



Ред. 01, юни 2025 г.

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

IVD

За *инвитро* диагностика

Тези инструкции за употреба са приложими за:

		REF	Версия
QIAstat-Dx [®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	6	691612	Версия 1

 0197



QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, ГЕРМАНИЯ

Съдържание

Предназначение	4
Предвиден потребител	5
Описание и принцип	6
Информация за патогена	6
Кратко изложение и обяснение	18
Принцип на процедурата	20
Предоставени материали	24
Съдържание на набора	24
Компоненти на набора	24
Необходими, но непредоставени материали	25
Платформа и софтуер	25
Предупреждения и предпазни мерки	26
Информация за безопасността	26
Предпазни мерки, свързани с докладването във връзка с общественото здраве	31
Изхвърляне	32
Съхранение и боравене с реактиви	33
Стабилност при употреба	33
Съхранение и работа с проби	34
Вземане на проби	34
Протокол	35
Контрола	35
Информация за външна контрола	35
Процедура: аликвотни части от гръбначно-мозъчна течност	35
Интерпретиране на резултатите	49
Интерпретиране на вътрешната контрола	49
Преглеждане на резултати с QIAstat- Dx Analyzer 1.0 или QIAstat- Dx Analyzer 2.0	50
Преглед на кривите на амплификация	54
Преглед на подробности за теста	57

Преглед на резултатите от предишни тестове	59
Интерпретиране на резултатите за патоген	66
Ограничения	67
Работни характеристики	70
Характеристики на анализа	70
Клинични работни характеристики	107
Обобщение на безопасността и ефективността	127
Цитирани източници	128
Ръководство за отстраняване на проблеми	138
Символи	139
Информация за контакт	142
Приложения	143
Приложение А: Инсталиране на файла с дефиницията на анализа	143
Приложение В: Речник	147
Приложение В: Освобождаване от гаранции	149
Информация за поръчка	150
Хронология на редакциите на документа	151

Предназначение

QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel представлява качествен мултиплексен real-time PCR тест за инвитро диагностика, на базата на нуклеинови киселини, предназначен за употреба с QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и QIAstat-Dx Analyzer 2.0. QIAstat-Dx ME Panel позволява едновременно откриване и идентифициране на нуклеинови киселини на множество бактерии, вируси и дрожди от проби от гръбначно-мозъчна течност (ГМТ), получени чрез лумбална пункция от лица с признаци и/или симптоми на менингит и/или енцефалит.

Идентифицирани и диференцирани са следните организми* с помощта на QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (капсулирани), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, цитомегаловирус, херпес симплекс вирус 1, херпес симплекс вирус 2, човешки херпес вирус 6, ентеровирус, човешки пареховирус, вирус варицела-зостер и *Cryptococcus neoformans/gattii**.

QIAstat-Dx ME Panel е показан като помощно средство при диагностика на специфични причинители на менингит и/или енцефалит и резултатите трябва да се използват заедно с други клинични, епидемиологични и лабораторни данни. Резултатите от QIAstat-Dx ME Panel не са предназначени да служат като единствена основа за диагностициране, лечение или други решения относно пациента. Положителните резултати не изключват коинфекция с организми, които не са включени в QIAstat-Dx ME Panel. Чрез този тест не се откриват всички агенти на инфекция на ЦНС. Откритият агент или откритите агенти може да не са категоричната причина за заболяването. Отрицателните резултати не изключват инфекция на централната нервна система (ЦНС).

* *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* не се диференцират.

QIAstat-Dx ME Panel не е предназначен за тестване на проби, взети от медицински изделия за ЦНС.

QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за употреба съвместно с използваните при стандартните грижи тестове (напр. култури за възстановяване, серотипизиране и тестване за антимикробна податливост на организмите).

QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за *инвитро* диагностика, прилагана само от лабораторни специалисти .

Предвиден потребител

QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за *инвитро* диагностика, прилагана само от лабораторни специалисти.

Описание и принцип

Информация за патогена

Менингитът и енцефалитът могат да бъдат тежки заболявания и да са свързани със значителна заболяемост и смъртност¹. Менингитът представлява възпаление на менингите, енцефалитът – възпаление на мозъчния паренхим, а менингоенцефалитът – възпаление и на двете места. Всички тези състояния могат да бъдат причинени от бактерии, вируси или гъбички, като енцефалитът по-често е свързан с вирусна етиология². Клиничните прояви обикновено са неспецифични, тъй като пациентите често изпитват главоболие, променен психичен статус и – в случай на менингит – вратна ригидност. Ранната диагноза е жизненоважна, тъй като симптомите могат да се появят внезапно и да ескалират до увреждане на мозъка, загуба на слуха и/или говора, слепота или дори смърт. Тъй като лечението се различава в зависимост от причината за заболяването, идентифицирането на конкретния причинител е необходимо, за да се приложи съответното лечение.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge позволява откриването на 16 бактериални, вирусни и гъбични патогенни целеви организми, които причиняват признаци и/или симптоми на менингит и/или енцефалит. Тестването изисква малък обем на аликвотната част и минимално време с участие на оператора, а резултатите се получават след по-малко 80 минути.

Патогените, които могат да се откриват и идентифицират с QIAstat-Dx ME Panel, са изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Патогени, откривани с QIAstat-Dx ME Panel

Патоген	Класификация (геномен тип)
<i>Escherichia coli K1</i>	Бактерия (ДНК)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Бактерия (ДНК)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Бактерия (ДНК)
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Бактерия (ДНК)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Бактерия (ДНК)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Бактерия (ДНК)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Бактерия (ДНК)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Бактерия (ДНК)
Цитомегаловирус	Вирус на херпес (ДНК)
Херпес симплекс вирус 1	Вирус на херпес (ДНК)
Херпес симплекс вирус 2	Вирус на херпес (ДНК)
Човешки вирус на херпес 6	Вирус на херпес (ДНК)
Ентеровирус	Пикорнавирус (РНК)
Човешки пареховирус	Пикорнавирус (РНК)
Вирус варицела-зостер	Вирус на херпес (ДНК)
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i>	Дрожди (ДНК)

Escherichia coli K1

E. coli, грам-отрицателен бацил от разред Enterobacterales, е един от най-често срещаните организми, открити в гастроинтестиналния тракт. Повечето щамове *E. coli* са безвредни, но тези, които експресират капсулния полизахарид K1, могат да причинят извънчревни инфекции^{3,4}. Щамовете *E. coli*, в които присъства капсулата K1, са преобладаващи (~80%) сред изолатите на гръбначно- мозъчна течност от новородени с менингит⁵ и са отговорни за ~40% от случаите на септицемия и ~80% от

случаите на менингит в тази популация, при която са свързани със смъртност от 10 – 15% и неврологични последици в 30 – 50% от случаите⁶. Патогенезата на *E. coli* K1 включва колонизация на лигавицата в гастроинтестиналния тракт и инвазия във вътресъдовото пространство⁷. След достигане на граничната стойност за бактериемия, *E. coli* K1 прониква през кръвно-мозъчната бариера (КМБ) и нахлува в централната нервна система (ЦНС)⁷. След като бактериите попаднат в ЦНС, те предизвикват освобождаването на провъзпалителни и токсични съединения, което води до повишена пропускливост на КМБ и плеоцитоза, което води до менингит⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae е грам-отрицателен кокобацил, който може да бъде разделен на капсулирани щамове, от които има шест различни серотипа (от а до f), всеки от които експресира уникална полизахаридна капсула, както и некапсулирани или нетипизирани щамове⁹. Предаване на *H. influenzae* обикновено се случва чрез респираторни капки¹⁰. В исторически план серотип b (Hib) на *H. influenzae* е водещата причина за бактериален менингит при деца под 5-годишна възраст. Въпреки това, в страни, в които в националните имунизационни програми са включени конюгирани Hib ваксини, честотата е намаляла с над 90%^{11–14}. След прилагане на Hib ваксинация, нетипизиран *H. influenzae* сега причинява по-голямата част от инвазивните заболявания във всички възрастови групи¹⁰. Нетипизиран *H. influenzae* може да причини ушни инфекции при деца, както и бронхит, но може да доведе и до инвазивно заболяване¹⁰. Серотип b е най-патогенният при хората и може да доведе до пневмония, бактериемия, менингит, епиглотит, септичен артрит, целулит, отит на средното ухо, гноен перикардит, а в по-редки случаи – до ендокардит и остеомиелит¹⁰. Инфекциите с останалите серотипове водят до подобни болестни процеси¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes представлява факултативно анаеробна, пръчковидна, грам-положителна бактерия¹⁵. От 12-те идентифицирани серотипа на *L. monocytogenes* над 98% от изолатите от човешка листериоза принадлежат към четири серотипа: 1/2a, 1/2b, 1/2c и 4b^{15,16}. Предаването се осъществява предимно чрез замърсени хранителни продукти, което може да доведе до големи огнища¹⁵, докато предаването от човек на човек може да се осъществи от майка на дете в утробата или при раждането¹⁷. Инвазивната листериоза засяга предимно бременни жени, имунокомпрометирани лица, възрастни хора и кърмачета, и може да причини животозастрашаващи заболявания като сепсис и менингит¹⁸. Въпреки че годишният брой инфекции е умерено нисък, приблизително 23 150 случая в световен мащаб през 2010 г., смъртността сред заразените лица е висока, с 5463 смъртни случая в световен мащаб през 2010 г., което представлява 26,6% от всички случаи¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae е малка бактерия от клас Mollicutes, която се характеризира с липса на пептидогликанова клетъчна стена, което води до резистентност към много антимикробни терапии²⁰. *M. pneumoniae* е важна причина за инфекции на дихателните пътища и придобита в обществото пневмония във всички възрастови групи. Поради леките си симптоми, често се нарича „ходеща пневмония“²⁰. Тъй като инфекциите с *M. pneumoniae* са недостатъчно диагностицирани, оценката на броя на свързаните с *M. pneumoniae* случаи и смъртни случаи е трудна^{21,22}. Смята се, че 25% от случаите на *M. pneumoniae* включват извън-респираторни състояния, като най-тежко е заболяването, засягащо нервната система (както периферната, така и централната). Тези случаи представляват спешен медицински случай, тъй като невропатиите на централната нервна система, свързани с *M. pneumoniae*, могат да доведат до смърт или до персистиращи неврологични проблеми със значително въздействие върху здравето и незначително намаляване на качеството на живот²³. За съжаление *M. pneumoniae* се диагностицира трудно, тъй като култивирането е сложно и бавно, а

серологичните тестове са ефективни за идентифициране, само когато са налични серум както за остра, така и за конвалесцентна фаза²³.

Neisseria meningitidis (капсулирани)

N. meningitidis, или менингокок, е аеробен, грам-отрицателен диплокок и основен причинител на бактериален менингит²⁴. Идентифицирани са тринадесет серогрупи въз основа на антигенността на полизахаридната капсула; серогрупи А, В, С, W, Y и X са причина за повечето случаи на инвазивни заболявания²⁵. Най-инвазивните щамове на *N. meningitidis* обикновено са капсулирани, тъй като капсулата осигурява резистентност към антителата на гостоприемника и предотвратява фагоцитозата^{24,26}. *N. meningitidis* се пренася асимптоматично в назофарингеалната лигавица от ~10% от здравите индивиди, а предаването се осъществява чрез капки аерозол или секрети от колонизирани лица²⁷. Инфекциите, причинени от тази бактерия, могат да засегнат хора от всяка възраст, но най-висока честота се наблюдава при кърмачета и юноши²⁸. Коефициентът на смъртност при менингококово заболяване е 10–15%, дори при подходяща антибиотична терапия²⁷. С въвеждането на ваксините честотата на менингококовите заболявания намалява в някои страни като САЩ и Нидерландия^{29,30}, но както спорадични, така и епидемични случаи на *N. meningitidis* все още се регистрират в страни, където не е въведена многовалентна менингококова ваксинация³¹.

Streptococcus agalactiae

Streptococcus група Б (стрептокок от група В, GBS) е грам-положителен кокус. Идентифицирани са десет серотипа, базирани на полизахариди, като 97% от случаите се приписват на пет серотипа (Ia, Ib, II, III и V)^{32,33}. GBS може да причини животозастрашаващи инфекции при новородени и имунокомпрометирани възрастни. При новородени, заболяването с ранна поява (<7 дни) и късна поява (7–90 дни) може да се прояви като бактериемия, сепсис, пневмония и менингит³⁴. При възрастни

тежките инфекции могат да се проявят като бактериемия и инфекции на меките тъкани^{35,36}, но GBS е рядка причина за бактериален менингит, срещан главно при хора с придружаващи заболявания, като имунокомпрометирано състояние, изтичане на ГМТ и ендокардит³⁷. Асимптоматичното носителство на GBS в гастроинтестиналния и гениталния тракт е често срещано³⁴. Тъй като тази бактерия има водещ принос за неблагоприятни последици за майката и новороденото в световен мащаб³⁸, СЗО препоръчва интранатално приложение на антибиотици при жени, колонизирани с GBS по време на бременност³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae е грам-положителен, капсулиран диплокок с повече от 90 известни серотипа, идентифицирани въз основа на антигенни разлики в капсулния полизахарид⁴⁰. *S. pneumoniae* е често срещан назален коменсален организъм, присъстващ при около 20 – 40% от децата и 5 – 10% от възрастните, но е и важна причина както за заболявания на лигавицата, така и за инвазивни заболявания^{40,41}, и е една от водещите причини за бактериален менингит^{40,42}. СЗО оценява, че ежегодно от пневмококово заболяване умират около 1 милион деца⁴³. Въпреки че въвеждането на пневмококови конюгирани ваксини драстично е намалило честотата на инвазивни пневмококови заболявания, включително менингит^{44, 45,46}, случаите на пневмококов менингит от неприцелен от ваксина серотип се увеличават, което противодейства на цялостния ефект от ваксинацията^{46, 47, 48}. Тревожно е, че е наблюдавано значително увеличение на разпространението на антибиотична резистентност при неприцелени от ваксина серотипове, включително резистентност към пеницилин и еритромицин⁴⁸. Към момента са налични два вида ваксинации за *Streptococcus pneumoniae*: пневмококовата конюгирана ваксина 13 и пневмококовата полизахаридна ваксина 23, препоръчвани съответно за деца ≤ 2 години и възрастни ≥ 65 години. Освен това ваксинациите се препоръчват за високорискови популации⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes е грам-положителна бактерия, наричана още *Streptococcus* група А (GAS), свързани със сериозни заболявания, които водят до висока заболяемост и смъртност⁴⁹. Инфекцията с *S. pyogenes* може да възникне чрез предаване от човек на човек (слюнка/назални секрети, контакт с кожата) или директно от околната среда през нарушена бариера като например кожно нараняване⁵⁰. Инфекциите с *S. pyogenes* на централната нервна система са сравнително редки⁵¹, като проучванията отчитат нива около 1% от всички случаи на бактериален менингит, причинени от *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, но те са свързани с повишена смъртност и заболяемост⁵⁴. В проучване в Нидерландия, проведено между 2006 и 2013 г., GAS е причинила менингит при 26 от 1322 пациенти с придобит в обществото бактериален менингит. От тези 26 пациенти, 5 (19%) са починали, а 11 (52%) от 21-те оцелели пациенти са имали неврологични последици⁵⁴. Подобно, бразилско проучване съобщава за ниска честота на менингит, причинен от GAS, сред педиатричната популация, но за смъртност от 43% между 2003 и 2011 г.⁵⁵. Инфекцията с *S. pyogenes* може да причини както локализирани, неинвазивни заболявания като фарингит и импетиго, така и инвазивни заболявания като некротизиращ фасциит и синдром на токсичен шок^{49,50}. Неподходящо антибиотично лечение на *S. pyogenes* може да доведе до развитие на остра ревматична треска⁵⁰. Разпространението на инфекцията е по-високо при децата, отколкото при възрастните, но заболяването при новородените е рядко срещано⁵⁶. Към момента няма ваксина за *S. pyogenes*, но разработването на такава е определено като приоритет от Инициативата на СЗО за изследователска и развойна дейност в областта на ваксините (Initiative for Vaccine Research)⁵⁷.

Цитомегаловирус

CMV, известен още като човешки вирус на херпес тип 5, е линеен, двуверижен, обвит ДНК вирус, принадлежащ към бета подсемейството Herpesviridae^{58,59}. CMV е често срещан човешки патоген, който заразява поне 50 – 80% от възрастните до 40-годишна

възраст, и се предава чрез директен контакт с инфекциозни телесни течности⁶⁰. Инфекцията с CMV обикновено е асимптоматична при здрави индивиди или се проявява със симптоми, включващи треска, болки в гърлото, умора, подути лимфни възли и понякога мононуклеоза или хепатит⁶⁰. Въпреки това, при имунокомпрометирани лица и новородени, инфекцията с CMV може да доведе до системно заболяване с усложнения⁵⁹. CMV е най-честата причина за вродена инфекция и може да причини значителна заболеваемост^{60,61}. След първичната инфекция CMV установява латентно състояние предимно в миелоидните клетки, от което може да бъде реактивиран чрез различни стимули, включително имunosупресия, дължаща се на терапии или заболяване^{58,59}. Въпреки че CMV е рядка причина за инфекция на ЦНС^{62,63}, имунокомпрометирани пациенти (напр. HIV пациенти с нисък брой CD4 клетки или реципиенти на трансплантирани клетки) имат по-голяма податливост към инвазивен CMV, както от първична инфекция, така и от реактивиране на латентно заболяване⁶³.

Херпес симплекс вирус 1/ Херпес симплекс вирус 2

HSV-1 и HSV-2 са линейни, двуверижни, обвити ДНК вируси, които спадат към алфа подсемейството Herpesviridae⁶⁴ и споделят приблизително 50% хомоложност на последователността⁶⁵. HSV-1 и HSV-2 могат да инфектират едни и същи тъкани и да причинят подобни заболявания, но всеки от тях има предразположеност към специфични места и заболявания. HSV-1 е предимно, но не само, свързан с перорални инфекции, докато HSV-2 е свързан главно с генитални лезии⁶⁶. През 2020 г. приблизително 3,8 милиарда души са имали инфекция с HSV-1 във всеки център, а приблизително 519,5 милиона души са били засегнати от генитален HSV-2, което представлява съответно около 64,2% от световното население под 50-годишна възраст и 13,3% от хората на възраст между 15 и 49 години⁶⁶.

При имунокомпрометирани лица инфекцията с HSV може да доведе до тежки усложнения като енцефалит, менингит и менингоенцефалит^{66,67}. Счита се, че HSV

причинява 11–22% от вирусните енцефалити⁶⁷ и е една от най-честите причини за фатален енцефалит в световен мащаб. Прогнозната честота на HSV енцефалит е 2,3 случая/милион души годишно, а HSV-1 представлява 95% от всички случаи⁶⁸. HSV може да причини инфекция или по време на първична инфекция, или чрез реактивиране на латентен вирус в централната нервна система^{64,69}. HSV-2 може също да причини повтарящи се епизоди на менингит, наречен „менингит на Моларет“⁶⁹. В редки случаи HSV-1 и HSV-2 могат да се предадат от майка на бебе по време на раждането, причинявайки неонатален херпес⁶⁶.

Предвид сериозността на HSV енцефалита и HSV неонаталните инфекции, насоките указват, че отрицателните PCR резултати трябва да се оценяват заедно с целия клиничен сценарий, включително с резултатите от други тестове, и не трябва да се използват самостоятелно за изключване на инвазивно херпесно заболяване и прекратяване на терапията^{70,71}.

Човешки вирус на херпес 6

HHV-6A и HHV-6B са линейни, двуверижни вируси, принадлежащи към рода *Roseolovirus* от подсемейството β -херпесвирус^{72,73}. HHV-6 е повсеместен, като над 95% от населението по света придобива серопозитивност за HHV-6A, HHV-6B или и двата варианта до зряла възраст⁷⁴. Инфекциите с HHV-6B обикновено се появяват в детството, обикновено преди тригодишна възраст, и водят до леки симптоми като треска, безпокойство, диария, обрив и розеола^{72,75,76}. HHV-6A е слабо епидемиологично характеризирани, но обикновено се смята, че причинява инфекции на по-късен етап в живота, като има доклади, които го свързват както с асимптоматични, така и със симптоматични инфекции, и с различна серопревалентност в световен мащаб⁷⁴.

Както всички херпесни вируси, HHV-6 установява доживотна латентна инфекция в своите гостоприемници. За разлика от други човешки херпесни вируси, HHV-6 може да

се интегрира в хромозомите и да се предава чрез Менделово унаследяване, което води до наличие на вирусна ДНК във всяка нуклеарна клетка в тялото. Приблизително 1% от популацията е носител на хромозомно интегриран HHV-6 (сiHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 може да се реактивира, най-често при имunosупресирани лица, и е свързан със заболявания на централната нервна система (напр. енцефалит), хепатит, пневмонит и отхвърляне на органи^{78,79}. Въпреки това, откриването на HHV-6 в ГМТ може да създаде диагностично предизвикателство, тъй като често се наблюдава откриване на латентност, субклинична реактивация или хромозомно интегриран HHV-6⁸⁰. Въпреки това, лабораторното идентифициране на HHV-6 при имунокомпрометирани лица, при пациенти, подложени на аlogenна трансплантация на хемопоеични стволови клетки, или при имунокомпетентни деца с атипични прояви или усложнения може да помогне за поставянето на окончателна диагноза, при условие че диагностичните резултати се интерпретират в клиничния контекст на пациента^{81,82}.

Ентеровирус

Ентеровирусът е род едноверижни РНК вируси с положителна полярност, свързани с множество заболявания при хората⁸³. Ентеровирусът може да се предава чрез назофарингеален секрет⁸⁴ и причинява широк спектър от заболявания при хората, включително респираторни, стомашно-чревни и заболявания на централната нервна система^{84,85}. Симптомите обикновено са леки и могат да включват треска, хрема, кашлица, кихане и мускулни болки⁸⁴. Въпреки това, имунокомпрометираните лица и децата с астма са изложени на риск от тежки симптоми от ентеровирусни инфекции^{84,85}. Оценено е, че ентеровирусите причиняват 1 – 4% от случаите на вирусен енцефалит⁸⁶ и са най-важната причина за вирусен менингит при кърмачета, като проучванията показват, че ентеровирусите могат да бъдат причина за до 90% от всички случаи, при които е идентифициран етиологичен агент⁸⁷. Ентеровирус D68 и ентеровирус A71 (понякога наричан неполиомиелитен ентеровирус) участват в тежки вторични неврологични последици от инфекция, включително асептичен менингит,

енцефалит, остра вяла парализа и остър вял миелит⁸⁸. През 2014 г. национална епидемия от ентеровирус D68 в Съединените щати, предимно при деца, доведе до > 1300 лабораторно потвърдени случая на тежка инфекция⁸⁴. По време на епидемията около 100 пациенти са диагностицирани с остър вял миелит⁸⁶ и много от тези пациенти не са се възстановили напълно⁸⁹.

Човешки пареховирус

Човешкият пареховирус (HPeV) е малък РНК вирус без обвивка от семейство Picornaviridae. Идентифицирани са деветнадесет генотипа^{90,91}, като серологични проучвания показват, че > 90% от децата са били заразени с поне един тип HPeV до двегодишна възраст⁹². Най-разпространеният тип е HPeV генотип 1 и обикновено причинява леки гастроинтестинални и респираторни заболявания⁹³, докато генотип 3 обикновено е свързан с по-тежки прояви като подобно на сепсис заболяване и менингит, особено при деца под тримесечна възраст^{91,93}. HPeV е един от основните идентифицирани етиологични агенти на вирусен менингит при кърмачета и въпреки че като цяло има добри нива на преживяемост, се съобщава, че е свързан с потенциално неврологично увреждане, което налага последваща оценка⁹⁴. Предаването се осъществява по фекално-орален път както от асимптоматични, така и от симптоматични инфектирани индивиди⁹¹. Инфекциите с HPeV са редки при по-големи деца и възрастни⁹³.

Вирус варицела-зостер

Вирусът на варицела зостер (VZV), известен още като човешки вирус на херпес 3, е линейен, двуврижен, обвит ДНК вирус, принадлежащ към алфа подсемейството Herpesviridae^{95,96}. Първичната инфекция причинява варицела (дребна шарка), по време на която VZV установява латентна инфекция в ганглионарните неврони^{96,97}. При здрави деца варицелата обикновено е лека, самоограничаваща се и без усложнения, характеризираща се с треска, неразположение и сърбящ обрив, прогресиращ от

макуларни към везикуларни лезии⁹⁷. Кърмачета, юноши, възрастни, имунокомпрометирани лица и бременни жени са изложени на риск от развитие на по-тежко заболяване и имат по-висока честота на усложнения, включително пневмония, енцефалит и прогресираща дисеминирана варицела^{96,98}. Реактивирането и репликацията на VZV в резултат на нарастваща възраст или имunosупресия причинява херпес зостер (HZ) в тъкани, инервирани от засегнатите неврони. HZ се характеризира с болка и едностранен обрив⁹⁵⁻⁹⁷, като най-честото усложнение е постхерпетична невралгия. Други усложнения включват офталмологично засягане, бактериална суперинфекция на лезии, парализи на черепните/периферните нерви и висцерално засягане, като менингоенцефалит, пневмонит, хепатит и остра ретинална некроза⁹⁵⁻⁹⁷.

VZV може да причини широк спектър от различни прояви на ЦНС, включително енцефалит, менингит, церебелит, миелит и синдром на Рамзи Хънт⁹⁸. Смята се, че VZV причинява 4 – 14% от вирусните енцефалити и е втората най-честа причина за вирусен менингит след ентеровируса в развитите страни⁹⁹. VZV е силно заразен и се предава чрез респираторни капки, аерозоли или директен контакт.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans и *Cryptococcus gattii* са екологични гъбички, и са двата етиологични агента на *криптококоза*¹⁰⁰. Инфекцията се причинява от вдишване на изсушени дрождени клетки, пренасяни по въздух, или евентуално полово произведени базидиоспори¹⁰¹⁻¹⁰³. *C. neoformans* има глобално разпространение и обикновено се среща в почвата, върху гниеща дървесина, в хралупи в дърветата или в птиче гуано^{101,102}. При имунокомпетентни лица инфекциите са минимално симптоматични и бързо изчезват^{101,104}. При имунокомпрометирани лица *C. neoformans* може да се разпространи от белите дробове, да премине кръвно-мозъчната бариера и да доведе до криптококов менингоенцефалит¹⁰¹. Симптомите на криптококов менингит включват главоболие, треска, болка във врата, гадене, повръщане, фотофобия и объркване или

промени в поведението¹⁰³. *C. neoformans* е най-често срещаният опортюнистичен гъбичен патоген на централната нервна система, наблюдаван при ХИВ-позитивни пациенти, а криптококозният менингит се счита за индикатор за заболяване при проява на СПИН¹⁰⁴. При пациенти, живеещи с HIV, ежегодно се наблюдават приблизително 220 000 случая на криптококов менингит, който води до 181 000 смъртни случая, предимно в Субсахарска Африка¹⁰⁵.

C. gattii живее в почвата и по определени дървета, предимно в тропически и субтропически региони по света, но е открит и в континенталната част на Британска Колумбия, остров Ванкувър, Тихоокеанския северозапад на САЩ (Орегон и Вашингтон) и Калифорния¹⁰³. В проучвания от Австралия, Папуа Нова Гвинея, Британска Колумбия, Канада и Тихоокеанския северозапад на САЩ, смъртността сред пациентите с инфекции с *C. gattii* варира от 13% до 33%¹⁰⁶. Инфекциите с *C. gattii* могат да засегнат както имунокомпрометирани, така и имунокомпетентни гостоприемници, като в различните региони на света са идентифицирани различни свързани рискови фактори¹⁰⁷.

Кратко изложение и обяснение

Описание на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge е пластмасово изделие за еднократна употреба, което позволява извършването на напълно автоматизирани молекулярни анализи за откриване и идентифициране на нуклеинови киселини от множество агенти, директно от проби от ГМТ. Основните характеристики на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge включват съвместимост с течни типове аликвотни части, херметично задържане на предварително заредените реактиви, необходими за анализ, както и напълно автономна работа. Всички стъпки за подготовка на аликвотната част и тестване на анализа се извършват в касетата.

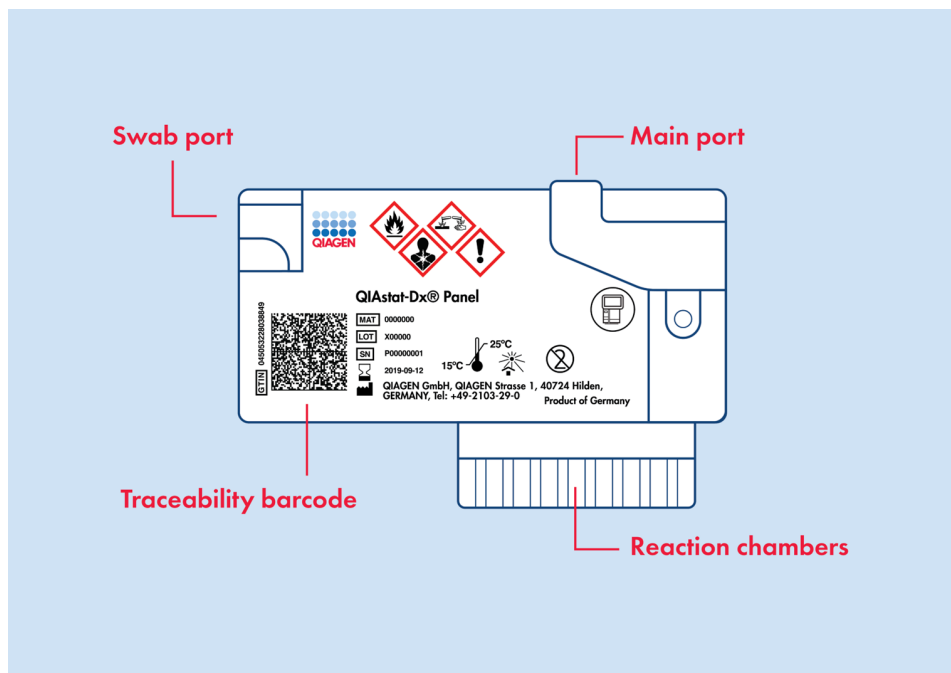
Всички реактиви, необходими за цялостното изпълнение на теста, са предварително заредени и затворени в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Не е необходимо потребителят да влиза в контакт с реактивите и/или да ги манипулира. По време на анализа реактивите се обработват в касетата в аналитичния модул на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 чрез пневматично направлявана микрофлуидика и не влизат в пряк контакт с изпълнителните механизми. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и QIAstat-Dx Analyzer 2.0 имат въздушни филтри както за входящия, така и за изходящия въздушен поток, които допълнително предпазват околната среда. След теста касетата винаги остава херметически затворена, което значително улеснява безопасното ѝ депониране.

В касетата автоматично се извършват множество последователни стъпки, като се използва пневматично налягане за прехвърляне на аликвотните части и течностите през камерата за прехвърляне към целевите им местоположения.

След като QIAstat-Dx ME Panel Cartridge с аликвотната част бъде поставена в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0, следните стъпки от анализа се изпълняват автоматично:

- Ресуспендиране на вътрешната контрола
- Клетъчно лизиране по механичен и химичен път
- Мембранно пречистване на нуклеинови киселини
- Смесване на пречистените нуклеинови киселини с лиофилизирани реактиви от главната смес
- Прехвърляне на определените аликвоти от елуат/главна смес в различни реакционни камери
- Извършване на тестване с мултиплексна real-time RT-PCR във всяка реакционна камера.

Забележка: Повишената флуоресценция, показваща откриване на целевия аналит, се открива директно във всяка реакционна камера.



Фигура 1. Конфигурация на QIAstat-Dx Panel Cartridge и нейните компоненти.

Забележка: Отворът за тампон не се използва за анализа QIAstat-Dx ME Panel.

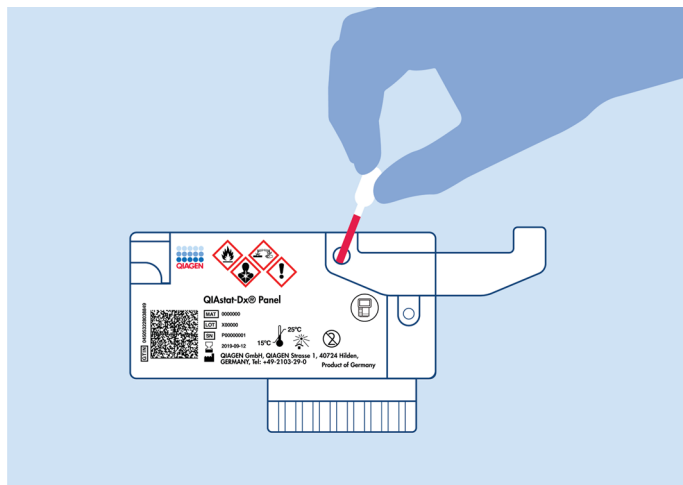
Принцип на процедурата

Описание на процедурата

Диагностични тестове с QIAstat-Dx ME Panel се извършват на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Всички етапи на подготовка и анализ на аликвотните части

се извършват автоматично от QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Аликвотни части се взимат и зареждат ръчно в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Преносна пипета се използва за прехвърляне на аликвотната част в главния отвор (Фигура 2).



Фигура 2. Накапване на аликвотна част в главния отвор.

Взимане на аликвотни части и зареждане на касетата

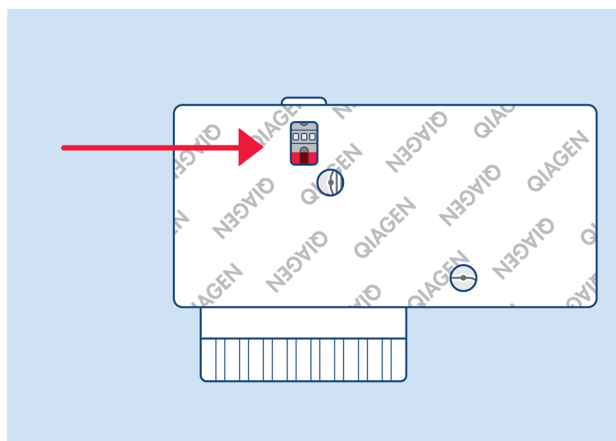
Взимането на аликвотни части и последващото им зареждане в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge трябва да се извършва от персонал, обучен за безопасна работа с биологични аликвотни части.

Включени са следните стъпки, които трябва да се изпълняват от потребителя:

1. Взимане на алиquotна част от гръбначно-мозъчна течност (ГМТ).
2. Ръчно вписване на информацията за алиquotната част или залепване на етикет за алиquotната част върху QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
3. Ръчно зареждане на алиquotната част от ГМТ в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Накапване на 200 µl от алиquotната част в главния отвор на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge с една от включените преносни пипети. Използвайте алтернативни стерилни и градуирани пипети, в случай че всичките шест пипети, предоставени с комплекта, са били използвани.

Забележка: Когато зарежда алиquotна част от ГМТ, потребителят трябва да провери прозорчето (вижте следващата илюстрация), за да се увери, че течната алиquotна част е заредена (Фигура 3).



Фигура 3. Прозорче за проверка на алиquotната част (червена стрелка).

4. Сканирайте баркода на алиquotната част и QR кода на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Важно: Не сканирайте баркода от опаковката на касетата.

5. QIAstat-Dx ME Panel Cartridge се поставя в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Тестът се стартира на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или на QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Приготвяне на аликвотни части, амплификация и откриване на нуклеинови киселини

Извличането, амплификацията и откриването на нуклеинови киселини в аликвотната част се извършват автоматично от QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Аликвотната част се хомогенизира и клетките се лизират в камерата за лизиране на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, която съдържа ротор, въртящ се с висока скорост.
2. Нуклеиновите киселини се пречистват от лизираната аликвотна част чрез свързване със силициева мембрана в пречиствателната камера на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge при наличие на хаотропни соли и алкохол.
3. Пречистените нуклеинови киселини се елуират от мембраната в пречиствателната камера и се смесват с лиофилизираните чрез PCR химични вещества в камерата за сухи вещества на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. Сместа от аликвотната част и реагентите за PCR се дозира в камерите за PCR на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, които съдържат лиофилизирани, специфични за анализа праймери и сонди.
5. QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 създава оптимални температурни условия за провеждане на ефективна мултиплексна real-time RT-PCR и извършва флуоресцентни измервания в реално време за генериране на криви на амплификация.
6. Софтуерът на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 интерпретира получените данни и контроли на процеса и извежда отчет за теста.

Предоставени материали

Съдържание на набора

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

Каталожен №	691612
Брой тестове	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Преносни пипети†	6

* 6 индивидуално опаковани касети, съдържащи всички реактиви, необходими за подготовка на аликвотни части и мултиплексна RT-PCR в реално време, плюс вътрешна контрола.

† 6 индивидуално опаковани преносни пипети за дозиране на течни аликвотни части в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Компоненти на набора

По-долу са обяснени основните компоненти на набора:

Таблица 2. Активни съставки

Реактив	Активна съставка	Концентрация (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Вътрешна контрола	40 000-60 000 CFU/касета
	Proteinase K (Протеиназа К)	≥0,1%–<1%
	Обратна транскриптаза	20 – 100 U/касета
	dNTP	1 – 5 mM
	ДНК полимераза	10 – 100 U/касета
	Специфични за целта праймери	100 – 1000 µM
	Специфична за целта сонда за откриване, маркирана с флуорофор	100 – 1000 µM

Необходими, но непредоставени материали

Платформа и софтуер

Важно: Преди употреба се уверете, че апаратите са проверени и калибрирани съгласно препоръките на производителя.

QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за употреба с QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Преди да започнете тест, се уверете, че разполагате с:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (поне един оперативен модул и един аналитичен модул) със софтуерна версия 1.4 или 1.5* ИЛИ QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (поне един оперативен модул и един аналитичен модул) със софтуерна версия 1.6 или по-нова
- *Ръководство за потребителя* на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (за употреба със софтуерна версия 1.4 или 1.5) ИЛИ *Ръководство за потребителя* на QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (за употреба със софтуерна версия 1.6 или по-нова)
- Последният софтуер за файлове с дефиниции на анализи QIAstat-Dx за QIAstat-Dx ME Panel, инсталиран на оперативен модул или оперативен модул PRO.

Забележка: Приложен софтуер версия 1.6 или по-нова не може да се инсталира на QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* Апарати DiagCORE® Analyzer с QIAstat-Dx софтуерна версия 1.4 или 1.5 могат да се използват като алтернатива на апаратите QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да се вземе под внимание, че може да се наложи да докладвате на производителя и регулаторния орган в страната по местожителство на потребителя и/или пациента за сериозни инциденти, възникнали във връзка с изделието.

- QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за *инвитро* диагностика.
- QIAstat-Dx ME Panel трябва да се използва от лабораторни специалисти, обучени в работата с QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Информация за безопасността

- При работа с химикали винаги носете подходяща лабораторна престилка, ръкавици за еднократна употреба и защитни очила. За повече информация вижте съответните информационни листове за безопасност (Safety Data Sheet, SDS). Тези листове можете да намерите онлайн в удобен и компактен PDF формат на адрес www.qiagen.com/safety, където можете да намерите, прегледате и разпечатате SDS за всеки набор и компонент от набор QIAGEN.
- Спазвайте стандартните лабораторни процедури за поддържане на работното място чисто и стерилно. Посочени са указания в публикации като Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Биологична безопасност в микробиологични и биомедицински лаборатории) на European Center for Disease Control and Prevention (Европейски център за контрол и предотвратяване на заболявания) (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Пробите и аликвотните части са потенциално заразни. Следвайте процедурите за безопасност при работа с биологични аликвотни части на вашата институция.

Изхвърлете аликвотната част и отпадъка от анализа в съответствие с местните процедури за безопасност.

- Винаги носете подходящи лични предпазни средства и спазвайте процедурите за безопасност на медицинското заведение относно работата с биологични проби. Третирайте всички аликвотни части, касети и преносни пипети като агенти, пренасящи инфекции.
- Третирайте всички аликвотни части, касети и преносни пипети като агенти, пренасящи инфекции. Винаги съблюдавайте предпазните мерки, описани в съответните насоки, като например Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline (M29) (Защита на лаборантите от професионално придобити инфекции, одобрени насоки M29) на Института за клинични и лабораторни стандарти (Clinical and Laboratory Standards Institute®, CLSI) или други подходящи документи, предоставени от местните власти.
- QIAstat-Dx ME Panel Cartridge е затворено изделие за еднократна употреба, което съдържа всички реактиви, необходими за подготовка на аликвотни части и мултиплексна real-time RT-PCR в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Не използвайте QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, която е с изтекъл срок на годност, изглежда повредена или изпуска течност.
- Изхвърляйте аликвотните части, използваните или повредени касети и преносните пипети в съответствие с всички национални, щатски и местни разпоредби и закони за здравето и безопасността.

Информация за спешни случаи

CHEMTREC

Извън САЩ и Канада +1 703-527-3887

Предпазни мерки

Следните предупреждения за опасност и мерки за безопасност се отнасят за компонентите на QIAstat-Dx ME Panel.



Съдържа: етанол; гуанидин хидрохлорид; гуанидин тиоцианат; изопропанол; протеиназа K; t-октилфеноксиполиетоксиетанол. Опасно! Силно запалими течност и пари. Вреден при поглъщане или вдишване. Може да бъде вреден при контакт с кожата. Причинява тежки изгаряния на кожата и сериозно увреждане на очите. Може да причини алергични или астматични симптоми или затруднения в дишането при вдишване. Може да предизвика сънливост или световъртеж. Вреден за водните организми, с дълготраен ефект. При контакт с киселини отделя силно токсичен газ. Има разяждащо действие върху дихателните пътища. Да се пази от топлина/искри/открит пламък/нагорещени повърхности. Пушенето забранено. Избягвайте вдишване на прах/дим/газ/мъгла/пари/пръски. Използвайте предпазни ръкавици/предпазно облекло/ предпазни очила/предпазна маска за лице. Носете средства за защита на дихателните пътища. ПРИ КОНТАКТ С ОЧИТЕ: Промивайте внимателно с вода в продължение на няколко минути. Свалете контактните лещи, ако има такива и доколкото това е възможно. Продължавайте да промивате. ПРИ явна или предполагаема експозиция: Незабавно се обадете в ЦЕНТЪР ПО ТОКСИКОЛОГИЯ или лекар. Изплакнете устата. НЕ предизвиквайте повръщане. Изведете лицето на чист въздух и го поставете в позиция, улесняваща дишането. Изперете замърсеното облекло преди повторна употреба. Да се съхранява на проветриво място. Съдът да се съхранява плътно затворен. Съдържанието/контейнерът да се изхвърли в одобрено за целта съоръжение в съответствие с местните, регионалните, националните и международните разпоредби.

Предпазни мерки за работа в лаборатория

За да предпазите аликвотната част и работното поле от възможно замърсяване, трябва да използвате стандартните лабораторни процедури за безопасност и почистване, включително следните предпазни мерки:

- Аликвотните части трябва да се обработват в шкаф за биологична безопасност или подобна чиста повърхност, осигуряваща защита на потребителя. Ако не се използва шкаф за биологична безопасност, при подготовката на аликвотните части трябва да се използва шкаф без въздушна циркулация (напр. AirClean PCR workstation), щит против пръски (напр. Bel-Art Scienceware Splash Shields) или щит за лице.
- Шкафът за биологична безопасност, който се използва за извършване на тестове за патогени (напр. култивиране), не трябва да се използва за приготвяне на аликвотни части или зареждане на касети.
- Преди обработката на аликвотните части почистете добре работното поле, като използвате подходящ почистващ препарат, като например прясно приготвена 10% белина или подобен дезинфектант. За да се избегне натрупването на остатъци и потенциална повреда на пробата или повлияване от дезинфектантите, промийте дезинфекцираните повърхности с вода.
- С аликвотните части и касетите трябва да се борави една по една.
- Използвайте чисти ръкавици, за да изваждате материалите от насипните опаковъчни торби, и ги затваряйте, когато не се използват.
- Сменяйте ръкавиците си и почиствайте работното поле между отделните аликвотни части.

- Изхвърлете използваните касети в подходящ контейнер за биологично опасни отпадъци веднага след приключване на цикъла.
- Избягвайте прекомерното боравене с касетите след изпълнение на теста.
- Да се избягва повреждането на касетата (за информация относно работата с повредени касети вижте „Информация за безопасността“ на страница 26).
- Използвайте чисти ръкавици, за да изваждате материалите от насипните опаковъчни кутии, и ги затваряйте, когато не се използват.

Поради чувствителния характер на откриването на патогена от QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel и за да се предотврати замърсяване на пробата, е от ключово значение да се следват стандартните микробиологични лабораторни практики. Персоналът на клиничната лаборатория може да бъде източник на патогени (напр. *S. pneumoniae*, *H. influenza*, HSV-1 и др.), които се откриват от QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Замърсяването на пробата може да се случи по време на събирането, транспортирането или тестването на пробата. Препоръчва се спазването на най-добрите практики за боравене с аликвотни части и процедури за тестване, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване, което може да доведе до фалшиво положителни резултати. Допълнителните предпазни мерки може да включват допълнителни ЛПС, като маска за лице, особено при появата на признаци или симптоми на респираторна инфекция или активен херпес/обрив на устните.

Предпазни мерки, свързани с докладването във връзка с общественото здраве

Държавните и местните органи за обществено здравеопазване са публикували насоки за уведомяване за заболявания, подлежащи на докладване, в техните юрисдикции (напр. съгласно Официален вестник на Европейския съюз от 6.7.2018 г. L 170/1, списъкът включва листероза, както и инвазивни заболявания, причинени от *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*), за определяне на необходимите мерки за проверка на резултатите за идентифициране и проследяване на огнища и за епидемиологични изследвания. Лабораториите са отговорни за спазването на местните държавни или местни разпоредби за предаване на клиничен материал или изолати върху положителни аликвотни части в техните държавни лаборатории за обществено здраве.

Изхвърляне

Да се изхвърли като опасен отпадък в съответствие с местните и националните разпоредби. Това важи и за неизползваните продукти. В случай на повредена касета, вижте „Информация за безопасността“ на страница 26.

Следвайте препоръките в информационния лист за безопасност (SDS).

Съхранение и боравене с реактиви

Съхранявайте QIAstat-Dx ME Panel Cartridge на сухо, чисто място при стайна температура (15 – 25°C). Не изваждайте QIAstat-Dx ME Panel Cartridge или преносните пипети от индивидуалните им опаковки преди момента на употреба. След като касетата бъде извадена от опаковката, тя трябва да се пази от слънчева светлина. При тези условия QIAstat-Dx ME Panel Cartridge могат да се съхраняват до датата на изтичане на срока на годност, отпечатана върху отделната опаковка. Датата на изтичане на срока на годност също е включена в баркода на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge и се прочита от ME Panel, когато касетата бъде поставена в апарата за изпълнение на тест.

Трябва да се проверяват датите на изтичане на сроковете на годност и условията на съхранение, отпечатани върху опаковката и етикетите на всички компоненти. Не използвайте компоненти, които не са били съхранявани правилно или са с изтекъл срок на годност.

В случай на повреда на касета вижте „Информация за безопасността“ на страница 26.

Стабилност при употреба

След като опаковката на касетата бъде отворена, аликвотната част трябва да се постави в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge в рамките на 30 минути. Заредените с аликвотни части касети трябва да бъдат заредени в QIAstat-Dx Analyzer в рамките на 90 минути.

Да не се използва, ако е съхраняван извън спецификациите, ако опаковката е била повредена или ако има други признаци на влошаване или неизправност.

Съхранение и работа с проби

QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за употреба с ГМТ. С всички аликвотни части трябва да се работи като с потенциално опасни.

Пробата от ГМТ се взема чрез лумбална пункция и не трябва да се центрофугира или разрежда. Пробите от ГМТ трябва да се взимат и обработват според изложените инструкции. Трябва да се използват прясно събрани аликвотни части от ГМТ. Ако незабавното тестване не е възможно, препоръчителните условия за съхранение на ГМТ са посочени по-долу:

- До 24 часа при стайна температура (15 – 25°C)
- До 7 дни в хладилник (2 – 8°C)

Вземане на проби

Пробата от ГМТ се взема чрез лумбална пункция и не се центрофугира.

Протокол

Контрола

В съответствие със сертифицираната по ISO система за управление на качеството на QIAGEN всяка партида от QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel е преминала изпитване по предварително определени спецификации, за да се гарантира постоянно качество на продукта.

Информация за външна контрола

Всички изисквания за външна контрола и тестване трябва да се извършват съгласно местните, държавните и федералните разпоредби или организации за акредитация и трябва да спазват стандартните процедури за контрол на качеството на лабораторията на потребителя.

Празните контролни не са приложими за изделието, тъй като то е касета за един тест за еднократна употреба. Компанията препоръчва редовно тестване на отрицателни и положителни външни контроли, но контролите не се предоставят с QIAstat-Dx ME Panel.

Процедура: аликвотни части от гръбначно-мозъчна течност

Важни моменти преди започване

- Уверете се, че всички необходими, но непредоставени материали са налице.
- Изберете касетата QIAstat- Dx ME Panel Cartridge (Кат. № 691612). Идентификацията на QIAstat-Dx ME Panel cartridge се поддържа от лента в сив цвят върху етикета и икона с мозък (вижте „Символи“ на страница 139).

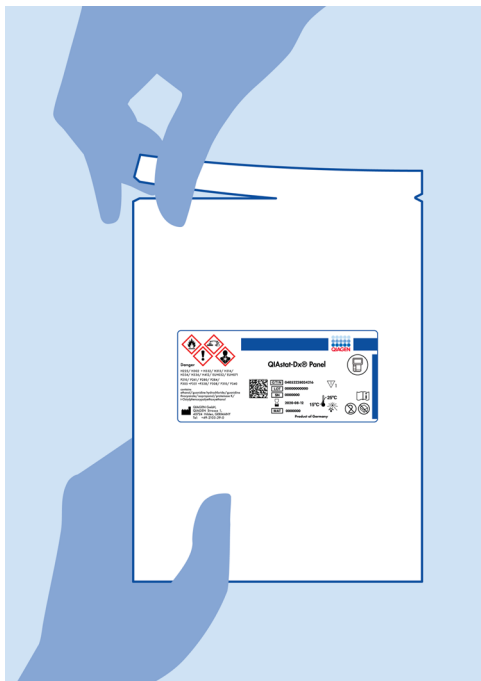
Работа с реактиви

- Преносните пипети, предоставени в комплекта, са за еднократна употреба. В случай че преносните пипети бъдат изпуснати или замърсени поради грешка на потребителя, използвайте всяка друга налична в търговската мрежа пипета с минимален обем от 200 µl.

Зареждане на аликвотна част в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

1. Почистете старателно работното поле с прясно приготвена 10% белина (или подходящ дезинфектант), след което изплакнете с вода.
2. Отворете опаковката на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge по перфорациите от двете страни (Фигура 4).

Важно: След като опаковката е отворена, аликвотната част трябва да се постави в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge в рамките на 30 минути. Заредените с аликвотни части касети трябва да бъдат заредени в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 в рамките на 90 минути.

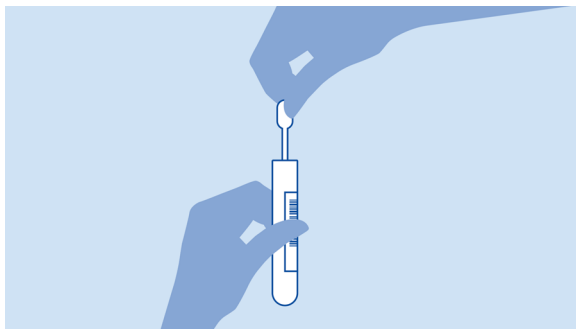


Фигура 4. Отваряне на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Извадете QIAstat-Dx ME Panel Cartridge от опаковката и я поставете по такъв начин, че баркодът на етикета да е към вас.
4. Ръчно надпишете или залепете етикет с информация за алиquotната част върху QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Уверете се, че етикетът е поставен правилно и не закрива отвора на капака (Фигура 5).

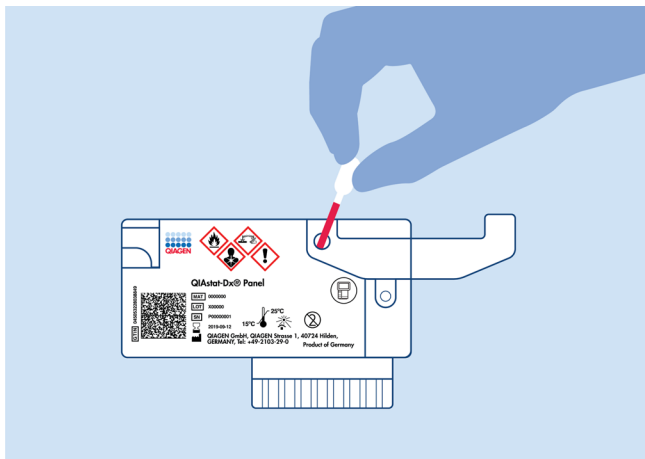
- Отворете епруветката с алиquotната част за тестване. С доставената преносна пипета изтеглете течност до второто деление на пипетата (тоест 200 μl) (Фигура 7).

Важно: Не изтегляйте въздух в пипетата. Ако в пипетата изтеглите въздух, внимателно върнете течността от пипетата обратно в епруветката и отново я изтеглете.



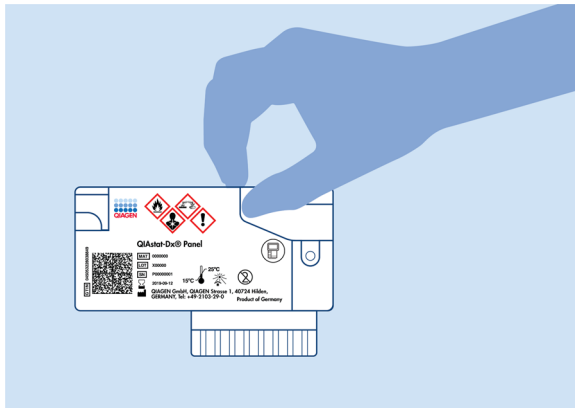
Фигура 7. Изтегляне на алиquotна част в доставената преносна пипета.

- Внимателно накапете 200 μl от алиquotната част в главния отвор на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge с доставената преносна пипета за еднократна употреба (Фигура 8).



Фигура 8. Накапване на алиquotна част в главния отвор на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

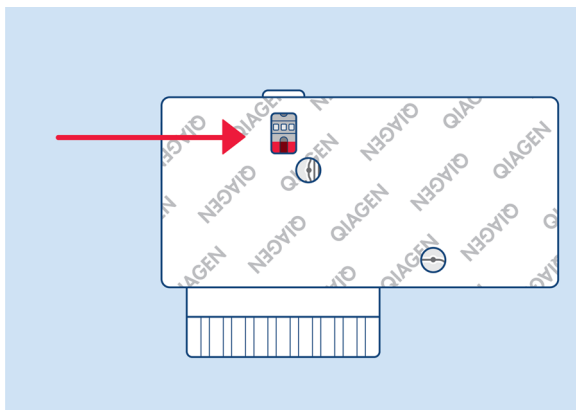
8. Затворете добре капака на главния отвор така, че да щракне (Фигура 9).



Фигура 9. Затваряне на капака на главния отвор.

9. Вижте прозорчето за проверка на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, за да се уверите, че аликвотната част е заредена (Фигура 10).

Важно: След като аликвотната част бъде поставена в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, касетата трябва да се зареди в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 в рамките на 90 минути.



Фигура 10. Прозорче за проверка на аликвотната част (червена стрелка).

Стартиране на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Включете QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0, като натиснете бутона за **включване/изключване** отпред на апарата.

Забележка: Превключвателят на захранването в задната част на аналитичния модул трябва да бъде в положение „I“. Индикаторите за състоянието на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ще светнат в синьо.

2. Изчакайте, докато се покаже основният екран и индикаторите за състоянието на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 светнат в зелено и престанат да мигат.
3. Въведете потребителското име и паролата, за да влезете.
Забележка: Екранът Login (Влизане) се появява, ако е активиран **User Access Control** (Контрол на достъпа на потребителите). Ако **User Access Control** (Контрол на достъпа на потребителите) е дезактивиран, не е необходимо потребителско име/парола и ще се покаже основният екран.
4. Ако софтуерът за файлове с дефиниции на анализи не е инсталиран на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0, изпълнете инструкциите за инсталирането, преди да изпълните теста (за допълнителна информация вижте („Приложение А: Инсталиране на файла с дефиницията на анализа“ на страница 143).

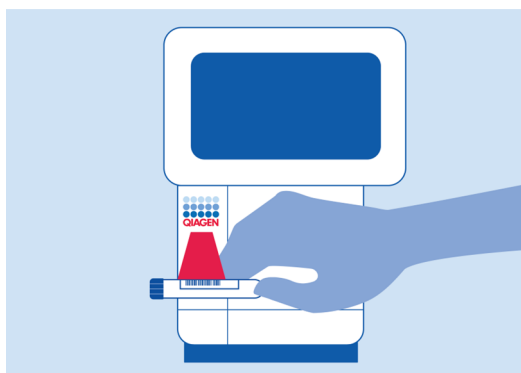
Изпълнение на тест

1. Натиснете бутона **Run Test** (Изпълнение на тест) в горния десен ъгъл на сензорния екран на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Когато получите указание, сканирайте баркода с идентификатора на аликвотната част върху епруветката с ГМТ, в която се намира аликвотната част, или баркода с информация за пробата отгоре на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (вижте стъпка 3) с вградения преден баркод четец на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Фигура 11).

Забележка: Можете също така да въведете идентификатора на аликвотната част с виртуалната клавиатура на сензорния екран, като изберете полето **Sample ID** (Идентификатор на аликвотната част).

Забележка: В зависимост от избраната системна конфигурация може също така в този момент да се наложи да въведете идентификатора на пациента.

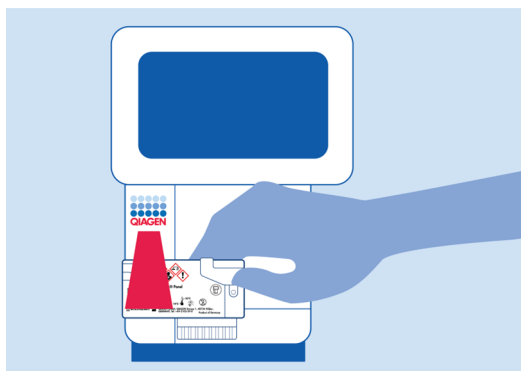
Забележка: Инструкциите от QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 се показват в лентата с инструкции в долната част на сензорния екран.



Фигура 11. Сканиране на баркод с идентификатора на аликвотната част.

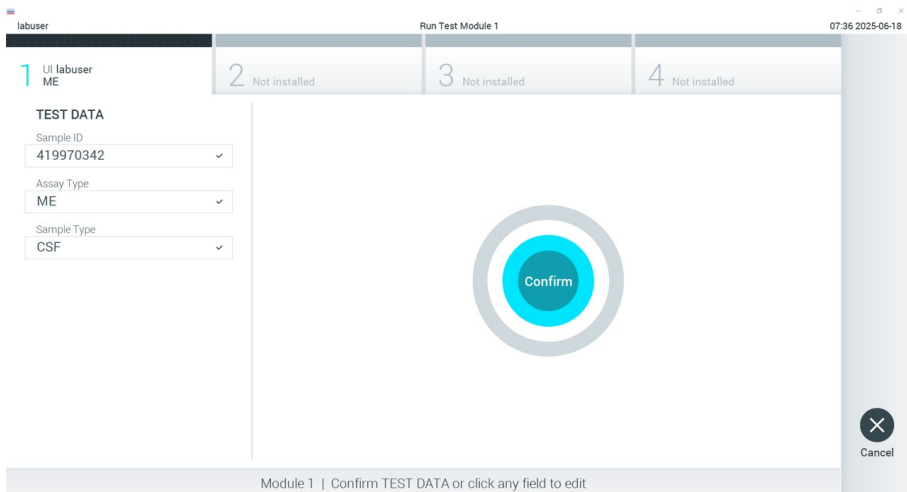
3. Когато получите указание, сканирайте баркода на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, която ще се използва (Фигура 12). QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 автоматично разпознава анализа, който ще се изпълнява, според баркода на касетата.

Забележка: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 не приемат касети QIAstat-Dx ME Panel Cartridge с изтекъл срок на годност, вече използвани касети или касети за анализи, които не са инсталирани в апарата. В тези случаи се показва съобщение за грешка и QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ще бъде отхвърлена. Повече подробности за инсталирането на анализи ще намерите в *Ръководството за потребителя на QIAstat-Dx Analyzer 1.0* или в *Ръководството за потребителя на QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.



Фигура 12. Сканиране на баркода на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

4. От екран Confirm (Потвърждаване), прегледайте въведените данни и направете необходимите промени, като избирате съответните полета на сензорния екран и редактирате информацията.
5. Ако всички показани данни са правилни, натиснете **Confirm** (Потвърждаване). Ако е необходимо, натиснете съответното поле, за да редактирате съдържанието му, или изберете **Cancel** (Отмяна), за да отмените теста (Фигура 13).

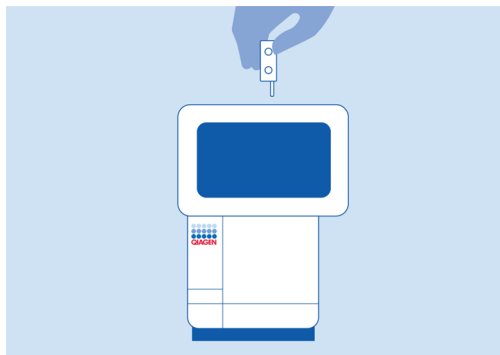


Фигура 13. Потвърждаване на въведени данни.

- И двата капака за алиquotна част – на отвора за тампон и главния отвор – на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge трябва да бъдат здраво затворени. Когато входът за поставяне на касети отгоре на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 се отвори автоматично, поставете QIAstat-Dx ME Panel Cartridge с баркода отляво и реакционните камери отдолу (Фигура 14).

Забележка: QIAstat-Dx ME Panel Cartridge не трябва да се натиска в апарата QIAstat-Dx Analyzer. Поставете я правилно във входа за поставяне на касети и апаратът QIAstat-Dx Analyzer автоматично ще я придвижи в аналитичния модул.

Забележка: Отворът за тампон не се използва за анализа QIAstat-Dx ME Panel.



Фигура 14. Поставяне на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

7. След като открие касетата QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 автоматично ще затвори капака на входа за поставяне на касети и ще стартира изпълнението на теста. За стартиране на цикъла не е необходимо допълнително действие от оператора.

Забележка: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 няма да приеме касета QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, която не е била използвана и сканирана при подготовката на теста. Ако е поставена касета, различна от сканираната, ще се генерира грешка и касетата автоматично ще бъде извадена.

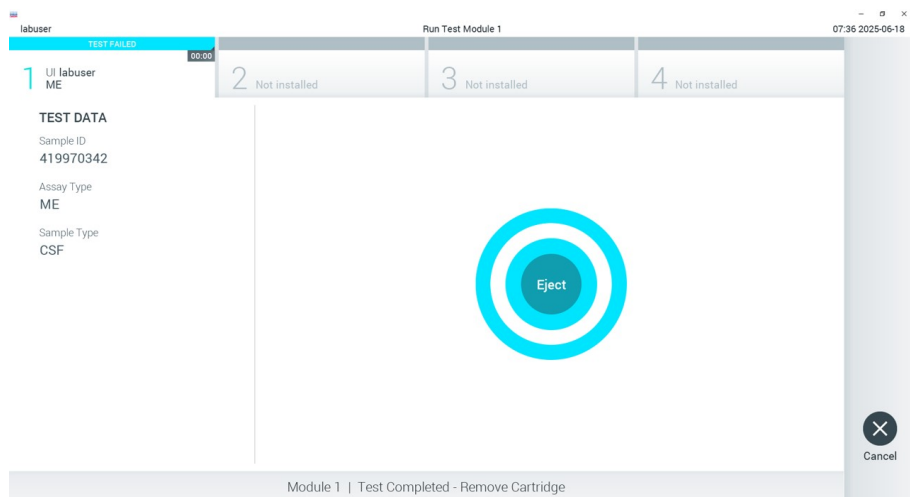
Забележка: До този момент можете да отмените изпълнението на теста, като натиснете **Cancel** (Отмяна) в долния десен ъгъл на сензорния екран.

Забележка: В зависимост от системната конфигурация може да е необходимо операторът отново да въведе потребителската парола, за да стартира изпълнението на теста.


Забележка: Капакът на входа за поставяне на касети ще се затвори автоматично след 30 секунди, ако във входа не бъде поставена QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Ако това се случи, повторете процедурата, като започнете от стъпка 1.

8. Докато се изпълнява тестът, оставащото време от изпълнението се показва на сензорния екран.
9. След като тестът бъде изпълнен, ще се покаже екранът Еject (Изваждане) (Фигура 15) и на лентата за състоянието на модулите ще се покаже резултатът от теста в един от следните варианти:
 - **TEST COMPLETED** (ТЕСТЪТ Е ИЗПЪЛНЕН): тестът е изпълнен успешно.
 - **TEST FAILED** (ТЕСТЪТ Е НЕУСПЕШЕН): По време на теста е възникнала грешка.
 - **TEST CANCELED** (ТЕСТЪТ Е ОТМЕНЕН): Потребителят е отменил теста.

Важно: Ако тестът е неуспешен, свържете се с отдела за техническо обслужване на QIAGEN.



Фигура 15. Изглед на екран Еject (Изваждане).

10. Натиснете  **Eject** (Изваждане) на сензорния екран, за да извадите QIAstat-Dx ME Panel Cartridge и я депонирайте като биологично опасен отпадък в съответствие с всички национални, щатски и местни нормативни разпоредби за здравето и безопасността. Касетата QIAstat-Dx ME Panel Cartridge трябва да се извади, когато входът за поставяне на касети се отвори и извади касетата. Ако касетата не бъде извадена след 30 секунди, тя автоматично ще влезе обратно в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 и капакът на входа за поставяне на касети ще се затвори. Ако това стане, натиснете **Eject** (Изваждане), за да отворите отново капака на входа за поставяне на касети, след което извадете касетата.

Важно: Използваните касети QIAstat-Dx ME Panel Cartridge трябва да се изхвърлят. Не може да се използват повторно касети за тестове, чието изпълнение е започнало, но след това е отменено от оператора, или за които е открита грешка.

11. След като QIAstat-Dx ME Panel Cartridge бъде извадена, ще се покаже екранът Summary (Резюме) с резултатите. За да започнете процедурата за изпълнение на друг тест, натиснете **Run Test** (Изпълнение на тест).

Забележка: Повече информация по отношение на използването на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 ще намерите в *Ръководството за потребителя на QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Повече информация по отношение на използването на QIAstat-Dx Analyzer 2.0 ще намерите в *Ръководството за потребителя на QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

Интерпретиране на резултатите

Интерпретиране на вътрешната контрола

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge включва пълна вътрешна контрола, която е титрувани *Schizosaccharomyces pombe* – дрожди (гъбички), които са включени в касетата в изсушен вид и се рехидратират при зареждане на пробата. Този материал на вътрешната контрола проверява всички стъпки от аналитичния процес, включително хомогенизиране на аликвотната част, лизиране на вирусните и клетъчните структури (чрез химично и механично разрушаване), пречистване на нуклеиновите киселини, обратна транскрипция и real-time PCR.

Положителен сигнал за вътрешната контрола показва, че всички стъпки на обработка, извършени от QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, са успешни.

Отрицателният сигнал за вътрешната контрола не анулира положителните резултати за откритите и идентифицираните целеви организми, но прави невалидни всички отрицателни резултати в анализа. Затова, ако сигналът за вътрешната контрола е отрицателен, тестът трябва да се повтори.

Резултатите от вътрешната контрола се интерпретират по Таблица 3.

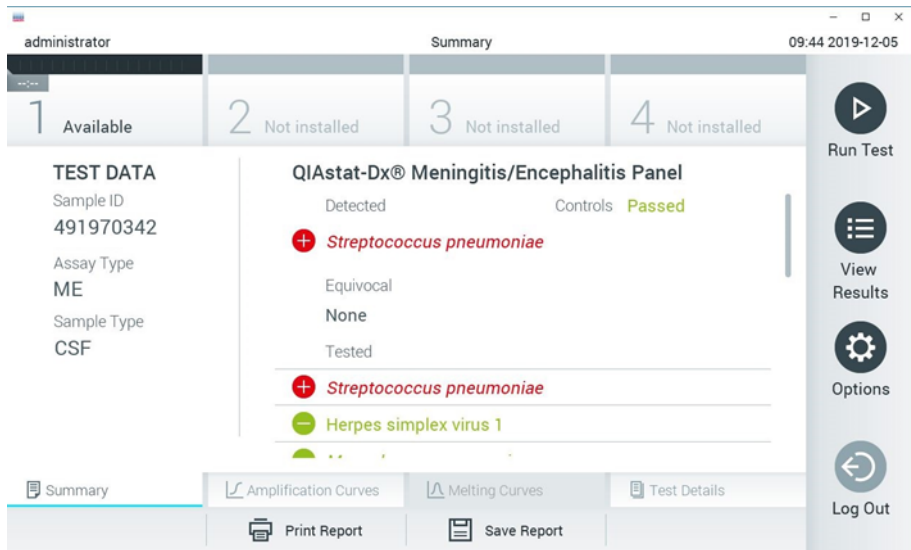
Таблица 3. Интерпретиране на резултати от вътрешна контрола

Резултат за контролата	Обяснение	Действие
Passed (Успешен)	Амплификацията на вътрешната контрола е успешна	Изпълнението е успешно. Всички резултати са валидни и могат да се съобщят. Откритите патогени се съобщават като положителни, а неоткритите – като отрицателни.
Failed (Неуспешен)	Вътрешната контрола е неуспешна	Отчитат се положително откритите патогени, но всички отрицателни резултати (тествани, но неоткрити патогени) са невалидни. Повторете тестването с нова QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Забележка: Изображенията на екрана на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 в този раздел са примерни и може да не отразяват конкретните резултати за патогени, предоставени за QIAstat-Dx ME Panel.

Преглеждане на резултати с QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0

QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 автоматично интерпретира и записва резултатите от теста. След изваждане на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge автоматично се показва екранът Summary (Резюме) с резултатите (Фигура 16).

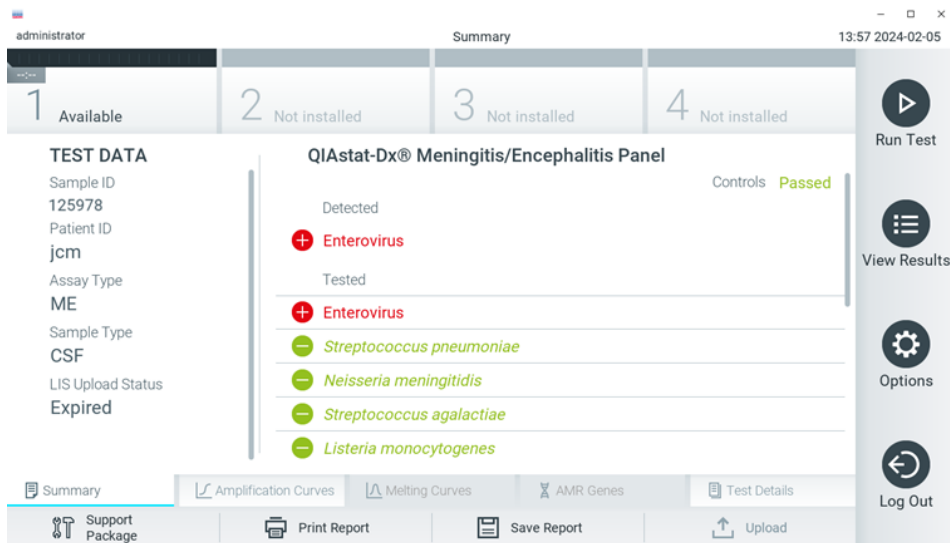


Фигура 16. Примерен екран „Summary“ (Резюме) с резултатите, показващ „Test Data“ (Данни за теста) в лявото каре и „Summary“ (Резюме) за теста в основното каре в QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

На този екран са достъпни и други раздели с повече информация. Тези раздели са обяснени в следните раздели:

- **Amplification curves** (Криви на амплификация) („Преглед на кривите на амплификация“ на страница 54)
- **Melting curves** (Криви на топене) (този раздел е дезактивиран за QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Подробности за теста) („Преглед на подробности за теста“ на страница 57)

Фигура 17 показва екрана за QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Фигура 17. Примерен екран „Summary“ (Резюме) с резултатите, показващ „Test Data“ (Данни за теста) в лявото каре и „Summary“ (Резюме) за теста в основното каре в QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0 включва допълнителен раздел:



- **AMR genes** (AMR гени): Този раздел е дезактивиран за QIAstat-Dx ME Panel.

Забележка: От този момент нататък ще се използват примерни екранни снимки, когато се говори за QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и/или QIAstat-Dx Analyzer 2.0, където обяснените функции са едни и същи.

Основната част от екрана съдържа следните списъци и обозначава резултатите с оцветяване и символи:

- Първият списък, под заглавието **Detected** (Открити), включва всички открити и идентифицирани патогени в аликвотната част, със знак **+** отпред и оцветени

в червено.

- Вторият списък, под заглавието **Equivocal** (Двусмислени), не се използва. Двусмислените резултати не са приложими за QIAstat-Dx ME Panel, поради което списъкът **Equivocal** (Двусмислени) винаги ще бъде празен.
- Третият списък, под заглавието **Tested** (Тествани), включва всички тествани патогени в аликвотната част. Патогените, които са открити и идентифицирани в аликвотната част, са със знак  отпред и са оцветени в червено. Патогените, които са тествани, но не са открити, са със знак  отпред и са оцветени в зелено. Невалидните патогени също са показани в този списък.

Забележка: Откритите и идентифицираните патогени в аликвотната част се изброяват в двата списъка – **Detected** (Открити) и **Tested** (Тествани).

Ако тестът не завърши успешно, ще се покаже съобщение **Failed** (Неуспешен), следвано от конкретния код на грешката.

В лявата част на екрана се показват следните Test Data (Данни за теста):

- Sample ID (Идентификатор на аликвотна част)
- Patient ID (Идентификатор на пациента) (ако има)
- Assay Type (Тип анализ)
- Sample Type (Тип аликвотна част)


В зависимост от правата за достъп на оператора се дават допълнителни данни за анализа в разделите в долната част на екрана (напр. графики на амплификация и подробности за теста).

Може да се експортира отчет с данните от анализа към външно USB устройство за съхранение. Поставете USB устройството за съхранение в един от USB портовете на

QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или на QIAstat-Dx Analyzer 2.0 и натиснете **Save Report** (Запазване на отчет) в долната лента на екрана. Този отчет може да се експортира по всяко време след това чрез избиране на теста от списъка **View Result** (Преглед на резултатите).

Отчетът може да се изпрати и към принтер чрез натискане на **Print Report** (Отпечатване на отчет) в най-долната лента на екрана.

Преглед на кривите на амплификация

За да видите кривите на амплификация от теста на откритите патогени, натиснете раздела  **Amplification Curves** (Криви на амплификация) (Фигура 18).



Фигура 18. Екран Amplification Curves (Криви на амплификация) (раздел PATHOGENS (ПАТОГЕНИ)).

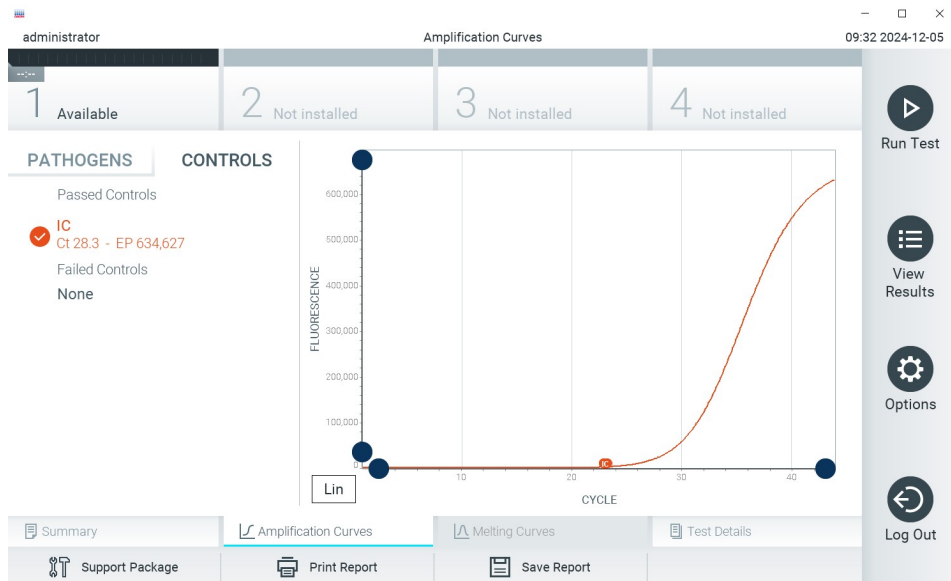
Вляво се показват подробности за тестваните патогени и контроли, а в центъра – кривите на амплификация.

Забележка: Ако User Access Control (Контрол на достъпа на потребителите) е включен на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и QIAstat-Dx Analyzer 2.0, екранът **Amplification Curves** (Криви на амплификация) е достъпен само за оператори със съответните права на достъп.

Натиснете раздела **PATHOGENS** (ПАТОГЕНИ) отляво, за да се покажат графиките, съответстващи на тестваните патогени. Натиснете името на патогена, за да изберете кои патогени да се показват в графиката на амплификацията. Може да изберете един, няколко или няколко патогена. На всеки патоген в избрания списък ще се зададе цвят, съответстващ на кривата на амплификация, свързана с патогена. Неизбраните патогени ще се показват в сиво.


Съответните стойности за C_T и флуоресценция в крайна точка (Endpoint Fluorescence, EP) са дадени под всяко име на патоген.

Натиснете раздела **CONTROLS** (КОНТРОЛИ) от лявата страна, за да видите контролите в графиката на амплификацията. Натиснете кръгчето до името на контролата, за да я изберете или отмените нейния избор (Фигура 19).




Фигура 19. Екран Amplification Curves (Криви на амплификация) (раздел CONTROLS (КОНТРОЛИ)).

Графиката на амплификация показва кривата от данните за избраните патогени или контроли. За да превключите между логаритмична и линейна скала за оста Y, натиснете бутона Lin (Линейна) или Log (Логаритмична) в долния ляв ъгъл на графиката.

Мащабът на осите X и Y може да се регулира със  **сините хващачи** на всяка ос. Натиснете и задръжте син хващач, след което го придвижете до желаното място по оста. Придвижете син хващач до началото на оста, за да върнете стойностите по подразбиране.

Преглед на подробности за теста

Натиснете  **Test Details** (Подробности за теста) в лентата с разделите в долната част на сензорния екран, за да прегледате резултатите по-подробно. Превъртете надолу, за да видите пълния отчет.

В центъра на екрана се показват следните Test Details (Подробности за теста) (Фигура 20):


- User ID (Идентификатор на потребител)
- Cartridge SN (Сериен номер на касетата)
- Cartridge Expiration Date (Срок на годност на касетата)
- Module SN (Модул SN)
- Test Status (Състояние на теста) – Completed (Изпълнен), Failed (Неуспешен) или Canceled by operator (Отменен от оператора)
- Error Code (Код на грешката) (ако има)
- Test Start Date and Time (Начална дата и час на теста)
- Test Execution Time (Време за изпълнение на теста)
- Assay Name (Име на анализа)
- Test ID (Идентификатор на теста)
- Test Result (Резултат от теста)
 - **Positive** (Положителен) (ако е открит/идентифициран поне един патоген, причиняващ менингит/енцефалит)

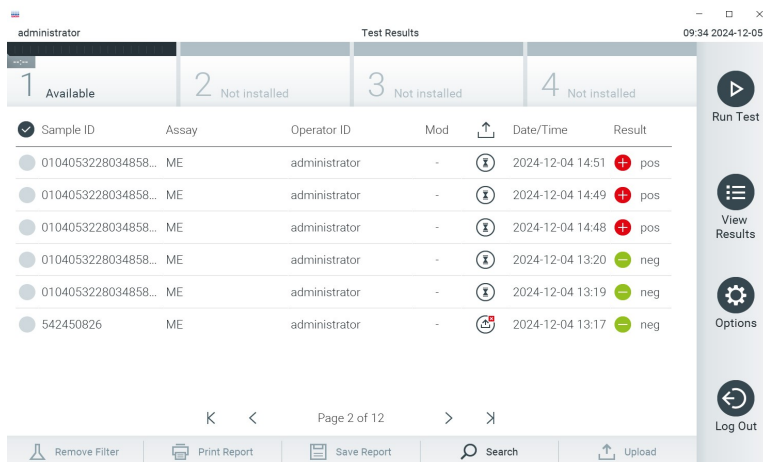
- **Negative** (Отрицателен) (ако няма открит патоген, причиняващ менингит/енцефалит)
- **Failed** (Неуспешен) (възникнала е грешка или тестът е отменен от потребителя)
- Списък на тестваните анализи в анализа, със C_T и флуоресценция в крайна точка при положителни сигнал
- Вътрешна контрола със C_T и флуоресценция в крайна точка

The screenshot displays the 'Test Details' window in the QIAstat-Dx software. The window title is 'Test Details' and the user is logged in as 'administrator'. The top right corner shows the time '09:33' and date '2024-12-05'. Below the title bar, there are four status indicators: '1 Available', '2 Not installed', '3 Not installed', and '4 Not installed'. The main content area is divided into two panels: 'TEST DATA' on the left and 'TEST DETAILS' on the right. The 'TEST DATA' panel lists: Sample ID (10099111025001250), Patient ID (m1), Assay Type (ME), Sample Type (CSF), and LIS Upload Status (Pending). The 'TEST DETAILS' panel lists: User ID (administrator), Cartridge SN (P00000007), Cartridge Expiration Date (2022-12-30 00:00), Module SN (1350), Test Status (Completed), Test Start Date and Time (2024-12-04 15:21), Test Execution Time (79 min 14 sec), Assay Name (ME), Test ID (202412041520280513), and Test Result (pos). On the right side of the window, there is a vertical toolbar with icons for 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'. At the bottom of the window, there is a navigation bar with tabs for 'Summary', 'Amplification Curves', 'Melting Curves', and 'Test Details' (which is currently selected). Below the tabs are buttons for 'Support Package', 'Print Report', 'Save Report', and 'Upload'.

Фигура 20. Примерен екран, показващ „Test Data“ (Данни за теста) в левия панел и „Test Details“ (Подробности за теста) в основния панел.

Преглед на резултатите от предишни тестове

За да видите резултати от предишни тестове, съхранени в хранилището за резултати, натиснете  **View Results** (Преглед на резултатите) на лентата с главното меню (Фигура 21).



The screenshot shows a web application interface for viewing test results. At the top, there is a header with 'administrator' on the left, 'Test Results' in the center, and '09:34 2024-12-05' on the right. Below the header is a navigation bar with four tabs: '1 Available', '2 Not installed', '3 Not installed', and '4 Not installed'. The main content area is a table with the following columns: Sample ID, Assay, Operator ID, Mod, Date/Time, and Result. The table contains six rows of data. To the right of the table is a vertical sidebar with five icons: 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'. At the bottom of the table, there is a footer with navigation controls (back, forward, search) and a status bar with 'Page 2 of 12'. Below the footer are buttons for 'Remove Filter', 'Print Report', 'Save Report', 'Search', and 'Upload'.

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


Фигура 21. Примерен екран „View Results“ (Преглед на резултатите).

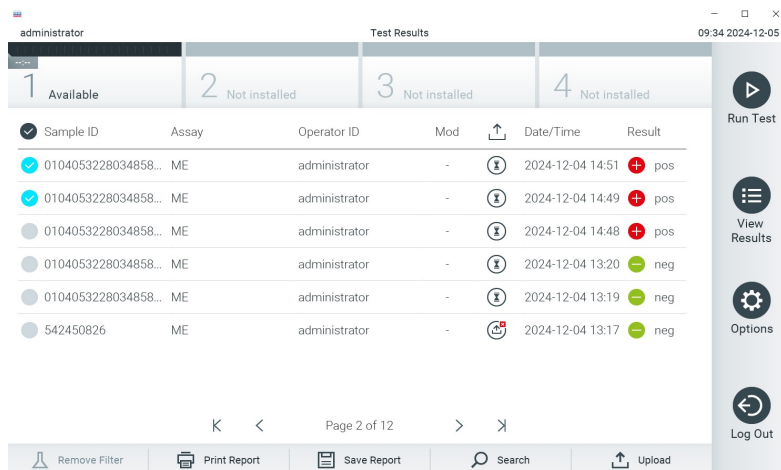
За всеки изпълнен тест се дава следната информация (Фигура 21):

- Sample ID (Идентификатор на алиquotна част)
- Assay (Анализ) (име на анализ за тест, което е „ME“ за Meningitis/Encephalitis Panel (Панел за менингит/енцефалит))
- Operator ID (Идентификатор на оператора)
- Mod (аналитичен модул, в който е изпълнен тестът)
- Date/Time (Дата/час) (датата и часът на завършване на теста)

- Result (Резултат) (резултатът от теста: positive (положителен) [pos], negative (отрицателен) [neg], failed (неуспешен) [fail] или successful (успешен) [suc])

Забележка: Ако User Access Control (Контрол на достъпа на потребителите) е включен на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и QIAstat-Dx Analyzer 2.0, данните, за които потребителят няма права на достъп, ще бъдат скрити със звездички.

Изберете един или повече резултати от тестове, като натиснете сивото кръгче вляво от идентификатора на алиquotната част. До избраните резултати ще се покаже отметка. Можете да отмените избора на резултати от тестове, като натиснете тази отметка. Целият списък с резултати може да се избере с натискане на  квадратчето за отметка на горния ред (Фигура 22).








Фигура 22. Пример за избор на резултати от теста в екрана „View Results“ (Преглед на резултатите).

Натиснете някъде в реда с теста, за да видите резултата за конкретен тест.

Натиснете заглавие на колона (напр. Sample ID (Идентификатор на алиquotна част)), за да сортирате списъка във възходящ или низходящ ред според този параметър. Във всеки момент списъкът може да се сортира само по една колона.

В графата Result (Резултат) е показан резултатът от всеки тест (Таблица 4).

Таблица 4. Описание на резултатите от тестовете на екрана „View Results“ (Преглед на резултатите)

Резултат	Резултат	Описание	Действие
Положителен	 pos	Поне един патоген е положителен	Вижте екрана Summary (Резюме) с резултатите или Result Printout (Разпечатка на резултатите) за патоген-специфични резултати.
Положителен с предупреждение	 !pos*	Поне един патоген е положителен, но вътрешната контрола е неуспешна	Вижте екрана Summary (Резюме) с резултатите или Result Printout (Разпечатка на резултатите) за патоген-специфични резултати.
Отрицателен	 neg	Не са открити анализи	Вижте екрана Summary (Резюме) с резултатите или Result Printout (Разпечатка на резултатите) за патоген-специфични резултати.
Failed (Неуспешен)	 fail	Тестът е неуспешен, защото е възникнала грешка, тестът е бил отменен от потребителя или не са били открити патогени и вътрешната контрола е неуспешна.	Повторете теста с нова касета. Приемете резултатите от повторното тестване. Ако грешката продължава да се показва, се свържете се с отдела за техническо обслужване на QIAGEN за допълнителни инструкции.
Успешен	 Suc	Тестът е положителен или отрицателен, но потребителят няма необходимите права за достъп, за да прегледа резултатите от теста.	Влезте от потребителски профил с права за преглед на резултатите.

Натиснете **Save Report** (Запазване на отчет), за да запазите отчета/ите за избрания (ите) резултат(и) в PDF формат на външно USB устройство за съхранение.


Изберете вида на отчета: **List of Tests** (Списък с тестове) или **Test Reports** (Отчети за тестове).

Натиснете **Search** (Търсене), за да търсите резултатите от тестовете по Sample ID (Идентификатор на алиquotната част), Assay (Анализ) и Operator ID (Идентификатор на оператор). Въведете текста за търсене с виртуалната клавиатура и натиснете **Enter** (Въвеждане), за да започнете търсенето. В резултатите от търсенето ще се покажат само записите, съдържащи търсения текст.

Ако списъкът с резултати е бил филтриран, търсенето ще се извършва само във филтрирания списък.

Натиснете и задръжте заглавие на колона, за да приложите филтър по съответния параметър. За някои параметри, като Sample ID (Идентификатор на алиquotната част), ще се покаже виртуалната клавиатура, за да може да се въведе текстът за търсене на филтъра.

За други параметри – например Assay (Анализ) – ще се отвори диалогов прозорец със списък от анализи, съхранени в хранилището. Изберете един или повече анализи, за да филтрирате само тестовете, които са изпълнени с избраните анализи.

Символът  вляво от заглавието на колоната показва, че филтърът на колоната е активен.

Може да премахнете филтър, като натиснете Remove Filter (Премахване на филтър) в лентата с подменюто.

Експортиране на резултати в USB устройство

От всеки раздел на екрана View Results (Преглед на резултатите) можете да изберете **Save Report** (Запазване на отчет), за да експортирате и запишете копие от резултатите от теста в PDF файл на USB устройство (Фигура 23 до Фигура 24). USB портът е разположен отпред на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 и QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Интерпретацията на резултатите в PDF файла е показана в Таблица 5 по-долу.

Таблица 5. Тълкуване на резултатите от тестовете на PDF отчети

	Резултат	Символ	Описание
Резултат за патогена	Detected (Открит)		Открит е патоген
	Not Detected (Не е открит)	Без символ	Няма открит патоген
	Invalid (Невалиден)	Без символ	Вътрешната контрола е неуспешна. Няма валиден резултат за този целеви организъм и аликвотната част трябва да бъде тествана отново
Test Status (Състояние на теста)	Completed (Приключени)		Тестът е завършен и е открита вътрешната контрола и/или един или повече целеви организми
	Failed (Неуспешен)		Тестът е неуспешен
Вътрешни контроли	Passed (Успешен)		Вътрешната контрола е успешна
	Failed (Неуспешен)		Вътрешната контрола е неуспешна



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*

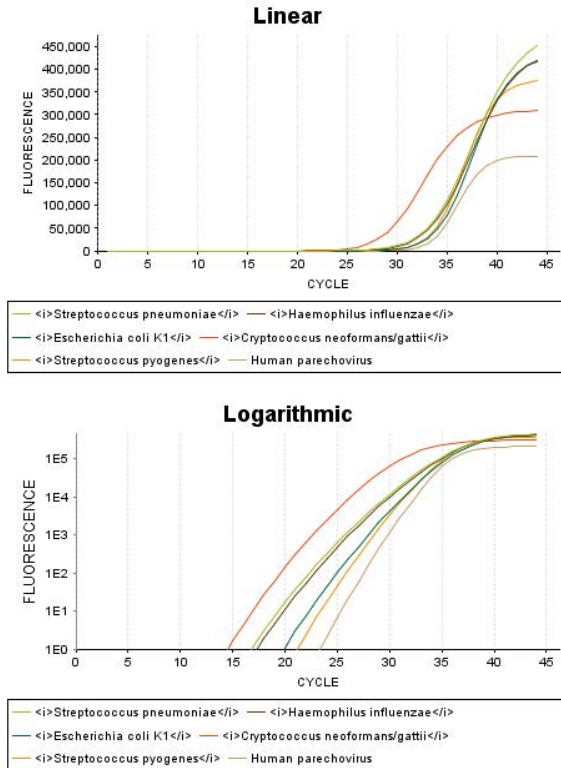
User administrator Test Status ● Completed
 Internal Controls ● Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

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

Фигура 23. Отчет за теста на аликвотната част.



Фигура 24. Отчет за теста на аликвотната част, показващ данни от анализа.

Отпечатване на резултати

С QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0 трябва да има свързан принтер и трябва да бъде инсталиран правилният драйвер. Натиснете **Print Report** (Отпечатване на отчет), за да изпратите копие от резултатите от теста в PDF формат към принтера.

Интерпретиране на резултатите за патоген

Резултат за организъм с менингит/енцефалит се интерпретира като **Positive** (Положителен), когато съответният PCR анализ е положителен.

Ограничения

- Резултатите от QIAstat-Dx ME Panel не са предназначени да служат като единствена основа за диагностициране, лечение или други решения относно пациента.
- Положителните резултати не изключват коинфекция с организми, които не са включени в QIAstat-Dx ME Panel. Откритият агент или откритите агенти може да не са категоричната причина за заболяването.
- Чрез този тест не се откриват всички агенти на инфекция на ЦНС, а чувствителността при клинична употреба може да се различава от описаната в листовката.
- QIAstat-Dx ME Panel не е предназначен за тестване на проби, взети от медицински изделия за ЦНС.
- Отрицателният резултат от QIAstat-Dx ME Panel не изключва инфекциозното естество на синдрома. Отрицателните резултати от анализа може да се дължат на няколко фактора и комбинирането им, включително неправилно боравене с аликвотните части, отклонения в последователностите на нуклеиновите киселини, изследвани от анализа, инфекции от организми, които не са включени в анализа, нива на включени в анализа организми, които са под границата на откриване за анализа, както и употреба на определени лекарства, терапии или агенти.
- QIAstat-Dx ME Panel не е предназначен за тестване на аликвотни части, различни от описаните в настоящите инструкции за употреба. Работните характеристики на теста са установени само за ГМТ.
- QIAstat-Dx ME Panel е предназначен за употреба съвместно с използваните при стандартните грижи тестове (напр. култури за възстановяване, серотипизиране и тестване за антимикробна податливост на организмите). Резултатите от QIAstat-Dx

ME Panel трябва да се интерпретират от обучен здравен специалист в контекста на всички приложими клинични, лабораторни и епидемиологични констатации.

- QIAstat-Dx ME Panel може да се използва само с QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- QIAstat-Dx ME Panel представлява качествен анализ и не дава количествена стойност за откритите организми.
- Възможно е да има упорити бактериални, вирусни и гъбични нуклеинови киселини ин виво, дори ако организмът не е жизнеспособен или инфекциозен. Откриването на целеви маркер не означава, че съответният организъм е причинител на инфекцията или клиничните симптоми.
- Откриването на бактериални, вирусни и гъбични нуклеинови киселини зависи от правилното взимане, боравене, транспортиране, съхранение и зареждане на аликвотните части в QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Неправилното изпълнение на всеки от гореспоменатите процеси може да доведе до неправилни резултати, включително фалшиво положителни или фалшиво отрицателни.
- Чувствителността и специфичността на анализа за конкретни организми и общо за всички организми са характерни параметри за ефективността на даден анализ и не трябва да се променят в зависимост от преваленса. За разлика от това, както отрицателните, така и положителните прогностични стойности в резултатите от теста зависят от преваленса на заболяването/организма. Имайте предвид, че по-висок преваленс благоприятства положителните, а по-нисък – отрицателните прогностични стойности в резултатите от теста.
- Случайното замърсяване на аликвотната част от ГМТ с *Propionibacterium acnes* – често срещан коменсален организъм от кожната флора, може да генерира

* Апарати DiagCORE Analyzer с QIAstat-Dx софтуерна версия 1.4 или 1.5 могат да се използват като алтернатива на апаратите QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

неочакван сигнал (слабо положителен) за целевата *Mycoplasma pneumoniae* в QIAstat-Dx ME Panel. Стандартното боравене с аликвотни части от ГМТ би трябвало да предотвратява потенциално замърсяване.

- Резултатите, получени по време на проучването за коинфекции при аналитичната проверка, показват потенциално инхибиране на откриването на HSV1, когато *S.pneumoniae* присъства в същата аликвотна част. Тъй като този ефект се наблюдава дори при ниски концентрации на *S. pneumoniae*, отрицателните резултати за HSV1 в положителни аликвотни части на *S. pneumoniae* трябва да се тълкуват с внимание. Обратният ефект (инхибиране на *S.pneumoniae*, когато HSV1 присъства в същата аликвотна част) не се наблюдава при най-високата тествана концентрация на HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml).
- Поради чувствителния характер на откриването на патогена от QIAstat-Dx ME Panel и за да се предотврати замърсяване на пробата, е ключово да се следват стандартните микробиологични лабораторни практики. Персоналът на клиничната лаборатория може да бъде източник на патогени (напр. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, и др.), които се откриват от QIAstat-Dx ME Panel.
- Замърсяването на пробата може да се случи по време на събирането, транспортирането или тестването на пробата. Препоръчва се спазването на най-добрите практики за боравене с аликвотни части и процедури за тестване, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване, което може да доведе до фалшиво положителни резултати. Допълнителните предпазни мерки може да включват допълнителни ЛПС, като маска за лице, особено при появата на признаци или симптоми на респираторна инфекция.
- Ще бъдат открити само щамове на *E. coli*, в които присъства капсулният антиген K1. Няма да бъдат открити всички останали щамове/серотипи на *E. coli*.
- Ще бъдат открити само капсулирани щамове на *N. meningitidis*. Некапсулирани *N. meningitidis* няма да бъдат открити.

Работни характеристики

Характеристики на анализа

Аналитичната ефективност, показана по-долу, е демонстрирана с помощта на QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 използва същия аналитичен модул като QIAstat-Dx Analyzer 1.0; поради което работните характеристики не се влияят от QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Граница на откриване

Границата на откриване (LoD) се определя като най-ниската концентрация, при която $\geq 95\%$ от тестваните аликвотни части генерират положителен сигнал.

Стойността на LoD за всеки патоген от QIAstat-Dx ME Panel е оценена чрез анализиране на разреждания на аналитични аликвотни части, приготвени от запаси, получени от търговски доставчици (ZeptoMetrix® и ATCC®).

Концентрацията на LoD е определена за общо 40 щамове патогени. Стойността на LoD на QIAstat-Dx ME Panel е определена за всеки анализ с избрани щамове за отделните патогени, които могат да се откриват с QIAstat-Dx ME Panel. Всички разреждания на аликвотните части са приготвени с използване на изкуствена ГМТ. За да се потвърди установената концентрация на LoD, необходимата честота на откриване на всички репликати е $\geq 95\%$. За оценка на еквивалентността е проведено е допълнително тестване на аликвотни части, приготвени с отрицателна клинична ГМТ.

За определяне на стойността на LoD за всеки патоген са използвани най-малко 4 различни партиди касети и най-малко 3 различни QIAstat-Dx Analyzer.

Отделните стойности на LoD за всеки целеви щам на QIAstat-Dx ME Panel са дадени в Таблица 6.

Таблица 6. Резултати за границата на откриване

Патоген	Щам	Доставчик	LoD концентрация*	Единици	Честота на откриване
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. (Щам: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Щам C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Серовариант O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип b (кап)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип e [щам AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип 4b. Щам Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серотип B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серотип Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31

Таблица 6. Резултати за границата на откриване (продължение)

Патоген	Щам	Доставчик	LoD концентрация*	Единици	Честота на откриване
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 група B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Серотип M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Цитомегаловирус	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Цитомегаловирус	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Ентеровирус А	Коксаки вирус А16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Ентеровирус А	А6, вид А. Щам Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Ентеровирус В	Коксаки вирус В5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Ентеровирус В	Коксаки вирус А9, вид В	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Ентеровирус С	Коксаки вирус А17, вид С. Щам G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Ентеровирус С	Коксаки вирус А24. Щам DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30

Таблица 6. Резултати за границата на откриване (продължение)

Патоген	Щам	Доставчик	LoD концентрация*	Единици	Честота на откриване
Ентеровирус D	EV 70, група D, щам J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Ентеровирус D	Ентеровирус D68. Щам US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Щам: GS) лизат	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Щам: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Серотип 1. Щам Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Серотип 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Серотип D, щам WM629, тип VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus gattii</i>	Серотип B, щам R272, тип VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* Докладвана е най-високата LoD.

** Най-високата LoD е получена в изкуствена ГМТ.

Инклузивност (аналитична реактивност)

Проучването за инклузивност (аналитична реактивност) разшири списъка на патогенните щамове, тествани по време на проучването за границата на откриване

(LoD) на QIAstat-Dx ME Panel, за да се потвърди реактивността на системата за откриване в присъствието на различни щамове от едни и същи организми при концентрация, близка до съответната граница на откриване.

В проучването са включени различни клинично значими щамове на всеки от целевите организми на QIAstat-Dx ME Panel (щамове за инклузивност), представляващи подтипове, щамове и серотипове на организми с различно времево и географско разнообразие на всеки анализ. Аналитична реактивност (инклузивност) е изпълнена в две стъпки:

- *Инвитро* тестване: тествани са аналитични аликвотни части от всеки целеви организъм, включен в QIAstat-Dx ME Panel, за да се оцени реактивността на анализа. В проучването е включен набор от 187 аликвотни части, характерни за съответните щамове, подтипове, серотипове и генотипове за различните организми (напр. набор от различни щамове на менингит/енцефалит, изолирани от цял свят и в различни календарни години) (Таблица 7). Всички тествани в рамките на проучването щамове за оценка на инклузивността са открити от панела.
- *Компютърен* анализ: извършен е *компютърен* анализ, за да се направят прогнози за реактивността на анализа за всички олигонуклеотидни последователности на праймери/сонда, включени в панела, спрямо публично достъпни бази данни за последователности, за да се открие всяка възможна кръстосана реакция или неочаквано откриване на всеки набор от праймери. В допълнение, щамове, които не са налични за *инвитро тестване* са включени в *компютърен* анализ за потвърждаване на прогнозната инклузивност на различните щамове от едни и същи организми (Таблица 8). *Компютърен* анализ потвърди инклузивност (няма критични модели, причиняващи отрицателно въздействие) за всички съществуващи щамове на целеви организми на QIAstat-Dx ME Panel, включително всички съответни подтипове, дефинирани от организма в панела.

Въз основа на *инвитро* и *компютърен* анализ, праймерите и сондите на QIAstat-Dx ME Panel са инклузивни за клинично разпространените и релевантните щамове за всеки патоген. Всички тествани в рамките на проучването щамове за оценка на инклузивността са открити от панела. Инклузивността е потвърдена чрез *компютърен* анализ (няма критични модели, причиняващи отрицателно въздействие) за всички съществуващи щамове на целеви организми на QIAstat-Dx ME Panel.

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD.

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Щам C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700 973	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Серовариант O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 02:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Серотип O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Щам Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Щам H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	0.1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип e [щам AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип b (кап)	ATCC	10211	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49 766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Нетипизируем [щам Rd KW20]	ATCC	51 907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Нетипизируем [щам 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип a [щам AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип d [щам AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип f [щам GA-1264]	ATCC	700 223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип c [щам C 9007]	ATCC	49 699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Щам Rab	ATCC	31512	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип 4b. Щам Li 2	ATCC	19115	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Серотип 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип 1/2a. Щам 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Серотип 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Серотип 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Серотип 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серотип Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серотип B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	79 Eur. Серогрупа B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серогрупа C, M1628	ATCC	13102	0,3x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	последователност с вариант на гена ctrA	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серотип B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серотип D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	Серогрупа A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 група B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Серотип III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Серотип V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Серотип III. Типизиран щам D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82], серотип IV	ATCC	49 446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Типизиран щам H36B – тип Ib	ATCC	12401	0,1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Група В на Lancefield Тип III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], тип 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; Тип 3. Щам [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 19A. Hungary 19A-6 [HUN663]	ATCC	700 673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 11A. Тип 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Серотип 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 14. VH14	ATCC	700 672	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Серотип 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Серотип M1	ZeptoMetrix	0804351	1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 – Тип 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Група а, тип 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Група а, тип 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; серотип M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Група А на Lancefield / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Група а, тип 12. Типизиран щам T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Тип 6 glossy)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Серотип M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Щам FH на агент на Итън [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49 894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
Ентеровирус	A6, вид А. Щам Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Ентеровирус	Коксаки вирус A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Ентеровирус	A10. М.К. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Ентеровирус	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
Ентеровирус	A12 – Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Ентеровирус	Вид А, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Ентеровирус	Група А, серотип EV-A71 (изолат от 2003 г.)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Ентеровирус	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Ентеровирус	Ентеровирус 71. Щам Н	ATCC	VR-1432	0,3x
Ентеровирус	A7 – 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Ентеровирус	Коксаки вирус А9, вид В	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Ентеровирус	Коксаки вирус В5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Ентеровирус	Вид В, Еховирус 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Ентеровирус	Група В, серотип CV-B1, щам Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Ентеровирус	Вид В, Еховирус 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Ентеровирус	Вид В, Коксаки вирус В3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Ентеровирус	Еховирус 18. Щам H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Ентеровирус	Коксаки вирус В4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Ентеровирус	Група В, серотип Е-11	ATCC	VR-41	3x
Ентеровирус	Група В, серотип CV-B2. Щам Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Ентеровирус	Коксаки вирус А17, вид С. Щам G-12	ATCC	VR-1023	1x
Ентеровирус	Вид С, Коксаки вирус А24. Щам DN-19	ATCC	VR-583	1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамове, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
Ентеровирус	Вид С, Коксаки вирус А21. Щам Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Ентеровирус	Вид С, А11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Ентеровирус	Вид С, А13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Ентеровирус	Вид С, А22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Ентеровирус	Вид С, А18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Ентеровирус	Вид С, CV-A21. Щам H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Ентеровирус	Вид С, CV-A21. Щам H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Ентеровирус	Вид С, А20 IH35	IDT	gBlock	1x
Ентеровирус	Вид D, Ентеровирус D68. Щам US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Ентеровирус	EV 70, група D, щам J670/71	ATCC	VR-836	1x
Ентеровирус	Вид D, Ентеровирус D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Ентеровирус	Вид D, D68. Щам F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Ентеровирус	Вид D, тип 68. Изолат 2007	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Ентеровирус	Вид D, Ентеровирус D68. Щам US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Ентеровирус	Вид D, Ентеровирус D68. Щам Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Ентеровирус	Вид D, Тип 68, Основна група (09/2014, изолат 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
Ентеровирус	Вид D, Ентеровирус D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Ентеровирус	Вид D, Ентеровирус D68. Щам US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Серотип В, щам R272, тип VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Серотип С, щам WM779, тип VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Серотип В, щам WM161, тип VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Серотип В, щам WM179, тип VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Серотип D, щам WM629, тип VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	С. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	вар. Grubii. Щам D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Вариант grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Серотип AD, щам WM628, тип VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Серотип А	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Тип щам, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Серотип А, щам WM148, тип VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Херпес симплекс вирус 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Херпес симплекс вирус 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Херпес симплекс вирус 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Херпес симплекс вирус 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Херпес симплекс вирус 1	Изолат 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Херпес симплекс вирус 1	F	ATCC	VR-733	1x
Херпес симплекс вирус 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Херпес симплекс вирус 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Херпес симплекс вирус 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Херпес симплекс вирус 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Херпес симплекс вирус 2	HSV-2. (Щам: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Херпес симплекс вирус 2	G	ATCC	VR-734	1x
Херпес симплекс вирус 2	Изолат 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Херпес симплекс вирус 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамове, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
Херпес симплекс вирус 2	Изолат 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Херпес симплекс вирус 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Херпес симплекс вирус 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Херпес симплекс вирус 2	Изолат 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Херпес симплекс вирус 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Херпес симплекс вирус 2	Изолат 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Цитомегаловирус	Davis	ATCC	VR-807	1x
Цитомегаловирус	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x
Цитомегаловирус	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Цитомегаловирус	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Цитомегаловирус	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Цитомегаловирус	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Цитомегаловирус	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Човешки вирус на херпес 6	HHV-6B. (Щам: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Човешки вирус на херпес 6	HHV-6A. (Щам: GS) лизат	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Човешки вирус на херпес 6	6a. Щам U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Човешки вирус на херпес 6	6B – щам SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Човешки вирус на херпес 6	6B – щам HST	NCTC	0006111v	1x

Таблица 7. Резултати от инвитро тест на инклузивността за всички патогени, тествани с анализа QIAstat-Dx ME Panel. Щамовете, написани с удебелен шрифт, са тествани в проучванията на LoD. (продължение)

Патоген	Щам/подтип	Доставчик	Каталожен номер	Пъти LoD
Човешки вирус на херпес 6	Човешки β-лимфотропен вирусен щам GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Човешки пареховирус	Серотип 1. Щам Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Човешки пареховирус	Серотип 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Човешки пареховирус	Серотип 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Човешки пареховирус	Серотип 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Човешки пареховирус	Тип 3. Щам US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Човешки пареховирус	Пареховирус А3. Щам US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Човешки пареховирус	Серотип 2. Щам Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Човешки пареховирус	Серотип 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
Вирус варицела-зостер	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Вирус варицела-зостер	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Вирус варицела-зостер	Webster	ATCC	VR-916	10x
Вирус варицела-зостер	Изолат А	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Вирус варицела-зостер	Изолат В	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Вирус варицела-зостер	Щам 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Вирус варицела-зостер	Щам 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Вирус варицела-зостер	Щам 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Вирус варицела-зостер	Щам 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Вирус варицела-зостер	Изолат D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Таблица 8. Резултати от компютърен тест за инклузивност

Патоген	Открити клинично значими щамове/подтипове
<i>S. pneumoniae</i>	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
HSV1	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
<i>M. pneumoniae</i>	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
<i>N. meningitidis</i>	Капсулирани серотипове (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Серотип А (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), серотип D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), серотипове В и С (<i>C. gattii</i> , включително всички VGI, VGII, VGIII, VGIV молекулярни типове)
<i>S. agalactiae</i>	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
CMV	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
HPeV	Всички щамове на Човешки пареховирус А с налична 5'-UTR последователност (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 и 19), включително еховирус 22 (HPeV 1) и еховирус 23 (HPeV 2). Въпреки че има полипротеинови последователности за HPeV А щамове 9, 10, 11, 12, 13 и 15, няма налична 5'-UTR последователност
<i>L. monocytogenes</i>	Серотипове 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a и HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Всички капсулирани серотипове (a, b, c, d, e, f) и некапсулирани щамове (нетипизирани, NTHi), включително var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
HEV	Коксаки вирус А (CV-A1 до CV-A24), Коксаки вирус В (CV-B1 до CV-B6), Еховирус (Е-1 до Е-33), Еховирус А (EV-A71, EV-A76, EV-A89 до EV-A92, EV-A119, EV-A120), Ентеровирус В (EV-B69, EV-B73 до EV-B75, EV-B79, EV-B80 до EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Ентеровирус С (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 до EV-C118), Ентеровирус D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Полиовирус (PV-1 до PV-3)

Таблица 8. Резултати от компютърен тест за инклузивност (продължение)

Патоген	Открити клинично значими щамове/подтипове
<i>S. pyogenes</i>	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни
<i>E. coli</i> K1	Щамове K1
VZV	Няма биологична подкласификация – открити са всички геномни последователности, налични в базите данни

Ексклузивност (аналитична специфичност)

Изследването на аналитичната специфичност е извършено чрез *инвитро* тестване и *компютърен* анализ, за да се оцени потенциалната кръстосана реактивност и ексклузивност на QIAstat-Dx ME Panel. Тествани са организми в рамките на панела, за да се оцени потенциала за кръстосана реактивност в панела, а организми извън панела са тествани, за да се оцени кръстосаната реактивност с организми, които не са обхванати от съдържанието на панела (ексклузивност на панела). Организмите извън панела са избрани, тъй като са клинично значими (колонизират централната нервна система или причиняват симптоми на менингит и/или енцефалит), наподобяват генетично анализите в панела или са микроорганизми, с които може да е заразена голяма част от популацията.

Резултати от *компютърния* анализ

Резултатът от *компютърния* анализ, извършен за всички дизайни на праймери/сонди, включени в QIAstat-Dx ME Panel, посочва 6 потенциални кръстосани реакции с целеви организми извън панела (изброени са в Таблица 9)

Таблица 9. Потенциални кръстосани реакции от компютърния анализ

Организъм извън панела	Сигнал в панела
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amylolentus</i>	
<i>Cryptococcus deapauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

* Рискът от кръстосана реактивност в компютърния анализ не е потвърден от *инвитро* тестване.

Резултати от *инвитро* тестването

За да се демонстрират характеристиките на аналитичната специфичност на QIAstat-Dx ME Panel за патогени, които могат да присъстват в клиничната алиquotна част, но не са обхванати от съдържанието на панела, е тестван набор от потенциални кръстосано реактивни патогени (тестване извън панела). В допълнение, специфичността и липсата на кръстосана реактивност с патогени, които са част от QIAstat-Dx ME Panel, са оценени при високи титри (тестване в панела).

Алиquotните части (20 щамове в панела и 109 – извън панела) са приготвени чрез добавяне на потенциални кръстосано реактивни организми в изкуствена ГМТ матрица при 10^5 TCID₅₀/ml за целеви вирусни организми, 10^5 CFU/ml за гъбични организми и 10^6 CFU/ml за целеви бактериални организми, или най-високата възможна концентрация за съответния организъм.

Всички щамове, тествани за ексклузивност, са описани подробно в Таблица 10a и Таблица 10b.

Таблица 10а. Списък на патогените в панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност)

Тип	Патоген	Щам	Източник
Бактерии	<i>Escherichia coli</i> K1	Щам C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Тип е [щам AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Тип 4b. Щам Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Серотип Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Серотип M1	Zeptomatrix 0804351
Вирус	Цитомегаловирус	Davis	ATCC VR-807
	Ентеровирус А	А6, вид А. Щам Gdula	ATCC VR-1801
	Ентеровирус В	Коксаки вирус В5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Ентеровирус С	Коксаки вирус А17, вид С. Щам G-12	ATCC VR-1023
	Ентеровирус D	Ентеровирус D68. Щам US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Херпес симплекс вирус 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Херпес симплекс вирус 2	HSV-2. (Щам: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Човешки вирус на херпес 6	HHV-6B. (Щам: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Човешки пареховирус	Серотип 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Вирус варицела-зостер	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF

Таблица 10а. Списък на патогените в панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
Гъбички (дрожди)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Серотип В щам R272, тип VGIIb	ATCC MYA-4094

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност)

Тип	Патоген	Щам	Източник
Бактерии	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [щам Garcia]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (не-K1)	2003 – 3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Sweden 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA щам PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Групиращ щам C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigrinus)</i>	Клиничен изолат	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
Вирус	Аденовирус A12	Hu1e	ATCC VR-863
	Аденовирус C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Аденовирус D20	A.A	ATCC VR-1090
	Аденовирус E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Аденовирус F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	ВК полиомен вирус	N/A (He е приложимо)	ATCC VR-837
	Коронавирус 229E	229E	ATCC VR-740
	Коронавирус NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470
	Коронавирус OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Денга вирус (Тип 2)*	New Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Вирус на Епщайн-Бар	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Вирус на хепатит В (HBV)*	N/A (He е приложимо)	ZeptoMetrix 0810031C
	Вирус на хепатит С (HCV)*	N/A (He е приложимо)	ZeptoMetrix 0810032C
	Човешки вирус на херпес 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Човешки вирус на херпес 8	N/A (He е приложимо)	ZeptoMetrix 0810104CF
	Човешки имунодефицитен вирус*	Количествен синтетичен човешки имунодефицитен РНК вирус 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
	Човешки риновирус A1b	2060	ATCC VR-1559
	Човешки риновирус A16	11757	ATCC VR-283
	Човешки риновирус B3	FEB	ATCC VR-483
	Човешки риновирус B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Грип А H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Грип А H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Грип А H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Грип В	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC полиомен вирус	MAD-4	ATCC VR-1583
	Вирус на морбили	Edmonston	ATCC VR-24
	Вирус на заушка	Jones	ATCC VR-1438
	Западнонилски вирус*	1986	ATCC VR-3274SD
	Парагрипен вирус 2	Greer	ATCC VR-92
	Парагрипен вирус 4	N/A (Не е приложимо)	ZeptoMetrix 0810060CF
	Парвовирус В19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Респираторен синцитиален вирус	A2	ATCC VR-1540
	Ротавирус	RRV (Резус ротавирус)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Вирус на рубеола	N/A (Не е приложимо)	ZeptoMetrix 0810048CF
	Вирус на енцефалит Сейнт Луис	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
Гъбички (дрожди)	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N/A (Не е приложимо)	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763	

Таблица 10b. Списък на патогените извън панела, тествани за аналитична специфичност (ексклузивност) (продължение)

Тип	Патоген	Щам	Източник
Гъбички	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
	<i>Naegleria fowleri</i> *	Геномна ДНК от <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
Паразити	<i>Toxoplasma gondii</i>	Хаплогрупа 2	ATCC 50611

* Количествена синтетична ДНК или инактивиран материал, използвани поради класификация на патогена в група на опасност III.

** Най-висока възможна концентрация поради ограничения на наличността.

Всички тествани патогени в панела дават специфично откриване, а тестваните патогени извън панела показват отрицателен резултат и не се наблюдава кръстосана реактивност в QIAstat-Dx ME Panel, освен за патогените, показани по-долу (Таблица 11). Патогените, показващи кръстосана реактивност с панела, и най- ниската концентрация, при която е открита кръстосана реактивност, са изброени в Таблица 11.

Таблица 11. Аликвотни части, показващи кръстосана реактивност с QIAstat-Dx ME Panel

Целеви организъм на QIAstat-Dx ME Panel	Потенциален кръстосано реактивен организъм	Заявена кръстосано реактивна концентрация в инструкциите за употреба
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	$\geq 1,00E+04$ CFU/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	$\geq 1,00E+06$ CCU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	$\geq 1,00E+03$ CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	$\geq 1,00E+01$ CFU/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papilliotrema flavescens</i>	$\geq 4,00E+03$ CFU/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	$\geq 1,00E+01$ CFU/ml

Коинфекции

Тествани са комбинирани аликвотни части, съдържащи смес от два различни целеви организма, внесени в ниски и високи концентрации в изкуствена GMT. Изборът на патогени от бактерии, вируси и дрожди, както и комбинации от тествани целеви организми, се базира на клиничната значимост. За всяка проба са тествани три репликата.

Тестването за коинфекции показва, че когато най-малко два патогена от QIAstat-Dx ME Panel с различни концентрации присъстват едновременно в една аликвотна част, всички целеви организми могат да бъдат открити чрез анализа. Обобщение на крайните смесени коинфекции, при които силно положителният анализ не инхибира слабоположителния анализ, е показано в Таблица 12.

Таблица 12. Смесени коинфекции, тествани при условия, при които концентрацията на силно положителния анализ не инхибира слабо положителния анализ

Слабо положителен анализ		Силно положителен анализ	
Патоген	Концентрация	Патоген	Концентрация
<i>Escherichia coli</i> K1	3,30E+02 CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	<i>Escherichia coli</i> K1	1,00E+06 cfu/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,84E+02 CFU/ml	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 CFU/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 CFU/ml

Таблица 12. Смесени коинфекции, тествани при условия, при които концентрацията на силно положителния анализ не инхибира слабо положителния анализ (продължение)

Слабо положителен анализ		Силно положителен анализ	
Патоген	Концентрация	Патоген	Концентрация
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	Цитомегаловирус	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Цитомегаловирус	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 CFU/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 CFU/ml	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 CFU/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 CFU/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Ентеровирус	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 CFU/ml	Ентеровирус	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Цитомегаловирус	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
Цитомегаловирус	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Ентеровирус	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Ентеровирус	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml

Таблица 12. Смесени коинфекции, тествани при условия, при които концентрацията на силно положителния анализ не инхибира слабо положителния анализ (продължение)

Слабо положителен анализ		Силно положителен анализ	
Патоген	Концентрация	Патоген	Концентрация
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 CFU/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Възпроизводимост

За оценката на възпроизводимостта е следвана схема с няколко центъра, като са тествани както отрицателни, така и положителни аликвотни части в три различни центъра по проучването с различни променливи на работната процедура – място, ден, апарати, оператори и партиди на касети, които биха могли да окажат влияние върху прецизността на системата. Отрицателните проби са съставени от изкуствена ГМТ. Положителните комбинирани аликвотни части са съставени от изкуствена ГМТ, примесена с представителен панел от патогени, обхващащ всички видове организми, към които е насочен QIAstat-Dx ME Panel (т.е. РНК вирус, ДНК вирус, грам (+) бактерии, грам (-) бактерии и дрожди) при границата на откриване (1x LoD) и при 3x LoD. Тестването при всеки център е извършено в продължение на 5 непоследователни дни за смес с 6 репликата дневно за смес (водещо до общо 90 репликата на целеви организъм, концентрация и център), минимум 9 различни анализатора QIAstat-Dx Analyzer на център, и поне 3 оператора във всеки ден на тестване.

Изследването на възпроизводимостта е предназначено да оцени променливите с критична роля, които могат да повлияят върху ефективността на QIAstat-Dx ME Panel в контекста на неговата рутинна употреба и предназначение.

Таблица 13 обобщава резултатите за концентрации 3x LoD и 1x LoD, където се наблюдава, че процентът на откриване за всички целеви организми е съответно 100% и ≥98%. Всички отрицателни проби дават отрицателен резултат в 100% от случаите.

Таблица 13. Дял на действително положителните резултати за възпроизводимост при 1x LoD и 3x LoD

Групови променливи		Дял			Двустранна 95% доверителна граница		
Целеви организъм	Концентрация	Обект	Фракция	Процент	Долна	Горна	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	3 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	Ентеровирус	1 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
			2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
			3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
			Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
3 x LoD		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	

Таблица 13. Дял на действително положителните резултати за възпроизводимост при 1x LoD и 3x LoD (продължение)

Групови променливи		Дял			Двустранна 95% доверителна граница		
Целеви организъм	Концентрация	Обект	Фракция	Процент	Долна	Горна	
<i>Escherichia coli</i> K1	1 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	3 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	Херпес симплекс вирус 2	1 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
			2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
			3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
			Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
3 x LoD		1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%	
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	

Таблица 13. Дял на действително положителните резултати за възпроизводимост при 1x LoD и 3x LoD (продължение)

Групови променливи		Дял			Двустранна 95% доверителна граница	
Целеви организъм	Концентрация	Обект	Фракция	Процент	Долна	Горна
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Всички	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Всички	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Таблица 13. Дял на действително положителните резултати за възпроизводимост при 1x LoD и 3x LoD (продължение)

Групови променливи		Дял			Двустранна 95% доверителна граница	
Целеви организъм	Концентрация	Обект	Фракция	Процент	Долна	Горна
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3 x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Всички	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Повторяемост

За проучването на повторяемостта е тестван същият панел от алиquotни части по схема в един център. Тестването на повторяемостта има за цел да оцени прецизността на QIAstat-Dx ME Panel Cartridge при сходни условия (в лаборатория). Проучването на повторяемостта е оценено със същите алиquotни части, използвани за тестването на възпроизводимостта, с помощта на център 1.

Таблица 14 обобщава резултатите за концентрации 3x LoD и 1x LoD, където се наблюдава, че процентът на откриване за всички цели е съответно >98% и ≥93%. Всички отрицателни проби дават отрицателен резултат в 100% от случаите.

Таблица 14. Дял на действително положителните резултати за повторяемост при 1x LoD и 3x LoD

Групови променливи	Дял	Двустранна 95% доверителна граница			
		Целеви организъм	Концентрация	Фракция	Процент
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Ентеровирус	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Escherichia coli</i> K1	1 x LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Херпес симплекс вирус 2	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3 x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Пренасяне

Проведено е проучване за пренасяне с цел оценяване на потенциалното възникване на кръстосано замърсяване между последователни изпълнения при използване на QIAstat-Dx ME Panel на QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Изследването на патогенните аликвотни части от GMT с редуващи се високоположителни (10^4 – 10^6 организми/ml) и отрицателни аликвотни части е проведено на два аппарата QIAstat-Dx Analyzer 1.0. В QIAstat-Dx ME Panel не е наблюдавано пренасяне между аликвотните части, което

показва, че дизайнът на системата и препоръчителните практики за боравене с аликвотни части и тестване са ефективни за предотвратяване на неочаквани резултати поради замърсяване чрез пренасяне или кръстосано замърсяване между аликвотните части.

Интерфериращи вещества (аналитична специфичност)

Оценен е ефектът на потенциално интерфериращи вещества върху откриваемостта на организмите от QIAstat-Dx ME Panel. Веществата, тествани в проучването, включват както ендогенни, така и екзогенни вещества, които често се срещат и/или въвеждат в проби от ГМТ по време на вземането на аликвотни части.

Всички целеви организми на QIAstat-Dx ME Panel са тествани при 3x LoD в изкуствена матрица на ГМТ, а тестването е извършено в три екземпляра. Потенциално интерфериращите вещества се внасят в избраните аликвотни части при ниво, прогнозирано да бъде над концентрацията на веществото, което е вероятно да бъде открито в аликвотната част от ГМТ.

Всички потенциално интерфериращи ендогенни и екзогенни вещества са оценени и е потвърдено, че не смущават нито един от целевите анализи на панела при потенциалните концентрации в клиничните проби. Това се отнася за всички интерференти освен за белина и геномна ДНК, при които е наблюдавана интерференция и при това е определена най-ниската концентрация на веществото, причиняващо интерференция.

Резултатите от тестването на интерфериращи вещества са дадени в Таблица 15.

Таблица 15. Обобщение на резултатите от тестовете за интерфериращи вещества

Тествано вещество	Тествана концентрация		Резултат
Ендогенни вещества			
Човешка кръв	10	% (v/v)	Няма интерференция
геномна ДНК	20	µg/ml	Интерференция
	2,0	µg/ml	Няма интерференция
D(+)-глюкоза	10	mg/ml	Няма интерференция
L-лактат (Na)	2,2	mg/ml	Няма интерференция
Имуноглобулин G (човешки)	20	mg/ml	Няма интерференция
Албумин (човешки)	30	mg/ml	Няма интерференция
Мононуклеарни клетки от периферна кръв	10.000	клетки/µl	Няма интерференция
Екзогенни вещества			
Хлорхексидин	0,4	% (w/v)	Няма интерференция
Етанол	7	% (v/v)	Няма интерференция
Белина	1	% (v/v)	Интерференция
	0,1	% (v/v)	Интерференция
	0,01	% (v/v)	Няма интерференция
Ацикловир	69	µg/ml	Няма интерференция
Амфотерицин В	5,1	µg/ml	Няма интерференция
Ампицилин	210	µg/ml	Няма интерференция
Цефтриаксон	840	µg/ml	Няма интерференция
Цефотаксим	645	µg/ml	Няма интерференция
Ганцикловир	25	µg/ml	Няма интерференция
Гентамицин	30	µg/ml	Няма интерференция

Таблица 15. Обобщение на резултатите от тестовете за интерфериращи вещества (продължение)

Тествано вещество	Тествана концентрация		Резултат
Ендогенни вещества			
Меропенем	339	µg/ml	Няма интерференция
Ванкомицин	180	µg/ml	Няма интерференция
Вориконазол	11	µg/ml	Няма интерференция
Озелтамивир	0,399	µg/ml	Няма интерференция
Нецелени микроорганизми			
Вирус на Епщайн-Бар	1,00E+05	cp/ml	Няма интерференция
Грип А H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Няма интерференция
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	CFU/ml	Няма интерференция
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	CFU/ml	Няма интерференция
<i>Escherichia coli</i> (не-K1)	1,00E+06	CFU/ml	Няма интерференция
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	CFU/ml	Няма интерференция
Вирус на морбили	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Няма интерференция

Забележка: Всички разтворители или буфери, използвани при приготвянето на интерфериращи вещества, също са тествани за възможна интерференция, не е открита нито една.

Клинични работни характеристики

Клиничните работни характеристики, показани по-долу, са демонстрирани с помощта на QIAstat-Dx Analyzer 1.0. QIAstat-Dx Analyzer 2.0 използва същите аналитични модули като QIAstat-Dx Analyzer 1.0, поради което работните характеристики не се влияят от QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Работните характеристики на QIAstat-Dx ME Panel са оценени чрез многоцентрово, обсервационно, проспективно и ретроспективно проучване на клиничните работни характеристики, тествачо пресни и замразени остатъчни аликвотни части от гръбначно-мозъчна течност (ГМТ), получени чрез лумбална пункция от пациенти с признаци и симптоми на менингит и/или енцефалит. Проучването е проведено в 13 центъра по проучването с разнообразно географско местоположение: десет (10) центъра в САЩ и три (3) центъра в Европа.

Между март 2022 г. и март 2023 г. общо 1737 проспективни остатъчни аликвотни части от ГМТ са включени в клиничното проучване. От тях 205 са оттеглени. Най-честата причина за изтегляне на аликвотни части е непригодността. В допълнение, някои проспективни аликвотни части не са могли да бъдат включени в анализа на съвпадението поради липсващи данни. Крайният набор от данни се състои от 1526 проспективни аликвотни части, като 553 (36,2%) от тях са замразени преди тестването, а 973 (63,8%) са тествани пресни (Таблица 16).

Таблица 16. Демографско обобщение за проспективни аликвотни части за клинична оценка на QIAstat-Dx ME Panel

			N	%
Тествана група	Променлива	Подгрупа		
Проспективни пресни	Възрастова група	<1 година	136	14,0
		1 – 17 години	87	8,9
		18 – 44 години	284	29,2
		45 – 64 години	267	27,4
		65 – 84 години	187	19,2
		≥85 години	11	1,1
		Неизвестна	1	0,1
	Пол	Жена	498	51,2

Таблица 16. Демографско обобщение за проспективни аликвотни части за клинична оценка на QIAstat-Dx ME Panel (продължение)

			N	%	
Проспективни замразени	Възрастова група	Мъж	475	48,8	
		<1 година	27	4,9	
			1 – 17 години	41	7,4
			18 – 44 години	133	24,1
			45 – 64 години	175	31,6
			65 – 84 години	156	28,2
			≥85 години	20	3,6
			Неизвестна	1	0,2
	Пол		Жена	271	49,0
			Мъж	281	50,8
			Няма	1	0,2

Остатъчните аликвотни части от GMT са тествани с QIAstat-Dx ME Panel и два вида сравнителни методи (одобрен от FDA/маркиран със CE молекулярен сравнителен метод и два валидирани PCR в крайна точка, последвани от двупосочно секвениране (BDS) за избрани целеви организми). Всички целеви организми са сравнени с одобрения от FDA/маркиран със CE молекулярен метод, с изключение на *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Mycoplasma pneumoniae*, които са сравнени с два валидирани PCR в крайна точка, последвани от двупосочно секвениране за избрани целеви организми (Таблица 17). Тестването, използвано в стандартните грижи, варира във всички центрове, но включва бактериална култура, PCR, одобрени от FDA/маркирани с CE молекулярни методи и скрининг и култивиране на антиген *Cryptococcus*. Резултатите от културите при стандартни грижи са събрани, за да се позволи оценка на клиничната чувствителност и специфичност, и са изследвани в случаи на несъответстващи резултати. Тестването за несъответствие

също е проведено с помощта на лабораторно разработени единични PCR анализи, последвани от двупосочно секвениране за избрани целеви организми.

Всички проби са тествани спрямо одобрен от FDA/маркиран с CE молекулярен сравнителен продукт, но броят на пробите, тествани спрямо всеки набор от два валидирани PCR в крайна точка, последвани от двупосочно секвениране за избрани целеви организми, е по-малък поради ограниченията в обема на GMT. Общо 1524 проспективно събрани аликвотни части са оценени спрямо одобрен от FDA молекулярен сравнителен продукт. Общо 1372 проспективно събрани аликвотни части са оценени спрямо валидирана крайна точка x 2 PCR за *Mycoplasma pneumoniae*, последвани от BDS. Общо 1373 проспективно събрани аликвотни части са оценени спрямо валидирана крайна точка x 2 PCR за *Streptococcus pneumoniae*, последвани от BDS. Общо 1291 проспективно събрани аликвотни части са оценени спрямо валидирана крайна точка x 2 PCR за *Streptococcus pyogenes*, последвани от BDS.

Таблица 17. Сравнителни методи за клинична оценка на QIAstat-Dx ME Panel

Целеви организми	Сравнителен метод
<i>Escherichia coli</i> K1	Одобрен от FDA/маркиран със CE молекулярен тест
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Валидирани в крайна точка x2 PCR, последвани от BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

Таблица 17. Сравнителни методи за клинична оценка на QIAstat-Dx ME Panel (продължение)

Целеви организми	Сравнителен метод
Човешки вирус на херпес 6	Одобрен от FDA/маркиран със CE молекулярен тест
Ентеровирус	
Човешки пареховирус	
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират)	
Цитомегаловирус	
Херпес симплекс вирус 1	
Херпес симплекс вирус 2	
Вирус варицела-зостер	

Няколко анализа в QIAstat-Dx ME Panel са с нисък преваленс и не са открити в достатъчно голям брой по време на проспективното проучване, за да се демонстрират адекватно клиничните работни характеристики. За допълване на резултатите от проспективното клинично проучване е извършена оценка на замразени архивирани положителни ретроспективни аликвотни части. Аликвотните части, избрани за тестване, преди това са дали положителен резултат за един от целевите организми на QIAstat-Dx ME Panel при използване на метода на клинично-лабораторния стандарт за грижа. Тестването на архивирани аликвотни части е смесено с проспективното тестване на аликвотни части в клиничните центрове, за да се гарантира заслепяване. В проучването са включени общо 195 ретроспективни архивирани аликвотни части. Петдесет и пет (55) архивирани аликвотни части са изключени от анализа. Общо 140 оценени архивирани аликвотни части са използвани в анализа за подпомагане на оценката на работните характеристики на QIAstat-Dx ME Panel, а в Таблица 18 е дадено обобщение на демографската информация за архивираните аликвотни части.

Таблица 18. Демографско обобщение за оценени архивирани алиquotни части за клинична оценка на QIAstat-Dx ME Panel

Тествана група	Променлива	Подгрупа	N	%
Архивирани	Възрастова група	<1 година	13	9,3
		1 – 17 години	14	10,0
		18 – 44 години	34	24,3
		45 – 64 години	32	22,9
		65 – 84 години	39	27,9
		≥85 години	8	5,7
	Пол	Жена	78	55,7
		Мъж	62	44,3

В клиничното проучване са оценени общо 1666 проби (1526 проспективно събрани и 140 предварително избрани архивирани проби).

Чувствителността или процентното съвпадение на положителните резултати (PPA) и специфичността или процентното съвпадение на отрицателните резултати (NPA) са изчислени комбинирано за проспективните и ретроспективните клинични проучвания.

Клиничната чувствителност или процентът на съвпадение на положителните резултати (Positive Percent Agreement, PPA) е изчислен като $100\% \times (TP / (TP + FN))$. Действително положителен (TP) резултат показва, че както QIAstat-Dx ME Panel, така и сравнителният метод, дават положителен резултат за специфичния патоген. Фалшиво отрицателен (FN) резултат показва, че резултатът от QIAstat-Dx е отрицателен, докато резултатът от сравнителния продукт е положителен за специфичния патоген. Специфичността или процентното съвпадение на отрицателните резултати (NPA) са изчислени като $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Действително отрицателен (TN) резултат показва, че както QIAstat-Dx Panel, така и сравнителният метод, имат отрицателни резултати за специфичния патоген. Фалшиво

положителен (FP) резултат показва, че резултатът от QIAstat-Dx е положителен за специфичния патоген, но резултатът от сравнителния продукт е отрицателен. Изчислени са двустранните 95% доверителни интервали.

Съвпадението на положителните резултати и съвпадението на отрицателните резултати с QIAstat-Dx ME Panel спрямо сравнителните методи за клинични аликвотни части (проспективни и архивирани) са представени по анализ в Таблица 19.

Таблица 19. Характеристики с клинични проби с QIAstat-Dx ME Panel

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Общо						
Общо	222/260	85,4%	80,6% – 89,2%	25712/25736	99,9%	99,9% – 99,9%
Бактерии						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0% – 90,3%	1658/1658	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3% – 98,4%	1650/1653	99,8%	99,5% – 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6% – 96,4%	1659/1659	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A (Не е приложимо)	N/A (Не е приложимо)	1482/1482	100,0%	99,7% – 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	4/4	100,0%	51,0% – 100,0%	1659/1660	99,9%	99,7% – 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8% – 100,0%	1652/1652	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8% – 100,0%	1463/1469	99,6%	99,1% – 99,8%

Таблица 19. Характеристики с клинични проби с QIAstat-Dx ME Panel (продължение)

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/A (Не е приложимо)	N/A (Не е приложимо)	1401/1401	100,0%	99,7% – 100,0%
Бактерии, общо	46/50	92,0%	81,2% – 96,8%	12624/12634	99,9%	99,9% – 100,0%
Вирус						
Цитомегаловирус (CMV)	3/5	60,0%	23,1% – 88,2%	1656/1659	99,8%	99,5% – 99,9%
Ентеровирус (EV)	31/33	93,9%	80,4% – 98,3%	1630/1631	99,9%	99,7% – 100,0%
Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2% – 95,3%	1652/1652	100,0%	99,8% – 100,0%
Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0% – 90,2%	1627/1628	99,9%	99,7% – 100,0%
Човешки пареховирус (HPeV)	4/8	50,0%	21,5% – 78,5%	1655/1656	99,9%	99,7% – 100,0%
Човешки вирус на херпес 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4% – 92,7%	1628/1634	99,6%	99,2% – 99,8%
Вирус варицела-зостер (VZV)	62/71	87,3%	77,6% – 93,2%	1593/1593	100,0%	99,8% – 100,0%
Вирус, общо	164/195	84,1%	78,3% – 88,6%	11441/11453	99,9%	99,8% – 99,9%
Гъбички и дрожди						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират)	12/15	80,0%	54,8% – 93,0%	1647/1649	99,9%	99,6% – 100,0%

Таблица 19. Характеристики с клинични проби с QIAstat-Dx ME Panel (продължение)

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Гъбички и дрожди, общо	12/15	80,0%	54,8% – 93,0%	1647/1649	99,9%	99,6% – 100,0%

Тестване на разрешаването е извършено върху аликвотни части, при които е имало несъответствие между резултатите с QIAstat-Dx ME Panel и сравнителния метод, ако е останал достатъчен обем за аликвотните части. Методът на разрешаване е сравняване с резултатите от тестове, използвани в стандартните грижи, или използване на лабораторно разработени единични PCR анализи, последвани от двупосочно секвениране за избрани целеви организми.

Съвпадението на положителните резултати и съпадението на отрицателните резултати с QIAstat-Dx ME Panel спрямо сравнителните методи след разрешаване на несъответствията са представени по анализ в Таблица 20.

Таблица 20. Характеристики с клинични проби с QIAstat-Dx ME Panel след разрешаване на несъответствията

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Бактерии						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0% – 100,0%	1660/1660	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2% – 100,0%	1651/1654	99,8%	99,5% – 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6% – 96,4%	1659/1659	100,0%	99,8% – 100,0%

Таблица 20. Характеристики с клинични проби с QIAstat-Dx ME Panel след разрешаване на несъответствията (продължение)

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A (Не е приложимо)	N/A (Не е приложимо)	1482/1482	100,0%	99,7% – 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	4/4	100,0%	51,0% – 100,0%	1659/1660	99,9%	99,7% – 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8% – 100,0%	1652/1652	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8% – 100,0%	1463/1469	99,6%	99,1% – 99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N/A (Не е приложимо)	N/A (Не е приложимо)	1401/1401	100,0%	99,7% – 100,0%
Вирус						
Цитомегаловирус (CMV)	3/3	100,0%	43,9% – 100,0%	1658/1661	99,8%	99,5% – 99,9%
Ентеровирус (EV)	31/31	100,0%	89,0% – 100,0%	1632/1633	99,9%	99,7% – 100,0%
Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	10/10	100,0%	72,2% – 100,0%	1654/1654	100,0%	99,8% – 100,0%
Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3% – 98,2%	1632/1633	99,9%	99,7% – 100,0%
Човешки пареховирус (HPeV)	4/6	66,7%	30,0% – 90,3%	1657/1658	99,9%	99,7% – 100,0%
Човешки вирус на херпес 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4% – 98,0%	1631/1636	99,7%	99,3% – 99,9%

Таблица 20. Характеристики с клинични проби с QIAstat-Dx ME Panel след разрешаване на несъответствията (продължение)

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Вирус варицела-зостер	62/66	93,9%	85,4% – 97,6%	1598/1598	100,0%	99,8% – 100,0%
Гъбички и дрожди						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират)	12/12	100,0%	75,8% – 100,0%	1650/1652	99,9%	99,6% – 100,0%
Общо	223/234	95,3%	91,8% – 97,4%	25739/25762	99,9%	99,9% – 99,9%

Клинична чувствителност и специфичност, определени спрямо култура

Ефективната мярка за чувствителност и специфичност е изчислена само за бактериални и гъбични анализи, за които резултатите от култивиране на ГМТ по златен стандарт са налични в стандартните грижи за клинични проспективни и архивирани аликвотни части. Тези данни са използвани в допълнителни изчисления на ефективността, описани в Таблица 21.

Таблица 21. Сравнение на бактериални или гъбични култури за диагностична чувствителност и специфичност за всички клинични аликвотни части.

Патоген	Чувствителност (в сравнение с културата)			Специфичност (в сравнение с културата)		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Бактерии						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7%	20,8% – 93,9%	1125/1126	99,9%	99,5% – 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0%	51,0% – 100,0%	1122/1125	99,7%	99,2% – 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0%	30,1% – 95,4%	1125/1125	100,0%	99,7% – 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^e	0/0	N/A (Не е приложимо)	N/A (Не е приложимо)	1129/1129	100,0%	99,7% – 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани) ^d	2/2	100,0%	34,2% – 100,0%	1124/1127	99,7%	99,2% – 99,9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0%	34,2% – 100,0%	1126/1127	99,9%	99,5% – 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0%	43,9% – 100,0%	1118/1126	99,3%	98,6% – 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	N/A (Не е приложимо)	N/A (Не е приложимо)	1128/1129	99,9%	99,5% – 100,0%
Гъбички и дрожди						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират) ^h	3/3	100,0%	43,9% – 100,0%	155/157	98,7%	95,5% – 99,6%

Таблица 21. Сравнение на бактериални или гъбични култури за диагностична чувствителност и специфичност за всички клинични аликвотни части. (продължение)

^a Една фалшиво отрицателна аликвотна част *Escherichia coli* K1 е тествана и с молекулярен анализ, одобрен от FDA/маркиран с CE, и също даде отрицателен резултат. Няма останал обем за допълнително тестване на аликвотната част с валидирания PCR/BDS. Докладвана е една фалшиво положителна аликвотна част *Escherichia coli* K1 като положителна с молекулярен анализ, одобрен от FDA/маркиран с CE.

^b Има три фалшиво положителни резултата *Haemophilus influenzae*, две аликвотни части са дали отрицателни резултати с молекулярен анализ, одобрен от FDA/маркиран с CE, и PCR/BDS. Една аликвотна част е дала положителен резултат с молекулярния анализ, одобрен от FDA/маркиран с CE.

^c Единственият фалшиво отрицателен резултат *Listeria monocytogenes* е върнала положителен резултат при тестване със SoC LDT анализ, но е върнала отрицателен резултат с валидирания PCR/BDS анализ.

^d Има 3 фалшиво положителни аликвотни части *Neisseria meningitidis* [капсулирани] при сравнение с култура, едната е дала отрицателен резултат с SoC LDT, молекулярен метод, одобрен от FDA/маркиран с CE, и валидиран PCR/BDS анализ. Единият е дал положителен резултат с молекулярен метод, одобрен от FDA/маркиран с CE, и SoC LDT, но не е останал обем за завършване на валидирания PCR/BDS анализ. Останалата аликвотна част е дала положителен резултат при бактериална култура, но е идентифицирана само като грам-отрицателни диплококи; молекулярен метод, одобрен от FDA/маркиран с CE, е показал положителен резултат за този патоген, но не е останал обем за завършване на валидирания PCR/BDS анализ.

^e Има една фалшиво положителна аликвотна част при сравнение с бактериална култура, тя е дала положителен резултат с молекулярен метод, одобрен от FDA/маркиран от CE, поради което не е извършено PCR/BDS тестване.

^f Има осем фалшиво положителни резултата при сравнение с бактериална култура. За две аликвотни части няма наличен сравнителен PCR/BDS резултат. Тестването на пет аликвотни части с използване на валидирания PCR/BDS сравнителен метод, е дало отрицателни резултати, а една аликвотна част е положителна при използване на валидирания PCR/BDS сравнителен метод.

^g Има един фалшиво положителен резултат при сравнение с бактериална култура, аликвотната част е тествана с валидиран PCR/BDS сравнителен анализ, но резултатът е неубедителен.

^h Има две фалшиво положителни аликвотни части, като едната аликвотна част, отрицателна за гъбична култура, е тествана и с молекулярен анализ, одобрен от FDA/маркиран с CE, и е дала положителен резултат. Тестване за криптококов антиген не е проведено за тази аликвотна част към момента на вземането ѝ. Втората фалшиво положителна аликвотна част е дала отрицателен резултат при тестване с молекулярен анализ, одобрен от FDA/маркиран с CE, и е отрицателна и с теста SoC Cryptococcal Antigen.

Обобщение на коинфекциите

От 1667-те неизтеглени аликвотни части с валиден резултат от QIAstat-Dx, 245 аликвотни части (14,7%) дадоха положителни резултати за поне един анализ, докато останалите 1422 (85,3%) бяха отрицателни. Общо 6 положителни аликвотни части показаха откриване на множество. Всяко откриване на множество съдържаше два организма, като те са обобщени в Таблица 22.

Таблица 22. Комбинации от коинфекции, открити с QIAstat-Dx ME Panel

Резултат от QIAstat-Dx ME	Бр. аликвотни части
Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2) + човешки вирус на херпес 6 (HHV-6)	2
Човешки вирус на херпес 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + човешки вирус на херпес 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + човешки вирус на херпес 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + вирус варицела зостер	1

Процент на успеваемост на тестове с QIAstat-Dx ME Panel

Общо 26 от 977 (2,7%) проспективно пресни аликвотни части, 7 от 555 (1,3%) проспективно замразени аликвотни части и 3 от 176 (1,7%) архивирани аликвотни части не преминаха първоначалните тестове. Всички аликвотни части с изключение на 5 (3 проспективно пресни и 2 проспективно замразени) бяха тествани повторно и преминаха повторните тестове, което доведе до краен процент на успеваемост от 99,7% за проспективно пресни, 99,6% за проспективно замразени и 100,0% за архивирани аликвотни части.

Тестване на изкуствени проби

За всички целеви организми в панела е било необходимо тестване на изкуствени проби, тъй като не е имало достатъчно положителни проби, получени от събиране както на проспективни, така и на архивирани аликвотни части. Изкуствени проби са приготвени чрез добавяне на пет различни количествено определени щама, представителни за генетичното разнообразие на всеки патоген. За всеки патоген, концентрацията LoD е произведена в 2x (най-малко 50%) и 5x LoD, добавена в проверени индивидуални уникални аликвотни части от отрицателна ГМТ. Изкуствени проби са тествани заслепено заедно с отрицателни проби. Резултатите са обобщени в Таблица 23.

Таблица 23. Обобщение на ефективността с изкуствени аликвотни части, тествани с QIAstat-Dx ME Panel

Патоген	Ниво на концентрация	Честота на положителните резултати	Дял (%) на положителните резултати	Долна 95% доверителна граница:	Горна 95% доверителна граница:
<i>Escherichia coli</i> K1	2 x LoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5 x LoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Общо	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 x LoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5 x LoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Общо	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5 x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Общо	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 x LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5 x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Общо	85/86	98,8%	93,7%	99,8%

Таблица 23. Обобщение на ефективността с изкуствени аликвотни части, тествани с QIAstat-Dx ME Panel (продължение)

Патоген	Ниво на концентрация	Честота на положителните резултати	Дял (%) на положителните резултати	Долна 95% доверителна граница:	Горна 95% доверителна граница:
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	2 x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5 x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Общо	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 x LoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5 x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Общо	88/88	100,0%	95,8%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 x LoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5 x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Общо	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5 x LoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Общо	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Цитомегаловирус (CMV)	2 x LoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5 x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Общо	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Ентеровирус (EV)	2 x LoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5 x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Общо	87/88	98,9%	93,8%	99,8%

Таблица 23. Обобщение на ефективността с изкуствени аликвотни части, тествани с QIAstat-Dx ME Panel (продължение)

Патоген	Ниво на концентрация	Честота на положителните резултати	Дял (%) на положителните резултати	Долна 95% доверителна граница:	Горна 95% доверителна граница:
Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	2 x LoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5 x LoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Общо	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Човешки пареховирус (HPeV)	2 x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5 x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Общо	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират)	2 x LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5 x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Общо	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

Делът на положителните резултати е $\geq 95\%$ за всички приготвени изкуствени проби 2x LoD и 5x LoD във всички тествани анализи.

Ефективност на QIAstat-DxME Panel във всички видове аликвотни части

Резултатите за всички целеви патогени, получени по време на тестване на клинични аликвотни части в проспективните и ретроспективните проучвания след комбинирано разрешаване на несъответствия и тестване на изкуствени проби, са обобщени в Таблица 24.

Таблица 24. Ефективност на QIAstat-Dx ME Panel за анализ във всички видове аликвотни части

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Общо за панела	1356/1388	97,7%	96,8% – 98,4%	42947/42997	99,9%	99,8% – 99,9%
Бактерии						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9% – 100,0%	2720/2724	99,9%	99,6% – 99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4% – 100,0%	2703/2710	99,7%	99,5% – 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8% – 98,9%	2722/2722	100,0%	99,9% – 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7% – 99,8%	2545/2545	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (капсулирани)	89/92	96,7%	90,8% – 98,9%	2720/2721	100,0%	99,8% – 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3% – 100,0%	2710/2714	99,9%	99,6% – 99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5% – 99,5%	2516/2522	99,8%	99,5% – 99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2% – 99,4%	2461/2461	100,0%	99,8% – 100,0%
Бактерии, общо	748/759	98,6%	97,4% – 99,2%	21097/21119	99,9%	99,8% – 99,9%
Вирус						
Цитомегаловирус (CMV)	88/92	95,7%	89,3% – 98,3%	2718/2721	99,9%	99,7% – 100,0%
Ентеровирус (EV)	118/119	99,2%	95,4% – 99,9%	2690/2695	99,8%	99,6% – 99,9%

Таблица 24. Ефективност на QIAstat-Dx ME Panel за анализ във всички видове аликвотни части (продължение)

Патоген	Процентно съвпадение на положителните резултати			Процентно съвпадение на отрицателните резултати		
	TP/TP+FN	%	95% CI	TN/TN+FP	%	95% CI
Херпес симплекс вирус 1 (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9% – 98,6%	2703/2705	99,9%	99,7% – 100,0%
Херпес симплекс вирус 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3% – 98,2%	2780/2782	99,9%	99,7% – 100,0%
Човешки пареховирус (HPeV)	89/93	95,7%	89,5% – 98,3%	2719/2720	100,0%	99,8% – 100,0%
Човешки вирус на херпес 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4% – 98,0%	2773/2785	99,6%	99,2% – 99,8%
Вирус варицела-зостер (VZV)	62/66	93,9%	85,4% – 97,6%	2746/2747	100,0%	99,8% – 100,0%
Вирус, общо	517/538	96,1%	94,1% – 97,4%	19129/19155	99,9%	99,8% – 99,9%
Гъбички и дрожди						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (не се диференцират)	91/91	100,0%	95,9% – 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7% – 100,0%
Гъбички и дрожди, общо	91/91	100,0%	95,9% – 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7% – 100,0%

Специфичното за целта PPA беше $\geq 95\%$ за всички анализи от QIAstat-Dx ME Panel при оценка на ефективността на проспективни, ретроспективно архивирани и изкуствени аликвотни части, с изключение на PPA на херпес симплекс вирус 2 (HSV-2), човешки вирус на херпес 6 (HHV-6) и вирус на варицела-зостер, които бяха съответно 93,5%, 92,9% и 93,9%. NPA беше $\geq 98,5\%$ за всички анализи от QIAstat-Dx ME Panel

Заклучение

QIAstat-Dx ME Panel демонстрира устойчиви клинични работни характеристики като помощно средство при диагностика на специфични причинители на менингит и/или енцефалит. Резултатите трябва да се използват заедно с други клинични, епидемиологични и лабораторни данни.

Обобщение на безопасността и ефективността

Обобщението на раздела за безопасност и ефективност може да бъде изтеглено от уебсайта на Eudamed на следния адрес:

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

Цитирани източници

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

11. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b. Atkinson, W et al. eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO position paper on Hib vaccination: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (for healthcare professionals): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14 (11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

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

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

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

41. CDC clinical features:
www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html
42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html
43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother*. 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 Streptococcus Pneumoniae in Italian Children. *Vaccines (Basel)*. 2019;7 (4):128. Published 2019 Sep 24. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, 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 Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html
51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Published 2018 May 31. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37–42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110 – 114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Group A Streptococcus Vaccine Development Technology ROADMAP: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8th Edition. 2016. Elsevier Inc. [Page 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. [Page 426]
65. Kieff ED, et al. *J Virol* 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Guideline for the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, from www.eoneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. *Arch Virol* 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. *Може да се намери на адрес:* 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. [Page 426]
97. Gershon AA, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2015;2:15016
98. CDC chickenpox for healthcare professionals:
www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. “Cryptococcosis.” *Infectious disease clinics of North America* vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. “A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*.” *Eukaryotic cell* vol. 2,4 (2003): 655-663. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html accessed December 2024)
104. Góralska, Katarzyna et al. “Neuroinfections caused by fungi.” *Infection* vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. “Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.” *The Lancet. Infectious diseases* vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8











106. *C. gattii* Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, ([archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/ cryptococcosis-gattii/statistics.html) accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Ръководство за отстраняване на проблеми

В случай на повредена касета, вижте „Информация за безопасността“ на страница 26. Техническо съдействие и повече информация можете да получите от нашия Център за техническа поддръжка на адрес www.qiagen.com/Support (за информация за контакт посетете www.qiagen.com). За проблеми, които могат да възникнат с QIAstat-Dx Analyzer, вижте съответните ръководства за потребителя, които са достъпни и на www.qiagen.com.

Символи

Следните символи фигурират в инструкциите за употреба или на опаковката и етикетите:

Символ	Описание на символа
	Съдържа достатъчно реактиви за <N> реакции
	Използвайте до
	Медицинско изделие за инвитро диагностика
	Каталожен номер
	Номер на партида
	Номер на материал (т.е. етикет на компонента)
	Глобален номер на търговска единица
	Уникален идентификатор на изделието
	Съдържа
	Компонент

Символ**Описание на символа**

Номер

Rn

„R“ означава редакция на Инструкциите за употреба, а „n“ е номерът на редакцията



Температурни ограничения



Производител



Направете справка с инструкциите за употреба



Да се пази от светлина



Да не се използва повторно



Внимание



Сериен номер

Символ

Описание на символа



Да не се използва, ако опаковката е повредена



Леснозапалим, риск от пожар



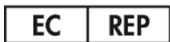
Корозивен, риск от химическо изгаряне



Опасност за здравето, риск от сенсibiliзация, канцерогенност



Риск от увреждане



Упълномощен представител в Европейската общност



Икона на мозък, която се намира върху QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Информация за контакт

За техническа помощ и повече информация вижте нашия Център за техническа поддръжка Centre на www.qiagen.com/Support, позвънете на телефон 1-800-362-7737 или се свържете с един от отделите за техническа поддръжка на QIAGEN или с местен дистрибутор (вижте задната корица или посетете www.qiagen.com).

Приложения

Приложение А: Инсталиране на файла с дефиницията на анализа

Файлът с дефиницията на анализа на QIAstat-Dx ME Panel трябва да бъде инсталиран на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или на QIAstat-Dx Analyzer 2.0 преди тестването с QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

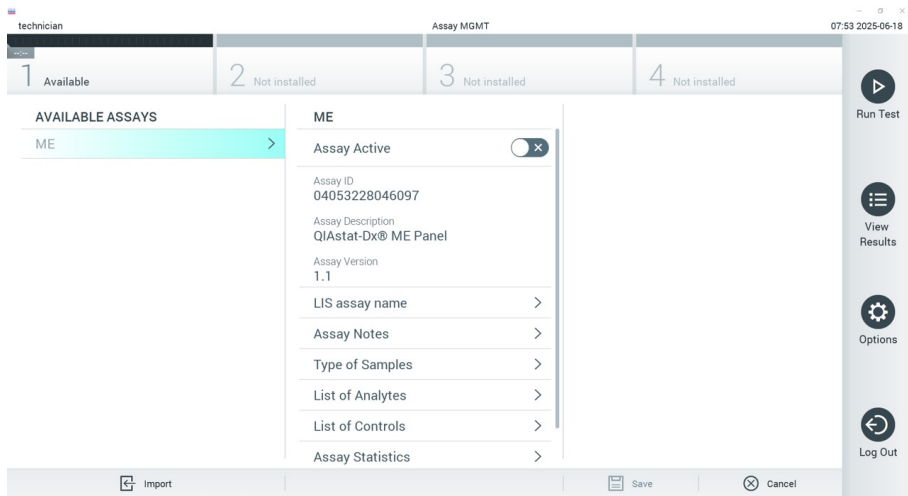
Забележка: Когато излезе нова версия на анализа QIAstat-Dx ME Panel, новият файл с дефиницията на анализа QIAstat-Dx ME Panel трябва да бъде инсталиран преди тестването.

Забележка: Файлове с дефиниции на анализи могат да се изтеглят от www.qiagen.com. Файлът с дефиницията на анализа (с разширение .asy) трябва да бъде записан на USB устройство, преди да се инсталира на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0. USB устройството трябва да бъде форматирано с файлова система FAT32.

За да импортирате анализи в QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0, изпълнете следните стъпки:

1. Поставете USB устройството за съхранение, съдържащо файла с дефиницията на анализа, в един от USB портовете на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Натиснете **Options** (Опции) > **Assay Management** (Управление на анализите).

Екранът „Assay Management“ (Управление на анализите) се показва в областта за съдържание на дисплея (Фигура 25).

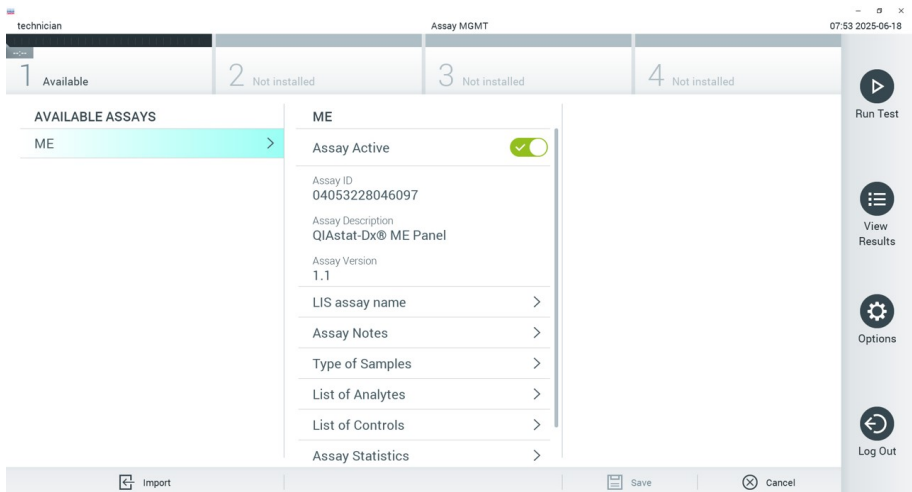


Фигура 25. Екран **Assay Management** (Управление на анализите).

3. Натиснете **Import** (Импортиране) в долната лява част на екрана.
4. Изберете съответния файл с анализ, който да се импортира.

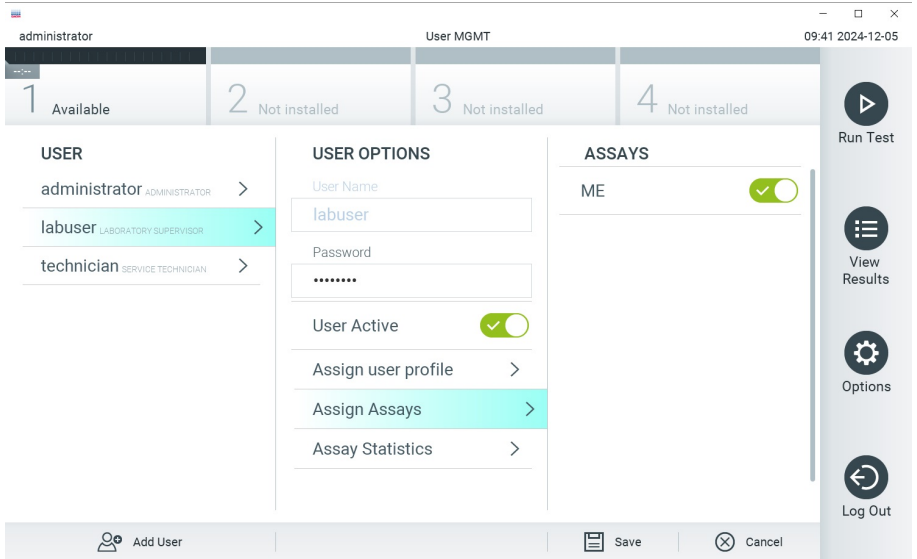
Ще се покаже диалогов прозорец за потвърждаване на качването на файла.

5. Ако е инсталирана предишна версия на QIAstat-Dx ME Panel, ще се покаже диалогов прозорец, за да се замени текущата версия с новата. Натиснете **Yes** (Да) за замяна.
6. Активирайте **Assay Active** (Активен анализ), за да активирате анализа. (Фигура 26)



Фигура 26. Активиране на анализа.

7. За да зададете активен анализ на даден потребител, изпълнете следните стъпки:
 - a. Натиснете **Options** (Опции) > **User Management** (Управление на потребителите).
 - b. Изберете потребителя, на когото трябва да бъде разрешено да изпълнява анализа.
 - c. От списъка **User Options** (Опции за потребителите) изберете **Assign Assays** (Присвояване на анализи).
 - d. Активирайте анализа и натиснете **Save** (Запазване).



Фигура 27. Задаване на активния анализ

Приложение В: Речник

Крива на амплификация: Графично представяне на данните за амплификацията от мултиплексната real-time RT-PCR.

Аналитичен модул (Analytical Module, AM): Основният хардуерен модул на QIAstat-Dx Analyzer 1.0 или на Analyzer 2.0, отговарящ за изпълнението на тестове с QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. Управлява се от оперативния модул. Към един оперативен модул или оперативен модул PRO могат да се свържат няколко аналитични модула.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: QIAstat-Dx Analyzer 1.0 се състои от оперативен модул и аналитичен модул. Оперативният модул съдържа елементи, които осигуряват връзка с аналитичния модул и позволяват на потребителя да работи с QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Аналитичният модул съдържа хардуера и софтуера за тестване и анализ на аликвотните части.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: QIAstat-Dx Analyzer 2.0 се състои от оперативен модул PRO и аналитичен модул. Оперативният модул PRO съдържа елементи, които осигуряват връзка с аналитичния модул, и позволяват на потребителя да работи с QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Аналитичният модул съдържа хардуера и софтуера за тестване и анализ на аликвотните части.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Самостоятелно пластмасово изделие за еднократна употреба с всички предварително заредени реактиви, необходими за цялостно изпълнение на напълно автоматизирани молекулярни анализи за откриване на патогени, причиняващи менингит/енцефалит.

IFU: Инструкции за употреба.

Главен отвор: В QIAstat-Dx ME Panel Cartridge – вход за аликвотни части в течна транспортна среда.

Нуклеинови киселини: Биополимери или малки биомолекули, съставени от нуклеотиди, които представляват мономери, изградени от три компонента: 5-въглеродна захар, фосфатна група и азотна база.

Оперативен модул (Operational Module, OM): Специализираният хардуер на QIAstat-Dx Analyzer 1.0, осигуряващ потребителския интерфейс за 1 – 4 аналитични модула (AM).

Оперативен модул PRO (OM PRO): Специализираният хардуер на QIAstat-Dx Analyzer 2.0, осигуряващ потребителския интерфейс за 1 – 4 аналитични модула (AM).

PCR: Полимеразна верижна реакция.

RT: Обратна транскрипция.

Потребител: Лице, което работи с QIAstat-Dx Analyzer 1.0/ QIAstat-Dx Analyzer 2.0/ QIAstat-Dx ME Panel Cartridge по предназначение.

Приложение В: Освобождаване от гаранции

ОСВЕН ИЗЛОЖЕНАТА В РЕДА И УСЛОВИЯТА НА QIAGEN ЗА ПРОДАЖБА НА QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, QIAGEN НЕ ПОЕМА НИКАКВА ОТГОВОРНОСТ И СЕ ОСВОБОЖДАВА ОТ ВСЯКА ИЗРИЧНА ИЛИ ПОДРАЗБИРАЩА СЕ ГАРАНЦИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С УПОТРЕБАТА НА QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ВКЛЮЧИТЕЛНО ОТГОВОРНОСТ ИЛИ ГАРАНЦИИ ЗА ПРОДАВАЕМОСТ, ГОДНОСТ ЗА ОПРЕДЕЛЕНА ЦЕЛ ИЛИ НАРУШАВАНЕ НА ПАТЕНТ, АВТОРСКО ИЛИ ДРУГО ПРАВО ВЪРХУ ИНТЕЛЕКТУАЛНА СОБСТВЕНОСТ НАВСЯКЪДЕ ПО СВЕТА.

Информация за поръчка

Продукт	Съдържание	Кат. №
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	За 6 теста: 6 индивидуално опаковани QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge и 6 индивидуално опаковани преносни пипети.	691612
Свързани продукти		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module и съответният хардуер и софтуер за изпълнение на тестове с касети за анализ QIAstat-Dx за молекулярна диагностика.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO и съответният хардуер и софтуер за изпълнение на тестове с касети за анализ QIAstat-Dx за молекулярна диагностика.	9002828

За актуална лицензионна информация и заявления за освобождаване от отговорност за конкретни продукти вижте инструкциите за употреба на съответния набор QIAGEN. Ръководствата за употреба на набора QIAGEN са достъпни на адрес www.qiagen.com или могат да бъдат заявени от отдела за технически услуги на QIAGEN или местния Ви дистрибутор.

Хронология на редакциите на документа

Редакция	Описание
R1, юни 2025 г.	Първа редакция.

Ограничено лицензно споразумение за QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Употребата на това изделие означава, че всеки купувач или потребител на изделието приема следните условия:

1. Продуктът може да се използва само по протоколите, предоставени с продукта и тези Инструкции за употреба, и само с компонентите, съдържащи се в набора. QIAGEN не предоставя лиценз по никакви права върху своята интелектуална собственост за употребата или включването на приложените компоненти на този набор с компоненти, които не са включени в този набор, освен както е описано в протоколите, предоставени с продукта, тези Инструкции за употреба и допълнителните протоколи, които могат да се изтеглят от адрес www.qiagen.com. Някои от тези допълнителни протоколи са предоставени от потребители на QIAGEN за потребители на QIAGEN. Тези протоколи не са тествани щателно или оптимизирани от QIAGEN. QIAGEN не дава гаранция за тях и не гарантира, че те не нарушават правата на трети страни.
2. Освен изрично посочените лицензи, QIAGEN не дава гаранция, че този набор и/или неговата употреба не нарушават правата на трети страни.
3. Този набор и неговите компоненти са лицензирани за еднократна употреба и не могат да се използват повторно, обновяват или препродават.
4. QIAGEN изрично се освобождава от отговорност за всякакви други лицензи – явни или подразбиращи се – освен изрично посочените.
5. Купувачът и потребителят на набора се съгласяват да не предприемат и да не позволяват на други лица да предприемат стъпки, които могат да улеснят или да доведат до някое от действията, забранени по-горе. QIAGEN може да прилага забраните в настоящото Ограничено лицензно споразумение във всеки съд и ще възстанови всички свои разходи за разследване и съдебни разноски, включително адвокатските хонорари, при всяко действие за прилагане на настоящото Ограничено лицензно споразумение или упражняване на всяко от своите права върху интелектуална собственост във връзка с набора и/или неговите компоненти.

За актуалните условия на лиценза вижте www.qiagen.com.

Търговски марки: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Регистрираните имена, търговските марки и пр., използвани в настоящия документ, дори ако не са изрично обозначени като такива, не се считат за незащитени от закона.

06.2025 г. HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, всички права запазени.

