevne efter diskrepansopløsning (fortsat)

Patogen	Positiv procentvis overensstemmelse			Negativ procentvis overensstemmelse		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3-98,2 %	1632/1633	99,9 %	99,7-100,0 %
Human parechovirus (HPeV)	4/6	66,7 %	30,0-90,3 %	1657/1658	99,9 %	99,7-100,0 %
Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4-98,0 %	1631/1636	99,7 %	99,3-99,9 %
Varicella zoster-virus	62/66	93,9 %	85,4-97,6 %	1598/1598	100,0 %	99,8-100,0 %
Svampe og gær						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret)	12/12	100,0 %	75,8-100,0 %	1650/1652	99,9 %	99,6-100,0 %
Generelt	223/234	95,3 %	91,8-97,4 %	25739/25762	99,9 %	99,9-99,9 %

Klinisk sensitivitet og specificitet fastlagt i forhold til kultur

Ydelsesmålingen for sensitivitet og specificitet blev kun beregnet for bakterielle analytter og svampeanalytter, for hvilke guldstandard-CSF-kulturrestater var tilgængelige i standard of care for kliniske prospektive og arkiverede prøver. Disse data blev brugt i yderligere beregninger af ydeevne beskrevet i Tabel 21.

Tabel 21. Sammenligning af bakterie- eller svampekultur for diagnostisk sensitivitet og specificitet for alle kliniske prøver.

Patogen	Sensitivitet (sammenlignet med kultur)			Specificitet (sammenlignet med kultur)		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Bakterier						
<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> ^a	0/0	IKKE RELEVANT	IKKE RELEVANT	1129/1129	100,0 %	99,7- 100,0 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet) ^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	IKKE RELEVANT	IKKE RELEVANT	1128/1129	99,9 %	99,5- 100,0 %
Svampe og gær						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret) ^h	3/3	100,0 %	43,9- 100,0 %	155/157	98,7 %	95,5- 99,6 %

Tabel 21. Sammenligning af bakterie- eller svampekultur for diagnostisk sensitivitet og specificitet for alle kliniske prøver. (fortsat)

^a Én falsk negativ *Escherichia coli* K1-prøve blev også testet med en FDA-godkendt/CE-mærket molekyleanalyse og gav også et negativt resultat. Der var ikke noget volumen tilbage til yderligere test af prøven med den validerede PCR/BDS. Én falsk positiv *Escherichia coli* K1-prøve blev rapporteret som positiv med en FDA-godkendt/CE-mærket molekyleanalyse.

^b Der var tre falsk positive *Haemophilus influenzae* resultater, to prøver gav negative resultater med en FDA-godkendt/CE-mærket molekyleanalyse og PCR/BDS. Én prøve gav et positivt resultat med den FDA-godkendte/CE-mærkede molekyleanalyse.

^c Den ene falsk negative *Listeria monocytogenes* returnerede et positivt resultat ved test med en SoC LDT-analyse, men returnerede et negativt resultat med den validerede PCR/BDS-analyse.

^d Der var 3 falsk positive resultater *Neisseria meningitidis* [indkapslede] prøver sammenlignet med kultur, én gav et negativt resultat med en SoC LDT, en FDA-godkendt/CE-mærket molekylemetode og den validerede PCR/BDS-analyse. Én returnerede et positivt resultat med en FDA-godkendt/CE-mærket molekylemetode og SoC LDT, men der var ingen volumen tilbage til at færdiggøre den validerede PCR/BDS-analyse. Den resterende prøve testede positiv på bakteriekultur, men blev kun identificeret som en gramnegativ diplokok. En FDA-godkendt/CE-mærket molekylemetode rapporterede et positivt resultat for dette patogen, men der var ingen volumen tilbage til at færdiggøre den validerede PCR/BDS-analyse.

^e Der var én falsk positiv prøve sammenlignet med bakteriekultur. Denne gav et positivt resultat med en FDA-godkendt/CE-mærket molekylemetode, og derfor blev der ikke udført PCR/BDS-test.

^f Der var otte falsk positive resultater sammenlignet med bakteriekultur. For to prøver var der intet tilgængeligt komparator-PCR/BDS-resultat. Testning af fem prøver ved hjælp af den validerede PCR/BDS-komparator metode gav negative resultater, og én prøve var positiv ved hjælp af den validerede PCR/BDS-komparator metode.

^g Der var ét falsk positivt resultat ved sammenligning med bakteriekultur. Prøven blev testet med den validerede PCR/BDS-komparatoranalyse, men gav et inkonklusivt resultat.

^h Der var to falsk positive prøver, hvoraf den ene var negativ for svampekulturen, og som også blev testet med en FDA-godkendt/CE-mærket molekyleanalyse og gav et positivt resultat. Der blev ikke udført kryptokokantigentest på denne prøve på indsamlingstidspunktet. Den anden falsk positive prøve gav et negativt resultat, da den blev testet med en FDA-godkendt/CE-mærket molekyleanalyse, og den var også negativ på SoC-kryptokokantigentesten.

Oversigt over co-infektion

Blandt de 1667, der ikke blev trukket ud, med et gyldigt QIAstat-Dx-resultat rapporterede 245 prøver (14,7 %) positive resultater for mindst én analyt, mens de resterende 1422 (85,3%) var negative. I alt viste 6 positive prøver multiple påvisninger. Alle multiple påvisninger indeholdt to organismer, og de er opsummeret i tabel 22.

Tabel 22. Kombinationer af co-infektioner som fastslået af QIAstat-Dx ME Panel

QIAstat-Dx ME-resultat	Antal prøver
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2) + humant herpesvirus 6 (HHV-6)	2
Humant herpesvirus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + humant herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + humant herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Varicella zoster-virus	1

Succesrate for QIAstat-Dx ME Panel-tests

I alt bestod 26 ud af 977 (2,7 %) prospektive friske prøver, 7 ud af 555 (1,3 %) prospektive frosne og 3 ud af 176 (1,7 %) arkiverede prøver ikke de indledende tests. Alle prøver undtagen 5 (3 prospektive friske og 2 prospektive frosne) blev testet igen og var succesfulde efter gentest, hvilket gav en endelig succesrate på 99,7 % for prospektive friske, 99,6 % for prospektive frosne og 100,0 % for arkiverede prøver.

Test af konstruerede prøver

Konstrueret prøvetestning var nødvendig for alle mål i panelet, da der ikke blev opnået tilstrækkeligt med positive prøver fra både prospektive og arkiverede indsamlingsforsøg. Konstruerede prøver blev fremstillet ved at tilsætte fem forskellige kvantificerede stammer, der er repræsentative for den genetiske diversitet af hvert patogen. For hvert patogen blev LoD-koncentrationen fremstillet ved 2 x (mindst 50 %) og 5 x LoD tilsat screenede individuelle

unikke prøver af negativ CSF. Konstruerede prøver blev testet sammen med negative prøver på en blindet måde. Resultaterne er opsummeret i Tabel 23.

Tabel 23. QIAstat-Dx ME Panel konstrueret prøve, oversigt over ydeevne

Patogen	Koncentrationsniveau	Hyppigheden af positive resultater	Andelen (%) af positive resultater	Nedre 95 % konfidensgrænse	Øvre 95 % konfidensgrænse
<i>Escherichia coli</i> K1	2 x LoD	48/48	100,0 %	92,6 %	100,0 %
	5 x LoD	37/37	100,0 %	90,6 %	100,0 %
	I alt	85/85	100,0 %	95,7 %	100,0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 x LoD	57/57	100,0 %	93,7 %	100,0 %
	5 x LoD	36/36	100,0 %	90,4 %	100,0 %
	I alt	93/93	100,0 %	96,0 %	100,0 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	I alt	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 x LoD	46/46	100,0 %	92,3 %	100,0 %
	5 x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	I alt	85/86	98,8 %	93,7 %	99,8 %
<i>Neisseria meningitidis</i> (indkapslet)	2 x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 x LoD	39/40	97,5 %	87,1 %	99,6 %
	I alt	85/88	96,6 %	90,5 %	98,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 x LoD	49/49	100,0 %	92,7 %	100,0 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	I alt	88/88	100,0 %	95,8 %	100,0 %

Tabel 23. QIAstat-Dx ME Panel konstrueret prøve, oversigt over ydeevne (fortsat)

Patogen	Koncentrationsniveau	Hyppigheden af positive resultater	Andelen (%) af positive resultater	Nedre 95 % konfidensgrænse	Øvre 95 % konfidensgrænse
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 x LoD	55/57	96,5 %	88,1 %	99,0 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	1 alt	94/96	97,9 %	92,7 %	99,4 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 x LoD	47/49	95,9 %	86,3 %	98,9 %
	5 x LoD	40/40	100,0 %	91,2 %	100,0 %
	1 alt	87/89	97,8 %	92,2 %	99,4 %
Cytomegalovirus (CMV)	2 x LoD	46/50	92,0 %	81,2 %	96,8 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	1 alt	85/89	95,5 %	89,0 %	98,2 %
Enterovirus (EV)	2 x LoD	48/49	98,0 %	89,3 %	99,6 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	1 alt	87/88	98,9 %	93,8 %	99,8 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	2 x LoD	50/52	96,2 %	87,0 %	98,9 %
	5 x LoD	45/47	95,7 %	85,8 %	98,8 %
	1 alt	95/99	96,0 %	90,1 %	98,4 %
Human parechovirus (HPeV)	2 x LoD	46/48	95,8 %	86,0 %	98,8 %
	5 x LoD	39/39	100,0 %	91,0 %	100,0 %
	1 alt	85/87	97,7 %	92,0 %	99,4 %
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret)	2 x LoD	41/41	100,0 %	91,4 %	100,0 %
	5 x LoD	38/38	100,0 %	90,8 %	100,0 %
	1 alt	79/79	100,0 %	95,4 %	100,0 %

Andelen af positive resultater var $\geq 95\%$ for alle fremstillede, konstruerede prøver 2 x LoD og 5 x LoD i alle testede analytter.

Ydeevne for QIAstat-Dx ME Panel på tværs af alle prøvetyper

Resultaterne for alle målpatogener opnået under kliniske prøvers test i de prospektive og retrospektive studier efter kombineret diskordansafhjælpning og test af konstruerede prøver er opsummeret i Tabel 24.

Tabel 24. Ydeevne for QIAstat-Dx ME Panel pr. analyt på tværs af alle prøvetyper

Patogen	Positiv procentvis overensstemmelse			Negativ procentvis overensstemmelse		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Generelt panel	1356/1388	97,7 %	96,8- 98,4 %	42947/42997	99,9 %	99,8- 99,9 %
Bakterier						
<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> (indkapslet)	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 %

Tabel 24. Ydeevne for QIAstat-Dx ME Panel pr. analyt på tværs af alle prøvetyper (fortsat)

Patogen	Positiv procentvis overensstemmelse			Negativ procentvis overensstemmelse		
	TP/TP+FN	%	95 % CI	TN/TN+FP	%	95 % CI
Bakterier generelt	748/759	98,6 %	97,4- 99,2 %	21097/21119	99,9 %	99,8- 99,9 %
Virus						
Cytomegalovirus (CMV)	88/92	95,7 %	89,3- 98,3 %	2718/2721	99,9 %	99,7- 100,0 %
Enterovirus (EV)	118/119	99,2 %	95,4- 99,9 %	2690/2695	99,8 %	99,6- 99,9 %
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	105/109	96,3 %	90,9- 98,6 %	2703/2705	99,9 %	99,7- 100,0 %
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5 %	79,3- 98,2 %	2780/2782	99,9 %	99,7- 100,0 %
Human parechovirus (HPeV)	89/93	95,7 %	89,5- 98,3 %	2719/2720	100,0 %	99,8- 100,0 %
Humant herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9 %	77,4- 98,0 %	2773/2785	99,6 %	99,2- 99,8 %
Varicella zoster-virus (VZV)	62/66	93,9 %	85,4- 97,6 %	2746/2747	100,0 %	99,8- 100,0 %
Virus generelt	517/538	96,1 %	94,1- 97,4 %	19129/19155	99,9 %	99,8- 99,9 %
Svampe og gær						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (ikke differentieret)	91/91	100,0 %	95,9- 100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7- 100,0 %
Svampe og gær generelt	91/91	100,0 %	95,9- 100,0 %	2721/2723	99,9 %	99,7- 100,0 %

Målspecifik PPA var ≥ 95 % for alle QIAstat-Dx ME Panel-analytter ved vurdering af ydeevne på tværs af prospektive, retrospektive arkiverede og konstruerede prøver, bortset fra PPA for Herpes simplex-virus 2 (HSV-2), humant herpesvirus 6 (HHV-6) og Varicella zoster-virus, som var henholdsvis 93,5 %, 92,9 % og 93,9 %. NPA var $\geq 98,5$ % for alle QIAstat-Dx ME Panel-analytter.

Konklusion

QIAstat-Dx ME Panel udviste robuste kliniske ydelseskarakteristika, der kan hjælpe ved diagnosticering af særlige stoffer, der er til stede hos personer, der er smittet med meningitis og/eller encefalitis. Resultaterne skal bruges sammen med andre kliniske og epidemiologiske data samt laboratoriedata.

Oversigt over sikkerhed og ydeevne

Opsummeringen af sikkerhed og ydeevne kan downloades fra Eudamed-webstedet på følgende webside:

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

Litteraturhenvisninger

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage-derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Published 2015 Oct 26. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. Haemophilus Species. I: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (for clinicians): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b*. Atkinson, W et al. eds. 13th ed.

Washington DC: Public Health Foundation, 2015;

12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (for healthcare professionals): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [side 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004
21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. J Clin Med Res. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w

22. CDC Disease Specifics: www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol.* 2018;9:2751. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupahel, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol.* 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis.* 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med.* 2008;205 (6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. *Vaccine.* 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance: www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for

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

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

51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Published 2018 May 31. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37-42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110-114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [side 426]
59. Gugliesi F, et al. Microorganisms 2020;8:685
60. CDC CMV and Congenital CMV Infection: www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html
61. Carlson A, et al. Rev Obstet Gynecol 2010;3:172-179

62. Parisi SG, et al. *Int J Infect Dis* 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. *Medical Microbiology*. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [side 426]
65. Kieff ED, et al. *J Virol* 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eoneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. *Arch Virol* 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2023 Aug 8]. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. *N Engl J Med* 2005;352:768–776
76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211018027. Published 2021 May 24. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. *New Microbiol* 2007;30:173–87
79. De Bolle L, et al. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:217–45

80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(2):e942. Published 2021 Jan 12. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al. "The Emergence of Enterovirus-D68." Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." European journal of pediatrics vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. Crit Care Explor 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." Annals of neurology vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010;8:1417–1429
91. Olijve L, et al. Clin Microbiol Rev 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. Curr Opin Infect Dis 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029

94. Bozzola, E., et al. *Ital J Pediatr* 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>
95. Arvin AM. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. *Medical Microbiology*. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [side 426]
97. Gershon AA, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals: www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. "Cryptococcosis." *Infectious disease clinics of North America* vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*." *Eukaryotic cell* vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html accessed December 2024)
104. Góralska, Katarzyna et al. "Neuroinfections caused by fungi." *Infection* vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. "Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
106. *C. gattii* Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, (archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Fejlfindingsvejledning

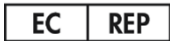
I tilfælde af beskadiget kassette henvises til "Sikkerhedsoplysninger" på side 25. Teknisk assistance og yderligere oplysninger kan fås via vores center for teknisk support på www.qiagen.com/Support (kontaktoplysninger kan ses på www.qiagen.com). Vedrørende problemer, der kan opstå med QIAstat-Dx Analyzer, henvises til de tilsvarende brugervejledninger, som også kan findes på www.qiagen.com.

Symboler

Følgende symboler vises muligvis i brugsanvisningen eller på emballagen og etiketten:

Symbol	Symboldefinition
 Σ <N>	Indeholder tilstrækkeligt med reagenser til <N>-reaktioner
	Holdbarhedsdato
	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik
	Katalognummer
	Lotnummer
	Materialenummer (dvs. etiketten på komponenten)
	Globalt handelsvarenummer
	Unikt enheds-id
	Indeholder
	Component (Komponent)

Symbol	Symboldefinition
	Antal
Rn	R står for revision af brugsanvisningen, og n står for revisionsnummeret
	Temperaturbegrænsning
	Producent
	Læs brugervejledningen
	Beskyt mod direkte lys
	Må ikke genbruges
	Forsigtig
	Serienummer
	Må ikke anvendes, hvis pakningen er beskadiget

Symbol	Symboldefinition
	Brændbart, brandfare
	Ætsende, risiko for kemisk forbrænding
	Sundhedsfare, risiko for overfølsomhed, kræftfremkaldende
	Fare for personskade
	Autoriseret repræsentant i EU
	Hjerneikon på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Kontaktoplysninger

For teknisk bistand og yderligere information kan du gå ind på vores tekniske supportcenter på www.qiagen.com/Support, ringe på 1-800-362-7737 eller kontakte QIAGEN Teknisk service eller lokale forhandlere (se bagsiden eller besøg www.qiagen.com).

Appendikser

Appendiks A: Installation af analysedefinitionsfil

Analysedefinitionsfilen til QIAstat-Dx ME Panel skal installeres på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 inden testning med QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

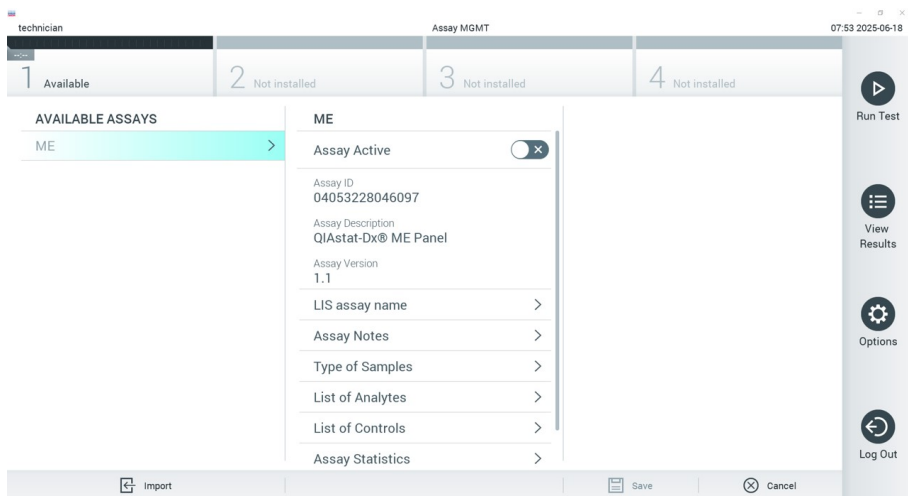
Bemærk: Når der frigives en ny version af QIAstat-Dx ME Panel-analysen, skal den nye QIAstat-Dx ME Panel-analysedefinitionsfil installeres, inden der udføres tests.

Bemærk: Analysedefinitionsfiler er tilgængelige på www.qiagen.com. Analysedefinitionsfilen (.asy-filtype) skal gemmes på et USB-drev før installation på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Dette USB-drev skal formateres med et FAT32-filsystem.

For at importere analyser til QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0 skal du fortsætte med følgende trin:

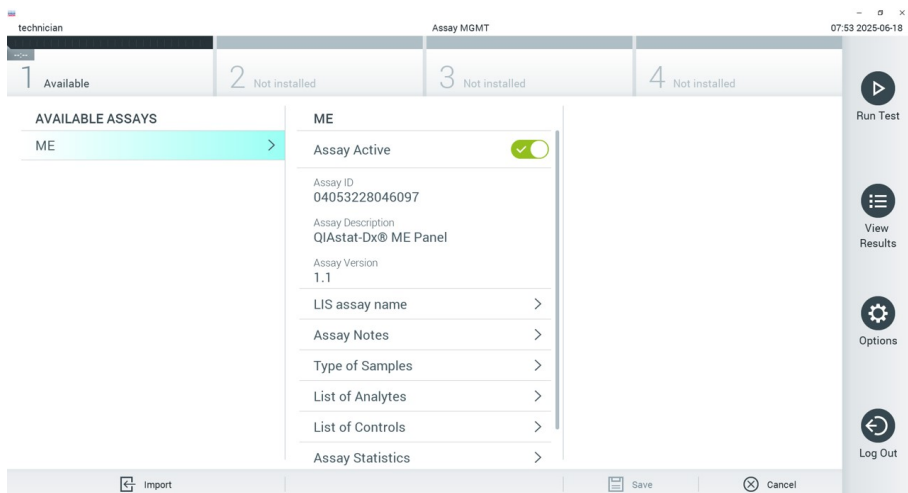
1. Indsæt USB-stikket med analysedefinitionsfilen i en af USB-portene på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Tryk på **Options** (Valgmuligheder) > **Assay Management** (Analysestyring).

Skærbilledet Assay Management (Analysestyring) vises på skærmens indholdsområde (Figur 25).



Figur 25. Skærbilledet Assay Management (Analysestyring).

3. Tryk på **Import** (Importér) nederst til venstre i skærbilledet.
4. Vælg den relevante analysefil, der skal importeres.
Der vises en dialogboks for at bekræfte filoverførslen.
5. Hvis en tidligere version af QIAstat-Dx ME Panel var installeret, vises der en dialogboks om at tilsidesætte den aktuelle version med den nye. Tryk på **Yes** (Ja) for at tilsidesætte den gamle version.
6. Aktivér **Assay Active** (Analyse aktiv) for at aktivere analysen. (Figur 26).



Figur 26. Aktivering af analysen.

7. Udfør følgende trin for at tildele den aktive analyse til en bruger:
 - a. Tryk på **Options** (Valgmuligheder) > **User Management** (Brugerstyring).
 - b. Vælg den bruger, der skal have lov til at køre analysen.
 - c. Vælg **Assign Assays** (Tildel analyser) under listen **User Options** (Brugerindstillinger).
 - d. Aktivér analysen, og tryk på **Save** (Gem).

administrator

User MGMT

09:41 2024-12-05

1 Available

2 Not installed

3 Not installed

4 Not installed

USER

administratorADMINISTRATOR >

labuserLABORATORY SUPERVISOR >

technicianSERVICE TECHNICIAN >

USER OPTIONS

User Name

labuser

Password

.....

User Active ☒

Assign user profile >

Assign Assays >

Assay Statistics >

ASSAYS

ME ☒

Run Test

View Results

Options

Log Out

Add User

Save

Cancel

Figur 27. Tildeling af den aktive analyse

Bilag B: Ordliste

Amplifikationskurve: Grafisk repræsentation af multiplex real-time RT-PCR-amplifikationsdata.

Analysemodul (Analytical Module, AM): Hovedhardwaremodulet på QIAstat-Dx Analyzer 1.0 eller Analyzer 2.0, der har ansvar for at udføre test på QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges. Det styres af driftsmodulet. Der kan slttes flere analysemoduler til et driftsmodul eller driftsmodul PRO.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 består af et driftsmodul og et analysemodul. Driftsmodulet indeholder elementer, der sørger for forbindelse til analysemodulet og aktiverer brugerinteraktion med QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analysemodulet indeholder hardwaren og softwaren til prøvetestning og analyse.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: QIAstat-Dx Analyzer 2.0 består af et driftsmodul PRO og et analysemodul. Driftsmodulet PRO indeholder elementer, der sørger for forbindelse til analysemodulet og aktiverer brugerinteraktion med QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analysemodulet indeholder hardwaren og softwaren til prøvetestning og analyse.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: En selvstændig platanordning til engangsbrug med alle indsatte reagenser, der kræves til komplet udførelse af fuldautomatiserede molekyllæranalyser til påvisning af meningitis-/encefalitispatogener.

IFU: Brugsanvisning.

Hovedport: Indgang til flydende transportmedieprøver på QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Nukleinsyrer: Biopolymerer eller små biomolekyler bestående af nukleotider, som er monomerer, der er sammensat af tre komponenter: et 5-kulstofsykke, en fosfatgruppe og en nitrogenholdig base.

Driftsmodul (OM): Den dedikerede QIAstat-Dx Analyzer 1.0- hardware, der udgør brugergrænsefladen for et til fire analysemoduler (Analytical Module, AM).

Driftsmodul PRO (OM PRO): Den dedikerede QIAstat-Dx Analyzer 2.0-hardware, der udgør brugergrænsefladen for et til fire analysemoduler (Analytical Module, AM).

PCR: Polymerasekædereaktion.

RT: Revers transskription.

Bruger: En person, der betjener QIAstat-Dx Analyzer 1.0/QIAstat-Dx Analyzer 2.0/QIAstat-Dx ME Panel Cartridge på den tilsigtede måde.

Appendiks C: Garantiansvarsfraskrivelser

UNDTAGEN SOM DET ER ANGIVET I QIAGENs HANDELSBETINGELSER FOR QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, PÅTAGER QIAGEN SIG INTET SOM HELST ANSVAR OG FRASKRIVER SIG ENHVER UDTRYKKELIG ELLER UNDERFORSTÅET GARANTI MED HENSYN TIL BRUGEN AF QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, HERUNDER ANSVAR FOR GARANTIER, DER VEDRØRER SALGBARHED, EGNETHED TIL ET BESTEMT FORMÅL ELLER KRÆNKELSE AF ET PATENT, ET COPYRIGHT ELLER ANDEN INTELLEKTUEL EJENDOMSRET NOGET STED I VERDEN.

Bestillingsoplysninger

Produkt	Indhold	Kat.-nr.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Til 6 tests: 6 individuelt pakkede QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges og 6 individuelt pakkede overførselspipetter.	691612
Relaterede produkter		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module og relateret hardware og software til at køre molekylær diagnostik på QIAstat-Dx- analysekassetter.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO og relateret hardware og software til at køre molekylær diagnostik på QIAstat-Dx- analysekassetter.	9002828

Opdaterede licensoplysninger og produktspecifikke ansvarsfraskrivelser kan ses i brugsanvisningen til det aktuelle QIAGEN-kit. QIAGEN kit-brugsanvisninger kan fås via www.qiagen.com eller kan rekvireres hos QIAGEN Teknisk Service eller den lokale distributør.

Revisionshistorik for dokumentet

Revision	Beskrivelse
R1, juni 2025	Første udgivelse.

Begrænset licensaftale for QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Brug af dette produkt betyder, at enhver køber eller bruger af produktet accepterer følgende vilkår:

1. Produktet må kun anvendes i overensstemmelse med de protokoller, der følger med produktet, og denne brugsanvisning og kun sammen med de komponenter, der er inkluderet i panelet. QIAGEN giver ingen licens, under nogen intellektuel ejendomsret, til at bruge eller inkludere komponenterne i dette panel sammen med komponenter, der ikke er inkluderet i dette panel, undtagen som beskrevet i de protokoller, der følger med produktet, denne brugsanvisning og andre protokoller, der er tilgængelige på www.qiagen.com. Nogle af disse andre protokoller er stillet til rådighed af QIAGEN-brugere for QIAGEN-brugere. Disse protokoller er ikke grundigt testet eller optimeret af QIAGEN. QIAGEN hverken garanterer for dem eller for, at de ikke overtræder tredjeparts rettigheder.
2. Ud over de udtrykkeligt givne licenser giver QIAGEN ingen garanti for, at dette panel, og/eller brugen af det, ikke overtræder tredjeparts rettigheder.
3. Dette panel og dets komponenter er under licens til engangsbrug og må ikke genbruges, genoprettes eller videresælges.
4. QIAGEN afviser specifikt alle andre licenser, udtrykte eller underforståede, end dem, der udtrykkeligt er angivet.
5. Køberen og brugeren af panelet indvilliger i ikke at tage, eller lade andre tage, skridt der kunne føre til, eller fremme, handlinger der forbydes ovenfor. QIAGEN kan håndhæve forbuddene i denne begrænsede licensaftale ved enhver domstol og vil inddrive alle undersøgelses- og sagsomkostninger, herunder advokatsalærer, i ethvert søgsmål for at håndhæve denne begrænsede licensaftale samt alle deres intellektuelle ejendomsrettigheder i forbindelse med panelet og/eller komponenterne deri.

Opdaterede licensbetingelser kan findes på www.qiagen.com.

Varemærker: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Registrerede navne, varemærker osv. anvendt i dette dokument, selv når de ikke specifikt er markeret som sådan, skal ikke betragtes som værende juridisk ubeskyttede.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN. Alle rettigheder forbeholdes.

