Red. 1. juuni 2025

Paneeli QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel kasutusjuhend

IVD

Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas

See kasutusjuhend kehtib järgmiste toodete kohta:

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

CE 0197

QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, SAKSAMAA

Sample to Insight

Sisukord

Sihtotstarve 4

Ettenähtud kasutaja 5

Kirjeldus ja põhimõte 6
- Teave haigustekitajate kohta 6
- Kokkuvõte ja selgitus 17
- Protseduuri põhimõte 19

Kaasasolevad materjalid 23
- Komplekti sisu 23
- Komplekti osad 23

Vajalikud, kuid mitte kaasas olevad materjalid 24
- Platvorm ja tarkvara 24

Hoiatused ja ettevaatusabinõud 25
- Ohutusteave 25
- Rahvatervise aruandlusega seotud ettevaatusabinõud 29

Kasutuselt kõrvaldamine 30

Reaktiivide säilitamine ja käitlemine 31
- Kasutusaegne stabiilsus 31

Proovide säilitamine ja käitlemine 32
- Proovivõtt 32

Protokoll 33
- Kvaliteedikontroll 33
- Välise kontrolli teave 33
- Protseduur: seljaajuvedeliku proovid 33

Tulemuste tõlgendamine 46
- Sisemise kontrolli tõlgendamine 46
- Tulemuste kuvamine analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 47
- Amplifitseerimise kõverate kuvamine 50
- Analüüsi üksikasjade kuvamine 53
- Eelnevate analüüside tulemuste sirvimine 55

Haigustekitaja tulemuse tõlgendamine 62
Piirangud 63
Toimivusnäitajad 66
Analüütiline toimivus 66
Kliiniline toimivus 103
Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte 121
Viited 122
Tõrkeotsingujuhend 133
Sümbolid 134
Kontaktteave 137
Lisad 138
Lisa A: analüüsi määratluse faili installimine 138
Lisa B: mõisted 142
Lisa C: garantiidest lahtiütlemine 144
Tellimisteave 145
Dokumendi muudatuste ajalugu 146

Sihtotstarve

Paneel QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel on kvalitatiivne multipleksitud nukleiinhapete reaalajas PCR-põhine in vitro diagnostiline analüüs, mis on mõeldud kasutamiseks analüsaatoritega QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Paneel QIAstat-Dx ME Panel suudab samaaegselt määrata ja tuvastada mitut bakteri, viiruse ja pärmseene nukleiinhapet seljaajuvedeliku proovides, mis on saadud selgroo punktsiooni teel meningiidi ja/või entsefaliidi märkide ja/või sümptomitega isikutelt.

Järgmised organismid on tuvastatavad ja eristatavad* Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kasutamise korral: *Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis* (kapseldatud), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pyogenes*, tsütomegaloviirus, lihtherpeseviiruse 1. tüüp, lihtherpeseviiruse 2. tüüp, inimese herpesviirus 6, enteroviirus, inimese parehoviirus, tuulerõugete viirus ja *Cryptococcus neoformans/gattii**.

Paneel QIAstat-Dx ME Panel on näidustatud kasutamiseks abivahendina meningiidi ja/või entsefaliidi spetsiifiliste ainete diagnoosimisel ja tulemusi tuleb kasutada koos muude kliiniliste, epidemioloogiliste ja laboriandmetega. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel tulemused ei ole ette nähtud kasutamiseks ainsa lähtekohana diagnoosi, ravi või muu patsiendi seisundiga seotud otsuse vastuvõtmisel. Positiivsed tulemused ei välista kaasnevat nakkust organismidega, mida ei ole lisatud paneeli QIAstat-Dx ME Panel. Selle analüüsiga ei saa tuvastada kõiki kesknärvisüsteemi infektsiooni tekitajaid. Kindlaksmääratud aine või ained ei pruugi olla haiguse põhjustajaks. Negatiivsed tulemused ei välista kesknärvisüsteemi infektsiooni.

Paneel QIAstat-Dx ME Panel ei ole ette nähtud kesknärvisüsteemi alaliselt paigaldatud meditsiiniseadmetega kogutud proovide analüüsimiseks.

**Cryptococcus neoformans*'i ja *Cryptococcus gattii*'d ei eristata.

Paneel QIAstat-Dx ME Panel on ette nähtud kasutamiseks kooskõlas ravistandardiga (nt organismi taastumise hoolduskultuur, serotüüpimine ja antimikroobse tundlikkuse analüüsimine).

QIAstat- Dx ME Panel on ette nähtud kasutamiseks in vitro diagnostikas ainult laborispetsialistidele.

Ettenähtud kasutaja

QIAstat- Dx ME Panel on ette nähtud kasutamiseks *in vitro* diagnostikas ainult laborispetsialistidele.

Kirjeldus ja põhimõte

Teave haigustekitajate kohta

Meningiit ja entsefaliit on potentsiaalselt laastavad haigusseisundid ja on põhjustavad tõsist haigestumust ja suremust.[1] Meningiit on defineeritud kui ajukelmete põletik, entsefaliit on defineeritud kui aju põhikoe põletik ja meningoentsefaliit on defineeritud kui mõlema piirkonna põletik. Kõiki neid haigusseisundeid võivad põhjustada bakterid, viirused või seened, entsefaliiti seostatakse kõige enam viirusliku etioloogiaga.[2] Kliinilised kirjeldused on tavaliselt ebamäärased, kuna patsiendid kogevad sageli peavalu, muutunud meeleseisundit ja meningiidi puhul kukla jäikust. Varajane diagnoos on väga oluline, kuna sümptomid võivad ilmneda järsult ja areneda edasi ajukahjustuste, kuulmise ja/või kõnevõime kaotamise, nägemise kaotamise või isegi surmani. Kuna ravi erineb olenevalt haiguse põhjusest, tuleb vastava ravi määramiseks tuvastada spetsiifilise haiguse tekitaja.

Kassetiga QIAstat-Dx ME Panel Cartridge saab tuvastada haigust tekitavat 16 sihtbakterit, sihtviirust ja sihtseent, mis põhjustavad meningiidi ja/või entsefaliidi märke ja/või sümptomeid. Analüüsimiseks kulub väike proovimaht, minimaalne käeline tegevus ja analüüsi tulemused selgitatakse vähem kui 80 minutiga.

Paneeliga QIAstat-Dx ME Panel määratavad ja tuvastatavad haigustekitajad on loetletud jaotises Tabel 1.

Tabel 1. Paneeliga QIAstat-Dx ME Panel tuvastatavad haigustekitajad

Haigustekitaja	Klassifikatsioon (genoomi tüüp)
Escherichia coli K1	Bakter (DNA)
Haemophilus influenzae	Bakter (DNA)
Listeria monocytogenes	Bakter (DNA)

Tabel 1. Paneeliga QIAstat-Dx ME Panel tuvastatavad haigustekitajad (jätkub)

Haigustekitaja	Klassifikatsioon (genoomi tüüp)
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Bakter (DNA)
Streptococcus agalactiae	Bakter (DNA)
Streptococcus pneumoniae	Bakter (DNA)
Streptococcus pyogenes	Bakter (DNA)
Mycoplasma pneumoniae	Bakter (DNA)
Tsütomegaloviirus	Herpesviirus (DNA)
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	Herpesviirus (DNA)
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	Herpesviirus (DNA)
Inimese herpesviirus 6	Herpesviirus (DNA)
Enteroviirus	Pikornaviirus (RNA)
Inimese parehoviirus	Pikornaviirus (RNA)
Tuulerõugete viirus	Herpesviirus (DNA)
Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans	Pärmiseen (DNA)

Escherichia coli K1

E. coli, Enterobacterales- sugukonna gramnegatiivne batsill, on üks kõige levinumatest organismidest, mida leidub seedetraktis. Enamik *E. coli* tüvedest on ohutud, kuid need, mis ekspresseerivad K1 kapsli polüsahhariidi, võivad põhjustada sooleväliseid infektsioone.[3,4] *E. coli* K1 kapsliga tüved on meningiidiga vastsündinutelt eraldatud seljaajuvedeliku isolaatide hulgas domineerivad (~80%).[5] ja need põhjustavad selles populatsioonis ~40% septitseemia ja ~80% meningiidi juhtudest, kusjuures nendega kaasneb 10–15% suremus ja 30–50% neuroloogilisi tagajärgi.[6] *E. coli* K1 patogenees hõlmab seedetrakti limaskesta koloniseerimist ja invasiooni intravaskulaarsesse ruumi.[7] Pärast baktereemia läve saavutamist tungib *E. coli* K1 läbi hematoentsefaalbarjääri (HEB) ja kesknärvisüsteemi (KNS).[7] Kui

bakterid sisenevad kesknärvisüsteemi, indutseerivad need põletikuliste ja toksiliste ühendite vabanemist, mis viib vere-aju barjääri suurenenud läbilaskvuse ja pleotsütoosini, mille tulemuseks on meningiit.[8]

Haemophilus influenzae

H. influenzae on gramnegatiivne kokobatsill, mida saab jagada kapseldatud tüvedeks, millest igaühel on unikaalne polüsahhariidikapsel (a kuni f), ning ka kapseldamata või mittemääratava tüübiga tüvedeks.[9] *H. influenzae* edasikandumine toimub tavaliselt piisknakkusena.[10] Ajalooliselt on *H. influenzae* serotüüp b (Hib) olnud alla 5-aastaste laste bakteriaalse meningiidi peamine põhjus. Riikides, kus Hib-konjugaatvaktsiinid on riiklikes immuniseerimisprogrammides, on esinemissagedus vähenenud enam kui 90%.[11–14] Pärast Hib-vaktsineerimise rakendamist põhjustab mittemääratava tüübiga *H. influenzae* nüüd kõigis vanuserühmades enamiku invasiivsetest haigustest.[10] Mittemääratava tüübiga *H. influenzae* võib põhjustada lastel kõrvapõletikku ja bronhiiti, aga ka invasiivset haigust.[10] Serotüüp b on inimestel kõige patogeensem ja võib põhjustada kopsupõletikku, baktereemiat, meningiiti, kõripealise põletikku, septilist artriiti, tselluliiti, keskkõrvapõletikku, mädast perikardiiti ning harvemini endokardiiti ja osteomüeliiti.[10] Ülejäänud serotüüpidega nakatumine põhjustab sarnaseid haigusprotsesse.[10]

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes on fakultatiivselt anaeroobne, pulgakujuline grampositiivne bakter.[15] 12-st *L. monocytogenes*'e tuvastatud serotüübist kuulub üle 98% inimese listerioosi isolaatidest nelja serotüüpi: 1/2a, 1/2b, 1/2c ja 4b.[15,16] Edasikandumine toimub peamiselt saastunud toiduainete kaudu, mis võib põhjustada ulatuslikke haiguspuhanguid[15], samas kui inimeselt inimesele levik võib toimuda emalt lapsele emakas või sünnihetkel.[17] Invasiivne listerioos mõjutab peamiselt rasedaid, immuunpuudulikkusega inimesi, eakaid ja imikuid ning võib põhjustada eluohtlikke haigusi nagu septitseemia ja meningiit.[18] Kuigi nakatumiste arv aastas on mõõdukalt madal, 2010. aastal hinnanguliselt umbes 23 150 juhtumit kogu maailmas, on

nakatunud inimeste suremus kõrge, 2010. aastal hinnanguliselt 5463 surmajuhtumit kogu maailmas, mis moodustab 26,6% kõigist juhtudest.[19]

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae on väike bakter klassist Mollicutes, mida iseloomustab peptidoglükaanist rakuseina puudumine, mis põhjustab resistentsust paljude antimikroobsete ravimite suhtes.[20] *M. pneumoniae* on oluline hingamisteede infektsioonide ja kogukonnas omandatud kopsupõletiku põhjus igas vanuserühmas. Kergete sümptomite tõttu nimetatakse seda sageli „kõndivaks kopsupõletikuks".[20] Kuna *M. pneumoniae*'ga nakatumised on aladiagnoositud, siis on *M. pneumoniae*'ga seotud juhtude ja surmajuhtumite arvu keeruline hinnata.[21,22] Hinnanguliselt on 25% *M. pneumoniae* juhtudest hingamisteedeväliste seisunditega, kusjuures kõige raskemal juhul mõjutab haigus närvisüsteemi (nii perifeerset kui ka tsentraalset). Need juhtumid kujutavad endast meditsiinilist hädaolukorda, kuna kesknärvisüsteemi *M. pneumoniae*'ga seotud neuropaatiad võivad põhjustada surma või püsivaid neuroloogilisi probleeme, millel on märkimisväärne mõju tervisele ja mis põhjustavad elukvaliteedi märkimisväärse languse.[23] Kahjuks on *M. pneumoniae*'d raske diagnoosida, sest kultiveerimine on keeruline ja aeglane ning seroloogilised analüüsid on tuvastamisel tõhusad ainult siis, kui on olemas nii ägeda kui ka taastumisfaasi seerum.[23]

Neisseria meningitidis (kapseldatud)

N. meningitidis ehk meningokokk on aeroobne gramnegatiivne diplokokk ja bakteriaalse meningiidi peamine põhjustaja.[24] Polüsahhariidi kapsli antigeensuse põhjal on tuvastatud kolmteist serogruppi; serogrupid A, B, C, W, Y ja X põhjustavad enamikku invasiivsete haiguste juhtudest.[25] *N. meningitidis*'e kõige invasiivsemad tüved on tavaliselt kapseldatud, kuna kapsel tagab resistentsuse peremeesorganismi antikehade suhtes ja takistab fagotsütoosi.[24,26] Umbes 10% tervetest inimestest esineb *N. meningitidis* asümptomaatiliselt ninaneelu limaskestal ning edasikandumine toimub piiskade aerosooli või koloniseeritud inimeste eritiste kaudu.[27] Selle bakteri põhjustatud infektsioonid võivad mõjutada igas vanuses

inimesi, kuid kõige sagedamini esineb see imikutel ja noorukitel.[28] Meningokokknakkuse korral on isegi asjakohase antibiootikumiravi korral suremus 10– 15%.[27] Vaktsiinide kasutuselevõtuga on meningokokknakkuse esinemissagedus mõnes riigis, näiteks USA-s ja Hollandis, langenud[29,30], aga riikides, kus pole veel mitmevalentset meningokokk-vaktsiini kasutusele võetud, registreeritakse endiselt *N. meningitidis*'e juhtumeid.[31]

Streptococcus agalactiae

B-rühma *Streptokokk* (B-rühma streptokokk, GBS) on grampositiivne kokobatsill. On tuvastatud kümme polüsahhariididel põhinevat serotüüpi, kusjuures 97% juhtudest omistatakse viiele serotüübile (Ia, Ib, II, III ja V).[32,33] GBS võib põhjustada vastsündinutel ja immuunpuudulikkusega täiskasvanutel eluohtlikke infektsioone. Vastsündinutel võib nii varajane (< 7 päeva) kui ka hiline (7–90 päeva) haigus avalduda baktereemia, sepsise, kopsupõletiku ja meningiidina.[34] Täiskasvanutel võivad rasked infektsioonid avalduda baktereemia ja pehmete kudede infektsioonidena[35,36], kuid GBS on bakteriaalse meningiidi haruldane põhjus, mis esineb peamiselt patsientidel, kellel on kaasuvad haigused, näiteks immuunpuudulikkus, seljaajuvedeliku leke ja endokarditt.[37] GBS-i asümptomaatiline kandlus seedetraktis ja suguelundites on tavaline.[34] Kuna see bakter on kogu maailmas peamine emade ja vastsündinute terviseprobleemide põhjustaja[38], soovitab WHO raseduse ajal GBS-iga koloniseeritud naistel rasedusaegset antibiootikumide manustamist.[39]

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae on grampositiivne kapsliga diplokokk, millel on kapsli polüsahhariidi antigeensete erinevuste põhjal tuvastatud üle 90 teadaoleva serotüübi.[40] *S. pneumoniae* on levinud nina kommensaal, mida esineb umbes 20–40%-l lastest ja 5–10%-l täiskasvanutest, kuid see on ka oluline limaskesta haiguste ja invasiivsete haiguste põhjustaja[40,41] ning üks peamisi bakteriaalse meningiidi põhjustajaid.[40,42] WHO hinnangul sureb pneumokokknakkuse tagajärjel igal aastal umbes miljon last.[43] Kuigi pneumokokk-konjugaatvaktsiinide kasutuselevõtt on invasiivse pneumokokkhaiguse, sealhulgas meningiidi

esinemissagedust dramaatiliselt vähendanud[44,45,46], siis vaktsiini mittekuuluvate serotüüpide põhjustatud pneumokokkmeningiidi juhtumite arv suureneb, mis vähendab vaktsineerimise üldist mõju.[46,47,48] Murettekitav on see, et vaktsiini mittekuuluvate serotüüpide puhul on täheldatud antibiootikumiresistentsuse levimuse olulist suurenemist, sealhulgas resistentsust penitsilliini ja erütromütsiini suhtes.[48] Praegu on saadaval kahte liiki *Streptococcus pneumoniae* vaktsiini: pneumokokk- konjugaatvaktsiin 13 ja pneumokokk-polüsahhariidivaktsiin 23, mida soovitatakse vastavalt ≤ 2-aastastele lastele ja ≥ 65-aastastele täiskasvanutele. Lisaks on vaktsineerimine soovitatav kõrge riskiga elanikkonnarühmadele.[40]

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes on grampositiivne bakter, mida nimetatakse ka rühmaks A *Streptokokk* (GAS), mis on seotud tõsiste haigustega, põhjustades suurt haigestumust ja suremust.[49] *S. pyogenes*'iga nakatumine võib toimuda inimeselt inimesele leviku teel (sülg/ninaeritis, nahakontakt) või otse keskkonnast kahjustatud barjääri kaudu, näiteks nahakahjustuse kaudu.[50] *S. pyogenes*'e kesknärvisüsteemi infektsioonid on suhteliselt haruldased[51], kusjuures uuringute kohaselt põhjustab *S. pyogenes* umbes 1% kõigist bakteriaalse meningiidi juhtudest[52–55], kuid need on seotud suurenenud suremuse ja haigestumusega.[54] Madalmaade uuringus põhjustas GAS aastatel 2006–2013 meningiiti 1322-st kogukonnas omandatud bakteriaalse meningiidiga patsiendist 26 juhul. Nendest 26 patsiendist suri 5 (19%) ja 21 ellujäänud patsiendist 11 (52%) kannatas neuroloogiliste tagajärgede all.[54] Sarnaselt on Brasiilia uuringus teatatud GAS-meningiidi madalast esinemissagedusest laste seas, kuid surmajuhtumite osakaal aastatel 2003–2011 oli 43%.[55] *S. pyogenes*'e nakkus võib põhjustada nii lokaalseid mitteinvasiivseid haigusi, nagu farüngiit ja impetiigo, kui ka invasiivseid haigusi, nagu nekrotiseeriv fastsiit ja toksilise šoki sündroom.[49,50] Ebapiisav *S. pyogenes*'e antibiootikumravi võib viia ägeda reumaatilise palaviku tekkeni.[50] Nakatumise levimus lastel on suurem kui täiskasvanutel, kuid vastsündinutel on haigus haruldane.[56] Praegu *S. pyogenes*'e vastu vaktsiin puudub, kuid selle väljatöötamine on WHO vaktsiiniuuringute algatuse poolt prioriteediks seatud.[57]

Tsütomegaloviirus

CMV, tuntud ka kui inimese herpesviiruse tüüp 5, on lineaarne, kaheahelaline, ümbrisega DNA-viirus, mis kuulub Herpesviridae beeta-alamperekonda.[58,59] CMV on levinud inimese patogeen, mis nakatab 40. eluaastaks vähemalt 50–80% täiskasvanutest ja levib nakkuslike kehavedelikega otsese kokkupuute kaudu.[60] CMV-nakkus on tervetel inimestel üldiselt asümptomaatiline või avaldub selliste sümptomitega nagu palavik, kurguvalu, väsimus, lümfisõlmede turse ja aeg-ajalt mononukleoos või hepatiit.[60] Immuunpuudulikkusega inimestel ja vastsündinutel võib CMV-nakkus siiski põhjustada süsteemset haigust koos tüsistustega.[59] CMV on kaasasündinud infektsioonide kõige levinum põhjus ja võib põhjustada märkimisväärset haigestumust.[60,61] Pärast primaarset nakatumist tekib CMV latentne seisund peamiselt müeloidrakkudes, millest see saab mitmesuguste stiimulite, sh ravi või haiguse põhjustatud immunosupressiooni, abil taasaktiveeruda.[58,59] Kuigi CMV on haruldane kesknärvisüsteemi infektsiooni põhjus[62,63], on immuunpuudulikkusega patsiendid (nt madala CD4-rakkude arvuga HIV-patsiendid või siirdatud elundite saajad) suurema vastuvõtlikkusega invasiivsele CMV-le, nii esmase infektsiooni kui ka latentset haiguse reaktiveerumise korral.[63]

Herpes simplex viirus 1 / herpes simplex viirus 2

HSV-1 ja HSV-2 on lineaarsed, kaheahelalised, ümbrisega DNA-viirused, mis kuuluvad Herpesviridae alfa-alamperekonda[64] ja neil on ligikaudu 50% järjestuse homoloogia.[65] HSV-1 ja HSV-2 võivad nakatada samu kudesid ja põhjustada sarnaseid haigusi, kuid mõlemal on eelsoodumus teatud kohtadele ja haigustele. HSV-1 on peamiselt, kuid mitte ainult, seotud suuinfektsioonidega, samas kui HSV-2 on peamiselt seotud suguelundite kahjustustega.[66] 2020. aastal oli hinnanguliselt 3,8 miljardil inimesel HSV-1 infektsioon mis tahes kohas ja hinnanguliselt 519,5 miljonit inimest nakatunud genitaalsesse HSV-2-sse, mis moodustas vastavalt umbes 64,2% maailma alla 50-aastastest elanikest ja 13,3% 15–49-aastastest inimestest.[66]

Immuunpuudulikkusega inimestel võib HSV-nakkus põhjustada raskeid tüsistusi, nagu entsefaliit, meningiit ja meningoentsefaliit.[66,67] Hinnanguliselt põhjustab HSV 11–22% viiruslikust entsefaliidist[67] ja on üks levinumaid surmaga lõppeva entsefaliidi põhjuseid kogu maailmas. HSV entsefaliidi hinnanguline esinemissagedus on 2,3 juhtu miljoni inimese kohta aastas ja HSV-1 moodustab 95% kõigist juhtudest.[68] HSV võib põhjustada infektsiooni kas primaarse infektsiooni ajal või latentse viiruse taasaktiveerimise teel kesknärvisüsteemis.[64,69] HSV-2 võib põhjustada ka korduvaid meningiidi episoode, mida nimetatakse Mollareti meningiidiks.[69] Harva võivad HSV-1 ja HSV-2 sünnituse ajal emalt lapsele edasi kanduda, põhjustades vastsündinu herpese teket.[66]

Arvestades HSV entsefaliidi ja vastsündinute HSV infektsioonide raskust, näitavad juhised, et negatiivseid PCR-tulemusi tuleks hinnata koos kogu kliinilise stsenaariumiga, sh teiste analüüsitulemustega, ning neid ei tohiks kasutada iseseisvalt invasiivse herpesehaiguse välistamiseks ega ravi katkestamiseks.[70,71]

Inimese herpesviirus 6

HHV-6A ja HHV-6B on lineaarsed, kaheahelalised viirused, mis kuuluvad ß-herpesviiruste alamsugukonna Roseolovirus perekonda.[72,73] HHV-6 on kõikjal levinud, kusjuures üle 95% maailma elanikkonnast on täiskasvanuks saades seropositiivsed HHV-6A, HHV-6B või mõlema variandi suhtes.[74] HHV-6B infektsioonid tekivad tavaliselt lapsepõlves, tavaliselt enne kolmandat eluaastat, ning põhjustavad üldiselt kergeid sümptomeid, nagu palavik, rahutus, kõhulahtisus, lööve ja roseool.[72,75,76] HHV-6A on epidemioloogiliselt halvasti iseloomustatud, kuid üldiselt arvatakse, et see põhjustab infektsioone hilisemas elus, kusjuures aruanded seostavad seda nii asümptomaatiliste kui ka sümptomaatiliste infektsioonidega ning selle seroprevalentsus on kogu maailmas erinev.[74]

Nagu kõik herpesviirused, tekitab ka HHV-6 oma peremeesorganismis eluaegse latentse infektsiooni. Erinevalt teistest inimese herpesviirustest võib HHV-6 integreeruda kromosoomidesse ja kanduda edasi mendelliku pärandumise teel, mille tulemusena viiruse

DNA esineb kõigis keha tuumaga rakkudes. Ligikaudu 1% elanikkonnast kannab kromosomaalselt integreeritud HHV-6 (ciHHV-6) viirust.[77]

HHV-6 võib taasaktiveeruda, kõige sagedamini immuunpuudulikkusega inimestel, ning on seotud kesknärvisüsteemi haigustega (nt entsefaliit), hepatiidi, pneumoniidi ja elundi äratõukereaktsiooniga.[78,79] HHV-6 tuvastamine seljaajuvedelikus võib aga diagnostiliselt keeruliseks osutuda, kuna latentsuse, subkliinilise taasaktiveerimise või kromosomaalselt integreeritud HHV-6 tuvastamist on sageli täheldatud.[80] Sellegipoolest võib HHV-6 laboratoorne identifitseerimine immuunpuudulikkusega inimestel, patsientidel, kellele tehakse allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, või immuunkompetentsetel lastel, kellel esinevad atüüpilised sümptomid või tüsistused, aidata lõpliku diagnoosini jõuda, eeldusel, et diagnostilisi tulemusi tõlgendatakse patsiendi kliinilises kontekstis.[81, 82]

Enteroviirus

Enteroviirus on positiivse polaarsusega üheahelaliste RNA-viiruste perekond, mis on seotud paljude inimese haigustega.[83] Enteroviirus võib levida nina-neelu eritiste kaudu[84] ja põhjustada inimestel mitmesuguseid haigusi, sealhulgas hingamisteede, seedetrakti ja kesknärvisüsteemi haigusi.[84,85] Sümptomid on tavaliselt kerged ja võivad hõlmata palavikku, nohu, köha, aevastamist ja lihasvalusid.[84] Siiski on nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel ja astmahaigetel lastel enteroviirusinfektsioonide raskete sümptomite oht.[84,85] Hinnanguliselt põhjustavad enteroviirused 1–4% viirusliku entsefaliidi juhtudest[86] ja need on imikute viirusliku meningiidi kõige olulisem põhjus, kusjuures uuringud näitavad, et enteroviirused võivad moodustada kuni 90% kõigist juhtudest, kus etioloogiline tekitaja on tuvastatud.[87] Enteroviirust D68 ja enteroviirust A71 (mida mõnikord nimetatakse ka mitte-polioenteroviiruseks) on seostatud infektsioonide raskete sekundaarsete neuroloogiliste tagajärgedega, sealhulgas aseptilise meningiidi, entsefaliidi, ägeda lõdva halvatuse ja ägeda lõdva müeliidiga.[88] 2014. aastal põhjustas Ameerika Ühendriikides üleriigiline enteroviirus D68 puhang, mis hõlmas peamiselt lapsi, üle 1300 laboratoorselt kinnitatud raske infektsiooni juhtumi.[84] Selle puhangu

ajal diagnoositi umbes 100 patsiendil äge lõtv müeliit[86] ja paljud neist patsientidest ei paranenud täielikult.[89]

Inimese parehoviirus

Inimese parehoviirus (HPeV) on Picornaviridae perekonda kuuluv väike, ümbriseta RNA viirus. On tuvastatud üheksateist genotüüpi[90,91], kusjuures seroloogilised uuringud näitavad, et > 90% lastest on kaheaastaseks saades nakatunud vähemalt ühe HPeV tüübiga.[92] HPeV genotüüp 1 on kõige levinum ja põhjustab üldiselt kerget seedetrakti ja hingamisteede haigust[93], samas kui genotüüp 3 on tavaliselt seotud raskemate haigusvormidega, nagu sepsisele sarnane haigus ja meningiit, eriti alla kolme kuu vanustel lastel.[91,93] HPeV on üks peamisi tuvastatud viirusliku meningiidi etioloogilisi tekitajaid imikutel ja kuigi sellel on üldiselt hea ellujäämismäär, seostatakse seda väidetavalt võimaliku neuroloogilise arenguhäirega, mis nõuab järelkontrolli.[94] Edasikandumine toimub fekaal-oraalsel teel nii asümptomaatilistelt kui ka sümptomaatilistelt nakatunud inimestelt.[91] HPeV-nakkused on vanematel lastel ja täiskasvanutel haruldased.[93]

Tuulerõugete viirus

Varicella zoster viirus (VZV), tuntud ka kui inimese herpesviiruse tüüp 3, on lineaarne, kaheahelaline, ümbrisega DNA-viirus, mis kuulub Herpesviridae alfa-alamperekonda.[95,96] Primaarne infektsioon põhjustab tuulerõugeid, mille käigus VZV tekitab ganglionaarsetes neuronites latentse infektsiooni.[96,97] Tervetel lastel on tuulerõuged üldiselt kerged, iseenesest mööduvad ja tüsistusteta, nakatumist iseloomustavad palavik, halb enesetunne ja sügelev lööve, mis progresseerub makulaarsetest kahjustustest vesikulaarseteks kahjustusteks.[97] Imikud, noorukid, täiskasvanud, immuunpuudulikkusega inimesed ja rasedad naised on suurema riskiga haigestuda raskemasse haigusesse ja neil on suurem tüsistuste esinemissagedus, sealhulgas kopsupõletik, entsefaliit ja progresseeruvad dissemineerunud tuulerõuged.[96,98] VZV taasaktiveerumine ja replikatsioon vanuse suurenedes või immunosupressiooni tagajärjel põhjustab vöötohatist (herpes zoster, vöötohatis) kudedes, mida innerveerivad kaasatud

neuronid. HZ-i iseloomustab valu ja ühepoolne lööve[95–97], mille kõige sagedasem tüsistus on postherpeetiline neuralgia. Muude tüsistuste hulka kuuluvad silmakahjustused, kahjustuste bakteriaalne superinfektsioon, kraniaal- /perifeersete närvide halvatus ja vistseraalsed kahjustused, näiteks meningoentsefaliit, pneumoniit, hepatiit ja äge võrkkesta nekroos.[95–97]

VZV võib põhjustada mitmesuguseid KNS-i ilminguid, sealhulgas entsefaliiti, meningiiti, tserebelliiti, müeliiti ja Ramsay-Hunti sündroomi.[98] Hinnanguliselt põhjustab VZV 4–14% viiruslikust entsefaliidist ja on arenenud riikides enteroviiruse järel teine levinum viirusliku meningiidi põhjus.[99] VZV on väga nakkav ning levib piisknakkuse, aerosoolide või otsese kontakti kaudu.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans ja *Cryptococcus gattii* on keskkonnaseened ja kaks etioloogilist krüptokokoosi tekitajat.[100] Nakatumine toimub õhus levivate kuivanud pärmrakkude või võimalik, et sugulisel teel toodetud basidiospooride sissehingamise teel.[101–103] *C. neoformans* on globaalselt levinud ja seda leidub tavaliselt pinnases, kõduneval puidul, puuõõnsustes või lindude guaanos.[101,102] Immuunkompetentsetel inimestel on infektsioonid minimaalselt sümptomaatilised ja kaovad kiiresti.[101,104] Immuunpuudulikkusega inimestel võib *C. neoformans* levida kopsudest, ületada hematoentsefaalbarjääri ja põhjustada krüptokokkmeningoentsefaliiti.[101] Krüptokokkmeningiidi sümptomiteks on peavalu, palavik, kaelavalu, iiveldus, oksendamine, valguskartus ja segasus või käitumise muutused.[103] *C. neoformans* on HIV-positiivsetel patsientidel kõige sagedamini täheldatud oportunistlik kesknärvisüsteemi seenpatogeen ja krüptokokkmeningiiti peetakse AIDS- i täieliku väljakujunemise näitajaks.[104] HIV-positiivsetel patsientidel esineb igal aastal hinnanguliselt 220 000 krüptokokkmeningiidi juhtu, mille tagajärjel sureb 181 000 inimest, peamiselt Sahara-taguses Aafrikas.[105]

C. gattii elab mullas ja teatud puudel, peamiselt troopilistes ja subtroopilistes piirkondades üle maailma, kuid seda on leitud ka Briti Columbia mandriosas, Vancouveri saarel, USA Vaikse ookeani loodeosas (Oregonis ja Washingtonis) ning Californias.[103] Austraalias, Paapua Uus-Guineas, Briti Columbia provintsis Kanadas ja Ameerika Ühendriikide loodeosas läbi viidud uuringutes on *C. gattii* infektsiooniga patsientide suremus 13% kuni 33%.[106] *C. gattii* infektsioonid võivad mõjutada nii immuunpuudulikkusega kui ka immuunkompetentseid peremeesorganisme ning maailma eri piirkondades on tuvastatud erinevaid riskitegureid.[107]

Kokkuvõte ja selgitus

Kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kirjeldus

Kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge on ühekordselt kasutatav plastist seade, mis on ette nähtud täisautomaatseks molekulaarseks analüüsimiseks, et määrata ja tuvastada mitme eri aine nukleiinhappeid otse seljaajuvedeliku proovides. Kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge põhifunktsioonide hulka kuuluvad vedelproovidega töötamise sobivus, analüüsimiseks vajalike eellaaditud reaktiivide hermeetiline säilitamine ja iseseisev töörežiim. Kõik proovi ettevalmistamise ja analüüsimise etapid toimuvad analüüsikasseti sees.

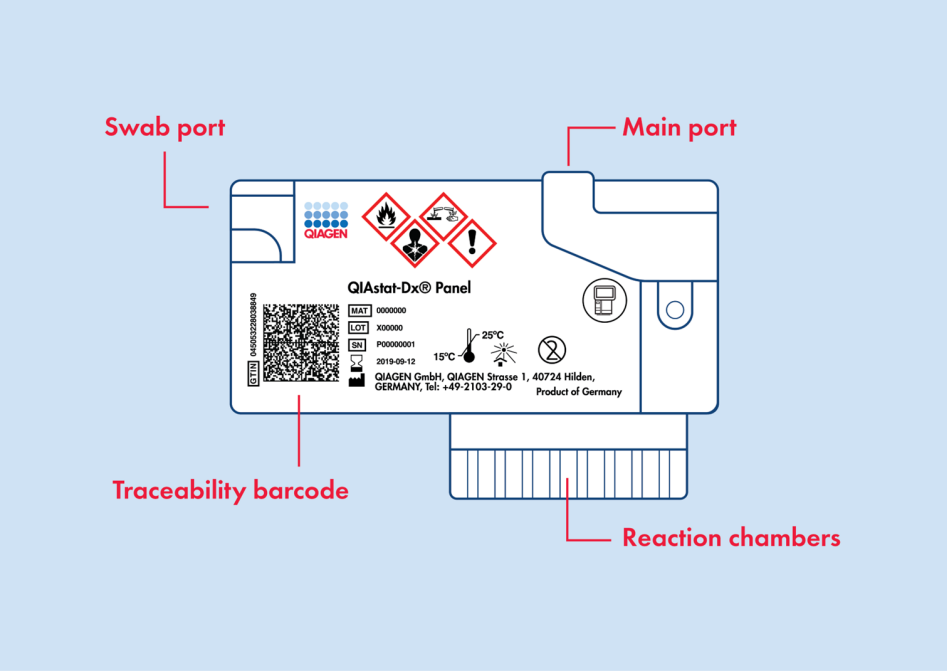
Kõik analüüsi täielikuks läbiviimiseks vajalikud reaktiivid valmistatakse ette ja säilitatakse kassetis QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Kasutaja ei pea kokku puutuma ühegi reaktiiviga ega neid käsitsema. Analüüsi kestel käsitletakse reaktiive kasseti sees analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 analüüsimoodulis pneumaatiliselt juhitud mikrokapillaaridega ja need ei puutu otseselt kokku juhtajamitega. Analüsaatoritesse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 on paigutatud õhufiltrid nii sissetuleva kui ka väljuva õhu tarbeks, et tagada veel suurem keskkonnakaitse. Peale analüüsi lõppu jääb kassett hermeetiliselt suletuks, mis suurendab oluliselt selle ohutu kõrvaldamise võimalusi.

Kassetisiseselt teostatakse järjestikku automaatselt mitu etappi, kasutades pneumorõhku proovide ja vedelike ülekandmiseks läbi ülekandekambri nende määratud asukohta.

Pärast kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge asetamist analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 teostatakse automaatselt järgmised analüüsi etapid:

- sisemiste kontrollide resuspendeerimine;
- mehaaniliste ja keemiliste vahenditega rakkude lüüsimine;
- membraanipõhine nukleiinhapete puhastamine;
- puhastatud nukleiinhapete segamine lüofiliseeritud põhisegu reaktiividega;
- määratletud eluaadi/põhisegu alikvootide ülekandmine erinevatesse reaktsioonikambritesse;
- multiplex real-time RT-PCR-analüüsi läbiviimine igas reaktsioonikambris.

Märkus. Fluorestsentsi tõus sihtmärk-analüüdi tuvastamisel toimub iga reaktsioonikambri sees.



Joonis 1. Kasseti QIAstat-Dx Panel Cartridge paigutus ja funktsioonid.

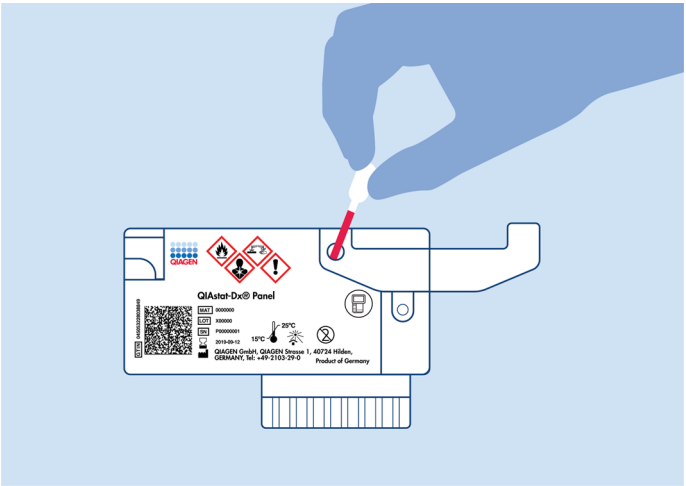
Märkus. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel analüüsiks ei kasutata tampooniporti.

Protseduuri põhimõte

Protsessi kirjeldus

Paneeliga QIAstat-Dx ME Panel tehakse diagnostilised analüüsid analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Kõik proovi ettevalmistamise ja analüüsimise etapid teostab automaatselt analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Proovid kogutakse ja laaditakse käsitsi kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Ülekandepipetti kasutatakse proovi üleviimiseks põhiporti (Joonis 2).



Joonis 2. Proovi sisestamine põhiporti.

Proovi kogumine ja kasseti laadimine

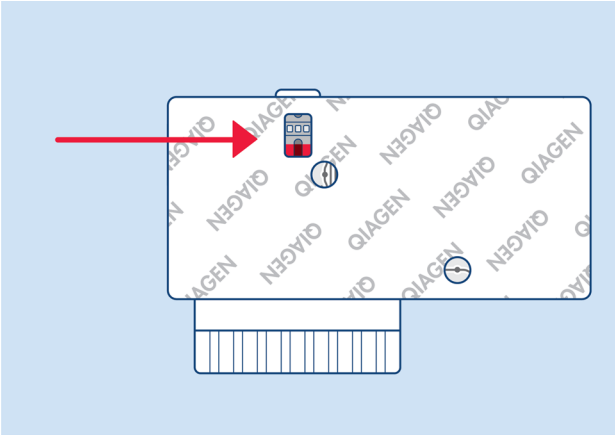
Proovide kogumise ja laadimise kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge peaksid läbi viima töötajad, kes on läbinud bioloogiliste proovide ohutu käsitsemise koolituse.

Kasutaja on seotud järgmiste etappidega, mis tuleb sooritada.

1. Võtke seljaajuvedeliku proov.
2. Kirjutage proovi teave käsitsi või kleepige proovisilt QIAstat-Dx kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ülaosale.
3. Laadige seljaajuvedeliku proov käsitsi kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

   200 µl proovi kantakse kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge põhiporti, kasutades üht komplektis olevat ülekandepipetti. Kui kõik kuus komplektiga kaasasolevat pipetti on kasutatud, siis kasutage muid steriilseid ja gradueeritud pipette.

Märkus. Kui laaditakse seljaajuvedeliku proovi, kontrollib kasutaja visuaalselt proovi kontrollakna kaudu (vt allolevat joonist), kas vedelproov on laaditud (Joonis 3).



Joonis 3. Proovi kontrollaken (punane nool).

4. Skannige proovi vöötkoodi ja paneeli QIAstat-Dx ME-d Panel kasseti QR-kood analüsaatoris QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

   NB! Ärge skannige vöötkoodi kasseti pakendilt.

5. Kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge on sisestatud analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

6. Analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 on käivitatud analüüs.

Proovi ettevalmistamine, nukleiinhapete amplifitseerimine ja tuvastamine

Proovis leiduvate nukleiinhapete ekstraheerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise viib automaatselt läbi analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Proov homogeniseeritakse ja rakud lüüsitakse kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge lüüsikambris, mis sisaldab kiiretel pööretel töötavat rootorit.
2. Nukleiinhapped puhastatakse lüüsitud proovist sidumisega silikaatmembraanile kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge puhastuskambris kaotroopsete soolade ja alkoholi koosmõjul.
3. Puhastatud nukleiinhapped elueeritakse puhastuskambri membraanilt ja segatakse lüofiliseeritud PCR-i lahustega kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kuivlahuste kambris.
4. Proovi ja PCR-i reaktiivide segu suunatakse kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge PCR-i kambrisse, mis sisaldab lüofiliseeritud analüüsispetsiifilisi praimereid ja sonde.
5. Analüsaatorid QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 hoiavad optimaalset temperatuurivahemikku tõhusa reaalaja multiplex real-time RT-PCR-i läbiviimiseks ja mõõdavad reaalajas fluorestsentsi väärtusi amplifitseerimise kõverate moodustamiseks.
6. Analüsaatorite QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tarkvara tõlgendab saadud andmeid ja töötleb kontrolle ning väljastab analüüsi aruande.

Kaasasolevad materjalid

Komplekti sisu

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
Kataloogi nr.	**691612**
Analüüside arv	**6**
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Ülekandepipetid†)	6

* 6 eraldi pakendatud kassetti, mis sisaldavad kõiki proovi ettevalmistamiseks ja multiplex real-time RT-PCR-i jaoks vajalikke reaktiive ning sisemisi kontrolle.

† 6 eraldi pakendatud ülekandepipetti vedelproovi sisestamiseks kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Komplekti osad

Komplekti peamisi osi on kirjeldatud allpool.

Tabel 2. Toimeained

Reaktiiv	Toimeaine	Kontsentratsioon (massiprotsent)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Sisemine kontroll	40 000 – 60 000 PMÜ/kassett
	Proteinaas K	≥ 0,1–< 1%
	Pöördtranskriptaas	20–100 U/kassett
	dNTPs	1–5 mM
	DNA polümeraas	10–100 U/kassett
	Sihtmärgi-spetsiifiline praimer	100–1000 µM
	Sihtmärgi-spetsiifilise fluorofooriga sildistatud tuvastussond	100–1000 µM

Vajalikud, kuid mitte kaasas olevad materjalid

Platvorm ja tarkvara

Oluline: enne kasutamist veenduge, et seadmed oleksid kontrollitud ja tootja soovituste kohaselt kalibreeritud.

Paneel QIAstat-Dx ME Panel on konstrueeritud kasutamiseks koos analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Enne analüüsimise alustamist veenduge, et teil oleks:

- analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (vähemalt üks töömoodul ja üks analüüsimoodul) tarkvaraversiooniga 1.4 või 1.5* VÕI analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (vähemalt üks töömoodul ja üks analüüsimoodul) tarkvaraversiooniga 1.6 või uuemaga
- Analüsaatori *QIAstat-Dx Analyzer 1.0 kasutusjuhend* (kasutamiseks tarkvaraversiooniga 1.4 või 1.5) VÕI analüsaatori *QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kasutusjuhend* (kasutamiseks tarkvaraversiooniga 1.6 või uuemaga)
- Töömoodulisse Operational Module või Operational Module PRO installitud seadme QIAstat-Dx uusim analüüsimääratluse faili tarkvara paneeli QIAstat-Dx ME Panel jaoks.

Märkus: rakendustarkvara versiooni 1.6 või uuemat ei saa installida analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Alternatiivina analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 seadmetele võib kasutada analüsaatori DiagCORE® Analyzer seadmeid, mis käitavad seadme QIAstat-Dx tarkvaraversiooni 1.4 või 1.5.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage meeles, et te võite olla kohustatud tutvuma kohalike eeskirjadega, et teatada seadmega seotud ohujuhtumitest tootjale ja reguleerivale asutusele, kus kasutaja ja/või patsient on registreeritud.

- Paneel QIAstat-Dx ME Panel on kasutamiseks *in vitro* diagnostikas.
- Paneel QIAstat-Dx ME Panel on ette nähtud kasutamiseks laborispetsialistidele, keda on õpetatud kasutama analüsaatorit QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Ohutusteave

- Kemikaalidega töötamise korral kandke alati sobivat laborikitlit, ühekordselt kasutatavaid kindaid ja kaitseprille. Lisateabe saamiseks tutvuge ohutuskaartidega (Safety Data Sheet, SDS). Need on saadaval mugavas ja kompaktses PDF- vormingus veebiaadressil **www.qiagen.com/safety**, kus saate vaadata kõiki QIAGENi komplekti ja selle osade ohutuskaarte ning need välja printida.
- Järgige labori standardeid töökeskkonna puhtuse hoidmiseks ja saastumise vältimiseks. Juhiseid on kirjeldatud asutuse European Center for Disease Control and Prevention väljaandes „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“: (**www.ecdc.europa.eu/en/about- us/networks/disease- andlaboratory- networks/erlinet-biosafety**).
- Proovid on potentsiaalselt nakkusohtlikud. Järgige oma asutuse ohutusnõudeid bioloogiliste proovide käitlemise kohta. Proovi- ja analüüsijäätmed tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele ohutusnõuetele.

- Kasutage alati sobivaid isikukaitsevahendeid ja järgige oma asutuse poolt kehtestatud bioloogiste proovide käsitlemise juhiseid. Käsitlege kõiki proove, kassette ja ülekandepipette võimaliku nakkusohu allikatena.
- Käsitlege kõiki proove, kassette ja ülekandepipette võimaliku nakkusohu allikatena. Järgige alati erinevates suunistes sätestatud ettevaatusabinõusid, näiteks asutuse Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) dokumendis Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline (M29) või muud vastavad dokumendid, mille on avaldanud järgmised kohalikud ametiasutused.
- Kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge on suletud, ühekordseks kasutamiseks ette nähtud seade, mis sisaldab kõiki proovi ettevalmistamiseks ja multiplex real-time RT-PCR-i jaoks vajalikke reaktiive analüsaatorites QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Ärge kasutage kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, mis on ületanud aegumiskuupäeva, tundub kahjustatud või millest lekib vedelikku.
- Vabanege proovidest, kasutatud või kahjustatud kassettidest ja ülekandepipettidest vastavalt kõikidele riiklikele ja kohalikele tervise- ja ohutusnõuetele ning seadustele.

Hädaabiteave

CHEMTREC

Väljaspool Ameerika Ühendriike ja Kanadat +1 703-527-3887

Ettevaatusabinõud

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel komponentidele kehtivad järgmised ohu- ja hoiatuslaused.

Sisaldus: etanool, guanidiinhüdrokloriid, guanidiintiotsüanaat, isopropanool, proteinaas K, t-oktüülfenoksüpolüetoksüetanool. Ohtlik! Väga tuleohtlik vedelik ja aur. Võib olla kahjulik allaneelamise või sissehingamise korral. Võib olla kahjulik nahaga kokkupuutumise korral. Põhjustab rasket nahasöövitust ja silmakahjustusi. Sissehingamise korral võib põhjustada allergia või astma sümptomeid või hingamisraskusi. Võib põhjustada unisust või peapööritust. Pikaajalise kahjuliku mõjuga veeorganismidele. Kokkupuute korral hapetega eraldub väga mürgine gaas. Söövitav hingamisteedele. Hoidke eemale kuumusest / sädemetest / lahtisest tulest / kuumadest pindadest. Ärge suitsetage. Vältige tolmu, vingu, gaasi, udu, aurude, pihuse sissehingamist. Kandke kaitsekindaid/ kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski. Kandke hingamiskaitset. SILMA SATTUMISE KORRAL: loputada mitu minutit hoolikalt veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord. Kokkupuute või kokkupuutekahtluse korral: Võtke kohe ühendust MÜRGISTUSKESKUSE või arstiga. Loputage suud. ÄRGE kutsuge esile oksendamist. Viige kannatanu värskesse õhku ja jätke lamama hingamist kergendavasse asendisse. Peske saastunud riietus enne taaskasutamist puhtaks. Hoidke hästiõhutatud kohas. Hoidke konteiner kindlalt suletud. Kõrvaldage sisu/pakend kasutuselt heakskiidetud rajatises vastavalt kohalikele, piirkondlikele, riiklikele ja rahvusvahelistele eeskirjadele.

Labori ettevaatusabinõud

Proovi ja tööala kaitsmiseks võimaliku saastumise eest tuleb järgida labori standardseid ohutus- ja puhastamisprotseduure, sh järgmisi protseduure.

- Proove tuleb käidelda bioohutuskapis või sarnasel puhtal pinnal, mis tagab kasutaja ohutuse. Kui bioohutuskappi ei kasutata, tuleb kasutada proovide ettevalmistamisel seisva õhuga kappi (nt AirClean PCR tööjaam), pritsmekaitset (nt Bel-Art Scienceware Splash Shields) või näokaitset.
- Bioohutuskappi, mida kasutatakse haigustekitajate analüüsimiseks (nt kultuur), ei tohi kasutada proovide ettevalmistamiseks või kassettide laadimiseks.
- Enne proovide töötlemist puhastage tööala põhjalikult sobiva puhastusvahendiga, näiteks värskelt valmistatud 10% valgendi lahusega või sarnase desinfitseerimisvahendiga. Jäätmete kogunemise ja proovi potentsiaalsete kahjustuste või desinfitseerimisvahenditest tulenevate häirete vältimiseks pühkige desinfitseeritud pinnad üle veega.
- Proove ja kassette tuleb käidelda ükshaaval.
- Kandke puhtaid kindaid materjali tootekotist eemaldades ja sulgege tootekotid pärast kasutamist.
- Vahetage kindaid ja puhastage tööala pärast iga proovi käitlemist.
- Visake kasutatud kassetid ära sobivasse bioloogiliselt ohtlike materjalide mahutisse kohe pärast töötsükli lõppu.
- Vältige kassettide ülearust käitlemist pärast analüüsitsüklit.
- Vältige kasseti kahjustamist (vt kahjustatud kassettide käitlemise kohta lisateavet jaotisest „Ohutusteave“ leheküljel 25).
- Kandke puhtaid kindaid materjali tootekarbist eemaldades ja sulgege tootepakendid pärast kasutamist.

Haigustekitaja tuvastus paneelil QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel on väga aldis mõjudele ja proovi saastumise vältimiseks on oluline järgida mikrobioloogiliste laborireeglite standardit. Kliinilise labori personal võib olla haigustekitajate allikas (nt *S. pneumoniae, H. influenzae*, HSV-1 jne), mis on tuvastatavad paneeliga QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Proov võib saastuda selle võtmise, transportimise või analüüsimise ajal. Soovitatav on järgida proovi käsitsemise ja analüüsimise protseduuride head tava, et minimeerida saastumise riski, mis võib kaasa tuua valepositiivsed tulemused. Lisaabinõuna võib kasutada täiendavaid isikukaitsevahendeid, nt mask, eriti kui esineb hingamiselundite nakkuse märke või sümptomeid või aktiivne herpese haavand / külmavill.

Rahvatervise aruandlusega seotud ettevaatusabinõud

Riigi ja kohalikud tervishoiuasutused on avaldanud oma jurisdiktsioonis teatatavatest haigustest teavitamise juhised (nt Euroopa Liidu Teataja 6.7.2018 L 170/1 järgi on loendis listerioos, samuti invasiivsed haigused, mille põhjustavad *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* ja *Streptococcus pneumoniae*), et määrata kindlaks tulemuste kontrollimiseks vajalikud meetmed haiguspuhangute tuvastamiseks ja jälgimiseks ning epidemioloogilisteks uuringuteks. Laboratooriumid vastutavad riiklike või kohalike määruste järgmise eest seoses kliinilise materjali või positiivsete proovide isolaatide esitamisega riiklikele avalikele tervishoiulaboratooriumidele.

Kasutuselt kõrvaldamine

Kõrvaldage ohtliku jäätmena kohalike ja riiklike regulatsioonide kohaselt. See kehtib ka kasutamata toodete kohta. Kahjustatud kasseti korral vaadake peatükki „Ohutusteave“ leheküljel 25.

Järgige ohutuskaardil (SDS) toodud soovitusi.

Reaktiivide säilitamine ja käitlemine

Säilitage kassette QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kuivas, puhtas hoiukohas temperatuuril (15–25 °C). Ärge eemaldage kassette QIAstat-Dx ME Panel Cartridges või ülekandepipette nende pakenditest enne tegelikku kasutamist. Kui kassett on kotist eemaldatud, tuleb seda kaitsta päikesevalguse eest. Nende tingimuste korral saab kassette QIAstat-Dx ME Panel Cartridge säilitada kuni igal pakendil märgitud aegumiskuupäevani. Aegumiskuupäev sisaldub ka kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vöötkoodis ja ME Panel loeb seda, kui kassett sisestatakse analüüsi teostamiseks seadmesse.

Pöörake tähelepanu karbile ja kõigi komponentide siltidele prinditud aegumiskuupäevale ja säilitamistingimustele. Ärge kasutage aegunud või valesti hoitud komponente.

Kasseti kahjustumise korral vaadake „Ohutusteave“ leheküljel 25.

Kasutusaegne stabiilsus

Pärast pakendi avamist tuleb proov panna kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge 30 minuti jooksul. Prooviga täidetud kassetid tuleks analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer laadida 90 minuti jooksul.

Ärge kasutage, kui toodet on hoitud muudel kui ettenähtud tingimustel, kui pakend on kahjustada saanud või kui esineb muid lagunemise või talitushäirete märke.

Proovide säilitamine ja käitlemine

Paneel QIAstat-Dx ME Panel on mõeldud kasutamiseks seljaajuvedelikuga. Kõiki proove tuleb käsitleda potentsiaalselt nakkusohtlikuna.

Seljaajuvedeliku proov tuleb koguda selgroo punktsiooni teel ja seda ei tohi tsentrifuugida ega lahjendada. Seljaajuvedeliku proove tuleb võtta ja käidelda vastavalt soovitatud protseduuridele. Kasutage värskelt kogutud seljaajuvedeliku proove. Kui kohene analüüsimine pole võimalik, on seljaajuvedeliku soovitatavad säilitustingimused järgmised.

- Toatemperatuuril (15–25°C) kuni 24 tundi
- Külmkapis (2–8 °C) kuni 7 päeva

Proovivõtt

Seljaajuvedeliku proov tuleb koguda selgroo punktsiooni teel ja seda ei tohi tsentrifuugida.

Protokoll

Kvaliteedikontroll

QIAGEN-i ISO sertifikaadiga kvaliteedihalduse süsteemi kohaselt on iga kasseti QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel partiid analüüsitud eelnevalt määratud nõuete kohaselt, et tagada toote ühtlane kvaliteet.

Välise kontrolli teave

Kõik välised kvaliteedikontrolli nõuded ja analüüsid tuleb teha kohalike, riiklike ja föderaalsete eeskirjade või akrediteerimisorganisatsioonide järgi ning järgida kasutaja laboratooriumi standardseid kvaliteedikontrolli toiminguid.

Tühjad kontrollproovid ei ole seadmele kohaldatavad, kuna tegemist on ühekordselt kasutatava kassetiga. Ettevõte soovitab negatiivsete ja positiivsete väliste kontrollproovide regulaarseid analüüse, kuid paneeliga QIAstat-Dx ME Pane ei tarnita kontrollproove

Protseduur: seljaajuvedeliku proovid

Enne alustamist pidage silmas järgmist

- Veenduge, et kõik vajalikud, kuid mitte kaasatud materjalid oleks saadaval.
- Valige kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (katalooginumber 691612). Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kasseti aitab tuvastada hall sildil olev riba ja aju tähistav ikoon (vt „Sümbolid“ leheküljel 134).

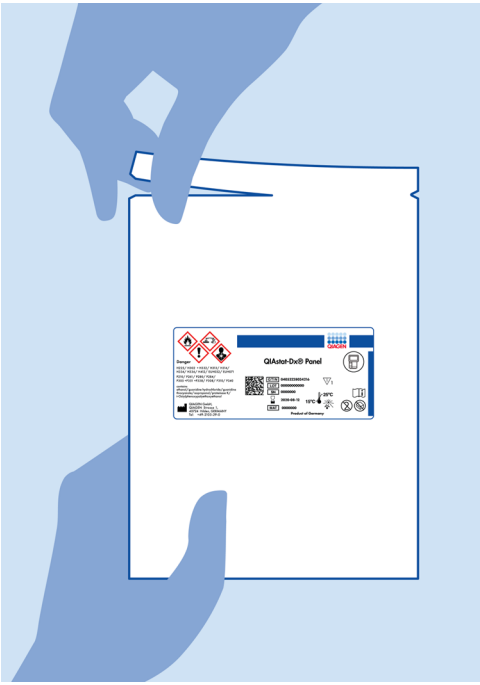
Reaktiivide käitlemine

- Komplektis olevad ülekandepipetid on ühekordseks kasutamiseks. Kui ülekandepipetid kukuvad maha või on kasutaja vea tõttu saastunud, kasutage mõnda muud müügilolevat pipetti, mille minimaalne maht on 200 µl.

Proovi laadimine kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

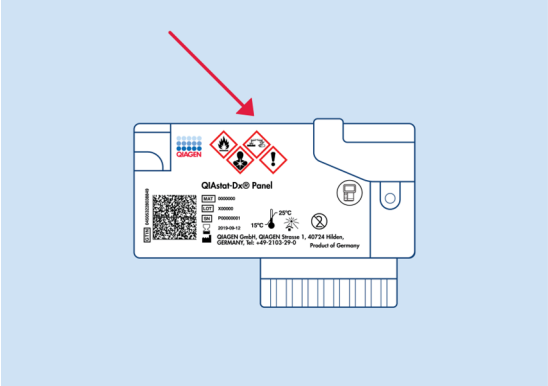
1. Puhastage tööala põhjalikult värskelt valmistatud 10% valgendi lahusega või sarnase desinfitseerimisvahendiga ja loputage seejärel veega.
2. Avage kasseti QIAstat- Dx ME Panel Cartridge pakend selle külgedel olevate rebimisribade abil (Joonis 4).

   NB! Pärast pakendi avamist tuleb proov panna kassetti QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge 30 minuti jooksul. Kui proov on sisestatud kassetti, tuleb kassett 90 minuti jooksul laadida analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



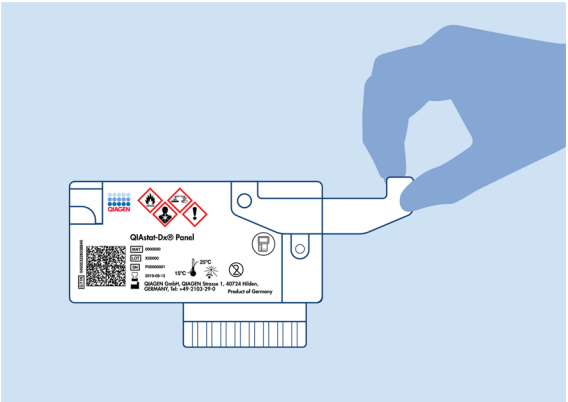
Joonis 4. Kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge avamine

3. Võtke kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge pakendist välja ja asetage see nii, et sildil olev vöötkood on esiküljega teie poole.
4. Kirjutage käsitsi proovi andmed või kleepige proovi andmetega silt kassetile QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Veenduge, et silt oleks korralikult paigas ning ei takistaks kaane avamist (Joonis 5).



Joonis 5. Proovi andmete paigutamine kassetile QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

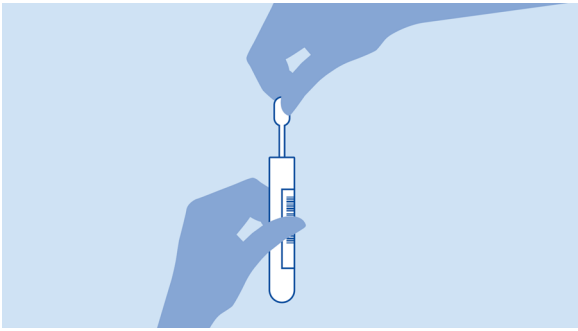
5. Avage kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge esiküljel põhipordi proovi kaas (Joonis 6).



Joonis 6. Põhipordi proovi kaane avamine.

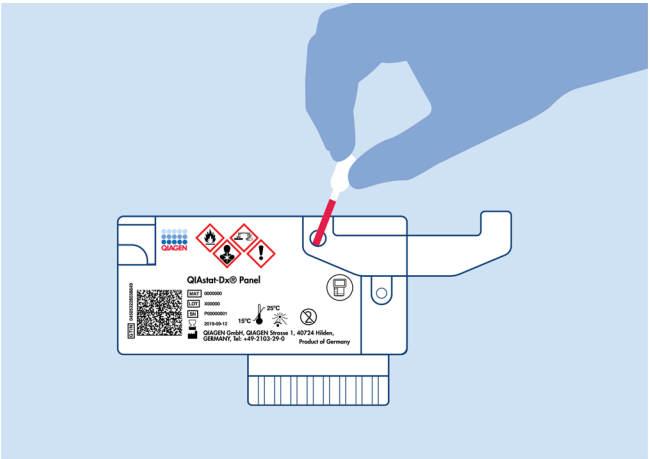
6. Avage analüüsitava proovi katsuti. Kasutage kaasasolevat ülekandepipetti ning täitke see pipetil oleva teise mõõtejooneni (200 µl) (Joonis 7).

NB! Veenduge, et te ei tõmbaks pipetti õhku. Kui pipetti sattuvad õhumullid, siis laske ettevaatlikult proovivedelik tagasi katsutisse ning tõmmake pipett uuesti täis.



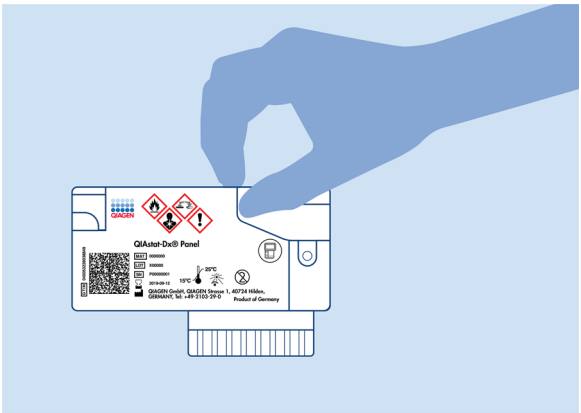
Joonis 7. Proovi tõmbamine komplektis olevasse ülekandepipetti.

7. Kandke ettevaatlikult 200 µl proovimahtu kasseti QIAstat- Dx ME Panel Cartridge põhiporti, kasutades komplektis olevat ühekordset ülekandepipetti (Joonis 8).



Joonis 8. Proovi ülekandmine kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge põhiporti.

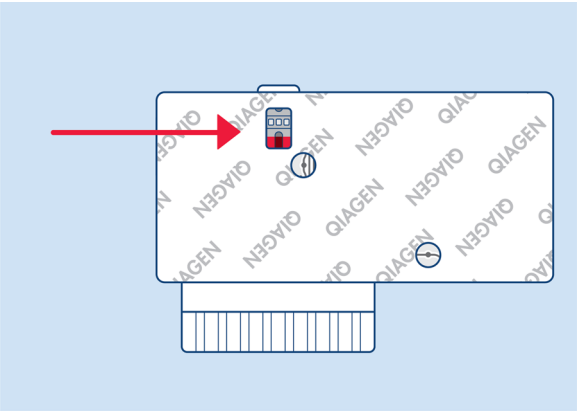
8. Sulgege tihedalt põhipordi kaas, kuni kostab klõps (Joonis 9).



Joonis 9. Põhipordi kaane sulgemine.

9. Kontrollige visuaalselt, kas proov on laaditud, kasutades kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge proovi kontrollakent (Joonis 10).

   NB! Kui proov on sisestatud kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, tuleb kassett 90 minuti jooksul laadida analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Joonis 10. Proovi kontrollaken (punane nool).

Analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 käivitamine

1. Lülitage analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 SISSE, vajutades seadme esiküljel olevat nuppu **On/Off** (Sisse/välja).

   Märkus. Analüüsimooduli tagaosas olev toitelüliti peab olema asendis „I“. Analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 signaaltuled muutuvad siniseks.

2. Oodake, kuni ilmub kuva Main (Põhikuva) ja analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 oleku signaaltuled muutuvad roheliseks ja lõpetavad vilkumise.

3. Sisselogimiseks sisestage kasutajanimi ja parool.

   Märkus. Ilmub kuva Login (Sisselogimine), kui on aktiveeritud valik **User Access Control** (Kasutaja ligipääsu kontroll). Kui **User Access Control** (Kasutaja ligipääsu kontroll) on inaktiveeritud, siis kasutajanime/parooli ei küsita ja ilmub kuva Main (Põhikuva).

4. Kui analüsaatorile QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ei ole installitud analüüsi määratluse faili tarkvara, järgige enne analüüsi käivitamist installimise juhiseid (lisateavet vt „Lisa A: analüüsi määratluse faili installimine“ leheküljel 138).

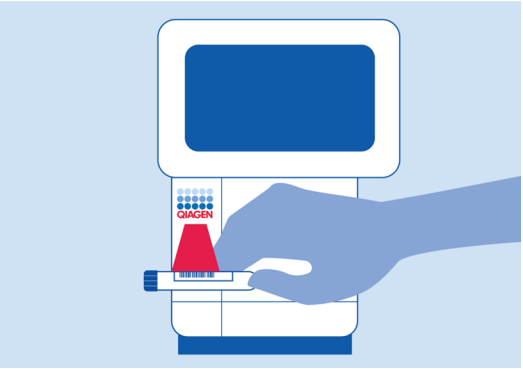
Analüüsi teostamine

1. Vajutage analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 puuteekraani ülemises paremas nurgas nuppu **Run Test** (Käivita analüüs).
2. Kui kuvatakse vastav viip, skannige proovi sisaldava seljaajuvedeliku katsuti proovi ID vöötkood või skannige kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge peal oleva proovi andmete vöötkood (vt etappi 3), kasutades analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 esiküljele integreeritud vöötkoodilugejat (Joonis 11).

   Märkus. Võite proovi ID sisestada käsitsi puuteekraani virtuaalklaviatuuriga, valides välja **Sample ID** (Proovi ID).

   Märkus. Olenevalt süsteemi valitud konfiguratsioonist võib antud ajahetkel olla vajalik patsiendi ID sisestamine.

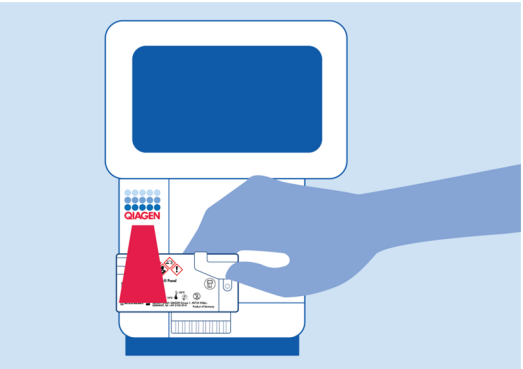
   Märkus. Analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 antavad juhised kuvatakse puuteekraani allosas oleval ribal Instructions Bar (Juhiste riba).



Joonis 11. Proovi ID vöötkoodi skannimine.

3. Kui kuvatakse vastav viip, skannige kasutatava kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vöötkoodi (Joonis 12). Analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tuvastab automaatselt teostatava analüüsi, võttes aluseks kasseti vöötkoodi.

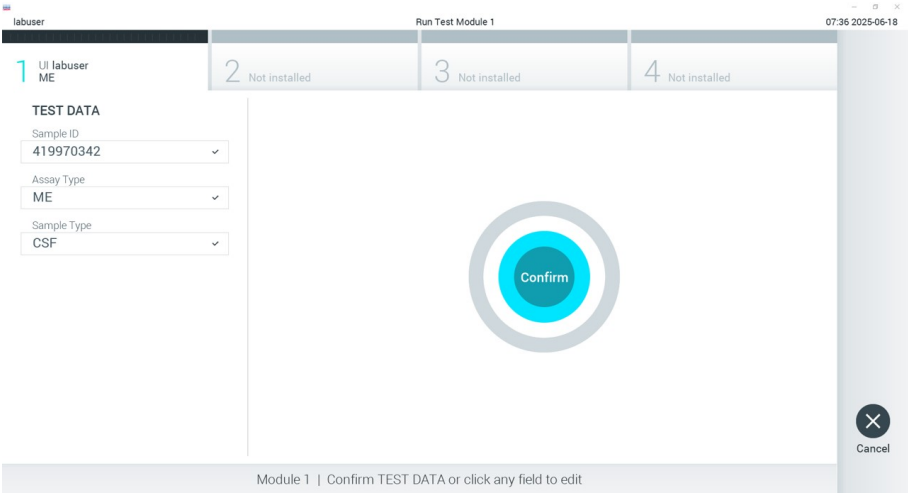
   Märkus. Analüsaatorid QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ei aktsepteeri aegumiskuupäeva ületanud kassette QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, varem kasutatud kassette ega seadmesse installimata analüüsi jaoks ette nähtud kassette. Sellistel juhtudel kuvatakse veateade ja kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge lükatakse tagasi. Üksikasju analüüside installimise kohta vt analüsaatori *QIAstat-Dx Analyzer 1.0 kasutusjuhendist* või analüsaatori *QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kasutusjuhendist*



Joonis 12. Kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge vöötkoodi skannimine.

4. Vaadake kinnitamise kuval sisestatud andmeid üle ja tehke kõik vajalikud muudatused, valides puuteekraanil vastavad väljad ja muutes andmeid.

5. Klõpsake nuppu **Confirm** (Kinnita), kui kogu kuvatud teave on korrektne. Vajaduse korral valige vastav väli selle sisu muutmiseks või vajutage **Cancel** (Tühista) analüüsi tühistamiseks (Joonis 13).

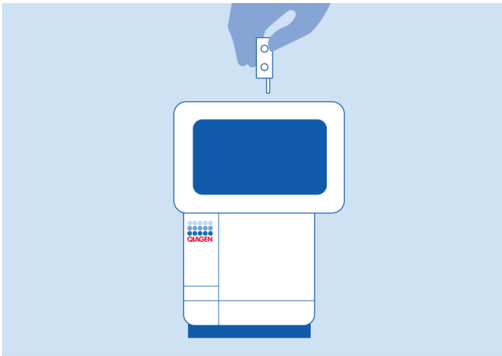


Joonis 13. Sisestatud andmete kinnitamine.

6. Kontrollige, et tampoonipordi mõlema proovi kaaned ja kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge põhiport oleksid kindlalt suletud. Kui analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 peal olev kasseti sisestusport avaneb automaatselt, sisestage kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nii, et vöötkood on suunaga vasakule ja reaktsioonikambrid on suunaga alla (Joonis 14).

   Märkus. Ärge suruge kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge instrumenti QIAstat-Dx Analyzer. Asetage kassett õigesti kasseti sisestusporti ja instrument QIAstat-Dx Analyzer viib selle automaatselt analüüsimoodulisse.

   Märkus. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel analüüsiks ei kasutata tampooniporti.



Joonis 14. Kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sisestamine analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. Pärast kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tuvastamist sulgeb analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automaatselt kasseti sisestuspordi kaane ja alustatakse analüüsimist. Analüüsi käivitamiseks ei pea kasutaja omalt poolt enam midagi enamat tegema.

   Märkus. Analüsaatorid QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ei tunnista muud kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kui seda, mida kasutati ja skanniti analüüsi seadistamise ajal. Kui skannitud kasseti asemel sisestatakse teine, ilmneb tõrge ja kassett väljutatakse automaatselt seadmest.

   Märkus. Kuni selle hetkeni saate analüüsi tühistada, vajutades puuteekraani alumises paremas nurgas nuppu **Cancel** (Tühista).

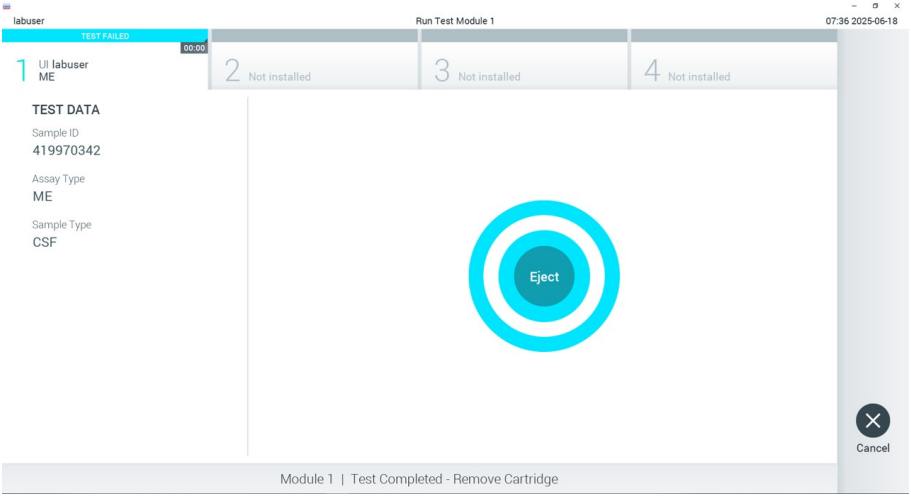
   Märkus. Olenevalt süsteemi konfiguratsioonist tuleb kasutajal sisestada analüüsi käivitamiseks uuesti oma kasutaja parool.

   Märkus. Kui porti ei asetata kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, sulgub kasseti sisestuspordi kate automaatselt 30 sekundi pärast. Kui nii juhtub, siis korrake protseduuri alates punktist 1.

8. Analüüsi toimumise ajal kuvatakse puuteekraanil järelejäänud analüüsiaega.

9. Pärast analüüsimise lõpetamist ilmub kuva Eject (Väljutamine) (Joonis 15) ning olekuribal **Module** (Moodul) kuvatakse analüüsi tulemus ühel järgmisel kujul.
   - **TEST COMPLETED** (ANALÜÜS LÕPETATUD): analüüs lõpetati edukalt.
   - **TEST FAILED** (ANALÜÜS NURJUS) Analüüsimise kestel esines tõrge.
   - **TEST CANCELED** (ANALÜÜS TÜHISTATUD) Kasutaja tühistas analüüsi.

   NB! Kui analüüs nurjub, võtke ühendust ettevõtte QIAGEN tehnilise toega.



Joonis 15. Väljutamise kuva.

10. Kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge eemaldamiseks ja selle kui bioloogiliselt ohtliku jäätme kõrvaldamiseks kõikide riiklike ja kohalike tervishoiu- ja ohutuseeskirjade ning õigusaktide kohaselt vajutage puuteekraanil **Eject** (Väljuta). Kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tuleks eemaldada, kui kasseti sisestuspordi kate avaneb ja seade väljutab kasseti. Kui kassetti ei ole 30 sekundi jooksul eemaldatud, siis liigub see

automaatselt tagasi analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ja kasseti sisestuspordi kate suletakse. Kui nii juhtub, siis vajutage kassetti sisestuspordi katte uuesti avamiseks valikut **Eject** (Väljutamine) ja seejärel eemaldage kassett.

NB! Kasutatud kassetid QIAstat-Dx ME Panel Cartridge tuleb ära visata. Kassette pole võimalik analüüsimiseks korduskasutada, kui kasutaja käivitas analüüsi, kuid seejärel tühistas selle, või kui tuvastati tõrge.

11. Pärast kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge väljutamist ilmub tulemuste kuva Summary (Kokkuvõte). Uue analüüsi protsessi alustamiseks vajutage **Run Test** (Käivita analüüs).

    Märkus. Lisateavet analüsaatori QIAstat- Dx Analyzer 1.0 kasutamise kohta vt analüsaatori *QIAstat- Dx Analyzer 1.0 kasutusjuhendist*. Lisateavet analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kasutamise kohta vt analüsaatori *QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kasutusjuhendist*.

Tulemuste tõlgendamine

Sisemise kontrolli tõlgendamine

Kassett QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sisaldab täielikku protsessi sisemist kontrolli, milleks on tiitritud pärmiseen *Schizosaccharomyces pombe*, mis on lisatud kassetti kuivvormis ning rehüdreeritakse proovide laadimisel. Antud sisemine kontroll on iga analüüsi etapi kontrolliks, k.a proovi homogeniseerimine, viiruslike ja rakustruktuuride lüüsimine (mehaaniliste ja keemiliste vahenditega), nukleiinhapete puhastamine, pöördtranskriptsioon ja real-time PCR.

Sisemiste kontrollide positiivne signaal viitab sellele, et kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge kõik protsessietapid läbiti edukalt.

Sisemise kontrolli negatiivne signaal ei tühista ühtegi tuvastatud sihtmärgi positiivset tulemust, kuid muudab kõik analüüsi negatiivsed tulemused kehtetuks. Seega tuleks analüüsi korrata, kui sisemise kontrolli signaal on negatiivne.

Sisemise kontrolli tulemusi tuleb tõlgendada vastavalt jaotisele Tabel 3.

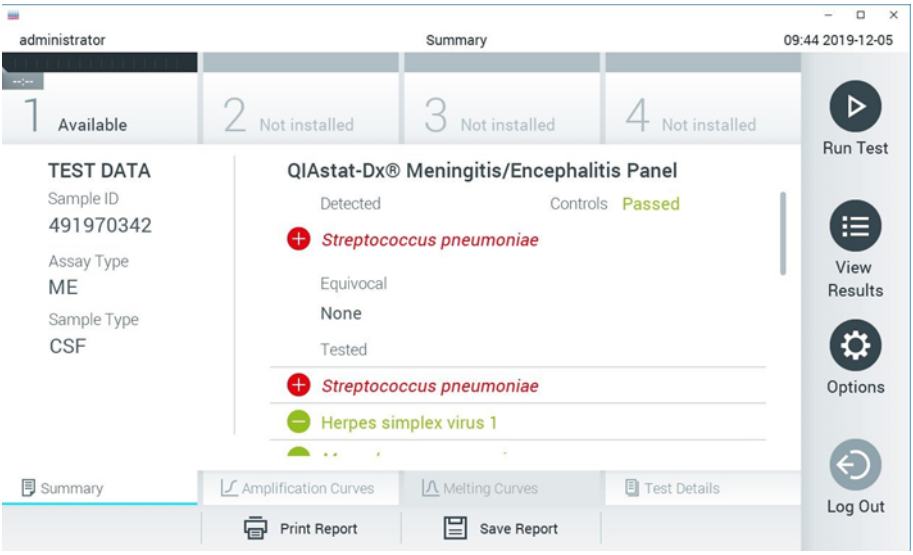
Tabel 3. Sisemise kontrolli tulemuste tõlgendamine

Kontrolli tulemus	Selgitus	Toiming
Passed (Läbitud)	Sisemine kontroll amplifitseeriti edukalt	Analüüs lõpetati edukalt. Kõik tulemused on kehtivad ja need saab kanda aruandesse. Tuvastatud haigustekitajad on positiivse tulemusega ja tuvastamata haigustekitajad on negatiivse tulemusega.
Failed (Nurjunud)	Sisemine kontroll nurjus	Positiivselt tuvastatud haigusetekitaja(d) kantakse aruandesse, kuid kõik negatiivsed tulemused (analüüsitud, kuid tuvastamata haigusetekitajad) on kehtetud. Korrake analüüsi, kasutades uut kassetti QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Märkus. Selle jaotise joonistel olevad analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kuvad on näitlikud ja ei pruugi näidata paneeli QIAstat-Dx ME Panel spetsiifilisi haigustekitaja tulemusi.

Tulemuste kuvamine analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 tõlgendab automaatselt analüüsitulemusi ja salvestab need. Pärast kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge väljutamist kuvatakse automaatselt tulemuste kuva Summary (Kokkuvõte) (Joonis 16).

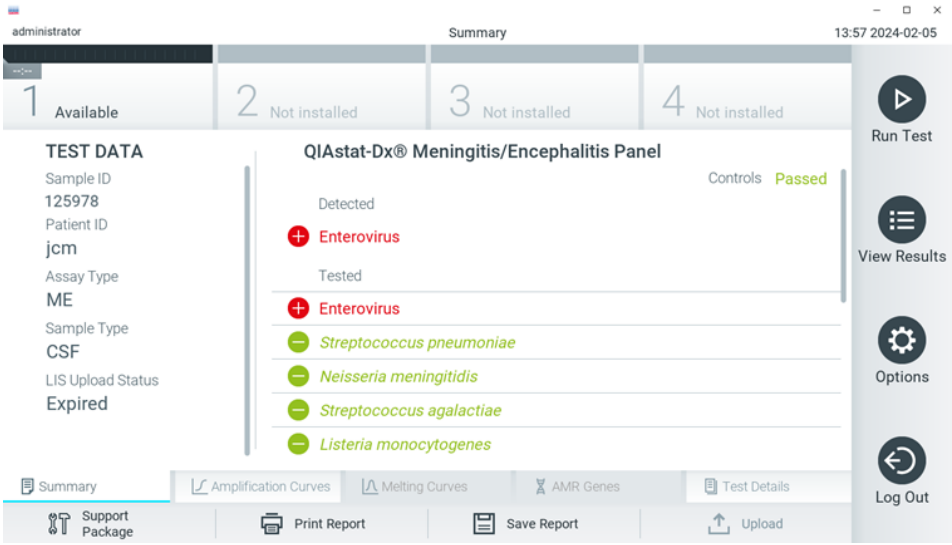


Joonis 16. Näide kuva Results Summary (Tulemuste kokkuvõte) kohta, mille puhul on analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 vasakul paneelil esitatud Test Data (Analüüsiandmed) ja põhipaneelil Test Summary (Analüüsi kokkuvõte).

Sellelt kuvalt on saadaval muud lisateabega vahekaardid. Neid vahekaarte selgitatakse järgmistes jaotistes.

- **Amplification curves** (Amplifitseerimise kõverad) („Amplifitseerimise kõverate kuvamine“ leheküljel 50)
- **Melting curves** (Sulamiskõverad) (see vahekaart on paneeli QIAstat-Dx ME Panel korral keelatud)
- **Test Details** (Analüüsi üksikasjad) („Analüüsi üksikasjade kuvamine“ leheküljel 53)

Joonis 17 näitab analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kuva.



Joonis 17. Näide kuva Results Summary (Tulemuste kokkuvõte) kohta, mille puhul on analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 2.0 vasakul paneelil esitatud Test Data (Analüüsiandmed) ja põhipaneelil Test Summary (Analüüsi kokkuvõte).

Analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 2.0 on täiendav vahekaart:

- **AMR-geenid**: see vahekaart on paneeli QIAstat-Dx ME Panel korral keelatud.

Märkus: praegusest kohast alates kasutatakse analüsaatorile QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja/või analüsaatorile QIAstat-Dx Analyzer 2.0 viitamiseks näidistega kuvatõmmiseid juhul, kui selgitatavad funktsioonid on samad.

Ekraani põhiosal on kujutatud järgmised loendid ja kasutatakse värvilist märgistust ning tähiseid tulemuste näitamiseks.

- Esimene loend, mille pealkiri on **Detected** (Tuvastatud), sisaldab kõiki proovis tuvastatud haigustekitajaid, millele eelneb märk ⊕ ja mis on punast värvi.
- Teist loendit, mille pealkiri on **Equivocal** (Ebaselge), ei kasutata. Ebaselged tulemused ei ole paneelis QIAstat-Dx ME Panel kohaldatavad ja seetõttu on loend **Equivocal** (Ebaselge) alati tühi.
- Kolmas loend, mille pealkiri on **Tested** (Analüüsitud), sisaldab kõiki proovis analüüsitud haigustekitajaid. Proovis tuvastatud haigustekitajatele eelneb märk ⊕ ja see on punast värvi. Haigustekitajatele, mida küll analüüsiti, kuid ei tuvastatud, eelneb märk ⊖ ja need on rohelised. Kehtetuid haigustekitajaid kuvatakse samuti selles loendis.

Märkus: proovis tuvastatud haigustekitajaid kuvatakse nii loendis **Detected** (Tuvastatud) kui ka loendis **Tested** (Analüüsitud).

Kui analüüsi ei lõpetatud edukalt, kuvatakse teade **Failed** (Nurjunud), millele järgneb vastav tõrkekood.

Järgmine teave Test Data (Analüüsiandmed) kuvatakse ekraani vasakul küljel.

- Sample ID (Proovi ID)
- Patient ID (Patsiendi ID) (kui on saadaval)
- Assay Type (Analüüsi tüüp)
- Sample Type (Proovitüüp)

Lisateave analüüsi kohta on saadaval olenevalt kasutaja pääsuõigusest ning seda kuvatakse ekraani alaosas olevate vahekaartide abil (nt amplifitseerimise diagrammid ja analüüsi üksikasjad).

Analüüsiandmete aruande saab eksportida välisele USB-mäluseadmele. Sisestage USB mäluseade ühte analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 porti ja vajutage kuva alaosas oleval ribal nuppu **Save Report** (Salvesta aruanne). Seda aruannet saab hiljem igal ajal eksportida, valides loendist **View Result** List (Kuva tulemuste loend) vastava analüüsi.

Aruannet saab saata ka printerisse, vajutades ekraani alaosas oleval ribal **Print Report** (Prindi aruanne).

Amplifitseerimise kõverate kuvamine

Tuvastatud haigusetekitajate analüüsi amplifitseerimise kõverate kuvamiseks vajutage vahekaarti **Amplification Curves** (Amplifitseerimise kõverad) (Joonis 18).

Joonis 18. Kuva Amplification Curves (Amplifitseerimise kõverad) (vahekaart PATHOGENS (HAIGUSTEKITAJAD)).

Analüüsitud haigusetekitajate ja kontrollide üksikasjalikud andmed on esitatud vasakul ja amplifitseerimise kõverad on esitatud keskel.

Märkus. Kui analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 on sisse lülitatud User Access Control (Kasutaja ligipääsu kontroll), on kuva **Amplification Curves** (Amplifitseerimise kõverad) kättesaadav vaid pääsuõigustega kasutajatele.

Vastavate analüüsitud haigusetekitajate diagrammide kuvamiseks vajutage vasakul küljel asuval vahekaardil **PATHOGENS** (HAIGUSETEKITAJAD). Haigusetekitajate valimiseks, mida on kujutatud amplifitseerimise diagrammil, vajutage haigusetekitaja nimel. On võimalik valida kas üks, mitu või mitte ühtegi haigustekitajat. Igale loendis olevale haigustekitajale määratakse oma värv, mis vastab selle haigustekitajaga seotud amplifitseerimise kõverale. Valimata haigusetekitajad kuvatakse hallina.

Vastavad K_T ja lõpp-punkti fluorestsentsi (Endpoint Fluorescence, EP) väärtused kuvatakse iga haigustekitaja nime all.

Vajutage vasakul paiknevat vahekaarti **CONTROLS** (KONTROLLID), et kuvada amplifitseerimise diagrammi kontrollid. Vajutage kontrolli nime kõrval olevat ringi, et see valida või see valikust eemaldada (Joonis 19).

Joonis 19. Kuva Amplification Curves (Amplifitseerimise kõverad) (vahekaart CONTROLS (KONTROLLID)).

Amplifitseerimise diagrammil kuvatakse valitud haigusetekitajate või kontrollide andmekõverad. X-telje logaritmilise ja lineaarse mõõtkava vahel liikumiseks klõpsake nuppu Lin või Log diagrammi alumises vasakus nurgas.

X-telje ja Y-telje mõõtkava saab muuta, kasutades igal teljel olevaid **siniseid eraldusjooni**. Vajutage ja hoidke all sinist eraldusjoont ning seejärel viige see teljel sobivasse asukohta. Vaikeväärtuste taastamiseks viige sinine eraldusjoon telje alguspunkti.

Analüüsi üksikasjade kuvamine

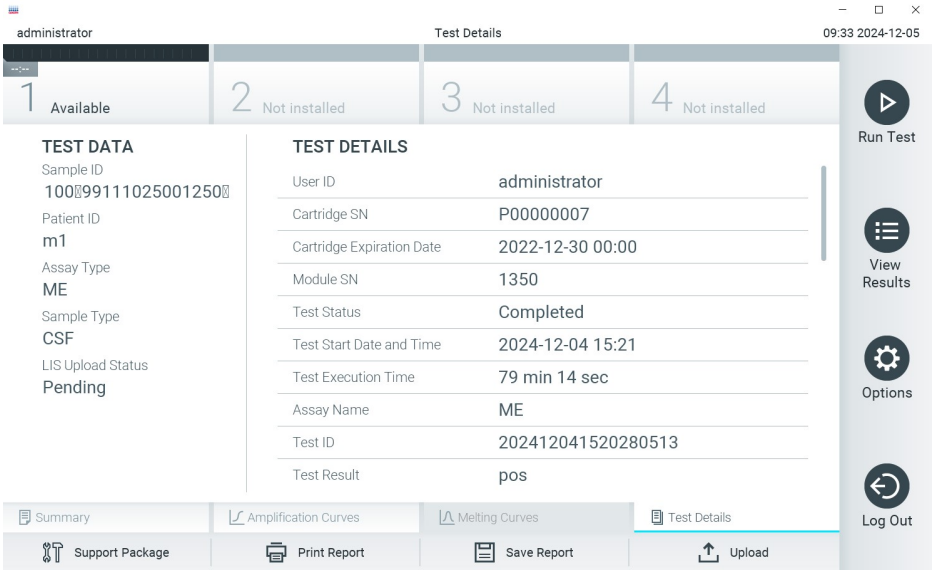
Tulemuste üksikasjade kuvamiseks vajutage puuteekraani alaosas ribal Tab Menu (Vahekaardi menüü) nuppu **Test Details** (Analüüsi üksikasjad). Kerige alla, et kuvada kogu aruanne.

Ekraani keskel kuvatakse järgmised analüüsi üksikasjad (Joonis 20):

- User ID (Kasutaja ID)
- Cartridge SN (Kasseti seerianumber)
- Cartridge Expiration Date (Kasseti aegumiskuupäev)
- Module SN (Mooduli SN)
- Test Status (completed, failed, canceled by operator) (Analüüsi olek (lõpetatud, nurjunud, kasutaja tühistatud))
- Error Code (tõrkekood) (vajaduse korral)
- Test Start Date and Time (Analüüsi käivitamise kuupäev ja kellaaeg)
- Test Execution Time (Analüüsi kestus)
- Assay Name (Analüüsi nimi)
- Test ID (Analüüsi ID)
- Test Result (Analüüsi tulemus):

- **Positive** (Positiivne) (kui tuvastatud on vähemalt üks meningiidi/entsefaliidi haigustekitaja)
- **Negative** (Negatiivne) (ei tuvastatud ühtegi meningiidi/entsefaliidi haigustekitajat)
- **Failed** (Nurjus) (esines tõrge või kasutaja tühistas analüüsi)

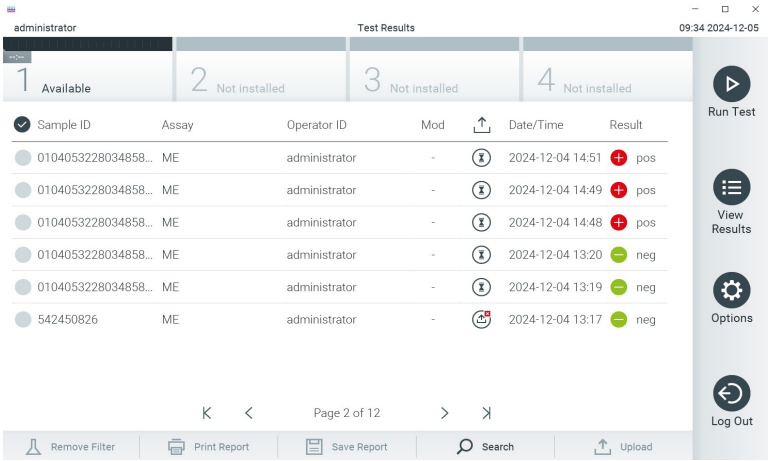
- Analüüsi analüütide loend, koos C_T ja lõpp-punkti fluorestsentsi väärtustega positiivse tulemuse korral
- Sisemine kontroll koos K_T ja lõpp-punkti fluorestsentsi väärtustega



Joonis 20. Vasakul paneelil Test Data (Analüüsi andmed) ja põhipaneelil Test Details (Analüüsi üksikasjad) kuvatud kuva näide.

Eelnevate analüüside tulemuste sirvimine

Tulemustebaasi salvestatud eelnevate analüüside tulemuste kuvamiseks vajutage ribal Peamenüü nuppu **View Results** (Kuva tulemused) (Joonis 21).



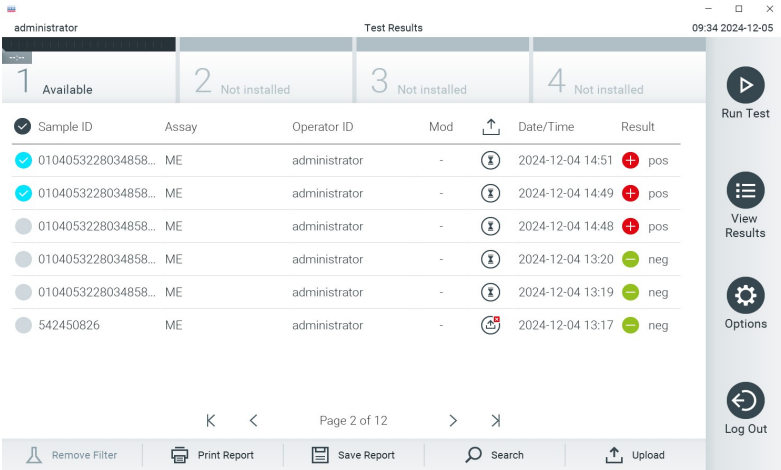
Joonis 21. Kuva View Results (Kuva tulemused) näide.

Iga teostatud analüüsi kohta on saadaval järgmine teave (joonis 21).

- Sample ID (Proovi ID)
- Assay (Analüüs) (analüüsi nimi, mis on paneeli Meningitis/Encephalitis Panel korral „ME“)
- Operator ID (Kasutaja ID)
- Mod (Moodul) (analüüsimoodul, millel viidi läbi analüüs)
- Date/Time (Kuupäev/Aeg) (kuupäev ja kellaeg, kui analüüs lõpetati)
- Result (Tulemus) (analüüsi tulemused võivad olla positive (positiivne) [pos], negative (negatiivne) [neg], failed (nurjunud) [fail] või successful (edukas) [suc])

Märkus. Kui analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 on sisse lülitatud User Access Control (Kasutaja ligipääsu kontroll), siis varjatakse andmed, millele kasutajal puudub pääsuõigus, tärnikestega.

Valige üks või mitu analüüsitulemust, vajutades proovi ID-st vasakul olevat halli ringi. Valitud tulemuste kõrvale ilmub linnuke. Eemaldage analüüsi tulemused, vajutades linnukest. Kogu tulemuste loendi valimiseks vajutage ülemisel real **linnukesega** ringi (Joonis 22).



Joonis 22. Kuval View Results (Kuva tulemused) valiku Test Results (Analüüsi tulemused) valimise näide.

Vajutage analüüsi rea suvalisel kohal, et kuvada teatud analüüsi tulemusi.

Vajutage veeru pealkirjal (nt Sample ID) (Proovi ID), et sortida loendit kasvavas või kahanevas järjekorras vastavalt valitud parameetrile. Loendit saab sortida korraga ainult ühe veeru alusel.

Tulp Result (Tulemus) kuvab iga analüüsi tulemusi (Tabel 4).

Tabel 4. Analüüsi tulemuste kirjeldused kuval View Results (Kuva tulemused)

Tulemus	Tulemus	Kirjeldus	Toiming
Positive (Positiivne)	pos	Vähemalt üks haigusetekitaja on positiivne	Vaadake spetsiifilise haigustekitaja tulemusi kuval Summary Result (Tulemuste kokkuvõte) või Result Printout (Tulemuste väljatrükk).
Positive with warning (Positiivne koos hoiatusega)	!pos*	Vähemalt üks haigustekitaja on positiivne, kuid sisemine kontroll nurjus	Vaadake spetsiifilise haigustekitaja tulemusi kuval Summary Result (Tulemuste kokkuvõte) või Result Printout (Tulemuste väljatrükk).
Negative (Negatiivne)	neg	Ei tuvastatud analüüte	Vaadake spetsiifilise haigustekitaja tulemusi kuval Summary Result (Tulemuste kokkuvõte) või Result Printout (Tulemuste väljatrükk).
Failed (Nurjunud)	fail	Analüüs nurjus, sest esines viga või kasutaja tühistas analüüsi või haigustekitajaid ei tuvastatud ja sisemine kontroll nurjus.	Korrake analüüsi uue kassetiga. Aktsepteerige kordusanalüüsi tulemused. Kui viga jääb püsima, pöörduge juhiste saamiseks ettevõtte QIAGEN tehnilise toe poole.
Successful (Edukas)	Suc	Analüüs on kas positiivne või negatiivne, kuid kasutajal puudub analüüsi tulemustele ligipääsu luba.	Logige sisse kasutajaprofiiliga, millel on pääsuõigused tulemuste kuvamiseks.

Klõpsake **Save Report** (Salvesta aruanne) valitud tulemus(t)e aruande/aruannete salvestamiseks välisele USB mäluseadmele.

Valige aruande tüüp: **List of Tests** (Analüüside loend) või **Test Reports** (Analüüsi aruanded).

Vajutage **Search** (Otsi), et otsida analüüsi tulemusi otsingu Sample ID (Proovi ID), Assay (Analüüs) või Operator ID (Kasutaja ID) järgi. Sisestage virtuaalse klaviatuuri abil otsingu string ja vajutage otsingu alustamiseks **Enter**. Otsingutulemustes kuvatakse üksnes need salvestised, mis sisaldavad otsinguteksti.

Kui otsingu loend on filtreeritud, siis rakendub otsing vaid filtreeritud loendile.

Vajutage ja hoidke all veeru pealkirja sellel parameetril põhineva filtri rakendamiseks. Mõne parameetri jaoks, nagu Sample ID (Proovi ID), ilmub virtuaalne klaviatuur, et saaks sisestada filtri rakendamiseks vajalikku otsingustringi.

Teiste parameetrite jaoks, nagu Assay (Analüüs), avaneb loend, mis sisaldab kõiki hoidlasse salvestatud analüüse. Valige üks või enam analüüsi, et filtreerida neid analüüse, mida tehti valitud analüüsi kestel.

Veeru pealkirjast vasakule jääv tähis näitab, et veeru filter on aktiveeritud.

Filtri saab eemaldada, vajutades alammenüü ribal nuppu Remove Filter (Eemalda filter).

Tulemuste eksportimine USB draivile

Valige kuva View Results (Kuva tulemused) mis tahes vahekaardilt **Save Report** (Salvesta aruanne), et eksportida ja salvestada PDF-vormingus analüüsi tulemuste koopia USB draivile (Joonis 23 kuni Joonis 24). USB port asub analüsaatorite QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ja QIAstat-Dx Analyzer 2.0 esiküljel. Tulemuste tõlgendus PDF-failis on esitatud Tabel 5 allpool.

Tabel 5. PDF-aruannete analüüsi tulemuste tõlgendamine.

	Tulemus	Sümbol	Kirjeldus
Haigustekitaja tulemus	Tuvastatud	+	Haigustekitaja tuvastatud
	Pole tuvastatud	Pole sümbolit	Haigustekitajat ei tuvastatud
	Invalid (Kehtetu)	Pole sümbolit	Sisemine kontroll nurjus, sellel sihtmärgil ei ole kehtivat tulemust ja proovi tuleb uuesti analüüsida.
Test Status (Testi olek)	Completed (Lõpetatud)	✓	Analüüs ja sisemine kontroll viidi lõpule ja/või tuvastati üks või mitu sihtmärki.
	Failed (Nurjunud)	✗	Analüüs nurjus
Sisemised kontrollid	Passed (Läbitud)	✓	Sisemine kontroll läbitud
	Failed (Nurjunud)	✗	Sisemine kontroll nurjus

QIAstat-Dx® ME Panel

www.qiagen.com

TEST REPORT

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

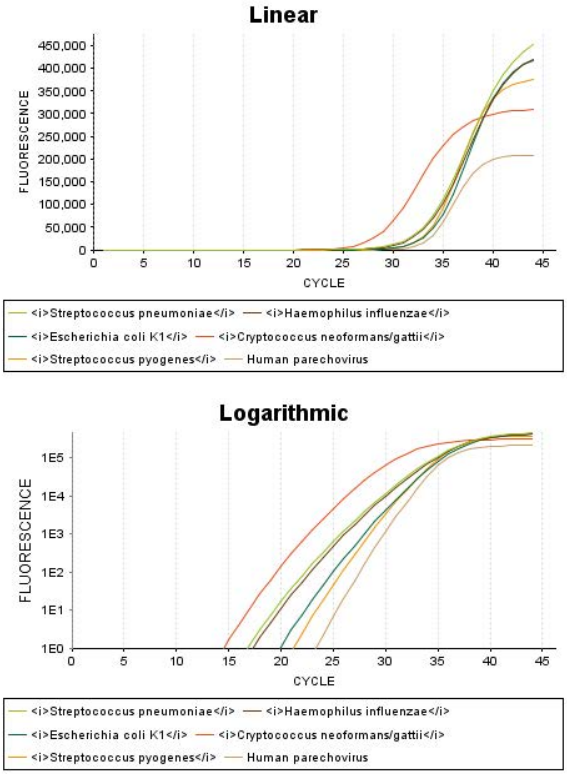
Detected

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

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

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

Joonis 23. Analüüsi näidisaruanne



Joonis 24. Analüüsi aruande näidis, millel on analüüsi andmed.

Tulemuste printimine

Veenduge, et printer on ühendatud analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ja installitud on õige draiver. Analüüsi tulemuste PDF-i saatmiseks printerisse vajutage **Print Report** (Prindi aruanne).

Haigustekitaja tulemuse tõlgendamine

Meningiidi/entsefaliidi organismi tulemus tõlgendatakse kui **Positive** (Positiivne), kui vastav PCR-analüüs on positiivne.

Piirangud

- Paneeli QIAstat-Dx ME Panel tulemused ei ole ette nähtud kasutamiseks ainsa lähtekohana diagnoosi, ravi või muu patsiendi seisundiga seotud otsuse vastuvõtmisel.
- Positiivsed tulemused ei välista kaasnevat nakkust organismidega, mida ei ole lisatud paneeli QIAstat-Dx ME Panel. Kindlaksmääratud aine või ained ei pruugi olla haiguse põhjustajaks.
- Kõnealuse analüüsiga ei saa tuvastada kõiki kesknärvisüsteemi infektsiooni põhjustavaid aineid ja kliinilistes tingimustes võib analüüsi tundlikkus erineda sellest, mida on kirjeldatud pakendi teabelehel.
- Paneel QIAstat-Dx ME Panel ei ole ette nähtud kesknärvisüsteemi alaliselt paigaldatud meditsiiniseadmetega kogutud proovide analüüsimiseks.
- Paneeliga QIAstat- Dx ME Panel saadud negatiivne tulemus ei välista sündroomi nakkusohtlikku olemust. Negatiivsed analüüsitulemused võivad olla põhjustatud mitmest tegurist ja nende kombinatsioonist, k.a proovi käsitsemise viga, analüüsi sihtmärk-nukleiinhapete järjestuse erinevus, analüüsis mitte kaasatud organismidega nakatumine, allapoole avastamispiiri jäävad analüüsi kaasatud organismide tasemed ja teatud ravimite kasutamine, raviviisid või ained.
- Paneel QIAstat-Dx ME Panel ei ole ette nähtud muude proovide analüüsimiseks kui käesolevates kasutusjuhistes kirjeldatud proovid. Analüüsi sooritusnäitajad on määratud ainult seljaajuvedelikuga.
- Paneel QIAstat-Dx ME Panel on ette nähtud kasutamiseks kooskõlas ravistandardiga (nt organismi taastumise hoolduskultuur, serotüüpimine ja antimikroobse tundlikkuse analüüsimine). Paneeli QIAstat- Dx ME Panel tulemusi peab tõlgendama tervishoiu spetsialist kõigi vastavate kliiniliste, laboratoorsete ja epidemioloogiliste leidude kontekstis.

- Paneeli QIAstat-Dx ME Panel saab kasutada üksnes koos analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- QIAstat-Dx ME Panel on kvalitatiivne analüüs ja ei paku tuvastatud organismide kvantitatiivset tulemust.
- Bakteriaalsed, viiruslikud ja seente nukleiinhapped võivad püsida in vivo isegi siis, kui organism ise pole elujõuline või nakkusohtlik. Vastava organismi sihtmärkmarkeri kindlaksmääramine ei pruugi olla nakkuse või kliiniliste sümptomite põhjustajaks.
- Bakteriaalsete, viiruslike ja seente nukleiinhapete tuvastamine sõltub korralikust proovi kogumisest, käsitsemisest, transpordist, säilitamisest ja laadimisest kassetti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Kõikide eespool nimetatud tegevuste mitteasjakohane läbiviimine võib viia ebatäpsete tulemusteni, k.a valepositiivne või valenegatiivne tulemus.
- Analüüsi tundlikkus ja spetsiifilisus, iga organismi kohta ja kõigi organismide koosmõju kohta, on iga analüüsi sisemine tulemuslikkuse parameeter ja see ei varieeru olenevalt esinemissagedusest. Seevastu nii negatiivsed kui ka positiivsed eeldatavad analüüsi tulemused sõltuvad haiguse/organismi esinemissagedusest. Pidage meeles, et suurema esinemissageduse korral on tõenäolisem analüüsi eeldatav positiivne tulemus ning väiksema esinemissageduse korral on tõenäolisem analüüsi eeldatav negatiivne tulemus.
- Seljaajuvedeliku proovi juhuslik saastumine *Propionibacterium acnes*'iga – levinud kommensaalse nahafloora organismiga – võib tekitada paneelis QIAstat-Dx ME Panel sihtmärgi *Mycoplasma pneumoniae* kohta ootamatu signaali (madal positiivne). Standardsete seljaajuvedeliku proovi käitlemisprotseduuridega peab olema võimalik potentsiaalset saastumist vältida.
- Kaasnevate nakkuste uuringu käigus saadud tulemused näitavad analüütilises kinnituses potentsiaalset HSV1 tuvastamise pärssumist, kui *S. pneumoniae* on samas proovis. Kuna

* Alternatiivina analüsaatorile QIAstat-Dx Analyzer 1.0 võib kasutada analüsaatori DiagCORE Analyzer seadmeid, mis käitavad QIAstat-Dx'i tarkvaraversiooni 1.4 või 1.5.

seda mõju täheldati isegi *S. pneumoniae* madalate kontsentratsioonide juures, tuleb HSV1 negatiivseid tulemusi *S. pneumoniae* positiivsete proovide puhul tõlgendada ettevaatusega. Vastupidist mõju (*S. pneumoniae* pärssumist, kui HSV1 esineb samas proovis) ei täheldatud HSV1 kõrgeima analüüsitud kontsentratsiooni juures (1.00E+05 $TCID_{50}$/ml).

- Haigustekitaja tuvastus paneelil QIAstat-Dx ME Panel on väga aldis mõjudele ja proovi saastumise vältimiseks on väga oluline järgida mikrobioloogiliste laborireeglite standardit. Kliinilise labori personal võib olla haigustekitajate allikas (nt *S. pneumoniae, H. influenzae* jne), mis on tuvastatavad paneeliga QIAstat-Dx ME Panel.
- Proov võib saastuda selle võtmise, transportimise või analüüsimise ajal. Soovitatav on järgida proovi käsitsemise ja analüüsimise protseduuride head tava, et minimeerida saastumise riski, mis võib kaasa tuua valepositiivsed tulemused. Lisaabinõuna võib kasutada täiendavaid isikukaitsevahendeid, nt mask, eriti kui esineb hingamiselundite nakkuse märke.
- Tuvastatakse ainult K1 kapsli antigeeniga *E. coli* tüved. Kõiki teisi *E. coli* tüvesid/serotüüpe ei tuvastata.
- Tuvastatakse ainult *N. meningitidis*'e kapseldatud tüved. Kapseldamata *N. meningitidis*'t ei tuvastata.

Toimivusnäitajad

Analüütiline toimivus

Allpool esitatud kliinilist toimivust demonstreeriti analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kasutab samu analüüsimooduleid kui QIAstat-Dx Analyzer 1.0; seega ei mõjuta analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 toimivust.

Avastamispiir

Avastamispiir (Limit of Detection, LoD) on kõige madalam kontsentratsioon, mille korral ≥ 95% analüüsitud proovidest annab positiivse vastuse.

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel avastamispiiri hinnati iga haigustekitaja suhtes, analüüsides analüütiliste proovide lahjendusi, mis valmistati kaubanduslikelt tarnijatelt (ZeptoMetrix® ja ATCC®) saadud alustest.

LoD kontsentratsioon määrati kokku 40 haigustekitaja tüve jaoks. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel LoD määrati iga analüüdi kohta, kasutades üksikute haigustekitajate valitud tüvesid, mida saab tuvastada paneeliga QIAstat-Dx ME Panel. Kõik proovi lahjendused valmistati kunstliku seljaajuvedeliku abil. Määratud LoD-kontsentratsiooni kinnitamiseks oli nõutav tuvastusmäär kõigis replikatsioonides ≥ 95%. Samaväärsuse hindamiseks viidi läbi negatiivse kliinilise seljaajuvedeliku abil valmistatud proovide täiendav testimine.

Iga haigustekitaja LoD määramiseks kasutati vähemalt nelja erinevat kassetipartiid ja vähemalt kolme erinevat analüsaatorit QIAstat-Dx.

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel iga sihtmärgi individuaalsed LoD-väärtused on esitatud jaotises Tabel 6.

Tabel 6. Avastamispiiri tulemused

Haigustekitaja	Tüvi	Tarnija	LoD kont-sentratsioon*	Ühikud	Tuvastusmäär
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. (Tüvi: MS)	ZeptoMetrix	1,26E + 01	$TCID_{50}$ /ml	29/30
Escherichia coli K1	Tüvi C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E + 02	PMÜ/ml	30/30
Escherichia coli K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E + 02	PMÜ/ml	30/30
Haemophilus influenzae	Tüüp b (kapseldatud)	ATCC	3,16E + 02	PMÜ/ml	32/32
Haemophilus influenzae	Tüüp e [tüvi AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E + 03	PMÜ/ml	30/30
Listeria monocytogenes	Tüüp 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E + 03	PMÜ/ml	30/30
Listeria monocytogenes	Tüüp 4b. Tüvi Li 2	ATCC	2,10E + 04**	PMÜ/ml	20/20
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Serotüüp B. M2092	ATCC	8,28E – 02	PMÜ/ml	31/32
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Serotüüp Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E + 01	PMÜ/ml	30/30
Streptococcus agalactiae	Z019	ZeptoMetrix	1,75E + 03	PMÜ/ml	31/31

Tabel 6. Avastamispiiri tulemused (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi	Tarnija	LoD kont-sentratsioon*	Ühikud	Tuvastusmäär
Streptococcus agalactiae	G19 grupp B	ATCC	3,38E + 03	PMÜ/ml	29/30
Streptococcus pneumoniae	19F	ZeptoMetrix	7,14E + 02	PMÜ/ml	29/30
Streptococcus pneumoniae	Serotüüp 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E – 01	PMÜ/ml	29/29
Streptococcus pyogenes	Z472; serotüüp M1	ZeptoMetrix	1,80E + 03	PMÜ/ml	30/30
Streptococcus pyogenes	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E + 01	PMÜ/ml	31/31
Mycoplasma pneumoniae	PI 1428	ATCC	9,48E + 01	PMÜ/ml	31/31
Mycoplasma pneumoniae	M129	ZeptoMetrix	9,99E + 01	CCU/ml	30/30
Tsütomegaloviirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E + 00	$TCID_{50}$ /ml	30/30
Tsütomegaloviirus	Davis	ATCC	1,00E + 01	$TCID_{50}$ /ml	30/30
Enteroviirus A	Coxsackie viirus A16	ZeptoMetrix	3,79E + 00	$TCID_{50}$ /ml	31/31
Enteroviirus A	A6, liik A. tüvi Gdula	ATCC	1,60E + 02	$TCID_{50}$ /ml	31/31
Enteroviirus B	Coxsackie viirus B5	ZeptoMetrix	8,91E + 01	$TCID_{50}$ /ml	30/30
Enteroviirus B	Coxsackie viirus A9, liik B	ZeptoMetrix	4,36E + 01	$TCID_{50}$ /ml	28/29
Enteroviirus C	Coxsackie viirus A17, liik C. tüvi G-12	ATCC	1,58E + 01	$TCID_{50}$ /ml	30/30

Tabel 6. Avastamispiiri tulemused (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi	Tarnija	LoD kont-sentratsioon*	Ühikud	Tuvastusmäär
Enteroviirus C	Coxsackie viirus A24. Tüvi DN-19	ATCC	4,99E + 00	$TCID_{50}$ /ml	30/30
Enteroviirus D	EV 70, liik D, tüvi J670/71	ATCC	4,99E + 01	$TCID_{50}$ /ml	30/31
Enteroviirus D	Enteroviirus D68. Tüvi US/MO/14-18947	ATCC	5,06E + 02	$TCID_{50}$ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Tüvi: GS) lüsaat	ZeptoMetrix	3,13E + 04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Tüvi: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E + 04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotüüp 1. Tüvi Harris	ZeptoMetrix	1,07E + 03	$TCID_{50}$ /ml	31/31
HPeV	Serotüüp 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
Cryptococcus neoformans	Serotüüp D, tüvi WM629, tüüp VNIV	ATCC	2,21E + 03	PMÜ/ml	31/31
Cryptococcus neoformans	*C. neoformans* H99	ATCC	1,64E + 02	PMÜ/ml	31/31
Cryptococcus gattii	Serotüüp B, tüvi R272, tüüp VGIIb	ATCC	1,32E + 04	PMÜ/ml	30/30
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E + 03	PMÜ/ml	29/29

* Teatatud on kõrgeim LoD.

** Kõrgeim LoD saadi kunstlikus seljaajuvedelikus.

Kaasatavus (analüütiline reaktiivsus)

Kaasatavuse (analüütilise reaktiivsuse) uuring pikendas haigustekitajate tüvede loendit, mida analüüsiti paneeli QIAstat-Dx ME Panel avastamispiiril (LoD), et kinnitada tuvastussüsteemi reaktiivsust sama organismi erinevate tüvede olemasolul avastamispiiri lähedasel või kõrgemal kontsentratsioonil.

Uuringusse kaasati paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtorganismide mitmesugused kliiniliselt olulised tüved (kaasatavuse tüved), mis esindasid iga analüüdi eri ajalise ja geograafilise mitmekesisusega organismide alamtüüpe, tüvesid ja serotüüpe. Analüütilist reaktiivsust (kaasatavust) analüüsiti kahes etapis.

- *In vitro* analüüsimine: analüüsiti iga paneelis QIAstat-Dx ME Panel sisalduva sihtmärgi analüütilisi proove, et hinnata analüüsi reaktiivsust. Erinevate organismide (nt kõikjalt maailmast eraldatud meningiidi/entsefaliidi tüved ja erinevatel kalendriaastatel) asjakohaseid tüvesid, alamtüüpe, serotüüpe ja genotüüpe esindav kogu, mis koosnes 187 proovist, kaasati uuringusse (Tabel 7). Kõik uuringu raames analüüsitud kaasatavuse tüved avastati paneeliga.
- *In silico* analüüsimine: analüüsi reaktiivsuse prognoosimiseks kõikide paneeli kaasatud praimeri-sondi oligonukleotiidide järjestuste lõikes võrrelduna avalikult saadaval olevate järjestuste andmebaasidega, eesmärgiga tuvastada võimalikke ristreaktsioone või mistahes praimerikomplekti ootamatut tuvastamist, tehti *in silico* analüüsimine. Lisaks sellele kaasati tüved, mis ei olnud *in vitro* analüüsimiseks saadaval, *in silico* analüüsimisse, et kinnitada sama organismi erinevate tüvede prognoositud kaasatavust (Tabel 8). *In silico* analüüs kinnitas kõigi paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtorganismide olemasolevate tüvede kaasatust (ei ole kriitilisi mustreid, mis avaldaksid negatiivset mõju), sealhulgas kõiki asjakohaseid alatüüpe, mis on määratud paneelisiseste organismide poolt.

In vitro ja *in silico* analüüsi põhjal hõlmavad QIAstat-Dx ME Panel praimerid ja sondid kõiki kliiniliselt levinud ja asjakohaseid haigustekitajate tüvesid. Kõik uuringu raames analüüsitud kaasatavuse tüved avastati paneeliga. Kõikide paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtorganismide

kaasatavus olemasolevate tüvede puhul kinnitas kaasatavust *in silico* analüüs (ei esinenud negatiivset mõju põhjustavaid kriitilisi mustreid).

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes.

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
***Escherichia coli* K1**	**Tüvi C5 [Bort]; O18ac:K1:H7**	**ATCC**	**700973**	**1×**
***Escherichia coli* K1**	**NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7**	**ATCC**	**11775**	**1×**
Escherichia coli K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1×
Escherichia coli K1	O-16, F1119-41. Serotüüp O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3×
Escherichia coli K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1×
Escherichia coli K1	Tüvi Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1×
Escherichia coli K1	Tüvi H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3×
Escherichia coli K1	0,1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1×
Escherichia coli K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3×
Escherichia coli K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3×
Haemophilus influenzae	**Tüüp e [tüvi AMC 36-A-7]**	**ATCC**	**8142**	**1×**
Haemophilus influenzae	**Tüüp b (kapseldatud)**	**ATCC**	**10211**	**1×**
Haemophilus influenzae	L-378	ATCC	49766	0,1×
Haemophilus influenzae	Mittemääratav [tüvi Rd KW20]	ATCC	51907	0,3×
Haemophilus influenzae	Mittemääratav [tüvi 180-a]	ATCC	11116	1×
Haemophilus influenzae	Tüüp a [tüvi AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1×
Haemophilus influenzae	Tüüp d [tüvi AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3×
Haemophilus influenzae	Tüüp f [tüvi GA-1264]	ATCC	700223	1×
Haemophilus influenzae	Tüüp c [tüvi C 9007]	ATCC	49699	0,1×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Haemophilus influenzae	Rabi tüvi	ATCC	31512	0,3×
Listeria monocytogenes	**Tüüp 4b. Tüvi Li 2**	**ATCC**	**19115**	**1×**
Listeria monocytogenes	**Tüüp ½b**	**ZeptoMetrix**	**0801534**	**1×**
Listeria monocytogenes	Tüüp 4b	ZeptoMetrix	0804339	1×
Listeria monocytogenes	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1×
Listeria monocytogenes	Gibson	ATCC	7644	1×
Listeria monocytogenes	1071/53. Serotüüp 4b	ATCC	13932	3×
Listeria monocytogenes	Tüüp 1/2a. Tüvi 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3×
Listeria monocytogenes	Serotüüp 4a	ZeptoMetrix	0801508	1×
Listeria monocytogenes	Serotüüp 1/2a	ATCC	19111	0,3×
Listeria monocytogenes	Li 23. Serotüüp 4a	ATCC	19114	1×
***Neisseria meningitidis* (kapseldatud)**	**Serotüüp Y. M-112 [BO-6]**	**ATCC**	**35561**	**1×**
***Neisseria meningitidis* (kapseldatud)**	**Serotüüp B. M2092**	**ATCC**	**13090**	**1×**
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	79 Eur. Serogrupp B	ATCC	23255	0,3×
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Serogrupp C, M1628	ATCC	13102	0,3×
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	järjestus ctrA geeni variandiga	IDT	gBlock	0,1×
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Serotüüp B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Serotüüp D. M158 [37A]	ATCC	13113	1×
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	W135	ATCC	43744	0,1×
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	Serogrupp A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3×
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3×
Streptococcus agalactiae	**G19 grupp B**	**ATCC**	**13813**	**1×**
Streptococcus agalactiae	**Z019**	**ZeptoMetrix**	**0801545**	**1×**
Streptococcus agalactiae	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3×
Streptococcus agalactiae	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3×
Streptococcus agalactiae	M-732. Serotüüp III.	ATCC	31475	0,1×
Streptococcus agalactiae	2603 V/R. Serotüüp V	ATCC	BAA-611	0,1×
Streptococcus agalactiae	Serotüüp III. Tüpeeriv tüvi D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3×
Streptococcus agalactiae	3139 [CNCTC 1/82] serotüüp IV	ATCC	49446	0,3×
Streptococcus agalactiae	Tüpeeriv tüvi H36B – tüüp Ib	ATCC	12401	0,1×
Streptococcus agalactiae	D136C(3). Lancefieldi B-rühm | III tüüp	CCUG	29782	0,3×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Streptococcus agalactiae	CDC SS700 [A909; 5541], tüüp 1c	ATCC	27591	0,1×
Streptococcus pneumoniae	**19F**	**ZeptoMetrix**	**0801439**	**1×**
Streptococcus pneumoniae	**Serotüüp 1. NCTC 7465**	**ATCC**	**33400**	**1×**
Streptococcus pneumoniae	DCC1476 [Rootsi 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3×
Streptococcus pneumoniae	Diplococcus pneumoniae; tüüp 3. Tüvi [CIP 104225]	ATCC	6303	1×
Streptococcus pneumoniae	Serotüüp 19A. Ungari 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1×
Streptococcus pneumoniae	Serotüüp 11A. Tüüp 43	ATCC	10343	0,3×
Streptococcus pneumoniae	Z319; serotüüp 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3×
Streptococcus pneumoniae	Serotüüp 14. VH14	ATCC	700672	1×
Streptococcus pneumoniae	Serotüüp 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1×
Streptococcus pneumoniae	Serotüüp 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1×
Streptococcus pyogenes	**Z472; serotüüp M1**	**ZeptoMetrix**	**0804351**	**1×**
Streptococcus pyogenes	**Bruno [CIP 104226]**	**ATCC**	**19615**	**1×**
Streptococcus pyogenes	C203 – tüüp 3	ATCC	12384	0,3×
Streptococcus pyogenes	Grupp a, tüüp 14	ATCC	12972	1×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Streptococcus pyogenes	Grupp a, tüüp 23	ATCC	8133	0,3×
Streptococcus pyogenes	Z018; serotüüp M58	ZeptoMetrix	0801512	10×
Streptococcus pyogenes	Lancefieldi grupp A / C203 S	ATCC	14289	0,1×
Streptococcus pyogenes	Grupp a, tüüp 12. Tüpeeriv tüvi T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1×
Streptococcus pyogenes	NCTC 8709 (tüüp 6 läikiv)	ATCC	12203	0,1×
Streptococcus pyogenes	Serotüüp M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100×
Mycoplasma pneumoniae	**M129**	**ZeptoMetrix**	**0801579**	**1×**
Mycoplasma pneumoniae	**PI 1428**	**ATCC**	**29085**	**1×**
Mycoplasma pneumoniae	Eaton Agent'i FH tüvi [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1×
Mycoplasma pneumoniae	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3×
Mycoplasma pneumoniae	MAC	ATCC	15492	0,1×
Enteroviirus	**A6, liik A. tüvi Gdula**	**ATCC**	**VR-1801**	**1×**
Enteroviirus	**Coxsackie viirus A16**	**ZeptoMetrix**	**0810107CF**	**1×**
Enteroviirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1×
Enteroviirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3×
Enteroviirus	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1×
Enteroviirus	Liik A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1×
Enteroviirus	Liik A, serotüüp EV-A71 (2003 isolaat)	ZeptoMetrix	0810236CF	1×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Enteroviirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1×
Enteroviirus	Enteroviirus 71. Tüvi H	ATCC	VR-1432	0,3×
Enteroviirus	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3×
Enteroviirus	**Coxsackie viirus A9, liik B**	**ZeptoMetrix**	**0810017CF**	**1×**
Enteroviirus	**Coxsackie viirus B5**	**ZeptoMetrix**	**0810019CF**	**1×**
Enteroviirus	Liik B, ehhoviirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3×
Enteroviirus	Liik B, serotüüp CV-B1, tüvi Conn-5	ATCC	VR-28	1×
Enteroviirus	Liik B, ehhoviirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3×
Enteroviirus	Liik B, Coxsackie viirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3×
Enteroviirus	Ehhoviirus 18. Tüvi H07218 472	NCTC	0901047v	3×
Enteroviirus	Coxsackie viirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1×
Enteroviirus	Liik B, serotüüp E-11	ATCC	VR-41	3×
Enteroviirus	Liik B, serotüüp CV-B2. Tüvi Ohio-1	ATCC	VR-29	1×
Enteroviirus	**Coxsackie viirus A17, liik C. tüvi G-12**	**ATCC**	**VR-1023**	**1×**
Enteroviirus	**Liik C, Coxsackie viirus A24. Tüvi DN-19**	**ATCC**	**VR-583**	**1×**
Enteroviirus	Liik C, Coxsackie viirus A21. Tüvi Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3×
Enteroviirus	Liik C, A11-Belgia-1	ATCC	VR-169	0,1×
Enteroviirus	Liik C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10×
Enteroviirus	Liik C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1×
Enteroviirus	Liik C, A18–G-13	ATCC	VR-176	0,3×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Enteroviirus	Liik C, CV-A21. Tüvi H06452 472	NCTC	0812075v	0,3×
Enteroviirus	Liik C, CV-A21. Tüvi H06418 508	NCTC	0812074v	0,3×
Enteroviirus	Liik C, A20 IH35	IDT	gBlock	1×
Enteroviirus	**Liik D, enteroviirus D68. Tüvi US/MO/14-18947**	**ATCC**	**VR-1823**	**1×**
Enteroviirus	**EV 70, liik D, tüvi J670/71**	**ATCC**	**VR-836**	**1×**
Enteroviirus	Liik D, enteroviirus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1×
Enteroviirus	Liik D, D68. Tüvi F02-3607 mais	ATCC	VR-1197	0,3×
Enteroviirus	Liik D, tüüp 68. 2007 isolaat	ZeptoMetrix	0810237CF	1×
Enteroviirus	Liik D, enteroviirus D68. Tüvi US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3×
Enteroviirus	Liik D, enteroviirus D68. Tüvi Fermon	ATCC	VR-1826	1×
Enteroviirus	Liik D, tüüp 68 põhigrupp (09/2014 isolaat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1×
Enteroviirus	Liik D, enteroviirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3×
Enteroviirus	Liik D, enteroviirus D68. Tüvi US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1×
Cryptococcus gattii	**Serotüüp B, tüvi R272, tüüp VGIIb**	**ATCC**	**MYA-4094**	**1×**
Cryptococcus gattii	**A6MR38 [CBS 11545]**	**ATCC**	**MYA-4877**	**1×**
Cryptococcus gattii	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1×
Cryptococcus gattii	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1×
Cryptococcus gattii	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Cryptococcus gattii	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01×
Cryptococcus gattii	Serotüüp C tüvi WM779, tüüp VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3×
Cryptococcus gattii	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01×
Cryptococcus gattii	Serotüüp B tüvi WM161, tüüp VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1×
Cryptococcus gattii	Serotüüp B tüvi WM179, tüüp VGI	ATCC	MYA-4560	0,01×
Cryptococcus neoformans	**Serotüüp D, tüvi WM629, tüüp VNIV**	**ATCC**	**MYA-4567**	**1×**
Cryptococcus neoformans	**C. neoformans H99**	**ATCC**	**208821**	**1×**
Cryptococcus neoformans	var. Grubii. Tüvi D	ATCC	13690	3×
Cryptococcus neoformans	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3×
Cryptococcus neoformans	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1×
Cryptococcus neoformans	Serotüüp AD tüvi WM628, tüüp VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1×
Cryptococcus neoformans	Serotüüp A	ZeptoMetrix	0801803	0,1×
Cryptococcus neoformans	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1×
Cryptococcus neoformans	Tüvi, CBS 132	ATCC	32045	0,3×
Cryptococcus neoformans	Serotüüp A tüvi WM148, tüüp VNI	ATCC	MYA-4564	0,1×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	**Macintyre**	**ZeptoMetrix**	**0810005CF**	**1×**
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	**HF**	**ATCC**	**VR-260**	**1×**
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	KOS	ATCC	VR-1493	1×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	Isolaat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	F	ATCC	VR-733	1×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	P6	NCTC	1806147v	3×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	17+	NCTC	0104151v	1×
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	P5A	NCTC	1806145v	1×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	**HSV-2. (Tüvi: MS)**	**ZeptoMetrix**	**0810006CF**	**1×**
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	**G**	**ATCC**	**VR-734**	**1×**
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	Isolaat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	Isolaat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	HG52	NCTC	0104152v	0,1×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	Isolaat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	131596	NCTC	0406272v	0,3×
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	Isolaat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3×
Tsütomegaloviirus	**Davis**	**ATCC**	**VR-807**	**1×**

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Tsütomegaloviirus	**AD-169**	**ZeptoMetrix**	**0810003CF**	**1×**
Tsütomegaloviirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1×
Tsütomegaloviirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3×
Tsütomegaloviirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1×
Tsütomegaloviirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3×
Tsütomegaloviirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1×
Inimese herpesviirus 6	**HHV-6B. (Tüvi: Z29)**	**ZeptoMetrix**	**0810072CF**	**1×**
Inimese herpesviirus 6	**HHV-6A. (Tüvi: GS) lüsaat**	**ZeptoMetrix**	**0810529CF**	**1×**
Inimese herpesviirus 6	6a. Tüvi U1102	NCTC	0003121v	0,3×
Inimese herpesviirus 6	6B – tüvi SF	ATCC	VR-1480	0,3×
Inimese herpesviirus 6	6B – tüvi HST	NCTC	0006111v	1×
Inimese herpesviirus 6	Inimese β-lümfotroopse viiruse tüvi GS	ATCC	VR-2225	0,3×
Inimese parehoviirus	**Serotüüp 1. Tüvi Harris**	**ZeptoMetrix**	**0810145CF**	**1×**
Inimese parehoviirus	**Serotüüp 3**	**ZeptoMetrix**	**0810147CF**	**1×**
Inimese parehoviirus	Serotüüp 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1×
Inimese parehoviirus	Serotüüp 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1×
Inimese parehoviirus	Tüüp 3. Tüvi US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3×
Inimese parehoviirus	Parehoviirus A3. Tüvi US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1×
Inimese parehoviirus	Serotüüp 2. Tüvi Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1×
Inimese parehoviirus	Serotüüp 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1×

Tabel 7. Kõigi analüüsiga QIAstat-Dx ME Panel Assay testitud haigustekitajate kaasatavuse in vitro analüüsi tulemused. Paksus kirjas tüvesid analüüsiti LoD uuringutes. (jätkub)

Haigustekitaja	Tüvi/alatüüp	Tarnija	Kataloogi ID	Kordi LoD
Tuulerõugete viirus	**Ellen**	**ZeptoMetrix**	**0810171CF**	**1×**
Tuulerõugete viirus	**Oka**	**ATCC**	**VR-1832**	**1×**
Tuulerõugete viirus	Webster	ATCC	VR-916	10×
Tuulerõugete viirus	Isolaat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10×
Tuulerõugete viirus	Isolaat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1×
Tuulerõugete viirus	Tüvi 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10×
Tuulerõugete viirus	Tüvi 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1×
Tuulerõugete viirus	Tüvi 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1×
Tuulerõugete viirus	Tüvi 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1×
Tuulerõugete viirus	Isolaat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1×

Tabel 8. Kaasatavus *in silico* analüüsi tulemustes

Haigustekitaja	Kliiniliselt olulised tuvastatud tüved/alamtüübid
S. pneumoniae	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati
HSV1	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati
M. pneumoniae	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati
N. meningitidis	Kapseldatud serotüübid (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
C. neoformans/gattii	Serotüüp A (C. neoformans var neoformans), serotüüp D (C. neoformans var grubii), serotüübid B ja C (C. Gattii, sh kõik VGI, VGII, VGIII, VGIV molekulaartüübid)
S. agalactiae	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati

Tabel 8. Kaasatavus in silico analüüsi tulemustes (jätkub)

Haigustekitaja	Kliiniliselt olulised tuvastatud tüved/alamtüübid
CMV	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati
HPeV	Kõik inimese parehoviiruse A-tüved koos saadaoleva 5'-UTR-järjestusega (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 ja 19), sh ehhoviirus 22 (HPeV 1) ja ehhoviirus 23 (HPeV 2). Kuigi olemas olid polüproteiini järjestused HPeV A-tüvedele 9, 10, 11, 12, 13 ja 15, siis 5'-UTR-järjestust polnud siiski saadaval
L. monocytogenes	Serotüübid 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a ja HHV-6b
H. influenzae	Kõik kapseldatud serotüübid (a, b, c, d, e, f) ja kapseldamata tüved (mittemääratav tüüp, NTHi), sh var. *H. aegyptius*
HSV2	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjes-tused tuvastati
HEV	Coxsackie viirus A (CV-A1 CV-A24 kaudu), coxsackie viirus B (CV-B1 CV-B6 kaudu), ehhoviirus (E-1 E-33 kaudu), enteroviirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 EV-A92 kaudu, EV-A119, EV-A120), enteroviirus B (EV-B69, EV-B73 EV-B75 kaudu, EV-B79, EV-B80 EV-B88 kaudu, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), enteroviirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 EV-C118 kaudu), enteroviirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), polioviirus (PV-1 PV-3 kaudu)
S. pyogenes	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati
E. coli K1	K1 tüved
VZV	Bioloogilist alamklassifikatsiooni ei leitud – kõik andmebaasides olevad genoomsed järjestused tuvastati

Eraldusvõime (analüütiline spetsiifilisus)

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel ristreaktiivsuse võimalikkuse ja eraldusvõime hindamiseks tehti analüütilise spetsiifilisuse uuring *in vitro* analüüside ja *in silico* analüüsidega. Paneelidevahelise ristreaktiivsuse võimalikkuse hindamiseks analüüsiti paneelisiseseid organisme ning ristreaktiivsuse hindamiseks paneelist väljajäävate organismidega analüüsiti

paneeliväliseid organisme (paneeli eraldusvõime). Valiti paneelivälised organismid, sest need on kliiniliselt olulised (koloniseerivad kesknärvisüsteemi või põhjustavad meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomeid), on tavaline nahafloora või labori saasteained, on geneetiliselt sarnased paneelisiseste analüütidega või on mikroorganismid, millega suur osa populatsioonist võib olla nakatunud.

In silico analüüsi tulemused

In silico analüüsi tehti kõigi praimerite/ sondidele, mis on kaasatud paneeli QIAstat-Dx ME Panel ja tulemus osutas kuuele (6) võimalikule ristreaktsioonile paneeliväliste sihtmärkidega (loetletud jaotises Tabel 9)

Tabel 9. Võimalikud ristreaktsioonid *in silico* analüüsist

Paneeliväline organism	Paneelisisene signaal
*Streptococcus pseudopneumoniae**	*Streptococcus pneumoniae*
*Listeria innocua**	*Listeria monocytogenes*
Haemophilus haemolyticus	*Haemophilus influenzae*
Cryptococcus amylolentus	*Cryptococcus neoformans/gattii*
*Cryptococcus depauperatus**	
Cryptococcus wingfieldii	

* *In silico* ristreaktsiooni riski ei kinnitanud *in vitro* analüüsimine.

In vitro analüüsi tulemused

Selleks et näidata paneeli QIAstat-Dx ME Panel analüütilist spetsiifilisust proovis esineda võivate haigustekitajate suhtes, mida paneeli sisu ei hõlma, analüüsiti valikut potentsiaalsetest ristreaktiivsetest haigustekitajatest (paneeliväline analüüs). Lisaks sellele on hinnatud spetsiifilisust ja ristreaktiivsuse puudumist paneeli QIAstat- Dx ME Panel kuuluvate haigustekitajatega kõrgete tiitrite juures (paneelisisene analüüs).

Proovid (20 paneelisisest ja 109 paneelivälist tüve) valmistati ette, sisestades ristreaktiivsed organismid imiteeritud seljaajuvedeliku maatriksisse vähemalt 10^5 $TCID_{50}$/ml viiruslike sihtmärkide korral, 10^5 PMÜ/ml seentest sihtmärkide korral ja 10^6 PMÜ/ml bakteriaalsete ja seentest sihtmärkide korral või suurima võimaliku kontsentratsiooniga olenevalt organismi lähtelahusest.

Kõik eraldusvõime jaoks analüüsitud tüved on välja jaotistes Tabel 10a ja Tabel 10b.

Tabel 10a. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneelisiseste patogeenide loend

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
Bakterid	*Escherichia coli* K1	Tüvi C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	Haemophilus influenzae	Tüüp e [tüvi AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	Listeria monocytogenes	Tüüp 4b. Tüvi Li 2	ATCC 19115
	Mycoplasma pneumoniae	M129	ZeptoMetrix 0801579
	Neisseria meningitidis	Serotüüp Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	Streptococcus pneumoniae	19F	ZeptoMetrix 0801439
	Streptococcus agalactiae	Z019	Zeptometrix 0801545
	Streptococcus pyogenes	Z472; serotüüp M1	Zeptometrix 0804351

Tabel 10a. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneelisiseste patogeenide loend (jätkub)

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
Viirus	Tsütomegaloviirus	Davis	ATCC VR-807
	Enteroviirus A	A6, liik A. tüvi Gdula	ATCC VR-1801
	Enteroviirus B	Coxsackie viirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enteroviirus C	Coxsackie viirus A17, liik C. tüvi G-12	ATCC VR-1023
	Enteroviirus D	Enteroviirus D68. Tüvi US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Lihtherpesviiruse 1. tüüp	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Lihtherpesviiruse 2. tüüp	HSV-2. (Tüvi: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Inimese herpesviirus 6	HHV-6B. (Tüvi: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Inimese parehoviirus	Serotüüp 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Tuulerõugete viirus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Seened (pärm)	*Cryptococcus neoformans*	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	Cryptococcus gattii	Serotüüp B tüvi R272, tüüp VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
Bakterid	*Bacillus cereus*	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	Citrobacter freundii	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	Corynebacterium striatum	CDC F6683	ATCC 43751
	Corynebacterium urealyticus	3 [Garcia tüvi]	ATCC 43044

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend (jätkub)

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

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend (jätkub)

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
	Neisseria mucosa	AmMS 138	ATCC 49233
	Neisseria sicca	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	Neisseria gonorrhoeae	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	Pantoea agglomerans = *Enterobacter agglomerans*	Beijerinck	ATCC 27155
	Proprionibacterium acnes	NCTC 737	ATCC 6919
	Proteus mirabilis	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	Pseudomonas aeruginosa	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	Salmonella bongori	CIP 82,33	ATCC 43975
	Salmonella enterica	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	Serratia marcescens	PCI 1107	ATCC 14756
	Shigella boydii	CDC C-123	ATCC 12033
	Shigella flexneri	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	Shigella sonnei	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	Staphylococcus aureus	FDA 209	ATCC CRM6538
	Staphylococcus capitis	PRA 360 677	ATCC 35661
	Staphylococcus epidermidis	FDA tüvi PCI 1200	ATCC 12228
	Staphylococcus haemolyticus	SM 131	ATCC 29970
	Staphylococcus hominis	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	Staphylococcus lugdunensis	LRA 260.05.79	ATCC 49576

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend (jätkub)

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
	Staphylococcus saprophyticus	NCTC 7292	ATCC 15305
	Streptococcus anginosus	NCTC 10713	ATCC 33397
	Streptococcus bovis	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	Streptococcus dysgalactiae	Rühmitav tüvi C74	ATCC 12388
	Streptococcus intermedius	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	Streptococcus oralis	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	Streptococcus mitis (tigurinus)	Kliiniline isolaat	ZeptoMetrix 0801695
	Streptococcus mutans	LRA 28 02 81	ATCC 35668
Viirus	Adenoviirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenoviirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenoviirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenoviirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenoviirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK polüoomviirus	Pole kohaldatav	ATCC VR-837
	Koroonaviirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Koroonaviirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend (jätkub)

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
	Koroonaviirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Dengue viirus (tüüp 2)*	Uus-Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epsteini-Barri viirus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	B-hepatiit (HBV)*	Pole kohaldatav	ZeptoMetrix 0810031C
	C-hepatiit (HCV)*	Pole kohaldatav	ZeptoMetrix 0810032C
	Inimese herpesviirus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Inimese herpesviirus 8	Pole kohaldatav	ZeptoMetrix 0810104CF
	Inimese immuunpuudulikkuse viirus*	Kvantitatiivne sünteetiline inimese immuunpuudulikkuse viirus 1 (HIV-1) RNA	ATCC VR-3245SD
	Inimese rinoviirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Inimese rinoviirus A16	11757	ATCC VR-283
	Inimese rinoviirus B3	FEB	ATCC VR-483
	Inimese rinoviirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	A-tüüpi gripiviirus H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	A-tüüpi gripiviirus H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	A-tüüpi gripiviirus H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	B-tüüpi gripiviirus	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC polüoomviirus	MAD-4	ATCC VR-1583

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend (jätkub)

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
	Leetrite viirus	Edmonston	ATCC VR-24
	Mumpsi viirus	Jones	ATCC VR-1438
	Lääne-Niiluse viirus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Paragripiviirus 2	Greer	ATCC VR-92
	Paragripiviirus 4	Pole kohaldatav	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvoviirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratoorne süntsütiaalviirus	A2	ATCC VR-1540
	Rotaviirus	RRV (Rhesus Rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Rubella viirus	Pole kohaldatav	ZeptoMetrix 0810048CF
	St. Louis' entsefaliidi viirus*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Seened (pärm)	*Candida albicans*	CBS 562	ATCC 18804
	Candida dubliniensis	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	Candida glabrata	CBS 138	ATCC 2001
	Candida krusei	Pole kohaldatav	ATCC 14243
	Candida lusitaniae	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	Candida metapsilosis	MCO429	ATCC 96143
	Candida orthopsilosis	MCO471	ATCC 96140

Tabel 10b. Analüütilise spetsiifilisuse (eristusvõime osas) analüüsitud paneeliväliste patogeenide loend (jätkub)

Tüüp	Haigustekitaja	Tüvi	Allikas
	Candida viswanathii	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	Candida parapsilosis	CBS 604	ATCC 22019
	Candida tropicalis	Vitek #8935	ATCC 750
	Cryptococcus albidus	AmMS 228	ATCC 66030
	Cryptococcus amylolentus	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	Cryptococcus laurentii	CBS 139	ATCC 18803
	Cryptococcus uniguttulatus	AmMS 234	ATCC 66033
	Cryptococcus adeliensis = Cryptococcus adeliae = Naganishia adeliensis	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	*Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens***	Cryptococcus laurentii var. flavescens (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	Filobasidium capsuligenum	ML-186	ATCC 22179
	Saccharomyces cerevisiae	NRRL Y-567	ATCC 9763
Seened	*Aspergillus fumigatus*	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	Cryptococcus depauperatus = Aspergillus depauperatus = Filobasidiella depauperata	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parasiit	*Naegleria fowleri**	Naegleria fowleri genoomiline DNA	ATCC 30174D
	Toxoplasma gondii	Haplogrupp 2	ATCC 50611

* Kvantitatiivne sünteetiline DNA või inaktiveeritud materjal, mida kasutati patogeeni klassifitseerimise tõttu III ohurühma.

** Kõrgeim võimalik kontsentratsioon varude piirangute tõttu.

Kõik paneelisisesed haigustekitajad tuvastati spetsiifiliselt ja kõik paneelivälised analüüsitud haigustekitajad andsid negatiivse tulemuse ning paneeliga QIAstat-Dx ME Panel ei täheldatud ristreaktiivsust, välja arvatud allpool tabelis esitatud haigustekitajad (Tabel 11). Haigustekitajad, milles esineb ristreaktiivsust paneeliga, ja väikseim kontsentratsioon, kus ristreaktiivust on tuvastatud, on loetletud jaotises Tabel 11.

Tabel 11. Proovid, mis olid paneeli QIAstat-Dx ME-ga Panel kasutamisel korral ristreaktiivsed.

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtmärk	Potentsiaalselt ristreaktiivne organism	Kasutusjuhendis väidetav ristreageeriv kontsentratsioon
Mycoplasma pneumoniae	*Propionibacterium acnes*	≥ 1,00E + 04 PMÜ/ml
	Mycoplasma genitalium	≥ 1,00E + 06 ccu/ml
Haemophilus influenzae	*Haemophilus haemolyticus*	≥ 1,00E + 03 PMÜ/ml
Cryptococcus neoformans/gattii	*Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii*	≥ 1,00E + 01 PMÜ/ml
	Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens	≥ 4,00E + 03 PMÜ/ml
	Cryptococcus amylolentus	≥ 1,00E + 01 PMÜ/ml

Kaasnevad nakkused

Analüüsiti kombineeritud proove, mis sisaldasid kahe erineva sihtmärgi segu, mida lisati madalas ja kõrges kontsentratsioonis kunstlikule seljaajuvedelikule. Analüüsitud bakterite, viiruste ja pärmseente patogeenide ning sihtmärkide kombinatsioonide valik põhines kliinilisel olulisusel. Igal proovil analüüsiti kolme kordust.

Kaasnevate nakkuste analüüsid näitasid, et kui ühes proovis on samaaegselt vähemalt kaks erineva kontsentratsiooniga paneeli QIAstat-Dx ME Panel patogeeni, saab kõik sihtmärgid analüüsiga tuvastada. Lõplike kaasnevate nakkuste kokkuvõte, mille puhul kõrgelt positiivne analüüt ei inhibeeri madalalt positiivset analüüti, on esitatud jaotises Tabel 12.

Tabel 12. Kaasnevad nakkused, mida analüüsiti ja mille puhul kõrgelt positiivse analüüdi kontsentratsioon ei inhibeeri madalalt positiivset analüüti

Madalalt positiivne analüüt		Kõrgelt positiivne analüüt	
Haigustekitaja	**Kontsentratsioon**	**Haigustekitaja**	**Kontsentratsioon**
Escherichia coli K1	3,30E + 02 PMÜ/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Haemophilus influenzae	9,48E + 02 PMÜ/ml	*Escherichia coli* K1	1,00E + 06 PMÜ/ml
Mycoplasma pneumoniae	2,84E + 02 PMÜ/ml	HSV1	1,00E + 04 $TCID_{50}$/ml
HSV1	2,67E + 02 $TCID_{50}$/ml	*Mycoplasma pneumoniae*	1,00E + 03 PMÜ/ml
Haemophilus influenzae	9,48E + 02 PMÜ/ml	HSV2	1,00E + 02 $TCID_{50}$/ml
HSV2	3,78E + 01 $TCID_{50}$/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
HHV-6	9,39E + 04 $TCID_{50}$/ml	*Listeria monocytogenes*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Listeria monocytogenes	5,58E + 03 PMÜ/ml	HHV-6	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml
HSV1	2,67E + 02 $TCID_{50}$/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E + 02 PMÜ/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E + 02 PMÜ/ml	HSV1	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml

Tabel 12. Kaasnevad nakkused, mida analüüsiti ja mille puhul kõrgelt positiivse analüüdi kontsentratsioon ei inhibeeri madalalt positiivset analüüti (jätkub)

Madalalt positiivne analüüt		Kõrgelt positiivne analüüt	
Haigustekitaja	**Kontsentratsioon**	**Haigustekitaja**	**Kontsentratsioon**
Streptococcus pneumoniae	6,78E + 02 PMÜ/ml	Tsütomegaloviirus	1,00E + 04 $TCID_{50}$/ml
Tsütomegaloviirus	3,00E + 01 $TCID_{50}$/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Haemophilus influenzae	9,48E + 02 PMÜ/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E + 02 PMÜ/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Listeria monocytogenes	5,58E + 03 PMÜ/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E + 02 PMÜ/ml	*Listeria monocytogenes*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Cryptococcus neoformans	6,63E + 03 PMÜ/ml	*Streptococcus pneumoniae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Streptococcus pneumoniae	6,78E + 02 PMÜ/ml	*Cryptococcus neoformans*	1,00E + 05 PMÜ/ml
Neisseria meningitidis	3,99E + 01 PMÜ/ml	*Haemophilus influenzae*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Haemophilus influenzae	9,48E + 02 PMÜ/ml	*Neisseria meningitidis*	1,00E + 06 PMÜ/ml
VZV	1,62E + 02 koopiat/ml	*Neisseria meningitidis*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Neisseria meningitidis	3,99E + 01 PMÜ/ml	VZV	1.00E + 06 koopiat/ml
Enteroviirus	4,80E + 02 $TCID_{50}$/ml	*Streptococcus pyogenes*	1,00E + 06 PMÜ/ml
Streptococcus pyogenes	1,71E + 03 PMÜ/ml	Enteroviirus	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml
HPeV	1,01E + 02 $TCID_{50}$/ml	Tsütomegaloviirus	1,00E + 02 $TCID_{50}$/ml
Tsütomegaloviirus	3,00E + 01 $TCID_{50}$/ml	HPeV	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml
HPeV	1,01E + 02 $TCID_{50}$/ml	Enteroviirus	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml
Enteroviirus	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

Tabel 12. Kaasnevad nakkused, mida analüüsiti ja mille puhul kõrgelt positiivse analüüdi kontsentratsioon ei inhibeeri madalalt positiivset analüüti (jätkub)

Madalalt positiivne analüüt		Kõrgelt positiivne analüüt	
Haigustekitaja	**Kontsentratsioon**	**Haigustekitaja**	**Kontsentratsioon**
HSV1	2,67E + 02 $TCID_{50}$/ml	HHV-6	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml
Streptococcus agalactiae	5,25E + 03 PMÜ/ml	HSV2	1,00E + 05 $TCID_{50}$/ml
HSV2	3,78E + 01 $TCID_{50}$/ml	*Streptococcus agalactiae*	1,00E + 06 PMÜ/ml

Reprodutseeritavus

Reprodutseeritavuse hindamiseks järgiti mitme uuringukohaga skeemi, analüüsides nii negatiivseid kui ka positiivseid proove kolmes erinevas uuringukohas, kus olid erinevad töövoo muutujad, näiteks tegevuskohad, päevad, vahendid, käitajad ja kassetipartiid, mis võisid mõjutada süsteemi täpsust. Negatiivsed proovid koosnesid kunstlikust seljaajuvedelikust. Positiivsed kombineeritud proovid koosnesid kunstlikust seljaajuvedelikust, millele oli lisatud representatiivne patogeenide paneel, mis hõlmas kõiki paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtorganisme (st RNA-viirus, DNA-viirus, gram(+)-bakterid, gram(–)-bakterid ja pärm) avastamispiiril (1 × LoD) ja 3 × LoD juures. Igas katsekohas viidi analüüsid läbi 5 mittejärjestikuse päeva jooksul segu kohta, kusjuures iga päev tehti 6 kordust segu kohta (kokku 90 kordust sihtmärgi, kontsentratsiooni ja katsekoha kohta), igas katsekohas kasutati vähemalt 9 erinevat analüsaatorit QIAstat-Dx Analyzer ja igal analüüsi päeval vähemalt 3 käitajat.

Reprodutseeritavuse analüüsid koostati kriitiliste muutujate hindamiseks, mis võivad mõjutada paneeli QIAstat-Dx ME Panel toimivust tavapärase ja sihtotstarbelise kasutamise kontekstis.

Tabel 13 võtab kokku 3x LoD ja 1x LoD kontsentratsioonide tulemused, kus täheldati, et kõigi sihtorganismide tuvastamise määr oli vastavalt 100% ja ≥ 98%. Kõik negatiivsed proovid andsid 100% juhtudest negatiivse tulemuse.

Tabel 13. Tõeste positiivsete reprodutseeritavuse tulemuste osakaal 1× LoD ja 3× LoD juures

Rühmitusmuutuja(d)			Suhe		Kahepoolne 95% usalduspiir	
Sihtmärk	**Kontsentratsioon**	**Asukoht**	**Osakaal**	**Protsent**	**Alumine**	**Ülemine**
Cryptococcus neoformans/gattii	1 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Enteroviirus	1 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabel 13. Tõeste positiivsete reprodutseeritavuse tulemuste osakaal 1× LoD ja 3× LoD juures (jätkub)

Rühmitusmuutuja(d)			Suhe		Kahepoolne 95% usalduspiir	
Sihtmärk	**Kontsentratsioon**	**Asukoht**	**Osakaal**	**Protsent**	**Alumine**	**Ülemine**
Escherichia coli K1	1 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	1 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabel 13. Tõeste positiivsete reprodutseeritavuse tulemuste osakaal 1× LoD ja 3× LoD juures (jätkub)

Rühmitusmuutuja(d)			Suhe		Kahepoolne 95% usalduspiir	
Sihtmärk	**Kontsentratsioon**	**Asukoht**	**Osakaal**	**Protsent**	**Alumine**	**Ülemine**
Listeria monocytogenes	1 × LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Mycoplasma pneumoniae	1 × LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Tabel 13. Tõeste positiivsete reprodutseeritavuse tulemuste osakaal 1× LoD ja 3× LoD juures (jätkub)

Rühmitusmuutuja(d)			Suhe		Kahepoolne 95% usalduspiir	
Sihtmärk	**Kontsentratsioon**	**Asukoht**	**Osakaal**	**Protsent**	**Alumine**	**Ülemine**
Streptococcus agalactiae	1 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 × LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Kõik	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Korratavus

Korratavusuuringu jaoks analüüsiti sama proovipaneeli ühe koha skeemi kasutades. Korratavuse analüüsi eesmärk oli hinnata kasseti QIAstat-Dx ME Panel Cartridge täpsust sarnastes (laborisisestes) tingimustes. Korratavuse uuringut hinnati samade proovidega, mida kasutati taastootmisvõime analüüsimisel asukohas 1.

Tabel 14 võtab kokku tulemused 3× LoD ja 1× LoD kontsentratsioonide kohta, kus täheldati, et kõigi sihtmärkide tuvastamise määr oli vastavalt > 98% ja ≥ 93%. Kõik negatiivsed proovid andsid 100% juhtudest negatiivse tulemuse.

Tabel 14. Tõeste positiivsete korratavuse tulemuste osakaal 1× LoD ja 3× LoD juures

Rühmitusmuutuja(d)		Suhe		Kahepoolne 95% usalduspiir	
Sihtmärk	**Kontsentratsioon**	**Osakaal**	**Protsent**	**Alumine**	**Ülemine**
Cryptococcus neoformans/gattii	1 × LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 × LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enteroviirus	1 × LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 × LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Escherichia coli K1	1 × LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3 × LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	1 × LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 × LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
Listeria monocytogenes	1 × LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 × LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
Mycoplasma pneumoniae	1 × LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 × LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
Streptococcus agalactiae	1 × LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 × LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Jääkmõju

Selleks et hinnata võimalikku rist-kontaminatsiooni tekkimist analüüside järjestikuse teostamise korral analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 1.0, kasutades paneeli QIAstat-Dx ME Panel, viidi läbi jääkmõju uuring. Patogeenseid erineva kõrge positiivsusega (10^4–10^6 organismi/ml) ja negatiivseid seljaajuvedeliku proove analüüsiti kahel analüsaatoril QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Jääkmõju proovide vahel ei täheldatud paneelis QIAstat-Dx ME Panel, mis näitab, et süsteemi ehitus ning soovitatud proovide käsitsemise ja analüüsimise viis on efektiivne ootamatute tulemuste välistamisel jääkmõju või ristreaktsiooni tõttu proovide vahel.

Segavad ained (analüütiline spetsiifilisus)

Hinnati potentsiaalselt segavate ainete mõju paneeli QIAstat-Dx ME Panel võimele organisme tuvastada. Uuringus analüüsitud ained hõlmasid nii endogeenseid kui ka eksogeenseid aineid, mis on tavaliselt leitavad ja/või kasutatavad seljaajuvedeliku proovides proovide kogumise ajal.

Igat paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtorganismi analüüsiti mahus 3 × LoD kunstliku seljaajuvedeliku maatriksis ja analüüsid tehti kolmes korduses. Valitud proovidesse viidi võimalikke segavaid aineid kontsentratsioonis, mis jäi kõrgemaks seljaajuvedeliku proovis leiduva aine kontsentratsioonist.

Kõiki potentsiaalselt segavaid endogeenseid ja eksogeenseid aineid on hinnatud ning on kinnitatud, et need ei häiri kliinilistes proovides potentsiaalselt esinevates kontsentratsioonides ühtegi paneeli sihtanalüüsi. See ei kehti pleegitusaine ja gDNA korral, kus täheldati häireid ning seetõttu määrati kindlaks väikseim häireid põhjustava aine kontsentratsioon.

Segavate ainete kontrollimise tulemused on esitatud jaotises Tabel 15.

Tabel 15. Segavate ainete analüüsimise tulemuste kokkuvõte

Analüüsitud ained	Analüüsitud kontsentratsioon		Tulemus
	Endogeensed ained		
Inimese veri	10	% (maht/maht)	Häiret pole
gDNA	20	µg/ml	**Interferents**
	2,0	µg/ml	Häiret pole
D(+)glükoos	10	mg/ml	Häiret pole
L-laktaat (Na)	2,2	mg/ml	Häiret pole
Immunoglobuliin G (inimese)	20	mg/ml	Häiret pole
Albumiin (inimese)	30	mg/ml	Häiret pole

Tabel 15. Segavate ainete analüüsimise tulemuste kokkuvõte (jätkub)

Analüüsitud ained	Analüüsitud kontsentratsioon		Tulemus
	Endogeensed ained		
Perifeerse vere mononukleaarsed rakud	10.000	rakku/µl	Häiret pole
	Eksogeensed ained		
Kloorheksidiin	0,4	% (mass/maht)	Häiret pole
Etanool	7	% (maht/maht)	Häiret pole
Valgendi	1	% (maht/maht)	**Interferents**
	0,1	% (maht/maht)	**Interferents**
	0,01	% (maht/maht)	Häiret pole
Atsükloviir	69	µg/ml	Häiret pole
Amfoteritsiin B	5,1	µg/ml	Häiret pole
Ampitsilliin	210	µg/ml	Häiret pole
Tseftriaksoon	840	µg/ml	Häiret pole
Tsefotaksiim	645	µg/ml	Häiret pole
Gantsükloviir	25	µg/ml	Häiret pole
Gentamiin	30	µg/ml	Häiret pole
Meropeneem	339	µg/ml	Häiret pole
Vankomütsiin	180	µg/ml	Häiret pole
Vorikonasool	11	µg/ml	Häiret pole
Oseltamiviir	0,399	µg/ml	Häiret pole
	Sihtrühma mittekuuluvad mikroorganismid		
Epsteini-Barri viirus	1,00E + 05	cp/ml	Häiret pole
A-tüüpi gripiviirus H1N1-2009	1,00E + 05	$CEID_{50}$/ml	Häiret pole

Tabel 15. Segavate ainete analüüsimise tulemuste kokkuvõte (jätkub)

Analüüsitud ained	Analüüsitud kontsentratsioon		Tulemus
	Endogeensed ained		
Cutibacterium acnes	1,00E + 06	PMÜ/ml	Häiret pole
Staphylococcus epidermidis	1,00E + 06	PMÜ/ml	Häiret pole
Escherichia coli (non-K1)	1,00E + 06	PMÜ/ml	Häiret pole
Staphylococcus aureus	1,00E + 06	PMÜ/ml	Häiret pole
Leetrite viirus	1,00E + 05	$TCID_{50}$/ml	Häiret pole

Märkus. Kõiki lahusteid ja puhvreid, mida kasutatakse segavate ainete ettevalmistamisel, analüüsiti võimaliku segamise suhtes, mida ei leitud.

Kliiniline toimivus

Allpool näidatud kliinilist toimivust demonstreeriti analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 kasutab samu analüüsimooduleid kui QIAstat-Dx Analyzer 1.0, seega ei mõjuta QIAstat-Dx Analyzer 2.0 toimivust.

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel hinnati mitmekeskuselises, vaatluslikus, prospektiivses ja retrospektiivses kliinilise toimivuse uuringus, milles analüüsiti värskeid ja külmutatud seljaajuvedeliku jääkide proove, mis saadi lumbaalpunktsiooni teel patsientidelt, kellel esinesid meningiidi ja/või entsefaliidi nähud ja sümptomid. Uuring viidi läbi 13 geograafiliselt mitmekesises uuringukohas: kümme (10) USA-s ja kolm (3) Euroopas.

Ajavahemikul märtsist 2022 kuni märtsini 2023 kaasati kliinilisse uuringusse kokku 1737 prospektiivset seljaajuvedeliku jääkproovi. Neist 205 võeti tagasi. Proovide tagamise võtmise peamiseks põhjuseks oli nende mittevastavus. Lisaks ei saanud puuduvate andmete tõttu mõningaid prospektiivseid proove vastavusanalüüsi kaasata. Lõplik andmestik koosnes 1526

prospektiivsest proovist, millest 553 (36,2%) külmutati enne analüüsi ja 973 (63,8%) analüüsiti värskena (Tabel 16).

Tabel 16. QIAstat-Dx ME prospektiivsete proovide demograafiline kokkuvõte Paneeli kliiniline hindamine

			N	%
Proovirühm	**Muutuja**	**Alamgrupp**		
Prospektiivne värske	Vanusegrupp	< 1 aasta	136	14,0
		1–17-aastased	87	8,9
		18–44-aastased	284	29,2
		45–64-aastased	267	27,4
		65–84-aastased	187	19,2
		≥ 85-aastased	11	1,1
		Teadmata	1	0,1
	Sugu	Naine	498	51,2
		Mees	475	48,8
Prospektiivne külmutatud	Vanusegrupp	< 1 aasta	27	4,9
		1–17-aastased	41	7,4
		18–44-aastased	133	24,1
		45–64-aastased	175	31,6
		65–84-aastased	156	28,2
		≥ 85-aastased	20	3,6
		Teadmata	1	0,2
	Sugu	Naine	271	49,0
		Mees	281	50,8
		Ei ole saadaval	1	0,2

Seljaajuvedeliku jääkide proove analüüsiti paneeliga QIAstat-Dx ME Panel ja kahe võrdlusmeetodiga (FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarne võrdlusanalüüs ja kaks valideeritud lõpp-punkti PCR-i, millele järgnes kahesuunaline sekveneerimine (BDS) valitud sihtmärkide puhul). Kõiki sihtmärke võrreldi FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarse meetodiga, välja arvatud *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes ja Mycoplasma pneumoniae*, mida võrreldi kahe valideeritud lõpp-punkti PCR-iga, millele järgnes valitud sihtmärkide kahesuunaline sekveneerimine (Tabel 17). Standardsed analüüsimeetodid varieerusid kõigis uurimiskeskustes, kuid hõlmasid bakterikultuuri, PCR-i, FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarseid meetodeid ja bakteri *Cryptococcus* antigeeni sõelumist ja kultuuri. Kliinilise tundlikkuse ja spetsiifilisuse hindamiseks koguti standardse analüüsimeetodi kultuuri tulemusi ning neid uuriti lahknevate tulemuste korral. Lahknevuste analüüsid viidi läbi samuti laboris väljatöötatud ühekordsete PCR-analüüside abil, millele järgnes valitud sihtmärkide kahesuunaline sekveneerimine.

Kõiki proove analüüsiti FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarse võrdlusmeetodi suhtes, kuid kahe valideeritud lõpp-punkti PCR-i ja seejärel valitud sihtmärkide kahesuunalise sekveneerimise suhtes analüüsitud proovide arv oli seljaajuvedeliku mahu piirangute tõttu väiksem. Kokku 1524 prospektiivselt kogutud proovi hinnati FDA heakskiidetud molekulaarse võrdlusmeetodi suhtes. Kokku hinnati 1372 prospektiivselt kogutud proovi valideeritud lõpp-punkti × 2 *Mycoplasma pneumoniae* PCRi suhtes, millele järgnes BDS. Kokku hinnati 1373 prospektiivselt kogutud proovi valideeritud lõpp-punkti × 2 *Streptococcus pneumoniae* PCRi suhtes, millele järgnes BDS. Kokku hinnati 1291 prospektiivselt kogutud proovi valideeritud lõpp-punkti × 2 *Streptococcus pyogenes* PCRi suhtes, millele järgnes BDS.

Tabel 17. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kliinilise hindamise võrdlusmeetodid

Sihtmärgid	Võrdlusmeetod
Escherichia coli K1	FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüs
Haemophilus influenzae	
Listeria monocytogenes	
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	
Streptococcus agalactiae	
Streptococcus pneumoniae	Valideeritud lõpp-punkt ×2 PCR, millele järgnes BDS
Streptococcus pyogenes	
Mycoplasma pneumoniae	
Inimese herpesviirus 6	FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüs
Enteroviirus	
Inimese parehoviirus	
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (diferentseerimata)	
Tsütomegaloviirus	
Lihtherpesviiruse 1. tüüp	
Lihtherpesviiruse 2. tüüp	
Tuulerõugete viirus	

Mitmed analüüdi esinemissagedus paneelis QIAstat-Dx ME Panel oli madal ja neid ei esinenud prospektiivse uuringu käigus piisavalt suurel hulgal, et kliinilist toimivust adekvaatselt demonstreerida. Prospektiivse kliinilise uuringu tulemuste täiendamiseks viidi läbi külmutatud arhiveeritud positiivsete retrospektiivsete proovide hindamine. Analüüsiks valitud proovid olid andnud varem paneeli QIAstat-Dx ME Panel sihtmärgi suhtes positiivse tulemuse, kui kasutati standardset kliinilise laborianalüüsi meetodit. Pimemeetodi tagamiseks segati arhiveeritud proovide analüüsimine kliinilistes uuringukeskustes prospektiivsete proovide analüüsimisega.

Uuringusse kaasati kokku 195 retrospektiivset arhiveeritud proovi. Analüüsist jäeti välja viiskümmend viis (55) arhiveeritud proovi. Analüüsis kasutati paneeli QIAstat-Dx ME Panel toimivuse hindamiseks kokku 140 hindamist võimaldavat arhiveeritud proovi. Tabel 18 on esitatud arhiveeritud proovide demograafiliste andmete kokkuvõte.

Tabel 18. QIAstat-Dx ME hindamiseks sobivate arhiveeritud proovide demograafiline kokkuvõte Paneeli kliiniline hindamine

Proovirühm	Muutuja	Alamgrupp	N	%
Arhiveeritud	Vanusegrupp	< 1 aasta	13	9,3
		1–17-aastased	14	10,0
		18–44-aastased	34	24,3
		45–64-aastased	32	22,9
		65–84-aastased	39	27,9
		≥ 85-aastased	8	5,7
	Sugu	Naine	78	55,7
		Mees	62	44,3

Kokku hinnati kliinilises uuringus 1666 proovi (1526 perspektiivselt kogutud ja 140 eelvalitud arhiveeritud proovi).

Prospektiivsete ja retrospektiivsete kliiniliste uuringute jaoks arvutati tundlikkus või positiivne protsentuaalne ühtivus (PPA) ja spetsiifilisus või negatiivne protsentuaalne ühtivus (NPA).

Kliiniline tundlikkus või positiivne kokkulangevus (Positive Percent Agreement, PPA) arvutati järgmisel viisil: 100% × (TP / (TP + FN)). Tõene positiivne (True Positive, TP) näitab, et nii paneeliga QIAstat-Dx ME Panel ja võrdlusmeetodiga saadi konkreetse patogeeni suhtes positiivne tulemus. Vale-negatiivne (FN) tulemus näitab, et analüüsi QIAstat-Dx tulemus on negatiivne, samas kui võrdlusmeetodi tulemus on konkreetse patogeeni suhtes positiivne. Negatiivne protsentuaalne kokkulangevus (Negative Percentage Agreement, NPA) arvutati

järgmisel viisil: 100% × (TN / (TN + FP)). Tõene negatiivne (True Negative, TN) näitab, et nii paneeliga QIAstat-Dx Panel kui ka võrdlusmeetodiga saadi konkreetse patogeeni suhtes negatiivne tulemus. Valepositiivne (False Positive, FP) tulemus näitab, et paneeli QIAstat-Dx Panel tulemus on konkreetse patogeeni suhtes positiivne, kuid võrdlustulemus on negatiivne. Arvutati kahepoolsed 95% usaldusvahemikud.

Paneeli QIAstat- Dx ME Panel positiivse protsentuaalse kokkulangevuse ja negatiivse protsentuaalse kokkulangevuse võrdlusmeetoditega kliiniliste proovide puhul (prospektiivsed ja arhiveeritud) on esitatud analüüdi kaupa jaotises Tabel 19.

Tabel 19. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kliiniliste proovide toimivus

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
			Üldine			
Üldine	222/260	85,4%	80,6–89,2%	25712/25736	99,9%	99,9–99,9%
			Bakterid			
Escherichia coli K1	4/6	66,7%	30,0–90,3%	1658/1658	100,0%	99,8–100,0%
Haemophilus influenzae	10/11	90,9%	62,3–98,4%	1650/1653	99,8%	99,5–99,9%
Listeria monocytogenes	4/5	80,0%	37,6–96,4%	1659/1659	100,0%	99,8–100,0%
Mycoplasma pneumoniae	0/0	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	1482/1482	100,0%	99,7–100,0%
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	4/4	100,0%	51,0–100,0%	1659/1660	99,9%	99,7–100,0%
Streptococcus agalactiae	12/12	100,0%	75,8–100,0%	1652/1652	100,0%	99,8–100,0%

Tabel 19. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kliiniliste proovide toimivus (jätkub)

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
Streptococcus pneumoniae	12/12	100,0%	75,8–100,0%	1463/1469	99,6%	99,1–99,8%
Streptococcus pyogenes	0/0	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	1401/1401	100,0%	99,7–100,0%
Bakterid üldiselt	46/50	92,0%	81,2–96,8%	12624/12634	99,9%	99,9–100,0%
			Viirus			
Tsütomegaloviirus (CMV)	3/5	60,0%	23,1–88,2%	1656/1659	99,8%	99,5–99,9%
Enteroviirus (EV)	31/33	93,9%	80,4–98,3%	1630/1631	99,9%	99,7–100,0%
Lihtherpesviiruse 1. tüüp (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2–95,3%	1652/1652	100,0%	99,8–100,0%
Lihtherpesviiruse 2. tüüp (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0–90,2%	1627/1628	99,9%	99,7–100,0%
Inimese parehoviirus (HPeV)	4/8	50,0%	21,5–78,5%	1655/1656	99,9%	99,7–100,0%
Inimese herpesviirus 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4–92,7%	1628/1634	99,6%	99,2–99,8%
Tuulerõugete viirus (VZV)	62/71	87,3%	77,6–93,2%	1593/1593	100,0%	99,8–100,0%
Viirused üldiselt	164/195	84,1%	78,3–88,6%	11441/11453	99,9%	99,8–99,9%

Tabel 19. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kliiniliste proovide toimivus (jätkub)

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
			Seened ja pärm			
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (diferentseerimata)	12/15	80,0%	54,8–93,0%	1647/1649	99,9%	99,6–100,0%
Seened ja pärm üldiselt	12/15	80,0%	54,8–93,0%	1647/1649	99,9%	99,6–100,0%

Eraldusvõime katsetamine viidi läbi proovidega, mille puhul esines lahknevusi paneeli QIAstat-Dx ME Panel ja võrdlusmeetodi tulemuste vahel, kui proovide maht oli piisav. Eraldusvõime meetodiks oli võrdlus standardanalüüsi tulemustega või laboris väljatöötatud ühekordsete PCR-analüüside kasutamine, millele järgnes valitud sihtmärkide kahesuunaline sekveneerimine.

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel positiivne protsentuaalne kokkulangevus ja negatiivne protsentuaalne kokkulangevus võrdlusmeetodiga pärast lahknevuste lahendamist on esitatud analüüdi kaupa jaotises Tabel 20.

Tabel 20. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kliiniliste proovide toimivus pärast lahknevuste lahendamist

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
			Bakterid			
Escherichia coli K1	4/4	100,0%	51,0–100,0%	1660/1660	100,0%	99,8–100,0%
Haemophilus influenzae	10/10	100,0%	72,2–100,0%	1651/1654	99,8%	99,5–99,9%
Listeria monocytogenes	4/5	80,0%	37,6–96,4%	1659/1659	100,0%	99,8–100,0%
Mycoplasma pneumoniae	0/0	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	1482/1482	100,0%	99,7–100,0%
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	4/4	100,0%	51,0–100,0%	1659/1660	99,9%	99,7–100,0%
Streptococcus agalactiae	12/12	100,0%	75,8–100,0%	1652/1652	100,0%	99,8–100,0%
Streptococcus pneumoniae	12/12	100,0%	75,8–100,0%	1463/1469	99,6%	99,1–99,8%
Streptococcus pyogenes	0/0	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	1401/1401	100,0%	99,7–100,0%
			Viirus			
Tsütomegaloviirus (CMV)	3/3	100,0%	43,9–100,0%	1658/1661	99,8%	99,5–99,9%
Enteroviirus (EV)	31/31	100,0%	89,0–100,0%	1632/1633	99,9%	99,7–100,0%
Lihtherpesviiruse 1. tüüp (HSV-1)	10/10	100,0%	72,2–100,0%	1654/1654	100,0%	99,8–100,0%
Lihtherpesviiruse 2. tüüp (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3–98,2%	1632/1633	99,9%	99,7–100,0%

Tabel 20. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kliiniliste proovide toimivus pärast lahknevuste lahendamist (jätkub)

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
Inimese parehoviirus (HPeV)	4/6	66,7%	30,0–90,3%	1657/1658	99,9%	99,7–100,0%
Inimese herpesviirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4–98,0%	1631/1636	99,7%	99,3–99,9%
Tuulerõugete viirus	62/66	93,9%	85,4–97,6%	1598/1598	100,0%	99,8–100,0%
Seened ja pärm						
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (diferentseerimata)	12/12	100,0%	75,8–100,0%	1650/1652	99,9%	99,6–100,0%
Üldine	223/234	95,3%	91,8–97,4%	25739/25762	99,9%	99,9–99,9%

Kliiniline tundlikkus ja spetsiifilisus, mis on määratud kultuuri suhtes

Tundlikkuse ja spetsiifilisuse toimivusnäitaja arvutati kliiniliste prospektiivsete ja arhiveeritud proovide korral ainult bakteriaalsete ja seente analüütide jaoks, mille kohta olid standardanalüüsi kohaselt saadaval kuldstandardile vastavad seljaajuvedeliku kultuuri tulemused. Neid andmeid kasutati täiendavates toimivusarvutustes, mida on kirjeldatud jaotises Tabel 21.

Tabel 21. Bakteriaalse või seenekultuuri võrdlus kõigi kliiniliste proovide diagnostilise tundlikkuse ja spetsiifilisuse osas.

	Tundlikkus (võrreldes kultuuriga)			Spetsiifilisus (võrreldes kultuuriga)		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
			Bakterid			
Escherichia coli K1[a]	2/3	66,7%	20,8–93,9%	1125/1126	99,9%	99,5–100,0%
Haemophilus influenzae[b]	4/4	100,0%	51,0–100,0%	1122/1125	99,7%	99,2–99,9%
Listeria monocytogenes[c]	3/4	75,0%	30,1–95,4%	1125/1125	100,0%	99,7–100,0%
Mycoplasma pneumonia[e]	0/0	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	1129/1129	100,0%	99,7–100,0%
Neisseria meningitidis (kapseldatud)[d]	2/2	100,0%	34,2–100,0%	1124/1127	99,7%	99,2–99,9%
Streptococcus agalactiae[e]	2/2	100,0%	34,2–100,0%	1126/1127	99,9%	99,5–100,0%
Streptococcus pneumoniae[f]	3/3	100,0%	43,9–100,0%	1118/1126	99,3%	98,6–99,6%
Streptococcus pyogenes[g]	0/0	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	1128/1129	99,9%	99,5–100,0%
			Seened ja pärm			
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (diferentseerimata)[h]	3/3	100,0%	43,9–100,0%	155/157	98,7%	95,5–99,6%

Tabel 21. Bakteriaalse või seenekultuuri võrdlus kõigi kliiniliste proovide diagnostilise tundlikkuse ja spetsiifilisuse osas. (jätkub)

[a] Üht vale-negatiivset *Escherichia coli* K1 proovi analüüsiti ka FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüsiga ja tulemus oli samuti negatiivne. Valideeritud PCRi / BDS-iga proovi edasiseks analüüsimiseks ei olnud enam piisavalt proovi. Üks valepositiivne *Escherichia coli* K1 proov teatati FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüsi poolt positiivsena.

[b] Esines kolm valepositiivset *Haemophilus influenzae* tulemust, kahe proovi puhul saadi FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüsi PCR-i / BDS-i abil negatiivsed tulemused. Üks proov andis FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüsiga positiivse tulemuse.

[c] Üks valenegatiivne *Listeria monocytogenes*'e proov andis SoC LDT analüüsiga positiivse tulemuse, kuid valideeritud PCR/BDS-analüüsiga negatiivse tulemuse.

[d] Võrreldes kultuuriga oli 3 valepositiivset *Neisseria meningitidis*'e (kapseldatud) proovi, üks andis negatiivse tulemuse SoC LDT, FDA heakskiidetud / CE-märgistusega molekulaarmeetodi ja valideeritud PCR / BDS analüüsiga. Üks andis FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarse meetodi ja Soc LDT abil positiivse tulemuse, kuid valideeritud PCR/BDS-analüüsi lõpetamiseks ei jäänud enam proovi. Ülejäänud proov andis bakterikultuuris positiivse analüüsitulemuse, kuid tuvastati ainult gramnegatiivsete diplokokkidena. FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarmeetod andis selle patogeeni suhtes positiivse tulemuse, kuid valideeritud PCR/BDS-analüüsi lõpetamiseks ei olnud enam piisavalt proovi.

[e] Bakterikultuuriga võrreldes oli üks valepositiivne proov, mis andis FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaarmeetodi abil positiivse tulemuse, mistõttu PCR/BDS-analüüsi ei tehtud.

[f] Bakterikultuuriga võrreldes oli kaheksa valepositiivset tulemust. Kahe proovi kohta puudusid võrdlus-PCR/BDS-i tulemused. Viie proovi analüüsimine valideeritud PCR/BDS võrdlusmeetodi abil andis negatiivse tulemuse ja üks proov oli valideeritud PCR/BDS-võrdlusmeetodi kasutamisel positiivne.

[g] Bakterikultuuriga võrreldes oli üks valepositiivne tulemus; proovi analüüsiti valideeritud PCR/BDS-võrdlusanalüüsiga, kuid tulemus oli ebaselge.

[h] Saadi kaks valepositiivset proovi, millest üks oli seenekultuuris negatiivne ning mida analüüsiti ka FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüsiga ja mis andis positiivse tulemuse. Selle proovi krüptokoki antigeeni analüüsi kogumise ajal ei tehtud. Teine valepositiivne proov andis FDA heakskiidetud / CE-märgisega molekulaaranalüüsil negatiivse tulemuse ja samuti oli see negatiivne SoC krüptokoki antigeeni analüüsis.

Kaasnevate nakkuste kokkuvõte

1667-st tagasi võtmata proovist, millel oli kehtiv analüüsi QIAstat-Dx tulemus, andis 245 proovi (14,7%) vähemalt ühe analüüdi suhtes positiivse tulemuse, ülejäänud 1422 (85,3%) olid negatiivsed. Kokku 6 positiivset proovi näitasid mitut tuvastamist. Igas mitmes tuvastamises leiti kaks organismi ja need on kokku võetud tabelis 22.

Tabel 22. Analüüsi QIAstat-Dx ME Panel abil määratud kaasnevate nakkuste kombinatsioonid

Analüüsi QIAstat-Dx ME tulemus	# proovi
Herpes simplex viirus 2 (HSV-2) + inimese herpesviirus 6 (HHV-6)	2
Inimese herpesviirus 6 (HHV-6) + *Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans* (diferentseerimata)	1
Streptococcus agalactiae + inimese herpesviirus 6 (HHV-6)	1
Streptococcus pneumoniae + inimese herpesviirus 6 (HHV-6)	1
Streptococcus pneumoniae + Varicella zoster viirus	1

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel analüüside edukuse määr

Kokku ei läbinud esialgseid analüüse 26 protsenti 977-st (2,7%) värskest proovist, 7 protsenti 555-st (1,3%) külmutatud proovist ja 3 protsenti 176-st (1,7%) arhiveeritud proovist. Kõiki proove, välja arvatud 5 (3 potentsiaalset värsket ja 2 potentsiaalset külmutatud proovi), analüüsiti uuesti ja need läbisid uue analüüsi, mille tulemusena oli lõplik analüüsi läbimise määr 99,7% potentsiaalsete värskete proovide puhul, 99,6% potentsiaalsete külmutatud proovide puhul ja 100,0% arhiveeritud proovide puhul.

Kunstlike proovide analüüsimine

Kõigi paneeli sihtmärkide puhul oli vaja analüüsida kunstlikke proove, kuna nii prospektiivsetest kui ka arhiveeritud kogumistest ei saadud piisavalt positiivseid proove. Kunstlikud proovid valmistati, lisades viis erinevat kvantifitseeritud tüve, mis esindavad iga patogeeni geneetilist mitmekesisust. Iga patogeeni puhul valmistati LoD kontsentratsioon 2×

(vähemalt 50%) ja sõelutud negatiivse seljaajuvedeliku individuaalsetesse proovidesse lisati 5× LoD. Kunstlikke proove analüüsiti koos negatiivsete proovidega pimemeetodil. Tulemused on kokkuvõtlikult esitatud jaotises Tabel 23.

Tabel 23. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kunstliku prooviga toimivuse kokkuvõte

Haigustekitaja	Kontsentratsioonitase	Positiivsete tulemuste sagedus	Positiivsete tulemuste osakaal (%)	Alumine 95% usalduspiir	Ülemine 95% usalduspiir
Escherichia coli K1	2 × LoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5 × LoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Kokku	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
Haemophilus influenzae	2 × LoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5 × LoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Kokku	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
Listeria monocytogenes	2 × LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5 × LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Kokku	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
Mycoplasma pneumoniae	2 × LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5 × LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Kokku	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	2 × LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5 × LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Kokku	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
Streptococcus agalactiae	2 × LoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5 × LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Kokku	88/88	100,0%	95,8%	100,0%

Tabel 23. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel kunstliku prooviga toimivuse kokkuvõte (jätkub)

Haigustekitaja	Kontsentratsioonitase	Positiivsete tulemuste sagedus	Positiivsete tulemuste osakaal (%)	Alumine 95% usalduspiir	Ülemine 95% usalduspiir
Streptococcus pneumoniae	2 × LoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5 × LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Kokku	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
Streptococcus pyogenes	2 × LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5 × LoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Kokku	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Tsütomegaloviirus (CMV)	2 × LoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5 × LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Kokku	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enteroviirus (EV)	2 × LoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5 × LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Kokku	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Lihtherpesviiruse 1. tüüp (HSV-1)	2 × LoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5 × LoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Kokku	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Inimese parehoviirus (HPeV)	2 × LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5 × LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Kokku	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
Cryptococcus gattii / Cryptococcus neoformans (diferentseerimata)	2 × LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5 × LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Kokku	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

Positiivsete tulemuste osakaal oli ≥ 95% kõigi valmistatud kunstlike proovide puhul 2 × LoD ja 5 × LoD kõigis analüüsitud analüütides.

Paneeli QIAstat-DxME Panel toimivus kõigi proovitüüpide puhul

Kõigi siht- haigustekitajate tulemused, mis saadi kliiniliste proovide analüüsimisel prospektiivsetes ja retrospektiivsetes uuringutes pärast lahknevate tulemuste lahendamist ja kunstlike proovide analüüsimist, on kokku võetud jaotises Tabel 24.

Tabel 24. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel toimivus analüüdi kohta kõigi proovitüüpide puhul

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
Paneel üldiselt	1356/1388	97,7%	96,8–98,4%	42947/42997	99,9%	99,8–99,9%
Bakterid						
Escherichia coli K1	89/89	100,0%	95,9–100,0%	2720/2724	99,9%	99,6–99,9%
Haemophilus influenzae	103/103	100,0%	96,4–100,0%	2703/2710	99,7%	99,5–99,9%
Listeria monocytogenes	89/92	96,7%	90,8–98,9%	2722/2722	100,0%	99,9–100,0%
Mycoplasma pneumoniae	85/86	98,8%	93,7–99,8%	2545/2545	100,0%	99,8–100,0%
Neisseria meningitidis (kapseldatud)	89/92	96,7%	90,8–98,9%	2720/2721	100,0%	99,8–100,0%
Streptococcus agalactiae	100/100	100,0%	96,3–100,0%	2710/2714	99,9%	99,6–99,9%
Streptococcus pneumoniae	106/108	98,1%	93,5–99,5%	2516/2522	99,8%	99,5–99,9%
Streptococcus pyogenes	87/89	97,8%	92,2–99,4%	2461/2461	100,0%	99,8–100,0%

Tabel 24. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel toimivus analüüdi kohta kõigi proovitüüpide puhul (jätkub)

	Positiivne proovi kokkulangevus			Negatiivne proovi kokkulangevus		
Haigustekitaja	**TP/TP+FN**	**%**	**95% CI**	**TN/TN+FP**	**%**	**95% CI**
Bakterid üldiselt	748/759	98,6%	97,4–99,2%	21097/21119	99,9%	99,8–99,9%
Viirus						
Tsütomegaloviirus (CMV)	88/92	95,7%	89,3–98,3%	2718/2721	99,9%	99,7–100,0%
Enteroviirus (EV)	118/119	99,2%	95,4–99,9%	2690/2695	99,8%	99,6–99,9%
Lihtherpesviiruse 1. tüüp (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9–98,6%	2703/2705	99,9%	99,7–100,0%
Lihtherpesviiruse 2. tüüp (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3–98,2%	2780/2782	99,9%	99,7–100,0%
Inimese parehoviirus (HPeV)	89/93	95,7%	89,5–98,3%	2719/2720	100,0%	99,8–100,0%
Inimese herpesviirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4–98,0%	2773/2785	99,6%	99,2–99,8%
Tuulerõugete viirus (VZV)	62/66	93,9%	85,4–97,6%	2746/2747	100,0%	99,8–100,0%
Viirused üldiselt	517/538	96,1%	94,1–97,4%	19129/19155	99,9%	99,8–99,9%
Seened ja pärm						
Cryptococcus gattii / Cryotococcus neoformans (diferentseerimata)	91/91	100,0%	95,9–100,0%	2721/2723	99,9%	99,7–100,0%
Seened ja pärm üldiselt	91/91	100,0%	95,9–100,0%	2721/2723	99,9%	99,7–100,0%

Sihtmärgi-spetsiifiline PPA oli paneeli QIAstat-Dx ME Panel kõigi analüütide puhul ≥ 95%, kui hinnati tulemuslikkust prospektiivsetel, retrospektiivsetel arhiveeritud ja kunstlikult loodud proovidel, välja arvatud lihtherpesviiruse 2 (HSV-2), inimese herpesviiruse 6 (HHV-6) ja tuulerõugeviiruse puhul, mille PPA oli vastavalt 93,5%, 92,9% ja 93,9%. Paneeli QIAstat-Dx ME Panel NPA oli kõigi analüütide puhul ≥ 98,5%.

Kokkuvõte

Paneel QIAstat-Dx ME Panel andis kindlaid kliinilisi tulemusi, mis aitavad diagnoosida meningiidi ja/või entsefaliidi spetsiifilisi tekitajaid. Tulemusi tuleb kasutada koos teiste kliiniliste, epidemioloogiliste ja laboratoorsete andmetega.

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte

Ohutuse ja toimivuse jaotise kokkuvõtte saate alla laadida Eudamedi veebisaidilt järgmisest asukohast:

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

Viited

1. Meningiidi ja entsefaliidi teabeleht. **www.ninds.nih.gov/disorders/patient- caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet**
2. Meningiit. **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. Avaldatud 26. okt 2015. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacterial meningitis: **www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html**
9. Musher DM. Haemophilus Species. In: Baron S, toimetaja. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30;
10. CDC (klinitsistidele): **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. toim. 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 (tervishoiutöötajatele): **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. [lk 210–213];

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

19. De Noordhout CM, Devleesschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 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 Haiguse eripärad: **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. Rouphael, NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: bioloogia, mikrobioloogia ja epidemioloogia. 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 jt. toim.: **www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html**

28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. Vaccine. 2009;27 Lisa 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 (klinitsistidele): **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 nähud ja sümptomid: **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-Diaz A, Càmara J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late- PCV13 period in Spain. Clin Microbiol Infect. 2020;26 (6):753- 759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034

47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. 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 A- grupi streptokokkide põhjustatud haigused (klinitsistidele): **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 A-rühma streptokokkide vaktsiini väljatöötamise tehnoloogia TEGEVUSKAVA: **www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en**

58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. (lk 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. (lk 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, kliiniline juhis: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, allikas **www.eoeneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp- content/uploads/ 2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf**

71. Tunkel AR, Clin Infect Dis. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747

72. Braun DK, et al. Clin Microbiol Rev 1997;10:521–567

73. Ablashi D, et al. Arch Virol 2014;159:863–70

74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jaanuar 2024. 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. (lk 426)

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

98. CDC tuulerõuged tervishoiutöötajatele: **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. Krüptokokoosi kliiniline ülevaade, CDC (**www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html** vaadatud detsembris 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 nakkusstatistika, seenhaigused, CDC (**archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html** vaadatud detsembris 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

Tõrkeotsingujuhend

Kahjustatud kasseti korral vaadake peatükki „Ohutusteave“ leheküljel 25. Tehnilise abi ja lisateabe saamiseks pöörduge meie tehnilise toe keskuse poole veebilehel **www.qiagen.com/Support** (kontaktandmed leiate veebilehelt **www.qiagen.com**). Analüsaatoriga QIAstat- Dx Analyzer seotud probleemide korral tutvuge vastavate kasutusjuhenditega, mis on saadaval ka aadressil **www.qiagen.com**.

Sümbolid

Kasutusjuhendis või pakendil ja sildil on järgmised sümbolid.

Sümbol	Tähise selgitus
Σ <N>	Sisaldab reaktiive, millest piisab <N> reaktsiooni jaoks
	Kõlblik kuni
IVD	In vitro diagnostikaks ettenähtud meditsiiniseade
REF	Katalooginumber
LOT	Partiinumber
MAT	Materjali number (st komponendi tähistamine)
GTIN	Globaalne kaubaartikli number
UDI	Seadme kordumatu identifikaator
CONT	Sisaldab järgmist:
COMP	Komponent

Sümbol	Tähise selgitus
NUM	Number
Rn	R on kasutusjuhendi läbivaatamine ja n on versiooninumber
	Temperatuuripiirangud
	Tootja
	Kasutamiseks tutvuge kasutusjuhistega
	Kaitske valguse eest
	Ärge kasutage korduvalt
	Ettevaatust!
SN	Seerianumber
	Ärge kasutage, kui pakend on kahjustatud

Sümbol	Tähise selgitus
	Tuleohtlik, tulekahjuoht
	Söövitav, keemilise põletuse oht
	Tervist kahjustav, võib tekitada ülitundlikkust, kantserogeenne
	Kahjustuste oht
EC REP	Euroopa Ühenduse volitatud esindaja
	Kassetil QIAstat-Dx ME Panel Cartridge olev aju ikoon.

Kontaktteave

Tehnilise toe ja lisateabe saamiseks külastage meie tehnilise toe keskust veebisaidil **www.qiagen.com/Support**, helistage numbril 1-800-362-7737 või võtke ühendust mõne ettevõtte QIAGEN tehnilise toe osakonnaga või kohaliku müügiesindajaga (vt tagakaant või külastage veebilehte **www.qiagen.com**).

Lisad

Lisa A: analüüsi määratluse faili installimine

Paneeli QIAstat-Dx ME Panel analüüsi määratluse fail tuleb installida analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 enne analüüsimist kassetiga QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

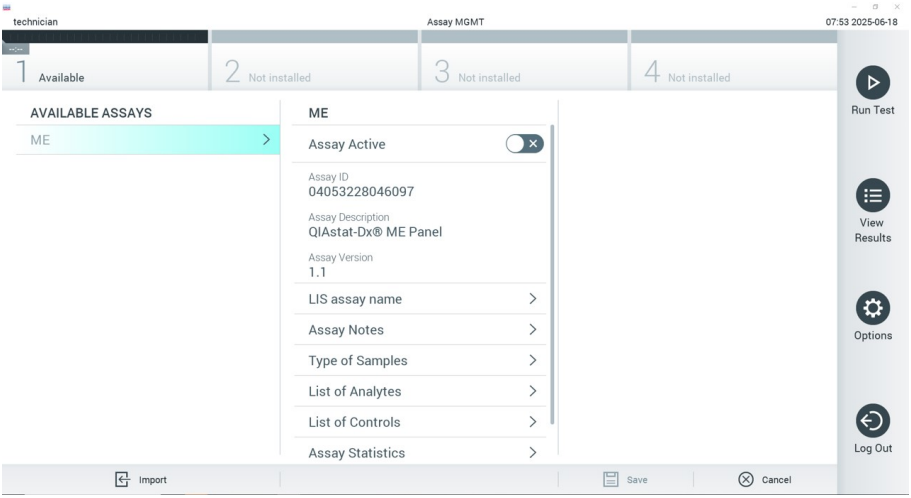
Märkus. Kui lastakse välja paneeli QIAstat-Dx ME Panel uus analüüsiversioon, tuleb enne analüüsimist installida paneeli QIAstat-Dx ME Panel uus analüüsi määratluse fail.

Märkus. Analüüsi määratluse faili leiate veebilehelt **www.qiagen.com**. Analüüsi määratluse fail (failitüüp.asy) tuleb enne installimist analüsaatorile QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 salvestada USB draivile. USB draiv tuleb vormindada FAT32 faili süsteemiga.

Analüüside importimiseks analüsaatorisse QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 toimige järgmiselt.

1. Sisestage analüüsi määratluse faili sisaldav USB-mäluseade analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ühte USB porti.
2. Vajutage nuppe **Options** (Valikud) > **Assay Management** (Analüüside haldamine).

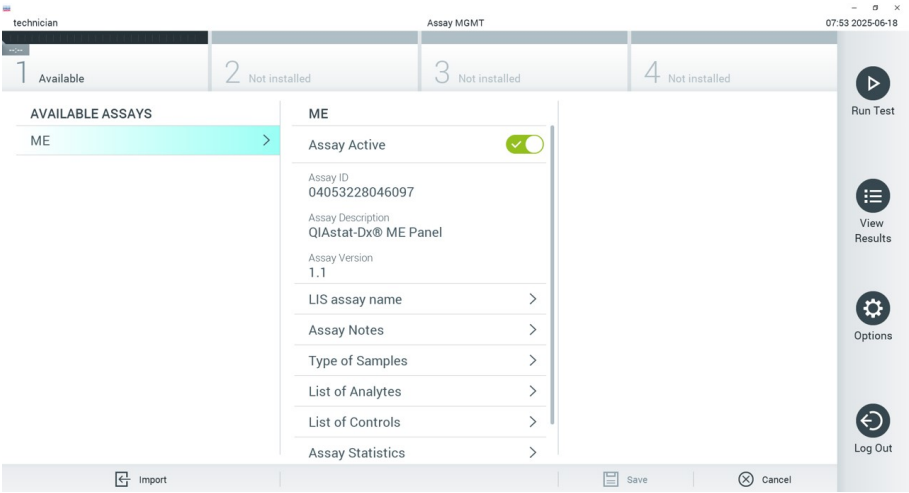
   Ekraani sisuväljal avaneb kuva Assay Management (Analüüside haldamine) (Joonis 25).



Joonis 25. Analüüside haldamise kuva.

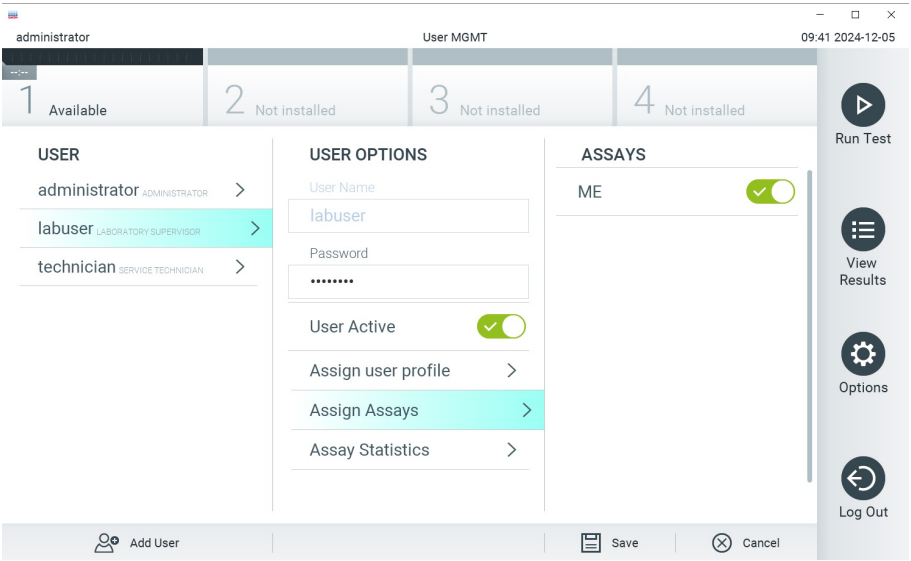
3. Klõpsake kuva vasakul allääres olevat ikooni **Import** (Impordi).
4. Valige imporditav analüüsifail.

   Ilmub faili üleslaadimist kinnitav dialoogiaken.
5. Kui installitud on paneeli QIAstat-Dx ME Panel varasem versioon, ilmub dialoogiaken, milles teil palutakse praegune versioon uuega üle kirjutada. Ülekirjutamiseks vajutage **Yes** (Jah).
6. Analüüsi aktiveerimiseks lülitage sisse **Assay Active** (Analüüs aktiivne). (Joonis 26).



Joonis 26. Analüüsi aktiveerimine.

7. Aktiivse analüüsi määramiseks kasutajale tehke järgmised toimingud.
   a. Vajutage nuppe **Options** (Valikud) > **User Management** (Kasutaja haldamine).
   b. Valige kasutaja, kellel on lubatud analüüsi sooritada.
   c. Järgmiseks valige loendis **User Options** (Kasutaja valikud) valik **Assign Assays** (Määra analüüsid).
   d. Aktiveerige analüüs ja vajutage nuppu **Save** (Salvesta).



Joonis 27. Aktiivse analüüsi määramine

Lisa B: mõisted

Amplifitseerimise kõver: multiplex real/time RT-PCR-i amplifitseerimise andmete graafiline kujutis.

Analüüsimoodul (Analytical Module, AM): Analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 või analüsaatori Analyzer 2.0 peamine riistvaramoodul, mis teostab analüüse kassettidel QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. Seda juhib töömoodul. Ühe töömooduliga Operational Module või Operational Module PRO saab ühendada mitu analüüsimoodulit.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 1.0 koosneb töömoodulist ja analüüsimoodulist. Töömoodul sisaldab elemente, mis tagavad ühendamise analüüsimooduliga ja võimaldavad kasutajal suhelda analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Analüüsimoodul sisaldab proovide analüüsimiseks vajalikku riistvara ja tarkvara.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: Analüsaator QIAstat-Dx Analyzer 2.0 koosneb töömoodulist PRO ja analüüsimoodulist. Töömoodul PRO sisaldab elemente, mis tagavad ühendamise analüüsimooduliga ja võimaldavad kasutajal suhelda analüsaatoriga QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Analüüsimoodul sisaldab proovide analüüsimiseks vajalikku riistvara ja tarkvara.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: kinnine ühekordseks kasutamiseks ette nähtud plastseade eellaaditud reaktiividega täisautomaatse molekulaarse analüüsi läbiviimiseks meningiidi/entsefaliidi haigustekitajate määramiseks.

IFU: kasutusjuhend.

Põhiport: Kassetis QIAstat-Dx ME Panel Cartridge transpordikeskkonnas vedelproovide sisend.

Nukleiinhapped: biopolümeerid või väikesed biomolekulid, mis koosnevad nukleotiididest. Nukleotiidid on monomeerid, mis koosnevad kolmest komponendist: 5-süsinikuga suhkrust, fosfaatrühmast ja lämmastikalusest.

Töömoodul (Operational Module, OM): analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 1.0 riistvara, mis tagab kasutajaliidese 1–4 analüüsimoodulitele (Analytical Modules, AM).

Töömoodul PRO (OM PRO): analüsaatori QIAstat-Dx Analyzer 2.0 riistvara, mis tagab kasutajaliidese 1–4 analüüsimoodulitele (Analytical Modules, AM).

PCR: polümeraasi ahelreaktsioon.

RT: pöördtranskriptsioon.

Kasutaja: Analüsaatorite QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / QIAstat-Dx Analyzer 2.0 / QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sihtotstarbeline kasutaja.

Lisa C: garantiidest lahtiütlemine

KASSETI QIAstat-Dx ME Panel Cartridge MÜÜGIGA SEOSES, VÄLJA ARVATUD QIAGEN-i MÜÜGITINGIMUSTES ESITATU, EI VÕTA QIAGEN ENDALE MINGISUGUST VASTUTUST JA KEELDUB MIS TAHES OTSESEST VÕI KAUDSEST GARANTIIST SEOSES KASSETI QIAstat-Dx ME Panel Cartridge KASUTAMISEGA, K.A TURUSTAMISE, TEATUD TINGIMUSTELE SOBIVUSE VÕI PATENDIÕIGUSTE, AUTORIÕIGUSTE VÕI MUUDE INTELLEKTUAALOMANDI ÕIGUSTE RIKKUMISEGA SEOTUD VASTUTUSEST VÕI GARANTIIDEST ÜLEMAAILMSELT.

Tellimisteave

Toode	Sisu	Kataloogi nr
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Kuue analüüsi jaoks: 6 eraldi pakendatud kassetti QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges ja 6 eraldi pakendatud ülekandepipetti	691612
Seotud tooted		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 analüüsimoodul QIAstat-Dx Analytical Module, 1 töömoodul QIAstat-Dx Operational Module ning seotud riistvara ja tarkvara, et kasutada molekulaardiagnostika analüüsikassette QIAstat-Dx.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 analüüsimoodul QIAstat-Dx Analytical Module, 1 töömoodul QIAstat-Dx Operational Module PRO ning seotud riistvara ja tarkvara, et kasutada molekulaardiagnostika analüüsikassette QIAstat-Dx.	9002828

Ajakohase litsentsimisteabe ja tootepõhised lahtiütlused leiate vastava QIAGEN-i komplekti kasutusjuhendist. QIAGENI komplektide kasutusjuhendid on saadaval veebilehel **www.qiagen.com** või tellimisel QIAGENI tehniliselt toelt või kohalikult edasimüüjalt.

Dokumendi muudatuste ajalugu

Redaktsioon	Kirjeldus
R1, juuni 2025	Algversioon.

Paneeli QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel piiratud litsentsileping

Selle toote kasutamine tähendab, et toote ostja või kasutaja nõustub järgmiste tingimustega.

1. Toodet tohib kasutada ainult tootega kaasas olevate protokollide ja selle kasutusjuhendi kohaselt ning ainult koos paneelis sisalduvate komponentidega. QIAGEN ei anna oma intellektuaalse omandi all litsentse paneeli komponentide kasutamiseks või ühendamiseks sellesse paneeli mittekuuluvate komponentidega, välja arvatud toote protokollides, selles kasutusjuhendis ja veebisaidil www.qiagen.com kirjeldatud juhtudel. Mõned kõnealused lisaprotokollid on tagatud QIAGEN-i kasutajatelt QIAGEN-i kasutajatele. QIAGEN pole neid protokolle põhjalikult analüüsinud ega optimeerinud. QIAGEN ei garanteeri, et need ei riku kolmandate osapoolte õigusi.
2. QIAGEN ei anna garantiid, et paneel ja/või selle kasutus ei riku kolmandate osapoolte õigusi, v.a sõnaselged litsentsid.
3. Paneel ja selle osad on litsentsitud ühekordseks kasutuseks ning neid ei tohi korduskasutada, parandada ega edasi müüa.
4. QIAGEN ütleb lahti muudest otsestest või kaudsetest litsentsidest, v.a selgesõnalistest litsentsidest.
5. Paneeli ostja ja kasutaja nõustuvad, et ei tee ise ega luba kellelgi teisel teha midagi, mis võiks kaasa aidata või viia ülaltoodud keelatud toiminguteni. QIAGEN võib selle piiratud litsentsilepingu keelde jõustada mis tahes kohtus ning taotleda tagasi kõik piiratud litsentsilepingu või paneeli ja/või selle komponentidega seotud mis tahes intellektuaalse omandi õiguste jõustamiseks kulunud juurdlus- ja kohtukulud, sh advokaaditasud.

Uuendatud litsentsitingimusi vt **www.qiagen.com**.

Kaubamärgid: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Käesolevas dokumendis kasutatud registreeritud nimetused, kaubamärgid jne ei ole käsitletavad seadusega mitte kaitstuna isegi juhul, kui pole vastavalt tähistatud.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, kõik õigused kaitstud.