



Rev. 01 giugno 2025

# Istruzioni per l'uso di QIAstat-Dx<sup>®</sup> Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

**IVD**

Per uso diagnostico *in vitro*

Le presenti Istruzioni per l'uso sono applicabili a:



REF

Versione

QIAstat-Dx<sup>®</sup> Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Versione 1



0197



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, GERMANIA

# Indice

Usò previsto .....	4
Utenti destinatari del prodotto .....	5
Descrizione e principio .....	6
Informazioni sull'agente patogeno .....	6
Sommarìo e spiegazioni .....	18
Principio della procedura .....	20
Materiali forniti .....	24
Contenuti del kit .....	24
Componenti del kit .....	24
Materiale necessario ma non in dotazione .....	25
Piattaforma e software .....	25
Avvertenze e precauzioni .....	26
Informazioni sulla sicurezza .....	26
Precauzioni relative alle segnalazioni sulla salute pubblica .....	30
Smaltimento .....	31
Conservazione e manipolazione dei reagenti .....	32
Stabilità durante l'uso .....	32
Conservazione e manipolazione dei campioni .....	33
Prelievo dei campioni .....	33
Protocollo .....	34
Controllo di qualità .....	34
Informazioni sul controllo esterno .....	34
Procedura: campioni di liquido cerebrospinale .....	34
Interpretazione dei risultati .....	48
Interpretazione dei controlli interni .....	48
Visualizzazione dei risultati con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 .....	49
Visualizzazione delle curve di amplificazione .....	52
Visualizzazione dei dettagli del test .....	55
Consultazione dei risultati dei test precedenti .....	57

Interpretazione del risultato dell'agente patogeno .....	64
Limitazioni .....	65
Caratteristiche delle prestazioni .....	68
Prestazioni analitiche .....	68
Prestazioni cliniche .....	108
Riepilogo di sicurezza e prestazioni .....	126
Riferimenti bibliografici .....	127
Guida alla risoluzione dei problemi .....	136
Simboli .....	137
Informazioni di contatto .....	140
Appendici .....	141
Appendice A: Installazione del file di definizione esame .....	141
Appendice B: Glossario .....	145
Appendice C: Esclusione di garanzie .....	147
Informazioni per gli ordini .....	148
Cronologia delle revisioni del documento .....	149

# Uso previsto

Il QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è un test diagnostico in vitro qualitativo basato sulla real-time PCR degli acidi nucleici multiplex, concepito per l'uso con QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Il QIAstat-Dx ME Panel è in grado di rilevare e identificare simultaneamente molteplici acidi nucleici batterici, virali e lieviti provenienti da campioni di liquido cerebrospinale (Cerebrospinal Fluid, CSF) ottenuti tramite puntura lombare da individui con segni e/o sintomi di meningite e/o encefalite.

I seguenti organismi sono identificati e differenziati\* utilizzando il QIAstat-Dx ME Panel: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (incapsulata), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Citomegalovirus, Virus dell'herpes simplex 1, Virus dell'herpes simplex 2, Virus dell'herpes umano 6, Enterovirus, Parechovirus umano, Virus della varicella Zoster e *Cryptococcus neoformans/gattii*\*.

Il QIAstat-Dx ME Panel è indicato come ausilio nella diagnosi di agenti specifici di meningite e/o encefalite e i risultati devono essere utilizzati insieme ad altri dati clinici, epidemiologici e di laboratorio. I risultati del QIAstat-Dx ME Panel non sono destinati a essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente. Risultati positivi non escludono la coinfezione con organismi non inclusi nel QIAstat-Dx ME Panel. Non tutti gli agenti dell'infezione del sistema nervoso centrale (CNS) vengono rilevati da questo test. L'agente rilevato potrebbe non essere la causa definitiva della malattia. I risultati negativi non escludono un'infezione del sistema nervoso centrale (Central Nervous System, CNS).

Il QIAstat-Dx ME Panel non è destinato all'analisi di campioni raccolti da dispositivi medici del sistema nervoso centrale.

\**Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* non sono differenziati.

Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato a essere utilizzato insieme agli standard di ricerca (ad esempio la coltura per il recupero degli organismi, la sierotipizzazione e il test di sensibilità antimicrobica).

Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato esclusivamente all'uso diagnostico *in vitro* da parte di professionisti di laboratorio.

## Utenti destinatari del prodotto

Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato esclusivamente all'uso diagnostico *in vitro* da parte di professionisti di laboratorio.

# Descrizione e principio

## Informazioni sull'agente patogeno

La meningite e l'encefalite sono condizioni potenzialmente devastanti e possono essere associate a significativa morbilità e mortalità<sup>1</sup>. La meningite è definita come infiammazione delle meningi, l'encefalite è definita come infiammazione del parenchima cerebrale, e la meningoencefalite è definita come infiammazione in entrambe le sedi. Tutte queste condizioni possono essere causate da batteri, virus o funghi, con l'encefalite più comunemente associata a un'eziologia virale<sup>2</sup>. Le manifestazioni cliniche sono solitamente aspecifiche: i pazienti spesso manifestano mal di testa, alterazione dello stato mentale e, nel caso della meningite, rigidità nucale. Una diagnosi precoce è fondamentale, poiché i sintomi possono manifestarsi all'improvviso e aggravarsi fino a causare danni cerebrali, perdita dell'udito e/o della parola, cecità o persino la morte. Poiché il trattamento differisce a seconda della causa della malattia, l'identificazione di un agente causale specifico è necessaria per regolare il trattamento di conseguenza.

La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge permette di rilevare 16 obiettivi patogeni batterici, virali e fungini che causano segni e/o sintomi di meningite e/o encefalite. I test richiedono un volume di campione ridotto e un tempo di utilizzo minimo, e i risultati sono disponibili in meno di 80 minuti.

Gli agenti patogeni che possono essere rilevati e identificati con il QIAstat-Dx ME Panel sono elencati nella Tabella 1.

**Tabella 1. Agenti patogeni rilevati dal QIAstat-Dx ME Panel**

<b>Patogeno</b>	<b>Classificazione (tipo di genoma)</b>
<i>Escherichia coli</i> K1	Batterio (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Batterio (DNA)

**Tabella 1. Agenti patogeni rilevati dal QIAstat-Dx ME Panel (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Classificazione (tipo di genoma)</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Batterio (DNA)
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Batterio (DNA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Batterio (DNA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Batterio (DNA)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Batterio (DNA)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Batterio (DNA)
Citomegalovirus	Herpesvirus (DNA)
Virus dell'herpes simplex 1	Herpesvirus (DNA)
Virus dell'Herpes simplex 2	Herpesvirus (DNA)
Virus dell'herpes umano 6	Herpesvirus (DNA)
Enterovirus	Picornavirus (RNA)
Parechovirus umano	Picornavirus (RNA)
Virus della varicella zoster	Herpesvirus (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Lievito (DNA)

## ***Escherichia coli* K1**

L'*E. coli*, un bacillo gram-negativo dell'ordine Enterobacterales, è uno degli organismi più comuni presenti nel tratto gastrointestinale. La maggior parte dei ceppi di *E. coli* sono innocui, tuttavia quelli che esprimono il polisaccaride capsulare K1 possono causare infezioni extraintestinali<sup>3,4</sup>. I ceppi di *E. coli* che possiedono la capsula K1 sono predominanti (~80%) tra gli isolati del liquido cerebrospinale dei neonati con meningite<sup>5</sup> e sono responsabili di circa il 40% dei casi di setticemia e di circa l'80% dei casi di meningite in questa popolazione, in cui sono associati a un tasso di mortalità del 10-15% e a sequele neurologiche nel 30-50% dei casi<sup>6</sup>. La patogenesi dell'*E. coli* K1 comporta la colonizzazione

della mucosa nel tratto gastrointestinale e l'invasione dello spazio intravascolare<sup>7</sup>. Dopo aver raggiunto un livello soglia di batteriemia, l'*E. coli* K1 penetra nella barriera ematoencefalica (BBB) e invade il sistema nervoso centrale (CNS)<sup>7</sup>. Una volta che i batteri entrano nel CNS, inducono il rilascio di composti pro-infiammatori e tossici, che portano ad un aumento della permeabilità della BBB e alla pleiocitosi, con conseguente meningite<sup>8</sup>.

### *Haemophilus influenzae*

L'*H. influenzae*, è un coccobacillo gram-negativo che può essere separato in ceppi incapsulati, di cui esistono sei diversi sierotipi (da a ad f), ognuno dei quali esprime una capsula polisaccaridica unica, così come ceppi non incapsulati o non tipizzabili<sup>9</sup>. La trasmissione dell'*H. influenzae* si verifica comunemente tramite goccioline respiratorie<sup>10</sup>. Storicamente, il sierotipo b dell'*H. influenzae* (Hib) era la causa principale di meningite batterica tra i bambini di età inferiore ai 5 anni. Tuttavia, nei paesi in cui i vaccini coniugati contro l'Hib sono presenti nei programmi nazionali di immunizzazione, l'incidenza è diminuita di oltre il 90%<sup>11-14</sup>. A seguito dell'implementazione della vaccinazione contro l'Hib, l'*H. influenzae* non tipizzabile è ora responsabile della maggior parte delle malattie invasive in tutte le fasce d'età<sup>10</sup>. L'*H. influenzae* non tipizzabile può causare infezioni alle orecchie nei bambini e bronchite ma può anche provocare malattie invasive<sup>10</sup>. Il sierotipo b è il più patogeno nell'uomo e può portare a polmonite, batteriemia, meningite, epiglottite, artrite settica, cellulite, otite media, pericardite purulenta e, meno comunemente, endocardite e osteomielite<sup>10</sup>. Le infezioni con i restanti sierotipi portano a processi patologici simili<sup>10</sup>.

### *Listeria monocytogenes*

*L. monocytogenes* è un batterio gram-positivo, a forma di bastoncino, anaerobico facoltativo<sup>15</sup>. Dei 12 sierotipi di *L. monocytogenes* identificati, oltre il 98% degli isolati di listeriosi umana appartiene a quattro sierotipi: 1/2a, 1/2b, 1/2c e 4b<sup>15,16</sup>. La trasmissione avviene principalmente attraverso prodotti alimentari contaminati, che possono provocare grandi epidemie<sup>15</sup>, mentre la trasmissione da persona a persona può avvenire da madre a



figlio nell'utero o alla nascita<sup>17</sup>. La listeriosi invasiva colpisce prevalentemente le donne in gravidanza, gli individui immunodepressi, gli anziani e i neonati e può causare malattie potenzialmente letali come la setticemia e la meningite<sup>18</sup>. Sebbene il numero di infezioni all'anno sia moderatamente basso, con circa 23.150 casi stimati a livello globale nel 2010, la mortalità tra gli individui infetti è elevata, con 5.463 decessi stimati a livello globale nel 2010, che rappresentano il 26,6% di tutti i casi<sup>19</sup>.

### *Mycoplasma pneumoniae*

*M. pneumoniae* è un piccolo batterio della classe Mollicutes caratterizzato dall'assenza di una parete cellulare di peptidoglicano, che determina resistenza a molte terapie antimicrobiche<sup>20</sup>. *M. pneumoniae* è una causa importante di infezioni delle vie respiratorie e di polmonite acquisita in comunità in tutte le fasce d'età. A causa dei suoi sintomi lievi, viene spesso definita "polmonite atipica"<sup>20</sup>. Poiché le infezioni da *M. pneumoniae* sono sottodiagnosticate, è difficile stimare il numero di casi e decessi associati a *M. pneumoniae*<sup>21,22</sup>. Si stima che il 25% dei casi di *M. pneumoniae* comporti condizioni extra-respiratorie, con la malattia che colpisce il sistema nervoso (sia periferico che centrale) nella sua forma più grave. Questi casi rappresentano un'emergenza medica, poiché le neuropatie correlate al *M. pneumoniae* nel sistema nervoso centrale possono portare alla morte o a problemi neurologici persistenti con un impatto significativo sulla salute e una riduzione non marginale della qualità della vita<sup>23</sup>. Purtroppo, *M. pneumoniae* è difficile da diagnosticare perché la coltura è complicata e lenta, e i test sierologici sono efficaci nell'identificazione solo quando sono disponibili sieri sia in fase acuta che in fase di convalescenza<sup>23</sup>.

### *Neisseria meningitidis* (incapsulato)

*N. meningitidis*, o meningococco, è un diplococco aerobio, gram-negativo e uno dei principali agenti patogeni responsabili della meningite batterica<sup>24</sup>. Sono stati identificati tredici sierogruppi in base all'antigenicità della capsula polisaccaridica; i sierogruppi A, B, C, W, Y e X sono la causa della maggior parte dei casi di malattia invasiva<sup>25</sup>. I ceppi più

invasivi di *N. meningitidis* sono solitamente incapsulati, poiché la capsula fornisce resistenza agli anticorpi dell'ospite e impedisce la fagocitosi<sup>24,26</sup>. *N. meningitidis* è presente in forma asintomatica nella mucosa nasofaringea di circa il 10% degli individui sani e la trasmissione avviene tramite aerosol di goccioline o secrezioni di persone colonizzate<sup>27</sup>. Le infezioni causate da questo batterio possono colpire individui di qualsiasi età, ma l'incidenza più elevata si riscontra nei neonati e negli adolescenti<sup>28</sup>. Il tasso di mortalità della malattia meningococcica è del 10-15%, anche con un'adeguata terapia antibiotica<sup>27</sup>. Con l'introduzione dei vaccini, i tassi di malattia meningococcica sono diminuiti in alcuni paesi, come gli Stati Uniti e i Paesi Bassi<sup>29,30</sup>, ma sia casi sporadici che epidemici di *N. meningitidis* sono ancora registrati nei paesi in cui la vaccinazione multivalente contro il meningococco non è ancora stata introdotta<sup>31</sup>.

### *Streptococcus agalactiae*

Lo *Streptococcus* Gruppo B (streptococco di gruppo B, GBS) è un coccus gram-positivo. Sono stati identificati dieci sierotipi basati sui polisaccaridi con il 97% dei casi attribuito a cinque sierotipi (Ia, Ib, II, III e V)<sup>32,33</sup>. Il GBS può causare infezioni potenzialmente letali nei neonati e negli adulti immunocompromessi. Nei neonati, la malattia ad esordio precoce (<7 giorni) e tardivo (7–90 giorni) può manifestarsi come batteriemia, sepsi, polmonite e meningite<sup>34</sup>. Negli adulti, le infezioni gravi possono manifestarsi come batteriemia e infezioni dei tessuti molli<sup>35,36</sup>, ma il GBS è una causa rara di meningite batterica, che si verifica principalmente in soggetti con patologie sottostanti, come stato immunodepresso, perdita di liquido cerebrospinale ed endocardite<sup>37</sup>. La colonizzazione asintomatica da GBS nel tratto gastrointestinale e genitale è comune<sup>34</sup>. Poiché questo batterio è uno dei principali responsabili degli esiti avversi a livello materno e neonatale in tutto il mondo<sup>38</sup>, l'OMS raccomanda la somministrazione di antibiotici durante il parto alle donne colonizzate da GBS durante la gravidanza<sup>39</sup>.

## *Streptococcus pneumoniae*

*S. pneumoniae* è un diplococco gram-positivo incapsulato con oltre 90 sierotipi noti identificati sulla base di differenze antigeniche nel polisaccaride capsulare<sup>40</sup>. *S. pneumoniae* è un commensale nasale comune presente in circa il 20-40% dei bambini e il 5-10% degli adulti, ma è anche una causa importante sia di malattie delle mucose che di malattie invasive<sup>40,41</sup> e una delle principali cause di meningite batterica<sup>40,42</sup>. L'OMS stima che circa 1 milione di bambini muoiano ogni anno a causa della malattia pneumococcica<sup>43</sup>. Sebbene l'introduzione dei vaccini coniugati anti-pneumococcici abbia ridotto drasticamente l'incidenza delle malattie pneumococciche invasive, inclusa la meningite<sup>44,45,46</sup>, i casi di meningite pneumococcica da sierotipo non vaccinale sono in aumento, contrastando l'effetto complessivo della vaccinazione<sup>46,47,48</sup>. È preoccupante che siano stati osservati aumenti significativi nella prevalenza della resistenza agli antibiotici nei sierotipi non vaccinali, inclusa la resistenza alla penicillina e all'eritromicina<sup>48</sup>. Attualmente sono disponibili due tipi di vaccinazioni per lo *Streptococcus pneumoniae*: il vaccino pneumococcico coniugato 13 e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23, raccomandati rispettivamente per i bambini  $\leq 2$  anni e per gli adulti  $\geq 65$  anni. Inoltre, le vaccinazioni sono raccomandate per le popolazioni ad alto rischio<sup>40</sup>.

## *Streptococcus pyogenes*

*S. pyogenes* è un batterio gram-positivo, detto anche *Streptococcus* Gruppo A (GAS), associato a gravi malattie che comportano elevata morbilità e mortalità<sup>49</sup>. L'infezione da *S. pyogenes* può avvenire attraverso la trasmissione da persona a persona (saliva/secrezioni nasali, contatto con la pelle) o direttamente dall'ambiente attraverso una barriera compromessa, come una lesione cutanea<sup>50</sup>. Le infezioni da *S. pyogenes* del sistema nervoso centrale sono relativamente rare<sup>51</sup>, con studi che riportano tassi pari a circa l'1% di tutti i casi di meningite batterica causati da *S. pyogenes*<sup>52-55</sup>, ma sono associate ad un'elevata mortalità e morbilità<sup>54</sup>. In uno studio condotto nei Paesi Bassi, tra il 2006 e il 2013, l'infezione da GAS ha causato meningite in 26 dei 1322 pazienti affetti da meningite batterica acquisita in

comunità. Di questi 26 pazienti, 5 (19%) sono morti e 11 (52%) dei 21 pazienti sopravvissuti hanno sofferto di sequele neurologiche<sup>54</sup>. Allo stesso modo, uno studio brasiliano ha riportato una bassa incidenza di meningite GAS nella popolazione pediatrica, ma un tasso di mortalità del 43% tra il 2003 e il 2011<sup>55</sup>. L'infezione da *S. pyogenes* può causare sia malattie localizzate e non invasive, come la faringite e l'impetigine, sia malattie invasive, come la fascite necrotizzante e la sindrome da shock tossico<sup>49,50</sup>. Un trattamento antibiotico inadeguato dello *S. pyogenes* può portare allo sviluppo di febbre reumatica acuta<sup>50</sup>. La prevalenza dell'infezione è maggiore nei bambini rispetto agli adulti, ma la malattia nei neonati è rara<sup>56</sup>. Attualmente non esiste un vaccino per lo *S. pyogenes*, ma il suo sviluppo è stato identificato come prioritario dall'iniziativa dell'OMS per la ricerca sui vaccini<sup>57</sup>.

## Citomegalovirus

Il CMV, noto anche come virus dell'herpes umano di tipo 5, è un virus a DNA lineare, a doppio filamento, avvolto, appartenente alla sottofamiglia beta degli Herpesviridae<sup>58,59</sup>. Il CMV è un agente patogeno umano comune, che infetta almeno il 50-80% degli adulti entro i 40 anni, trasmesso attraverso il contatto diretto con fluidi corporei infettivi<sup>60</sup>. L'infezione da CMV è generalmente asintomatica negli individui sani o si manifesta con sintomi tra cui febbre, mal di gola, affaticamento, ghiandole ingrossate e, occasionalmente, mononucleosi o epatite<sup>60</sup>. Tuttavia, negli individui immunocompromessi e nei neonati, l'infezione da CMV può portare a una malattia sistemica con complicazioni<sup>59</sup>. Il CMV è la causa più comune di infezione congenita e può causare una morbilità significativa<sup>60,61</sup>. Dopo l'infezione primaria, il CMV stabilisce uno stato di latenza principalmente nelle cellule mieloidi, da cui può essere riattivato da vari stimoli tra cui l'immunosoppressione dovuta a terapie o malattie<sup>58,59</sup>. Sebbene il CMV sia una causa rara di infezione del CNS<sup>62,63</sup>, i pazienti immunocompromessi (ad esempio i pazienti affetti da HIV con bassi livelli di CD4 o i pazienti sottoposti a trapianto) sono più suscettibili al CMV invasivo, sia per quanto riguarda l'infezione primaria che la riattivazione della malattia latente<sup>63</sup>.

## Virus dell'herpes simplex 1/Virus dell'herpes simplex 2

L'HSV-1 e l'HSV-2 sono virus a DNA lineari, a doppio filamento e avvolti, appartenenti alla sottofamiglia alfa degli Herpesviridae<sup>64</sup> e condividono circa il 50% di omologia di sequenza<sup>65</sup>. L'HSV-1 e l'HSV-2 possono infettare gli stessi tessuti e causare malattie simili, ma ciascuno di essi ha una predisposizione per siti e malattie specifici. L'HSV-1 è prevalentemente, ma non esclusivamente, associato alle infezioni orali, mentre l'HSV-2 è principalmente associato alle lesioni genitali<sup>66</sup>. Nel 2020, si stima che 3,8 miliardi di persone fossero affette da infezione da HSV-1 in qualsiasi sede e che 519,5 milioni di persone fossero affette da HSV-2 genitale, rappresentando rispettivamente circa il 64,2% della popolazione mondiale di età inferiore ai 50 anni e il 13,3% delle persone di età compresa tra 15 e 49 anni<sup>66</sup>.

Negli individui immunodepressi, l'infezione da HSV può portare a gravi complicazioni come encefalite, meningite e meningoencefalite<sup>66,67</sup>. Si stima che l'HSV causi l'11-22% delle encefaliti virali<sup>67</sup> ed è una delle cause più comuni di encefalite mortale in tutto il mondo. L'incidenza stimata dell'encefalite da HSV è di 2,3 casi/milione di persone all'anno e l'HSV-1 rappresenta il 95% di tutti i casi<sup>68</sup>. L'HSV può causare l'infezione sia durante l'infezione primaria sia tramite la riattivazione del virus latente nel sistema nervoso centrale<sup>64,69</sup>. L'HSV-2 può anche causare episodi ricorrenti di meningite, chiamata meningite di Mollaret<sup>69</sup>. Raramente, l'HSV-1 e l'HSV-2 possono essere trasmessi dalla madre al neonato durante il parto, causando l'herpes neonatale<sup>66</sup>.

Data la gravità dell'encefalite da HSV e delle infezioni neonatali da HSV, le linee guida indicano che i risultati PCR negativi devono essere valutati insieme all'intero scenario clinico, inclusi i risultati di altri test, e non devono essere utilizzati da soli per escludere la malattia erpetica invasiva e interrompere la terapia<sup>70,71</sup>.

## Virus dell'herpes umano 6

L'HHV-6A e l'HHV-6B sono virus lineari a doppio filamento appartenenti al genere Roseolovirus della sottofamiglia  $\beta$ -herpesvirus<sup>72,73</sup>. L'HHV-6 è onnipresente, con oltre il 95% della popolazione mondiale che acquisisce la sieropositività per l'HHV-6A, l'HHV-6B o entrambe le varianti entro l'età adulta<sup>74</sup>. Le infezioni da HHV-6B si verificano solitamente durante l'infanzia, in genere prima dei tre anni, e provocano sintomi generalmente lievi come febbre, irrequietezza, diarrea, eruzione cutanea e rosolia<sup>72,75,76</sup>. L'HHV-6A è scarsamente caratterizzato epidemiologicamente, ma si ritiene generalmente che causi infezioni più tardi nella vita, con segnalazioni che lo collegano sia a infezioni asintomatiche che sintomatiche e con una sieroprevalenza variabile in tutto il mondo<sup>74</sup>.

Come tutti gli herpesvirus, l'HHV-6 instaura un'infezione latente permanente nei propri ospiti. A differenza di altri virus dell'herpes umano, l'HHV-6 può integrarsi nei cromosomi e trasmettersi tramite ereditarietà mendeliana, con conseguente presenza del DNA virale in ogni cellula nucleata del corpo. Circa l'1% della popolazione è portatore del virus HHV-6 cromosomicamente integrato (ciHHV-6)<sup>77</sup>.

L'HHV-6 può essere riattivato, più comunemente negli individui immunodepressi, ed è collegato a malattie del sistema nervoso centrale (ad esempio encefalite), epatite, polmonite e rigetto di organi<sup>78,79</sup>. Tuttavia, il rilevamento dell'HHV-6 nel CSF può generare una sfida diagnostica, poiché sono stati osservati frequentemente casi latenza, riattivazione subclinica o integrazione cromosomica dell'HHV-6<sup>80</sup>. Ciononostante, l'identificazione di laboratorio dell'HHV-6 negli individui immunocompromessi, nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche o nei bambini immunocompetenti con manifestazioni atipiche o complicanze, può aiutare a raggiungere una diagnosi finale, a condizione che i risultati diagnostici siano interpretati nel contesto clinico del paziente<sup>81,82</sup>.

## Enterovirus

L'enterovirus è un genere di virus a RNA a filamento singolo e a senso positivo associato a molteplici malattie umane<sup>83</sup>. L'enterovirus può essere trasmesso attraverso la secrezione nasofaringea<sup>84</sup> e causa una vasta gamma di malattie negli esseri umani, tra cui malattie respiratorie, gastrointestinali e del sistema nervoso centrale<sup>84,85</sup>. I sintomi sono solitamente lievi e possono includere febbre, naso che cola, tosse, starnuti e dolori muscolari<sup>84</sup>. Tuttavia, gli individui immunodepressi e i bambini con asma sono a rischio di gravi sintomi dovuti alle infezioni da enterovirus<sup>84,85</sup>. Si stima che gli enterovirus causino l'1-4% dei casi di encefalite virale<sup>86</sup> e sono la causa più importante di meningite virale infantile, con studi che indicano che gli enterovirus possono rappresentare fino al 90% di tutti i casi in cui viene identificato un agente eziologico<sup>87</sup>. L'enterovirus D68 e l'enterovirus A71 (talvolta denominati enterovirus non poliomielitici) sono stati implicati in gravi sequele neurologiche secondarie dell'infezione, tra cui meningite asettica, encefalite, paralisi flaccida acuta e mielite flaccida acuta<sup>88</sup>. Nel 2014, un'epidemia nazionale di Enterovirus D68 negli Stati Uniti, prevalentemente nei bambini, ha portato a oltre 1.300 casi di infezione grave confermati in laboratorio<sup>84</sup>. Durante questa epidemia, circa 100 pazienti sono stati diagnosticati con mielite flaccida acuta<sup>86</sup> e molti di questi pazienti non si sono ripresi completamente<sup>89</sup>.

## Parechovirus umano

Il parechovirus umano (HPeV) è un piccolo virus a RNA privo di involucro della famiglia Picornaviridae. Sono stati identificati diciannove genotipi<sup>90,91</sup>, con studi sierologici che mostrano che >90% dei bambini sono stati infettati da almeno un tipo di HPeV entro l'età di due anni<sup>92</sup>. Il genotipo 1 dell'HPeV è il tipo più diffuso e generalmente causa lievi malattie gastrointestinali e respiratorie<sup>93</sup>, mentre il genotipo 3 è tipicamente associato a manifestazioni più gravi, come malattie simil-sepsi e meningite, in particolare nei bambini di età inferiore ai tre mesi<sup>91,93</sup>. L'HPeV è uno dei principali agenti eziologici identificati della meningite virale nei neonati e, sebbene abbia generalmente buoni tassi di sopravvivenza, è associato a un potenziale deterioramento dello sviluppo neurologico che giustifica una valutazione di follow-

up<sup>94</sup>. La trasmissione avviene per via oro-fecale da individui infetti sia asintomatici che sintomatici<sup>91</sup>. Le infezioni da HPeV sono rare nei bambini più grandi e negli adulti<sup>93</sup>.

## Virus della varicella zoster

Il virus della varicella zoster (VZV), noto anche come virus dell'herpes umano di tipo 3, è un virus a DNA lineare, a doppio filamento, avvolto, appartenente alla sottofamiglia alfa degli Herpesviridae<sup>95,96</sup>. L'infezione primaria causa la varicella, durante la quale il VZV stabilisce un'infezione latente nei neuroni gangliari<sup>96,97</sup>. Nei bambini sani, la varicella è generalmente lieve, autolimitante e senza complicazioni, caratterizzata da febbre, malessere e rash pruriginoso che progredisce da lesioni maculari a vescicolari<sup>97</sup>. I neonati, gli adolescenti, gli adulti, gli individui immunocompromessi e le donne in gravidanza corrono il rischio di sviluppare una malattia più grave e presentano una maggiore incidenza di complicanze, tra cui polmonite, encefalite e varicella disseminata progressiva<sup>96,98</sup>. La riattivazione e la replicazione del VZV causate dall'avanzare dell'età o dall'immunosoppressione provocano l'herpes zoster (HZ; fuoco di Sant'Antonio) nei tessuti innervati dai neuroni coinvolti. L'HZ è caratterizzato da dolore ed eruzione cutanea unilaterale<sup>95-97</sup>, con la nevralgia post-erpetica come complicanza più comune. Altre complicanze includono il coinvolgimento oftalmico, la superinfezione batterica delle lesioni, la paralisi dei nervi cranici/periferici e il coinvolgimento viscerale, come meningoencefalite, polmonite, epatite e necrosi retinica acuta<sup>95-97</sup>.

Il virus VZV può causare un'ampia gamma di diverse manifestazioni del CNS, tra cui encefalite, meningite, cerebellite, mielite e sindrome di Ramsay Hunt<sup>98</sup>. Si stima che il VZV causi il 4-14% delle encefaliti virali ed è la seconda causa più comune di meningite virale dopo l'enterovirus nei paesi sviluppati<sup>99</sup>. Il virus VZV è altamente contagioso e si trasmette attraverso goccioline respiratorie, aerosol o contatto diretto.



## *Cryptococcus neoformans/gattii*

Il *Cryptococcus neoformans* e il *Cryptococcus gattii* sono funghi presenti nell'ambiente e sono i due agenti eziologici della *criptococcosi*<sup>100</sup>. L'infezione è causata dall'inalazione di cellule di lievito essiccate presenti nell'aria o eventualmente da basidiospore prodotte sessualmente<sup>101-103</sup>. Il *C. neoformans* è diffuso in tutto il mondo e si trova tipicamente nel terreno, nel legno in decomposizione, nelle cavità degli alberi o nel guano degli uccelli<sup>101.102</sup>. Negli individui immunocompetenti, le infezioni sono minimamente sintomatiche e scompaiono rapidamente<sup>101.104</sup>. Negli individui immunocompromessi, il *C. neoformans* può diffondersi dai polmoni, attraversare la barriera emato-encefalica e provocare la meningoencefalite criptococcica<sup>101</sup>. I sintomi della meningite criptococcica includono mal di testa, febbre, dolore al collo, nausea, vomito, fotofobia e confusione o cambiamenti nel comportamento<sup>103</sup>. Il *C. neoformans* è il patogeno fungino opportunistico più comune del sistema nervoso centrale osservato nei pazienti HIV positivi, e la meningite da criptococcosi è considerata un indicatore di avanzamento della malattia nell'AIDS<sup>104</sup>. Nei pazienti affetti da HIV, si stima che si verifichino annualmente circa 220.000 casi di meningite criptococcica, con 181.000 decessi, principalmente nell'Africa subsahariana<sup>105</sup>.

Il *C. gattii* vive nel terreno e su alcuni alberi, principalmente nelle regioni tropicali e subtropicali di tutto il mondo, ma è stato trovato anche nella Columbia Britannica continentale, nell'isola di Vancouver, nella regione nord-occidentale degli Stati Uniti (Oregon e Washington) e in California<sup>103</sup>. In studi condotti in Australia, Papua Nuova Guinea, Columbia Britannica, Canada e nella regione nord-occidentale degli Stati Uniti, il tasso di mortalità tra i pazienti con infezioni da *C. gattii* varia dal 13% al 33%<sup>106</sup>. Le infezioni da *C. gattii* possono colpire sia gli ospiti immunocompromessi che quelli immunocompetenti, con fattori di rischio associati variabili identificati in diverse regioni del mondo<sup>107</sup>.

## Sommario e spiegazioni

### Descrizione della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge è un dispositivo in plastica monouso che consente di eseguire esami molecolari completamente automatizzati per la rilevazione e l'identificazione degli acidi nucleici di più agenti, direttamente da campioni di CSF. Le caratteristiche principali della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge comprendono la compatibilità con un tipo di campione liquido, il contenimento ermetico dei reagenti precaricati necessari per l'analisi e funzionamento realmente "walk away". Tutte le fasi di preparazione del campione e di analisi dell'esame vengono eseguite all'interno della cartuccia.

Tutti i reagenti necessari per l'esecuzione completa di un test sono precaricati e isolati nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. L'utente non ha bisogno di venire a contatto e/o manipolare i reagenti. Durante il test, i reagenti vengono gestiti all'interno della cartuccia nel modulo analitico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 mediante sistema microfluidico ad azionamento pneumatico e senza contatto diretto con gli attuatori. Il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 alloggiavano filtri per l'aria sia in entrata sia in uscita, per una ulteriore salvaguardia dell'ambiente. Dopo il test, la cartuccia rimane sempre ermeticamente chiusa, consentendo uno smaltimento ancora più sicuro.

All'interno della cartuccia, vengono eseguiti automaticamente più passaggi in sequenza utilizzando la pressione pneumatica per trasferire campioni e fluidi attraverso la camera di trasferimento verso le destinazioni previste.

Dopo l'introduzione nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge contenente il campione, le successive fasi dell'esame si svolgono automaticamente:

- Risospensione del controllo interno
- Lisi cellulare con mezzi meccanici e chimici
- Purificazione dell'acido nucleico mediante membrana
- Miscelazione dell'acido nucleico purificato con reagenti di miscela master liofilizzati
- Trasferimento di aliquote definite della miscela eluito/miscela master in diverse camere di reazione
- Esecuzione di test real-time RT-PCR multiplex all'interno di ciascuna camera di reazione.

**Nota:** un aumento della fluorescenza, che indica il rilevamento dell'analita target, viene rilevato direttamente all'interno di ciascuna camera di reazione.

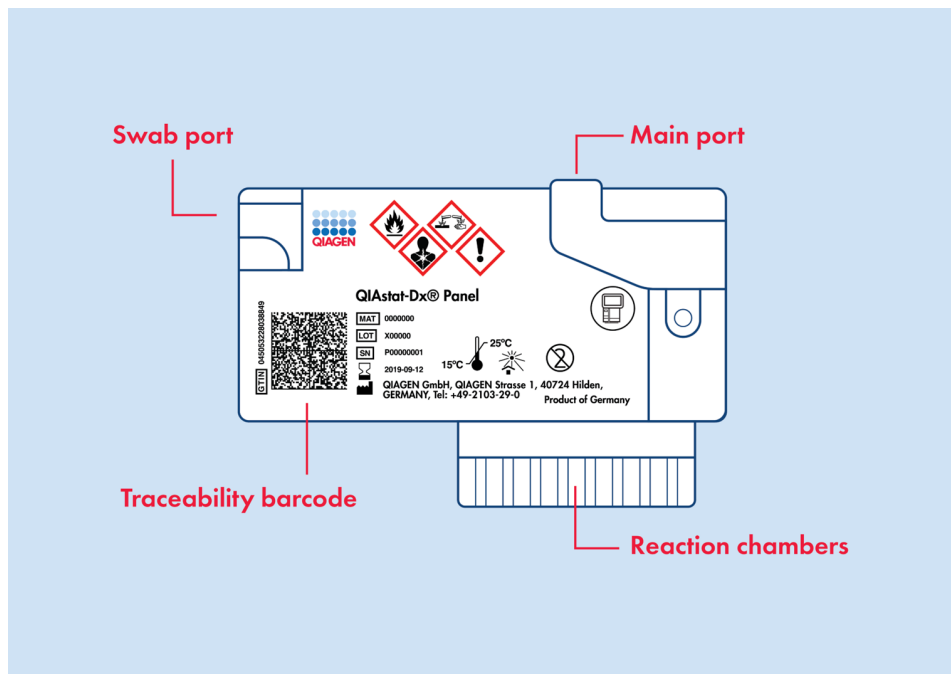


Figura 1. Disposizione e caratteristiche della QIAstat-Dx Panel Cartridge.

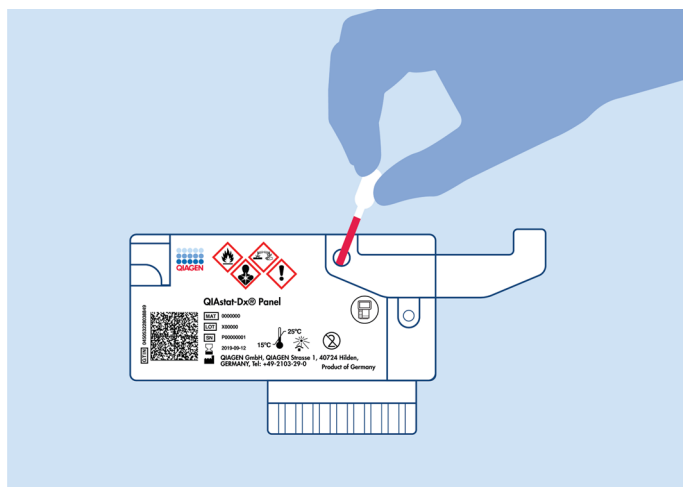
**Nota:** la porta tampone non viene utilizzata per l'esame QIAstat-Dx ME Panel.

## Principio della procedura

### Descrizione della procedura

I test diagnostici del QIAstat-Dx ME Panel vengono eseguiti sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o sul QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Tutte le fasi di preparazione e analisi del campione vengono eseguite automaticamente dal QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o dal QIAstat-Dx Analyzer 2.0. I campioni vengono raccolti e caricati manualmente nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Per dispensare il trasferimento campioni nella porta principale viene utilizzata una pipette di trasferimento (Figura 2).



**Figura 2. Distribuzione del campione di nella porta principale.**

## Prelievo di campioni e caricamento della cartuccia

Il prelievo dei campioni e il loro successivo caricamento nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge devono essere eseguiti da personale addestrato alla manipolazione sicura dei campioni biologici.

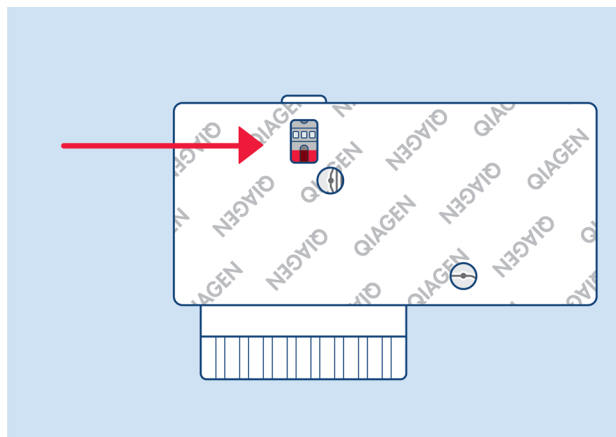
Di seguito vengono descritti i passaggi previsti che devono essere seguiti dall'utente:

1. Raccogliere un campione di liquido cerebrospinale (CSF).
2. Scrivere a mano le informazioni sul campione o apporre un'etichetta per campione sulla parte superiore di una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

3. Caricare il campione di liquido cerebrospinale (CSF) manualmente nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

200  $\mu$ L di campione vengono trasferiti nella porta principale della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge mediante una delle pipette di trasferimento incluse. Nel caso in cui tutte e sei le pipette fornite con il kit siano state utilizzate, usare pipette alternative sterili e graduate.

**Nota:** quando si carica il campione di CSF, l'utente esegue un controllo visivo della finestra di ispezione del campione (vedere l'immagine seguente) per verificare che il campione liquido sia stato caricato (Figura 3).



**Figura 3. Finestra di ispezione del campione (freccia rossa).**

4. Scansionare il codice a barre del campione e il codice QR della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o nel QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

**Importante:** non eseguire la scansione del codice a barre dalla confezione della cartuccia.

5. La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge viene introdotta nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
6. Il test viene avviato sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o sul QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

## Preparazione dei campioni, amplificazione e rilevamento di acidi nucleici

L'estrazione, l'amplificazione e il rilevamento di acidi nucleici nel campione vengono eseguiti automaticamente dal QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o dal QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Il campione omogeneizzato e le cellule vengono lisate nella camera di lisi della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, che include un rotore che gira ad alta velocità.
2. Gli acidi nucleici vengono purificati dal campione lisato attraverso il legame con una membrana di silice nella camera di purificazione della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in presenza di sali caotropici e alcol.
3. Gli acidi nucleici purificati vengono eluiti dalla membrana nella camera di purificazione e miscelati agli agenti chimici liofilizzati utilizzati per la PCR nella relativa camera chimica secca della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.
4. La miscela di campione e reagenti per PCR viene dispensata nelle camere per PCR della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, che contengono primer liofilizzati, specifici per l'esame e sonde.
5. Il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 crea i profili di temperatura ottimali per eseguire un'efficace real-time RT-PCR multiplex ed esegue misurazioni della fluorescenza in tempo reale per generare curve di amplificazione.
6. Il software QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpreta i dati e i controlli di processo risultanti e consegna un rapporto di prova.

# Materiali forniti

## Contenuti del kit

### QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

<b>Numero di catalogo</b>	<b>691612</b>
<b>Numero di test</b>	<b>6</b>
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Pipette di trasferimento†)	6

\* 6 cartucce confezionate singolarmente contenenti tutti i reagenti necessari per la preparazione del campione e real-time RT PCR multiplex più il controllo interno.

† 6 pipette di trasferimento confezionate singolarmente per dispensare il campione liquido nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

## Componenti del kit

I principali componenti del kit sono illustrati di seguito:

**Tabella 2. Principi attivi**

<b>Reagente</b>	<b>Principio attivo</b>	<b>Concentrazione (% p/p)</b>
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Controllo interno	40.000-60.000 CFU/cartuccia
	Proteinasi K	≥0,1%—<1%
	Trascrittasi inversa	20-100 U/cartuccia
	dNTP	1-5 mM
	DNA polimerasi	10-100 U/cartuccia
	Primer specifici del target	100-1000 µM
	Sonda di rilevazione marcata con fluoroforo specifico del target	100-1000 µM



# Materiale necessario ma non in dotazione

## Piattaforma e software

**Importante:** prima dell'uso, assicurarsi che tutti gli strumenti siano stati controllati e tarati in conformità alle istruzioni del produttore.

Il QIAstat-Dx ME Panel è progettato per l'uso con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Prima di iniziare un test, assicurarsi che sia disponibile quanto segue:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (almeno un modulo operativo e un modulo analitico) con software versione 1.4 o 1.5\* OPPURE QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (almeno un modulo operativo PRO e un modulo analitico) con software versione 1.6 o successiva
- *Manuale utente di QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (per l'uso con software versione 1.4 o 1.5) OPPURE *Manuale utente di QIAstat-Dx Analyzer 2.0* (per l'uso con software versione 1.6 o successiva)
- Software più recente con file di definizione esame QIAstat-Dx per il QIAstat-Dx ME Panel installato nel modulo operativo o nel modulo operativo PRO.

**Nota:** l'applicazione software versione 1.6 o successiva non può essere installata sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

\* In alternativa agli strumenti QIAstat-Dx Analyzer 1.0 è possibile utilizzare gli strumenti DiagCORE® che eseguono il software QIAstat-Dx versione 1.4 o 1.5.

# Avvertenze e precauzioni

Tenere presente che potrebbe essere richiesto di consultare le norme locali per la segnalazione al produttore e all'autorità di regolamentazione del Paese dell'utente e/o del paziente di gravi incidenti verificatisi in relazione al dispositivo.

- Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato all'uso diagnostico *in vitro*.
- Il QIAstat-Dx ME Panel deve essere utilizzato da professionisti di laboratorio formati nell'uso del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

## Informazioni sulla sicurezza

- Quando si utilizzano sostanze chimiche, indossare sempre un camice da laboratorio adeguato, guanti monouso e occhiali di protezione. Per maggiori informazioni, consultare le corrispondenti schede tecniche di sicurezza (Safety Data Sheet, SDS). Le schede sono disponibili online nel pratico formato PDF sul sito [www.qiagen.com/safety](http://www.qiagen.com/safety), dove è possibile cercare, visualizzare e stampare la scheda SDS di ogni kit e di ogni componente del kit QIAGEN.
- Osservare le procedure standard di laboratorio per mantenere l'area di lavoro pulita e priva di contaminazioni. Le linee guida sono delineate in pubblicazioni come Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories dello European Center for Disease Control and Prevention ([www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety](http://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety)).
- I campioni dei pazienti e i campioni analitici sono potenzialmente infettivi. Seguire le procedure di sicurezza della propria struttura per la manipolazione dei campioni biologici. Smaltire i campioni e i materiali di scarto dell'esame nel rispetto delle procedure di sicurezza locali.

- Indossare sempre dispositivi di protezione personale adeguati e seguire le procedure di sicurezza della propria struttura per la manipolazione dei campioni biologici. Maneggiare tutti i campioni, le cartucce e le pipette di trasferimento come potenziali mezzi di trasmissione di agenti infettivi.
- Maneggiare tutti i campioni, le cartucce e le pipette di trasferimento come potenziali mezzi di trasmissione di agenti infettivi. Osservare sempre le precauzioni di sicurezza indicate nelle linee guida pertinenti, quale Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI) Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline (M29), o altri documenti appropriati forniti dalle autorità locali.
- La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge è un dispositivo chiuso monouso che contiene tutti i reagenti necessari per la preparazione del campione e la real-time RT-PCR multiplex all'interno del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e del QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Non utilizzare una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge che abbia superato la data di scadenza, che risulti danneggiata o che perda liquido.
- Smaltire i campioni, le cartucce usate o danneggiate e le pipette di trasferimento in conformità di tutte le normative e le leggi nazionali, regionali e locali in materia di salute e sicurezza.

## Informazioni di emergenza

CHEMTREC

Al di fuori di USA e Canada +1 703-527-3887

## Precauzioni

Le seguenti frasi precauzionali e di rischio sono valide per i componenti del QIAstat-Dx ME Panel.



Contiene: etanolo; guanidina cloridrato; tiocianato di guanidina; isopropanolo; proteinasi K; t-tillfenossipolietossietanolo. Pericolo! Liquido e vapore altamente infiammabile. Nocivo se ingerito o inalato. Può essere nocivo in caso di contatto con la pelle. Provoca gravi ustioni alla pelle e lesioni oculari. Se inalato, può causare sintomi di asma e allergia o difficoltà respiratorie. Può provocare sonnolenza o vertigini. Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. A contatto con acidi libera gas molto tossico. Corrosivo per le vie aeree. Conservare lontano da fonti di calore/scintille/fiamme libere/superfici molto calde. Non fumare. Evitare di respirare le polveri/i fumi/i gas/il prodotto nebulizzato/i vapori/gli aerosol. Indossare guanti/abbigliamento protettivo/protezione per gli occhi/la faccia. Indossare una protezione per la respirazione. IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare con cautela con acqua per vari minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare. IN CASO DI esposizione o di possibile esposizione: Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Sciacquare la bocca. NON indurre il vomito. Portare la persona all'aria fresca e tenerla in una posizione che la lasci respirare facilmente. Lavare gli indumenti contaminati prima di riutilizzarli. Conservare in luogo ben ventilato. Tenere il recipiente ben chiuso. Smaltire il prodotto/contenitore in un impianto approvato, in conformità alle normative locali, regionali, nazionali e internazionali.

## Precauzioni di laboratorio

Per evitare la possibile contaminazione del campione e dell'area di lavoro, si dovrebbero usare le procedure standard di sicurezza e pulizia del laboratorio, comprese le seguenti precauzioni:

- I campioni devono essere trattati in una cabina di biosicurezza o in una superficie pulita simile che garantisca la protezione dell'utente. Se non si utilizza una cabina di biosicurezza, durante la preparazione dei campioni si deve utilizzare una cappa a filtrazione (ad esempio, AirClean PCR workstation), uno schermo per gli spruzzi (ad esempio, Bel-Art Scienceware Splash Shields), o uno schermo facciale.
- Una cabina di biosicurezza utilizzata per l'esecuzione di test sui patogeni (ad esempio la coltura) non deve essere usata per la preparazione dei campioni o il caricamento delle cartucce.
- Prima di processare i campioni, pulire accuratamente l'area di lavoro usando un detergente adatto come la candeggina al 10% appena preparata o un disinfettante simile. Per evitare l'accumulo di residui e potenziali danni al campione o interferenze da parte dei disinfettanti, pulire le superfici disinfettate con acqua.
- I campioni e le cartucce devono essere maneggiati uno alla volta.
- Usare guanti puliti per rimuovere i materiali dai sacchi di imballaggio alla rinfusa e richiudere i sacchi di imballaggio alla rinfusa quando non vengono utilizzati.
- Cambiare i guanti e pulire l'area di lavoro tra ogni campione.
- Gettare le cartucce usate in un contenitore appropriato per il rischio biologico immediatamente dopo il completamento della corsa.
- Evitare un'eccessiva manipolazione delle cartucce dopo i test.
- Evitare di danneggiare la cartuccia (fare riferimento a "Informazioni sulla sicurezza" a pagina 26 per informazioni sulla gestione delle cartucce danneggiate).
- Usare guanti puliti per rimuovere i materiali dalle scatole di imballaggio alla rinfusa, e chiudere gli imballaggi alla rinfusa quando non vengono utilizzati.

A causa della natura sensibile del rilevamento dell'agente patogeno da parte del QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel e per prevenire la contaminazione del campione, è fondamentale seguire le pratiche microbiologiche standard di laboratorio. Il personale di laboratorio clinico potrebbe essere la fonte di agenti patogeni (ad es. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, HSV-1, ecc.) rilevabili dal QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel.

Durante il prelievo, il trasporto o l'analisi, potrebbe verificarsi contaminazione del campione. Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione con conseguenti risultati falsi positivi, si raccomanda di attenersi alle buone prassi per le procedure di manipolazione e analisi dei campioni. Ulteriori precauzioni possono includere DPI extra, ad esempio mascherina, specialmente quando si manifestano segni o sintomi di infezione respiratoria o vescicole da Herpes labiale attivo.

## Precauzioni relative alle segnalazioni sulla salute pubblica

Le autorità sanitarie statali e locali hanno pubblicato linee guida per la notifica delle malattie segnalabili nelle loro giurisdizioni, (ad esempio, in seguito alla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 170/1 del 6 luglio 2018, l'elenco include la malattia da listeriosi, nonché malattie invasive causate da *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*) per determinare le misure necessarie per la verifica dei risultati al fine di identificare e rintracciare i focolai e per le indagini epidemiologiche. I laboratori sono responsabili di seguire le normative del proprio Stato o locali per la consegna di materiale clinico o di isolati su campioni positivi ai laboratori di sanità pubblica dello Stato di riferimento.

# Smaltimento

Smaltire come rifiuto pericoloso in conformità alle normative locali e nazionali. Questo vale anche per i prodotti non utilizzati. In caso di cartuccia danneggiata, fare riferimento alle "Informazioni sulla sicurezza" a pagina 26.

Seguire le raccomandazioni contenute nella scheda tecnica di sicurezza (Safety Data Sheet, SDS).

# Conservazione e manipolazione dei reagenti

Conservare le QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in uno spazio di stoccaggio asciutto e pulito, a temperatura ambiente (15–25°C). Non rimuovere le QIAstat-Dx ME Panel Cartridge o le pipette di trasferimento dal loro imballaggio individuale, fino all'effettivo utilizzo. Una volta estratta dalla custodia, la cartuccia deve essere protetta dalla luce del sole. In tali condizioni, le QIAstat-Dx ME Panel Cartridge possono essere conservate fino alla data di scadenza stampata sull'imballaggio individuale. La data di scadenza è inclusa anche nel codice a barre della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge e viene letta dal ME Panel quando si inserisce la cartuccia nello strumento per eseguire un test.

Prestare attenzione alle date di scadenza e alle condizioni di conservazione stampate sulla confezione e sulle etichette di tutti i componenti. Non utilizzare componenti scaduti o non correttamente conservati.

In caso di danneggiamento della cartuccia fare riferimento a "Informazioni sulla sicurezza" a pagina 26.

## Stabilità durante l'uso

Dopo l'apertura della confezione della cartuccia, il campione deve essere introdotto nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge entro 30 minuti. Le cartucce caricate con i campioni devono essere caricate nel QIAstat-Dx Analyzer entro 90 minuti.

Non utilizzare il kit se non è stato conservato secondo le specifiche, se l'imballaggio è stato danneggiato o vi sono altri segni visibili di deterioramento o malfunzionamento.



# Conservazione e manipolazione dei campioni

Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato all'uso con CSF. Tutti i campioni devono essere trattati come potenzialmente pericolosi.

Il campione di CSF deve essere raccolto tramite puntura lombare e non deve essere centrifugato o diluito. I campioni CSF devono essere raccolti e maneggiati in base alle procedure consigliate. Utilizzare campioni di CSF appena raccolto. Se non è possibile effettuare test immediati, le condizioni di conservazione consigliate per il CSF sono elencate di seguito:

- Temperatura ambiente (15–25 °C) fino a 24 ore
- Refrigerato (2–8 °C) fino a 7 giorni

## Prelievo dei campioni

Il campione di CSF deve essere raccolto tramite puntura lombare e non deve essere centrifugato.

# Protocollo

## Controllo di qualità

In conformità al Sistema di gestione della qualità con certificazione ISO di QIAGEN, ciascun lotto di QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel è testato con le specifiche predefinite per garantire una qualità costante del prodotto.

## Informazioni sul controllo esterno

Tutti i requisiti di controllo esterno della qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle normative locali, statali e comunitarie o alle organizzazioni di accreditamento e devono seguire le procedure standard di controllo della qualità del laboratorio dell'utente.

I controlli in bianco non sono applicabili al dispositivo perché si tratta di una cartuccia monouso per un singolo test. L'azienda raccomanda di effettuare test regolari sui controlli esterni negativi e positivi, ma i controlli non sono forniti con il QIAstat-Dx ME Panel.

## Procedura: campioni di liquido cerebrospinale

### Aspetti importanti da considerare prima di iniziare

- Assicurarsi che tutti i materiali necessari ma non in dotazione siano disponibili.
- Selezionare la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (n. cat. 691612). L'identificazione della cartuccia del QIAstat-Dx ME Panel è supportata da una barra di colore grigio sull'etichetta e da un'icona che raffigura un cervello (vedere "Simboli" a pagina 137).

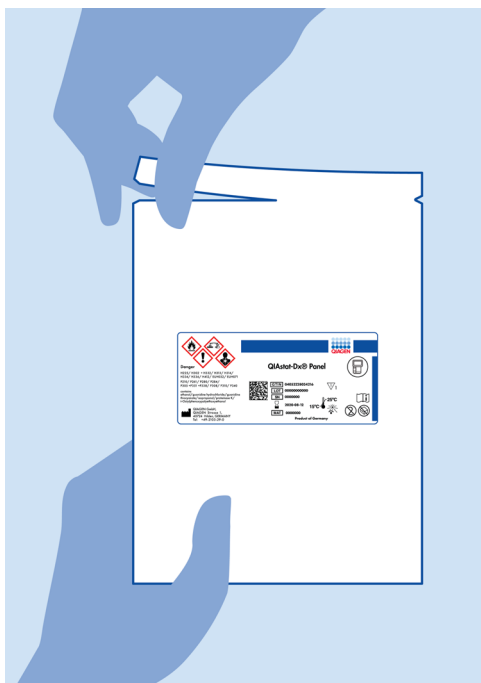
## Manipolazione dei reagenti

- Le pipette di trasferimento fornite nel kit sono monouso. Nel caso in cui le pipette di trasferimento cadano o siano contaminate a causa di un errore dell'utente, utilizzare qualsiasi altra pipetta disponibile in commercio con un volume minimo di 200 µL.

## Caricamento di un campione nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

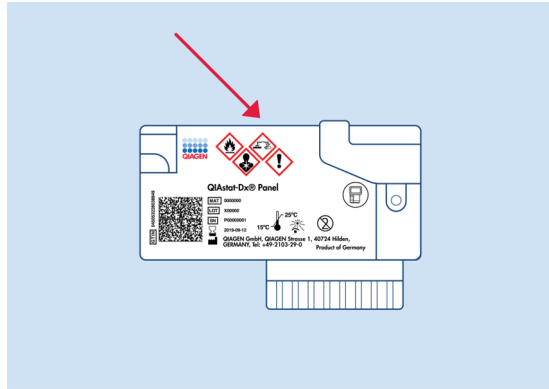
1. Pulire accuratamente l'area di lavoro con candeggina al 10% appena preparata (o un disinfettante adatto) seguita da un risciacquo con acqua.
2. Aprire la confezione di una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utilizzando l'apertura facilitata sui lati della confezione (Figura 4).

**Importante:** dopo l'apertura della confezione, il campione deve essere introdotto nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge entro 30 minuti. Le cartucce caricate con i campioni devono essere caricate nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 entro 90 minuti.



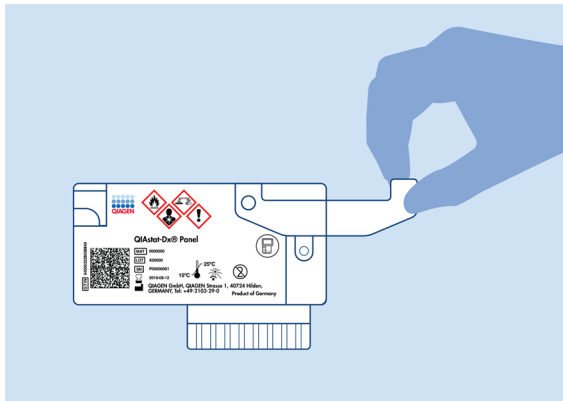
**Figura 4. Apertura della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.**

3. Rimuovere la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge dalla confezione e posizionarla in modo da avere di fronte il codice a barre.
4. Scrivere a mano le informazioni sul campione o applicare un'etichetta informativa sul campione nella parte superiore della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Assicurarsi che l'etichetta sia posizionata correttamente e non blocchi l'apertura dello sportellino (Figura 5).



**Figura 5. Posizionamento delle informazioni sul campione sulla parte superiore della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.**

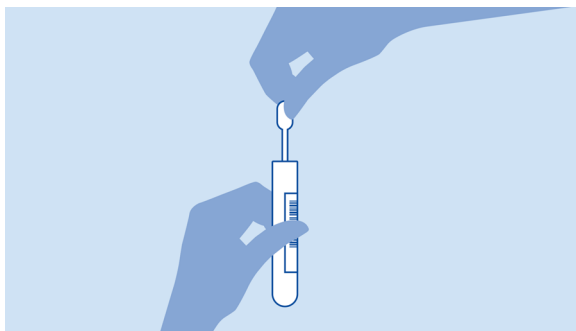
5. Aprire lo sportello della porta principale sulla parte anteriore della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figura 6).



**Figura 6. Apertura dello sportellino del campione della porta principale.**

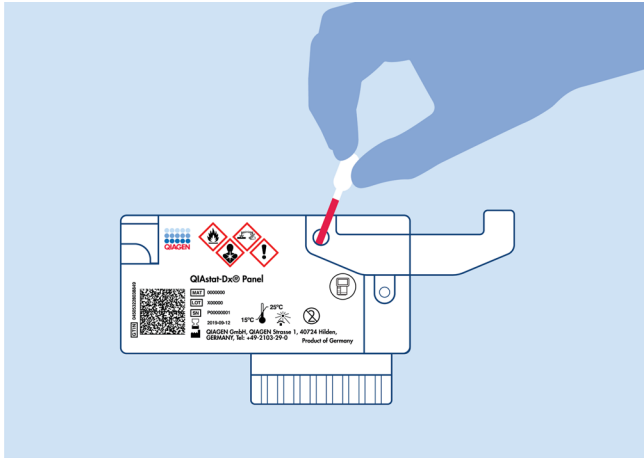
6. Aprire la provetta con il campione da analizzare. Utilizzare la pipetta di trasferimento in dotazione per aspirare il fluido fino alla seconda linea di riempimento sulla pipetta (vale a dire 200  $\mu$ l) (Figura 7).

**Importante:** non aspirare aria nella pipetta. Se ciò dovesse accadere, espellere con cautela nella provetta del campione il fluido di campione presente nella pipetta e riaspirarlo.



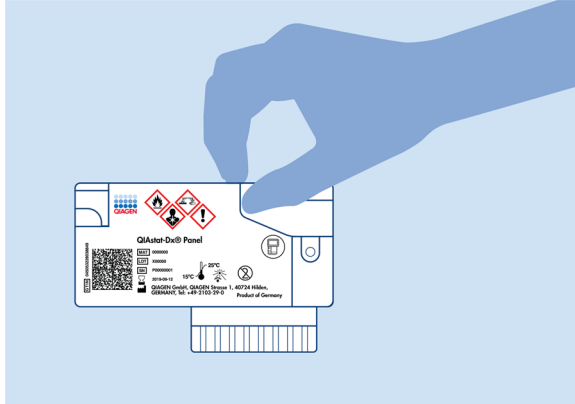
**Figura 7. Aspirazione del campione nella pipetta di trasferimento fornita.**

7. Trasferire con cautela 200  $\mu$ l di campione nella porta principale della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge utilizzando una pipetta di trasferimento monouso in dotazione (Figura 8).



**Figura 8. Trasferimento del campione nella porta principale della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.**

8. Chiusure saldamente lo sportellino della porta principale finché non scatta (Figura 9).



**Figura 9. Chiusura dello sportellino della porta principale.**

9. Verificare visivamente che il campione sia stato caricato controllando la finestra di ispezione del campione della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Figura 10).

**Importante:** dopo aver introdotto il campione all'interno della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, questa deve essere caricata nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 entro 90 minuti.

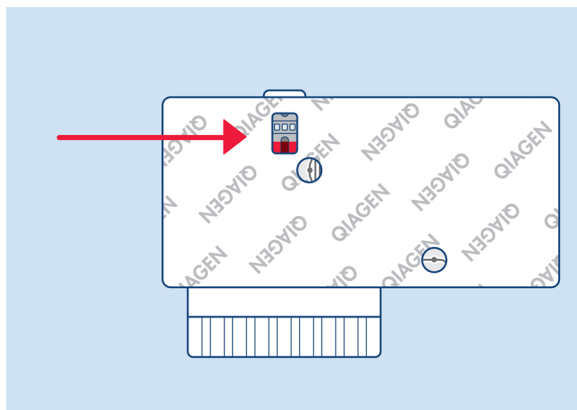


Figura 10. Finestra di ispezione del campione (freccia rossa).

## Avvio di QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0

1. Accendere il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 utilizzando il pulsante **On/Off** nella parte anteriore dello strumento.

**Nota:** l'interruttore di alimentazione posto sul retro del modulo analitico deve essere impostato nella posizione "I". Gli indicatori di stato del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 diventeranno blu.

2. Attendere finché non compare la schermata Main (Principale) e gli indicatori di stato del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 diventano verdi e smettono di lampeggiare.



3. Inserire il nome utente e la password.

**Nota:** se è attivata l'opzione **User Access Control** (Controllo di accesso utente), viene visualizzata la schermata Login (Accesso). Se l'opzione **User Access Control** (Controllo di accesso utente) è disattivata, non è necessario inserire nome utente e password e viene visualizzata la schermata Main (Principale).

4. Se il software del file di definizione esame non è installato sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o sul QIAstat-Dx Analyzer 2.0, seguire le istruzioni per l'installazione prima di eseguire il test (vedere "Appendice A: Installazione del file di definizione esame" a pagina 141 per maggiori informazioni).

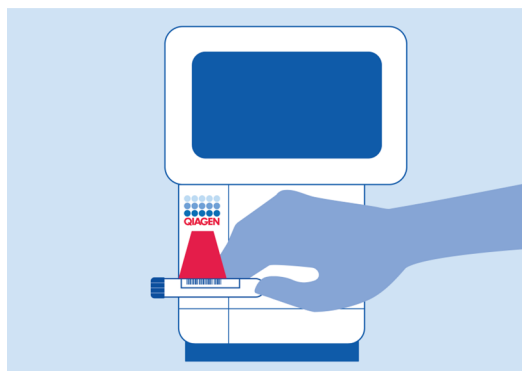
## Esecuzione di un test

1. Premere **Run Test** (Esegui test) nell'angolo in alto a destra del touchscreen del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Quando richiesto, eseguire la scansione del codice a barre dell'ID campione sulla provetta CSF contenente il campione o eseguire la scansione del codice a barre delle informazioni sul campione situato sulla parte superiore della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (vedere punto 3) utilizzando il lettore di codici a barre frontale integrato del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Figura 11).

**Nota:** è inoltre possibile immettere l'ID del campione usando la tastiera virtuale del touchscreen selezionando **Sample ID** (ID campione).

**Nota:** a seconda della configurazione di sistema selezionata, a questo punto potrebbe essere necessario inserire l'ID paziente.

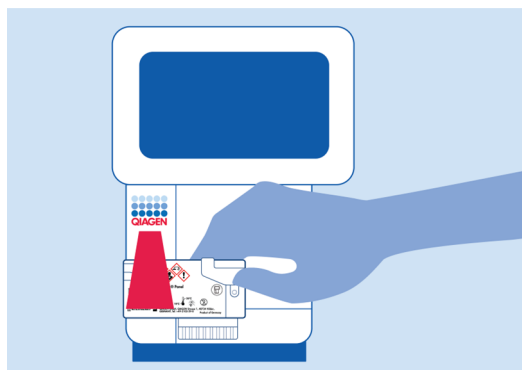
**Nota:** le istruzioni dell'analizzatore QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 appaiono nella barra delle Istruzioni nella parte inferiore del touchscreen.



**Figura 11. Scansione del codice a barre ID campione.**

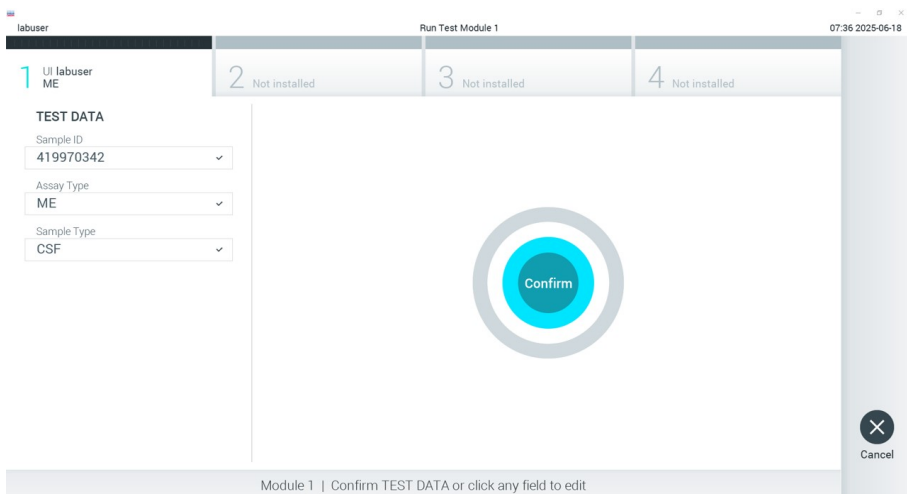
3. Quando richiesto, eseguire la scansione del codice a barre della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge da utilizzare (Figura 12). Il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 riconosce automaticamente l'esame da eseguire in base al codice a barre della cartuccia.

**Nota:** il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 non accetta le QIAstat-Dx ME Panel Cartridge che abbiano superato la data di scadenza, le cartucce usate in precedenza o le cartucce per esami non presenti sull'unità. In questi casi viene visualizzato un messaggio di errore e la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge verrà rifiutata. Per ulteriori dettagli su come installare gli esami, fare riferimento al *Manuale utente* di *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* o al *Manuale utente* di *QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.



**Figura 12. Scansione del codice a barre della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.**

4. Nella schermata Confirm (Conferma), rivedere i dati immessi e apportare le modifiche necessarie premendo sui campi pertinenti sul touchscreen e modificando le informazioni.
5. Se tutti i dati visualizzati sono corretti, premere **Confirm** (Conferma). Se necessario, selezionare il campo appropriato per modificarne il contenuto o premere **Cancel** (Annulla) per annullare il test (Figura 13).

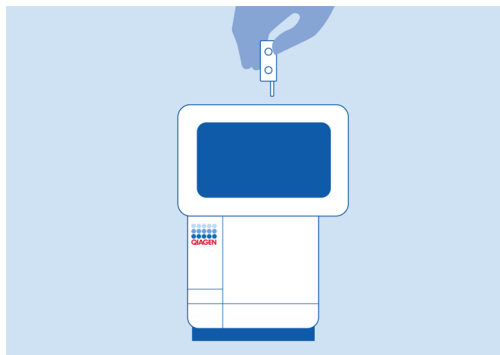


**Figura 13. Conferma dell'inserimento dei dati.**

6. Accertarsi che entrambi gli sportellini campione, quello della porta tampone e quello della porta principale della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge siano chiusi saldamente. Quando si apre automaticamente la porta di ingresso della cartuccia sulla parte superiore del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0, inserire la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge con il codice a barre rivolto verso sinistra e le camere di reazione rivolte verso il basso (Figura 14).

**Nota:** non spingere la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nello strumento QIAstat-Dx Analyzer. Posizionandola correttamente nella porta d'ingresso cartuccia, lo strumento QIAstat-Dx Analyzer la sposterà automaticamente nel modulo analitico.

**Nota:** la porta tampone non viene utilizzata per l'esame QIAstat-Dx ME Panel.



**Figura 14. Inserimento della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.**

7. Dopo aver rilevato la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 chiude automaticamente lo sportellino della porta di ingresso della cartuccia e avvia l'esecuzione del test. Per avviare il processo non è richiesta alcuna ulteriore azione da parte dell'operatore.

**Nota:** il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 non accetta una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge diversa da quella utilizzata e sottoposta a scansione durante la configurazione del test. Se si inserisce una cartuccia diversa da quella sottoposta a scansione, viene generato un errore e la cartuccia è espulsa automaticamente.

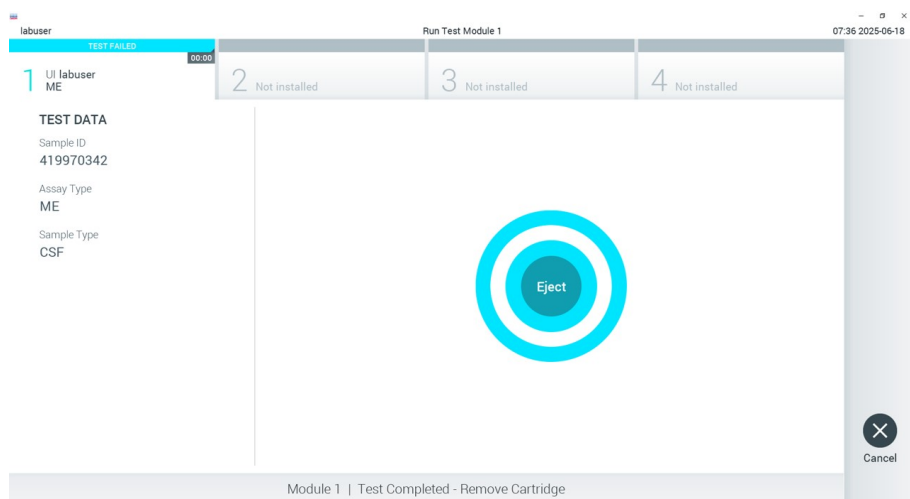
**Nota:** fino a questo punto, è possibile annullare l'esecuzione del test premendo **Cancel** (Annulla) nell'angolo in basso a destra del touchscreen.

**Nota:** a seconda della configurazione del sistema, è possibile che, per avviare l'esecuzione del test, l'operatore debba inserire nuovamente la propria password utente.


**Nota:** se nella porta d'ingresso della cartuccia non viene posizionata alcuna QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, lo sportellino si chiuderà automaticamente dopo 30 secondi. In tal caso, ripetere la procedura iniziando dal passaggio 1.

8. Mentre è in corso il test, sul touchscreen viene visualizzato il tempo rimanente.
9. Al termine del test, verrà visualizzata la schermata Eject (Espelli) (Figura 15) e la **Module status bar** (Barra stato dei moduli) mostrerà il risultato del test con una delle seguenti opzioni:
  - **TEST COMPLETED** (TEST COMPLETATO): il test è stato completato con successo.
  - **TEST FAILED** (TEST NON RIUSCITO): si è verificato un errore durante il test.
  - **TEST CANCELED** (TEST ANNULLATO): l'utente ha annullato il test.

**Importante:** se il test ha esito negativo, contattare il servizio di assistenza tecnica QIAGEN.



**Figura 15. Visualizzazione della schermata Eject (Espelli).**

10. Premere  **Eject** (Espelli) per rimuovere la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge e smaltirla come rifiuto a rischio biologico in conformità a tutte le normative e le leggi nazionali regionali e locali in materia di salute e sicurezza. La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge deve essere rimossa quando si apre la relativa porta d'ingresso e viene espulsa. Se la cartuccia non viene rimossa entro 30 secondi, viene spostata automaticamente nel QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o nel QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e lo sportellino della porta d'ingresso cartuccia si chiude. In tal caso, premere **Eject** (Espelli) per aprire di nuovo lo sportellino della porta d'ingresso cartuccia, quindi rimuovere la cartuccia.

**Importante:** le QIAstat-Dx ME Panel Cartridge devono essere gettate. Non è possibile riutilizzare le cartucce per test per le quali l'esecuzione sia stata iniziata e successivamente annullata dall'operatore o per le quali sia stato rilevato un errore.

11. Dopo l'espulsione della QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, comparirà la schermata Summary (Riepilogo). Per avviare il processo per eseguire un altro test, premere **Run Test** (Esegui test).

**Nota:** per ulteriori informazioni sull'uso del QIAstat-Dx Analyzer 1.0, fare riferimento al *Manuale utente di QIAstat-Dx Analyzer 1.0*. Per ulteriori informazioni sull'uso del QIAstat-Dx Analyzer 2.0, fare riferimento al *Manuale utente di QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.

# Interpretazione dei risultati

## Interpretazione dei controlli interni

La QIAstat-Dx ME Panel Cartridge include un controllo interno di processo completo, che è titolato *Schizosaccharomyces pombe*, un lievito (funghi) che è incluso nella cartuccia in forma essiccata e viene reidratato al momento del caricamento del campione. Questo materiale di controllo interno verifica tutti i passaggi del processo di analisi, compresa l'omogeneizzazione del campione, la lisi delle strutture virali e cellulari (per azione chimica e meccanica), la purificazione dell'acido nucleico, la trascrizione inversa e la real-time PCR.

Un segnale positivo per il controllo interno indica che tutti i passaggi di elaborazione eseguiti dalla QIAstat-Dx ME Panel Cartridge sono riusciti.

Il segnale negativo del controllo interno non annulla alcun risultato positivo per i target rilevati e identificati, ma invalida tutti i risultati negativi nell'analisi. Pertanto, se il segnale di controllo interno è negativo, il test deve essere ripetuto.

I risultati dei controlli interni devono essere interpretati secondo la Tabella 3.

**Tabella 3. Interpretazione dei risultati dei controlli interni**

Risultato dei controlli	Spiegazione	Azione
Passed (Riuscito)	Il controllo interno è stato amplificato con successo	Il processo è stato completato con successo. Tutti i risultati sono validi e possono essere referatati. Gli agenti patogeni rilevati sono segnalati come positive (positivi) e gli agenti patogeni non rilevati sono segnalati come negative (negativi).
Failed (Non riuscito)	Il controllo interno non è stato superato	Sono stati segnalati agenti patogeni rilevati positivamente, ma tutti i risultati negativi (agenti patogeni testati ma non rilevati) non sono validi. Ripetere il test utilizzando una nuova QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.



**Nota:** le immagini della schermata del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 in questa sezione sono da intendersi come esempio e potrebbero non rappresentare i risultati specifici dei patogeni forniti per il QIAstat-DxME Panel.

## Visualizzazione dei risultati con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0

Il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpretano e salvano automaticamente i risultati dei test. Dopo aver espulso la QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, viene visualizzata automaticamente la schermata Summary (Riepilogo) dei risultati (Figura 16).

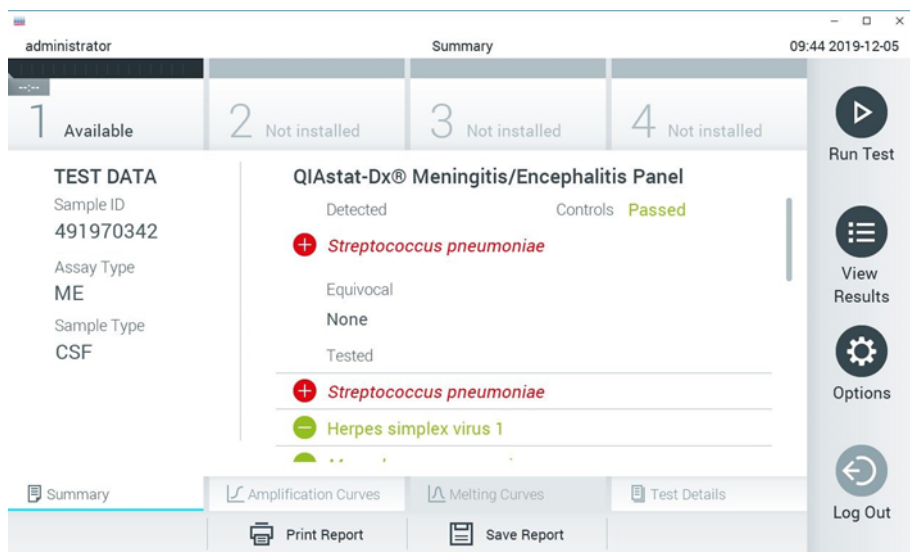


Figura 16. Schermata Summary (Riepilogo) relativa ai risultati che mostra Test Data (Dati test) nel pannello di sinistra e il riepilogo del test nel pannello principale del QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

In questa schermata sono disponibili altre schede con ulteriori informazioni. Queste schede sono illustrate nelle sezioni seguenti:

- **Amplification curves** (Curve di amplificazione) ("Visualizzazione delle curve di amplificazione" a pagina 52)
- **Melting curves** (Curve di melting) (questa scheda è disabilitata per QIAstat-Dx ME Panel)
- **Test Details** (Dettagli del test) ("Visualizzazione dei dettagli del test" a pagina 55)

La Figura 17 mostra la schermata per QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

The screenshot displays the 'Summary' page of the QIAstat-Dx Analyzer 2.0 software. The interface is divided into several sections:

- Top Bar:** Shows the user 'administrator', the title 'Summary', and the date/time '13:57 2024-02-05'.
- Navigation Tabs:** Four tabs are visible: '1 Available', '2 Not installed', '3 Not installed', and '4 Not installed'. The '1 Available' tab is selected.
- TEST DATA Panel (Left):** Lists sample information: Sample ID 125978, Patient ID jcm, Assay Type ME, Sample Type CSF, and LIS Upload Status Expired.
- QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel (Center):** Shows 'Controls Passed' and a list of detected pathogens:
  - Detected: + Enterovirus
  - Tested: + Enterovirus
  - Streptococcus pneumoniae
  - Neisseria meningitidis
  - Streptococcus agalactiae
  - Listeria monocytogenes
- Right Side Panel:** Contains four buttons: 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'.
- Bottom Bar:** Includes a 'Summary' tab and buttons for 'Support Package', 'Print Report', 'Save Report', and 'Upload'.




Figura 17. Schermata Summary (Riepilogo) relativa ai risultati che mostra Test Data (Dati test) nel pannello di sinistra e il riepilogo del test nel pannello principale del QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 comprende una scheda aggiuntiva:

- **AMR genes** (Geni AMR): questa scheda è disabilitata per QIAstat-Dx ME Panel.

**Nota:** da questo punto in poi, verranno utilizzate schermate di esempio quando si fa riferimento al QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e/o al QIAstat-Dx Analyzer 2.0 quando le funzioni che vengono spiegate sono le stesse.

La parte principale della schermata fornisce i seguenti elenchi e utilizza la codifica mediante colori e dei simboli per indicare i risultati:

- Il primo elenco, con l'intestazione **Detected** (Rilevati), include tutti gli agenti patogeni rilevati e identificati nel campione, che sono preceduti da un segno  e sono di colore rosso.
- Il secondo elenco, con l'intestazione **Equivocal** (Ambigui), non viene utilizzato. I risultati equivoci non sono applicabili al QIAstat-Dx ME Panel, pertanto l'elenco **Equivocal** (Ambigui) sarà sempre vuoto.
- Il terzo elenco, con l'intestazione **Tested** (Testati), include tutti gli agenti patogeni testati nel campione. Gli agenti patogeni rilevati e identificati nel campione sono preceduti da un segno  e sono di colore rosso. Gli agenti patogeni oggetto del test, ma non rilevati, sono preceduti da un segno  e sono di colore verde. In questo elenco vengono visualizzati anche gli agenti patogeni non validi.

**Nota:** gli agenti patogeni rilevati e identificati nel campione vengono mostrati sia nell'elenco **Detected** (Rilevati) sia nell'elenco **Tested** (Testati).

Nel caso in cui il test non sia stato completato con successo, un messaggio indicherà **Failed** (Non riuscito) seguito dal codice di errore specifico.

Sul lato sinistro dello schermo appaiono i seguenti Test Data (Dati test):


- ID campione
- Patient ID (ID paziente) (se disponibile)
- Assay Type (Tipo di esame)
- Sample Type (Tipo di campione)

A seconda dei diritti di accesso dell'operatore sono disponibili ulteriori dati sull'esame, tramite le schede nella parte inferiore dello schermo (ad esempio, grafici di amplificazione e dettagli del test).

È possibile esportare su un dispositivo di archiviazione USB esterno un referto con i dati dell'esame. Inserire il dispositivo di archiviazione USB in una delle porte USB del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 e premere **Save Report** (Salva referto) nella barra in basso sullo schermo. Questo referto può essere successivamente esportato in qualsiasi momento selezionando il test dall'elenco **View Result** (Visualizza risultato).

Il referto può anche essere inviato alla stampante premendo **Print Report** (Stampa referto) nella barra in basso sullo schermo.

## Visualizzazione delle curve di amplificazione

Per visualizzare le curve di amplificazione del test degli agenti patogeni rilevati, premere la scheda **Amplification Curves** (Curve di amplificazione)  (Figura 18).



**Figura 18. Schermata Amplification Curves (Curve di amplificazione) (scheda PATHOGENS (PATOGENI)).**

I dettagli sui patogeni e sui controlli analizzati sono mostrati a sinistra mentre le curve di amplificazione sono mostrate al centro.

**Nota:** se sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e QIAstat-Dx Analyzer 2.0 è abilitato User Access Control (Controllo accesso utente), la schermata **Amplification Curves** (Curve di amplificazione) è disponibile solo per gli operatori che dispongono dei diritti di accesso.

Premere la scheda **PATHOGENS** (PATOGENI) sul lato sinistro per visualizzare i grafici corrispondenti agli agenti patogeni testati. Premere sul nome del patogeno per selezionare quali patogeni sono mostrati nel grafico di amplificazione. È possibile selezionare agenti patogeni singoli, multipli o nessuno. A ogni patogeno nell'elenco selezionato verrà assegnato un colore corrispondente alla curva di amplificazione associata. I patogeni non selezionati saranno visualizzati in grigio.


I valori di  $C_T$  e fluorescenza terminale corrispondenti sono indicati sotto il nome di ciascun patogeno.

Premere la scheda **CONTROLS** (CONTROLLI) sul lato sinistro per visualizzare i controlli nel grafico di amplificazione. Premere il cerchio accanto al nome del controllo per selezionarlo o deselezionarlo (Figura 19).




**Figura 19. Schermata Amplification Curves (Curve di amplificazione) (scheda CONTROLS (CONTROLLI)).**

Il grafico di amplificazione mostra la curva dei dati per gli agenti patogeni o i controlli selezionati. Per alternare tra la scala logaritmica e quella lineare per l'asse Y, premere il pulsante Lin (Lineare) o Log (Logaritmica) nell'angolo in basso a sinistra del grafico.

La scala dell'asse X e dell'asse Y può essere regolata usando i **selettori blu**  presenti su ciascun asse. Tenere premuto un selettore blu, quindi spostarlo nella posizione desiderata sull'asse. Spostare un selettore blu sull'origine dell'asse per tornare ai valori predefiniti.

## Visualizzazione dei dettagli del test

Premere **Test Details** (Dettagli test)  nella barra dei menu a schede nella parte inferiore del touchscreen per esaminare i risultati in modo più dettagliato. Scorrere in basso per vedere il referto completo.

Al centro della schermata vengono visualizzati i seguenti Test Details (Dettagli test) (Figura 20):

- ID utente
- Cartridge SN (NS cartuccia) (numero di serie)
- Cartridge expiration date (Data di scadenza cartuccia)
- Module SN (SN modulo)
- Test Status (Stato del test) (Completed (Completato), Failed (Non riuscito) o Canceled by operator (Annullato dall'operatore))
- Error Code (Codice di errore) (se applicabile)
- Test Start Date and Time (Data e ora di inizio test)
- Test Execution Time (Ora di esecuzione del test)
- Assay Name (Nome esame)
- Test ID (ID del test)
- Test Result (Risultati dei test)

- **Positive** (Positivo) (se viene rilevato/identificato almeno un agente patogeno della meningite/encefalite)
  - **Negative** (Negativo) (se non viene rilevato alcun patogeno della meningite/encefalite)
  - **Failed** (Non riuscito) (si è verificato un errore o il test è stato annullato dall'utente)
- Elenco degli analiti testati nell'esame, con  $C_T$  e fluorescenza terminale in caso di segnale positivo
  - Controllo interno, con  $C_T$  e fluorescenza terminale


The screenshot displays the 'Test Details' window in the QIAstat-Dx software. The interface is divided into several sections:

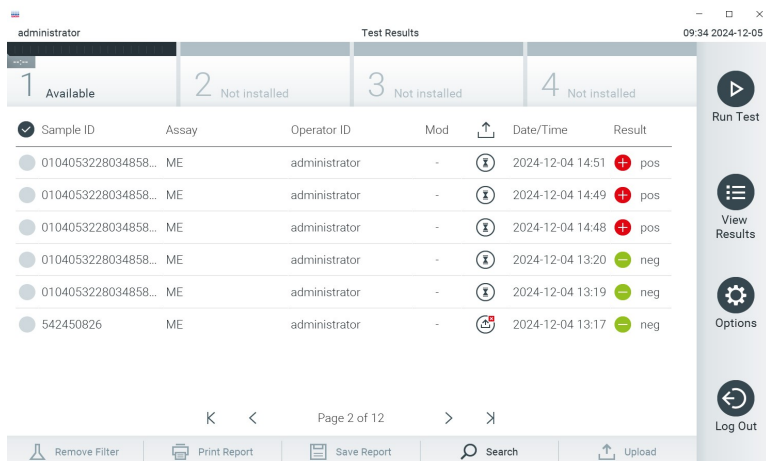
- Top Bar:** Shows the user 'administrator', the window title 'Test Details', and the timestamp '09:33 2024-12-05'.
- Navigation Tabs:** Four tabs are visible: '1 Available', '2 Not installed', '3 Not installed', and '4 Not installed'. The '1 Available' tab is selected.
- TEST DATA Panel (Left):**
  - Sample ID: 1000991110250012500
  - Patient ID: m1
  - Assay Type: ME
  - Sample Type: CSF
  - LIS Upload Status: Pending
- TEST DETAILS Panel (Center):**
  - 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
  - Test Result: pos
- Right Sidebar:** Contains four icons: 'Run Test' (play button), 'View Results' (list icon), 'Options' (gear icon), and 'Log Out' (back arrow icon).
- Bottom Bar:** Includes navigation options: 'Summary', 'Amplification Curves', 'Melting Curves', and 'Test Details' (which is active). Below these are icons for 'Support Package', 'Print Report', 'Save Report', and 'Upload'.

**Figura 20.** Schermata di esempio che mostra Test Data (Dati test) nel pannello di sinistra e Test details (Dettagli test) nel pannello principale.



## Consultazione dei risultati dei test precedenti

Per visualizzare i risultati di test precedenti memorizzati nell'archivio dei risultati, premere **View Results** (Visualizza risultati)  dalla barra dei menu principale (Figura 21).



The screenshot shows a software interface titled 'Test Results' with a user 'administrator' and a timestamp '09:34 2024-12-05'. At the top, there are four status indicators: '1 Available', '2 Not installed', '3 Not installed', and '4 Not installed'. Below this 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 sidebar with icons for 'Run Test', 'View Results', 'Options', and 'Log Out'. At the bottom of the interface, there are navigation controls including 'Page 2 of 12', '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

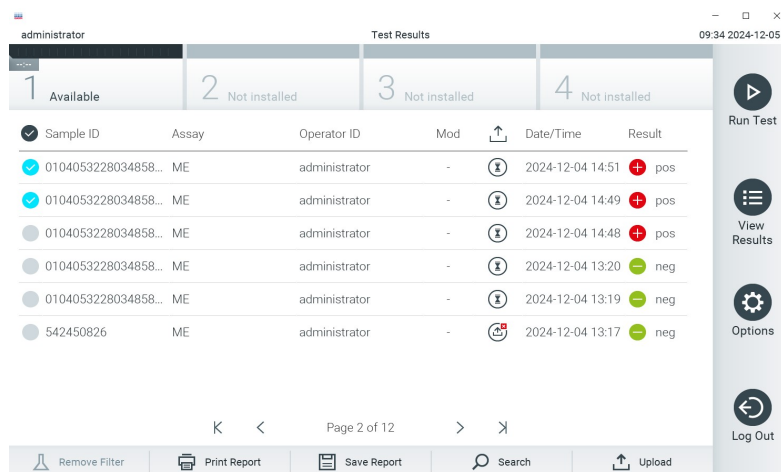
**Figura 21. Esempio schermata View Results (Visualizza risultati).**

Per ogni test eseguito sono disponibili le seguenti informazioni (Figura 21):

- Sample ID (ID campione)
- Assay (Esame) (nome dell'esame del test, vale a dire "ME", per Meningitis/Encephalitis Panel)
- Operator ID (ID operatore)
- Mod (Modulo) (modulo analitico sul quale è stato eseguito il test)
- Date/Time (Data/ora) (data e ora in cui è stato completato il test)
- Result (Risultato) (esito del test: positive (positivo) [pos], negative (negativo) [neg], failed (non riuscito) [fail] o successful (riuscito) [suc])

**Nota:** se User Access Control (Controllo accesso utente) è abilitato in QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e QIAstat-Dx Analyzer 2.0, i dati per i quali l'utente non dispone di diritti di accesso saranno nascosti con degli asterischi.

Selezionare uno o più risultati del test premendo il cerchio grigio a sinistra del Sample ID (ID campione). Accanto ai risultati selezionati apparirà un segno di spunta. Deselezionare i risultati del test premendo questo segno di spunta. È possibile selezionare l'intero elenco di risultati premendo il **segno di spunta**  nella riga in alto (Figura 22).



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






**Figura 22. Esempio di selezione dei risultati del test nella schermata View Results (Visualizza risultati).**

Premere in qualsiasi punto della riga di un test per visualizzarne il risultato.

Premere l'intestazione di una colonna (ad esempio, Sample ID (ID campione)) per applicare all'elenco l'ordine crescente o decrescente in base a quel parametro. L'elenco può essere ordinato in base a una sola colonna alla volta.

La colonna Result (Risultato) mostra l'esito di ogni test (Tabella 4).

**Tabella 4. Descrizioni dei risultati dei test nella schermata View Results (Visualizza risultati)**

Esito	Risultato	Descrizione	Azione
Positivo	 pos	Almeno un agente patogeno è positivo	Fai riferimento alla schermata di riepilogo dei risultati o alla stampa dei risultati per i risultati specifici dei patogeni.
Positive with warning (Positivo con avviso)	 !pos*	Almeno un analita è positivo, ma il controllo interno non è riuscito	Fai riferimento alla schermata di riepilogo dei risultati o alla stampa dei risultati per i risultati specifici dei patogeni.
Negativo	 neg	Non sono stati rilevati analiti	Fai riferimento alla schermata di riepilogo dei risultati o alla stampa dei risultati per i risultati specifici dei patogeni.
Failed (Non riuscito)	 fail	Il test è fallito perché si è verificato un errore, il test è stato annullato dall'utente, oppure non sono stati rilevati agenti patogeni e il controllo interno è fallito.	Ripetere il test utilizzando una nuova cartuccia. Accettare i risultati dei test ripetuti. Se l'errore persiste, contattare i servizi tecnici QIAGEN Istruzioni.
Successful (Riuscito)	 Suc	Il test è positivo o negativo, ma l'utente non ha i diritti di accesso per visualizzare i risultati del test.	Accedere da un profilo utente con diritti per visualizzare i risultati.

Premere **Save Report** (Salva referto) per salvare il referto o i referti relativi ai risultati selezionati in formato PDF su un dispositivo di archiviazione USB esterno.


Selezionare il tipo di report: **List of Tests** (Elenco di test) o **Test Reports (Referti di test)**.

Premere **Search** (Cerca) per cercare i risultati del test per Sample ID (ID campione), Assay (Esame) e Operator ID (ID operatore). Immettere la stringa di ricerca utilizzando la tastiera virtuale e premere **Enter** (Invio) per iniziare la ricerca. Nei risultati della ricerca vengono visualizzati solo i record contenenti il testo di ricerca.

Se l'elenco dei risultati è stato filtrato, la ricerca viene applicata solo all'elenco filtrato.

Tenere premuta l'intestazione di una colonna per applicare un filtro in base a quel parametro. Per alcuni parametri, come Sample ID (ID campione), verrà visualizzata la tastiera virtuale in modo da poter inserire la stringa di ricerca per il filtro.

Per altri parametri, come Assay (Esame), si apre una finestra di dialogo con un elenco di esami memorizzato in archivio. Selezionare uno o più esami per filtrare solo i test eseguiti con gli esami selezionati.






Il simbolo  a sinistra dell'intestazione di una colonna indica che il filtro della colonna è attivo.

Un filtro può essere rimosso premendo Remove Filter (Rimuovi filtro) nella barra dei sottomenu.

## Esportazione dei risultati su un'unità USB

Da qualsiasi scheda della schermata View Results (Visualizza risultati), selezionare **Save Report** (Salva referto) per esportare e salvare una copia dei risultati del test in formato PDF su un'unità USB (Figura 23 e Figura 24). La porta USB si trova sulla parte frontale del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 e del QIAstat-Dx Analyzer 2.0. L'interpretazione dei risultati nel file PDF è mostrata di seguito nella Tabella 5.

**Tabella 5. Interpretazione dei risultati dei test nei report PDF**

	Esito	Simbolo	Descrizione
Risultato dell'agente patogeno	Rilevato		Patogeno rilevato
	Non rilevato	Nessun simbolo	Pathogen not detected (Patogeno non rilevato)
	Invalid (Non valido)	Nessun simbolo	Il controllo interno non ha funzionato, non è stato ottenuto un risultato valido relativamente al target e il campione deve essere ritestato.
Test Status (Stato del test)	Completed (Completato)		Il test è stato completato e sono stati rilevati il controllo interno e/o uno o più target
	Failed (Non riuscito)		Test non riuscito
Controlli interni	Riuscito		Il controllo interno è riuscito
	Failed (Non riuscito)		Il controllo interno non è stato superato



## QIAstat-Dx® ME Panel



www.qiagen.com

### TEST REPORT

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

**Detected**

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

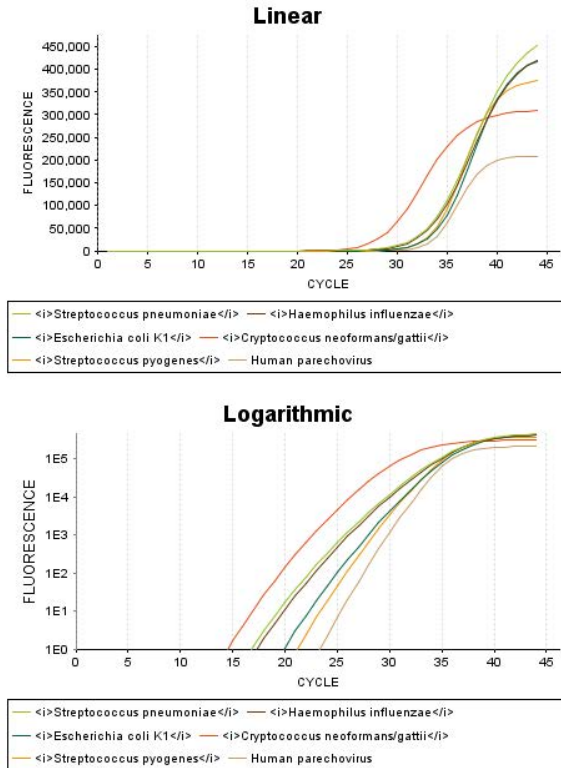
User administrator      Test Status ● Completed  
 Internal Controls ● Passed

### RESULT DETAILS

Ct / EP

			Ct / EP
<b>Viruses</b>	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	- / -
<b>Bacteria</b>	⊕ 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
<b>Fungi &amp; Yeast</b>	⊕ Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	26.8 / 309,019
<b>Controls</b>	⊕ Detected	IC	30.8 / 432,131

Figura 23. Report del test dei campioni.



**Figura 24. Report di test del campione che mostra i dati inerenti all'esame.**

## Stampa dei risultati

Accertarsi che al QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 sia collegata una stampante e che sia installato il driver corretto. Premere **Print Report** (Stampa report) per inviare una copia dei risultati del PDF test alla stampante.

## Interpretazione del risultato dell'agente patogeno

Un risultato per un organismo della meningite/encefalite è interpretato come **Positive** (Positivo) quando il corrispondente esame PCR è positivo.



# Limitazioni

- I risultati del QIAstat-Dx ME Panel non sono destinati a essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente.
- Risultati positivi non escludono la coinfezione con organismi non inclusi nel QIAstat-Dx ME Panel. L'agente rilevato potrebbe non essere la causa definitiva della malattia.
- Non tutti gli agenti dell'infezione del sistema nervoso centrale vengono rilevati da questo test e la sensibilità nell'uso clinico può essere diversa da quella descritta nel foglio illustrativo.
- Il QIAstat-Dx ME Panel non è destinato all'analisi di campioni raccolti da dispositivi medici del sistema nervoso centrale.
- Un risultato negativo del QIAstat-Dx ME Panel non esclude la natura infettiva della sindrome. I risultati negativi dell'esame possono derivare da diversi fattori e da loro combinazioni, inclusi errori di manipolazione del campione, variazione delle sequenze di acido nucleico target dell'esame, infezione da organismi non inclusi nell'esame, livelli degli organismi inclusi inferiori al limite di sensibilità per l'esame e l'uso di determinati farmaci, terapie o agenti.
- Il QIAstat-Dx ME Panel non è destinato al test di campioni diversi da quelli descritti in queste Istruzioni per l'uso. Le caratteristiche delle prestazioni del test sono state stabilite solo con il CSF.
- Il QIAstat-Dx ME Panel è destinato a essere utilizzato insieme agli standard di ricerca (ad esempio la coltura per il recupero degli organismi, la sierotipizzazione e il test di sensibilità antimicrobica). I risultati del QIAstat-Dx ME Panel devono essere interpretati da un professionista sanitario qualificato nel contesto di tutti i risultati clinici, di laboratorio ed epidemiologici pertinenti.

- Il QIAstat-Dx ME Panel è progettato per l'uso esclusivo con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o il QIAstat-Dx Analyzer 2.0\*.
- Il QIAstat-Dx ME Panel è un esame qualitativo e non fornisce un valore quantitativo degli organismi rilevati.
- Gli acidi nucleici di parassiti, virus e batteri possono persistere in vivo, anche se l'organismo non è vivo o infettivo. Il rilevamento di un marcatore target non implica che l'organismo corrispondente sia l'agente eziologico dell'infezione o dei sintomi clinici.
- La rilevazione di acidi nucleici batterici, virali e fungini dipende dalla raccolta, manipolazione, trasporto, conservazione e caricamento corretti del campione nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Uno qualsiasi dei suddetti processi non eseguito correttamente può causare risultati errati, inclusi falsi positivi o falsi negativi.
- La sensibilità e la specificità dell'esame, per i determinati organismi e per tutti gli organismi combinati, sono parametri di prestazione intrinseci di un dato esame e non variano a seconda della prevalenza. Al contrario, sia i valori predittivi negativi sia quelli positivi di un risultato di test dipendono dalla prevalenza di malattia/organismo. Si noti che una maggiore prevalenza favorisce il valore predittivo positivo del risultato di un test, mentre una prevalenza inferiore favorisce il valore predittivo negativo.
- La contaminazione accidentale del campione di CSF con *Propionibacterium acnes*, un comune organismo della flora cutanea, può generare un segnale inatteso (basso positivo) per il target *Mycoplasma pneumoniae* nel QIAstat-Dx ME Panel. La manipolazione standard dei campioni di CSF dovrebbe prevenire questa potenziale contaminazione.

\* In alternativa al QIAstat-Dx Analyzer 1.0 è possibile utilizzare gli strumenti DiagCORE Analyzer che eseguono il software QIAstat-Dx versione 1.4 o 1.5.

- I risultati ottenuti durante lo studio sulle coinfezioni nella verifica analitica mostrano una potenziale inibizione del rilevamento di HSV1 quando *S. pneumoniae* è presente nello stesso campione. Poiché questo effetto è stato osservato anche con basse concentrazioni di *S. pneumoniae*, i risultati negativi per HSV1 in campioni positivi a *S. pneumoniae* devono essere interpretati con cautela. L'effetto opposto (inibizione di *S. pneumoniae* quando HSV1 è presente nello stesso campione) non è stato osservato alla massima concentrazione testata di HSV1 (1,00E+05 TCID<sub>50</sub>/mL).
- A causa della natura sensibile del rilevamento dell'agente patogeno da parte del QIAstat-Dx ME Panel e per prevenire la contaminazione del campione, è fondamentale seguire le pratiche microbiologiche standard di laboratorio. Il personale di laboratorio clinico potrebbe essere la fonte di agenti patogeni (ad es. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, ecc.) rilevabili dal QIAstat-Dx ME Panel.
- Durante il prelievo, il trasporto o l'analisi, potrebbe verificarsi contaminazione del campione. Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione con conseguenti risultati falsi positivi, si raccomanda di attenersi alle buone prassi per le procedure di manipolazione e analisi dei campioni. Ulteriori precauzioni possono includere DPI extra, ad esempio mascherina, specialmente quando si manifestano segni o sintomi di infezione respiratoria.
- Verranno rilevati solo i ceppi di *E. coli* che possiedono l'antigene capsulare K1. Tutti gli altri ceppi/sierotipi di *E. coli* non verranno rilevati.
- Verranno rilevati solo i ceppi di *N. meningitidis* incapsulati. I ceppi non capsulati di *N. meningitidis* non verranno rilevati.

# Caratteristiche delle prestazioni

## Prestazioni analitiche

Le prestazioni analitiche riportate di seguito sono state dimostrate utilizzando QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 utilizza lo stesso modulo analitico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0, pertanto le prestazioni non sono condizionate dal QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

## Limite di sensibilità

Il limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) è definito come la concentrazione più bassa alla quale  $\geq 95\%$  dei campioni testati genera un riscontro positivo.

Il LoD per ciascun agente patogeno del QIAstat-Dx ME Panel è stato valutato analizzando diluizioni di campioni analitici preparati da stock ottenuti da fornitori commerciali (ZeptoMetrix® e ATCC®).

La concentrazione LoD è stata determinata per un totale di 40 ceppi patogeni. Il LoD del QIAstat-Dx ME Panel è stato determinato per ogni analita utilizzando ceppi selezionati rappresentativi dei singoli agenti patogeni che è possibile rilevare con il QIAstat-Dx ME Panel. Tutte le diluizioni dei campioni sono state preparate utilizzando CSF artificiale. Per confermare la concentrazione LoD stabilita, il tasso di rilevamento richiesto di tutti i replicati era  $\geq 95\%$ . Sono stati condotti ulteriori test sui campioni preparati utilizzando CSF clinico negativo per valutare l'equivalenza.

Sono stati utilizzati almeno 4 diversi lotti di cartucce e almeno 3 diversi QIAstat-Dx Analyzer per la determinazione del LoD per ogni patogeno.

Nella Tabella 6 sono mostrati i singoli valori LoD per ciascun target del QIAstat-Dx ME Panel.

**Tabella 6. Risultati del limite di sensibilità**

Patogeno	Ceppo	Fornitore	Concentrazione LoD*	Unità	Tasso di rilevamento
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Ceppo: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo b (cap)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [ceppo AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Ceppo Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo 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

**Tabella 6. Risultati del limite di sensibilità (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>Concentrazione LoD*</b>	<b>Unità</b>	<b>Tasso di rilevamento</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 gruppo 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>	Sierotipo 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Sierotipo M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Citomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
Citomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID <sub>50</sub> /ml	31/31
Enterovirus A	A6, specie A. Ceppo Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID <sub>50</sub> /ml	31/31
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, specie B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, specie C. Ceppo G-12	ATCC	1,58E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30

**Tabella 6. Risultati del limite di sensibilità (continua)**

Patogeno	Ceppo	Fornitore	Concentrazione LoD*	Unità	Tasso di rilevamento
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Ceppo DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, specie D, ceppo J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Ceppo US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Ceppo: GS) lisato	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/mL	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Ceppo: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/mL	30/30
HPeV	Sierotipo 1. Ceppo Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID <sub>50</sub> /ml	31/31
HPeV	Sierotipo 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID <sub>50</sub> /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID <sub>50</sub> /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo D ceppo WM629, tipo 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>	Sierotipo B ceppo R272, tipo VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/mL	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/mL	29/29

\* Viene segnalato il LoD più alto.

\*\* Il LoD più elevato è stato ottenuto nel CSF artificiale.

## Inclusività (reattività analitica)

Lo studio di inclusività (reattività analitica) ha ampliato l'elenco dei ceppi patogeni testati durante lo studio sul limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) del QIAstat-Dx ME Panel, per confermare la reattività del sistema di rilevamento in presenza di diversi ceppi degli stessi organismi, a una concentrazione vicina o superiore al rispettivo Limite di sensibilità.

Nello studio sono stati inclusi una varietà di ceppi clinicamente rilevanti di ciascun organismo target del QIAstat-Dx ME Panel (ceppi di inclusività) che rappresentano sottotipi, ceppi e sierotipi di organismi con diversità temporale e geografica di ciascun analita. La reattività analitica (inclusività) è stata eseguita in due fasi:

- *Test in vitro*: sono stati esaminati campioni analitici di ogni target incluso nel QIAstat-Dx ME Panel per valutare la reattività dell'esame. Nello studio è stato incluso un prelievo di 187 campioni rappresentativi di ceppi, sottotipi, sierotipi e genotipi rilevanti per i diversi organismi (ad es. una gamma di diversi ceppi di meningite/encefalite isolati da tutto il mondo e in anni differenti) (Tabella 7). Tutti i ceppi di inclusività analizzati nell'ambito dello studio sono stati rilevati dal pannello.
- *Analisi in silico*: per effettuare previsioni di reattività dell'esame di tutte le sequenze oligonucleotidiche primer-sonda incluse nel pannello rispetto ai database di sequenze disponibili pubblicamente, al fine di rilevare eventuali reazioni crociate o rilevamenti inattesi di qualsiasi set di primer, è stata eseguita l'analisi *in silico*. Inoltre, i ceppi non disponibili per i *test in vitro* sono stati inclusi nell'analisi *in silico* per confermare l'inclusività prevista dei diversi ceppi degli stessi organismi (Tabella 8). L'analisi *in silico* ha confermato l'inclusività (nessun pattern critico che causa un impatto negativo) per tutti i ceppi esistenti dei target del QIAstat-Dx ME Panel, inclusi tutti i sottotipi rilevanti definiti dall'organismo on-panel.

In base all'analisi *in vitro* e *in silico*, i primer e le sonde del QIAstat-Dx ME Panel sono inclusivi per i ceppi clinicamente prevalenti e rilevanti di ciascun agente patogeno. Tutti i ceppi di inclusività analizzati nell'ambito dello studio sono stati rilevati dal pannello. L'inclusività è



stata confermata dall'analisi *in silico* (nessun pattern critico che causa un impatto negativo) per tutti i ceppi esistenti dei target del QIAstat-Dx ME Panel.

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD.**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<b><i>Escherichia coli</i> K1</b>	<b>Ceppo C5 [Bort]; O18ac:K1:H7</b>	ATCC	700973	1x
<b><i>Escherichia coli</i> K1</b>	<b>NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7</b>	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 O2:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Sierotipo O15:K1:H-	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9.007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo H61; O45:K1:H10	NCTC	9.045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O.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
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	<b>Tipo e [ceppo AMC 36-A-7]</b>	ATCC	8142	1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo/sottotipo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>ID catalogo</b>	<b>Volte LoD</b>
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	<b>Tipo b (cap)</b>	<b>ATCC</b>	<b>10211</b>	<b>1x</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Non tipizzabile [ceppo Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Non tipizzabile [ceppo 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo a [ceppo AMC 36-A-3]	ATCC	9.006	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo d [ceppo AMC 36-A-6]	ATCC	9.008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo f [ceppo GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo c [ceppo C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceppo Rab	ATCC	31512	0,3x
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	<b>Tipo 4b. Ceppo Li 2</b>	<b>ATCC</b>	<b>19115</b>	<b>1x</b>
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	<b>Tipo ½b</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801534</b>	<b>1x</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-13237	1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo/sottotipo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>ID catalogo</b>	<b>Volte LoD</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7.644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Sierotipo 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 1/2a. Ceppo 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sierotipo 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sierotipo 1/2a	ATCC	19111	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Sierotipo 4a	ATCC	19114	1x
<b><i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)</b>	<b>Sierotipo Y. M-112 [BO-6]</b>	<b>ATCC</b>	<b>35561</b>	<b>1x</b>
<b><i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)</b>	<b>Sierotipo B. M2092</b>	<b>ATCC</b>	<b>13090</b>	<b>1x</b>
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	79 Eur. Sierogruppo B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierogruppo C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	sequenza con variante del gene ctrA	IDT	gBlock	0,1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo/sottotipo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>ID catalogo</b>	<b>Volte LoD</b>
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierotipo D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	Sierogruppo A, M1027 [NCTC 10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	<b>G19 gruppo B</b>	<b>ATCC</b>	<b>13813</b>	<b>1x</b>
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	<b>Z019</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>801545</b>	<b>1x</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Sierotipo III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Sierotipo V	ATCC	BAA-611	0,1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Sierotipo III. Tipizzazione ceppi D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82,45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Sierotipo IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Tipizzazione ceppi H36B - tipo Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Gruppo B di Lancefield   Tipo III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], tipo 1c	ATCC	27591	0,1x
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<b>19F</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801439</b>	<b>1x</b>
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<b>Sierotipo 1. NCTC 7465</b>	<b>ATCC</b>	<b>33400</b>	<b>1x</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC 1476 [Svezia 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diplococcus pneumoniae; tipo 3. Ceppo [CIP 104225]	ATCC	6.303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 19A. Ungheria 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 11A. Tipo 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Sierotipo 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 14. VH14	ATCC	700672	1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sierotipo 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<b><i>Streptococcus pyogenes</i></b>	<b>Z472; Sierotipo M1</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0804351</b>	<b>1x</b>
<b><i>Streptococcus pyogenes</i></b>	<b>Bruno [CIP 104226]</b>	<b>ATCC</b>	<b>19615</b>	<b>1x</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 -Tipo 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo a, tipo 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo a, tipo 23	ATCC	8.133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Sierotipo M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo A di Lancefield / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gruppo a, tipo 12. Tipizzazione ceppi T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (tipo 6 lucido)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Sierotipo M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	<b>M129</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0801579</b>	<b>1x</b>

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo/sottotipo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>ID catalogo</b>	<b>Volte LoD</b>
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	<b>PI 1428</b>	<b>ATCC</b>	<b>29085</b>	<b>1x</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ceppo FH dell'agente di Eaton [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
<b>Enterovirus</b>	<b>A6, specie A. Ceppo Gdula</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1801</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovirus</b>	<b>Coxsackievirus A16</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810107CF</b>	<b>1x</b>
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 FI [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 - Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Specie A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Specie A, sierotipo EV-A71 (2003 Isolato)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Ceppo H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 - 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
<b>Enterovirus</b>	<b>Coxsackievirus A9, specie B</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810017CF</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovirus</b>	<b>Coxsackievirus B5</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810019CF</b>	<b>1x</b>
Enterovirus	Specie B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Enterovirus	Specie B, sierotipo CV-B1, ceppo Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Specie B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Specie B, Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echovirus 18 Ceppo H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Specie B, sierogruppo E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Specie B, sierotipo CV-B2. Ceppo Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
<b>Enterovirus</b>	<b>Coxsackievirus A17, specie C. Ceppo G-12</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1023</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovirus</b>	<b>Specie C, Coxsackievirus A24. Ceppo DN-19</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-583</b>	<b>1x</b>
Enterovirus	Specie C, Coxsackievirus A21. Ceppo Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Specie C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Specie C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x
Enterovirus	Specie C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Specie C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Specie C, CV-A21. Ceppo H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Specie C, CV-A21. Ceppo H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x



**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo/sottotipo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>ID catalogo</b>	<b>Volte LoD</b>
Enterovirus	Specie C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
<b>Enterovirus</b>	<b>Specie D, Enterovirus D68. Ceppo US/MO/14-18947</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1823</b>	<b>1x</b>
<b>Enterovirus</b>	<b>EV 70, specie D, ceppo J670/71</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-836</b>	<b>1x</b>
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. USA/2018-23089	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-51998	1x
Enterovirus	Specie D, D68. Ceppo F02-3607 mais	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Specie D, Tipo 68. 2007 Isolato	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Specie D, Tipo 68 gruppo maggiore (09/2014 Isolati 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Specie D, Enterovirus D68. Ceppo US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
<b><i>Cryptococcus gattii</i></b>	<b>Sierotipo B ceppo R272, tipo VGIIb</b>	<b>ATCC</b>	<b>MYA-4094</b>	<b>1x</b>
<b><i>Cryptococcus gattii</i></b>	<b>A6MR38 [CBS 11545]</b>	<b>ATCC</b>	<b>MYA-4877</b>	<b>1x</b>

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo C ceppo WM779, tipo VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo WM161, tipo VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo WM179, tipo VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<b><i>Cryptococcus neoformans</i></b>	<b>Sierotipo D ceppo WM629, tipo VNIV</b>	<b>ATCC</b>	<b>MYA-4567</b>	<b>1x</b>
<b><i>Cryptococcus neoformans</i></b>	<b>C. neoformans H99</b>	<b>ATCC</b>	<b>208821</b>	<b>1x</b>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii.Ceppo D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodefense and Emerging Infections, BEI)	NR-50335	0,3x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo/sottotipo</b>	<b>Fornitore</b>	<b>ID catalogo</b>	<b>Volte LoD</b>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99a	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodifesa and Emerging Infections, BEI)	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo AD ceppo WM628, tipo VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	Risorse Biodifesa e infezioni emergenti (Biodifesa and Emerging Infections, BEI)	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Ceppo, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Sierotipo A ceppo WM148, tipo VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
<b>Virus dell'herpes simplex 1</b>	<b>Macintyre</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810005CF</b>	<b>1x</b>
<b>Virus dell'herpes simplex 1</b>	<b>HF</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-260</b>	<b>1x</b>
Virus dell'herpes simplex 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Virus dell'herpes simplex 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x
Virus dell'herpes simplex 1	Isolati 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Virus dell'herpes simplex 1	F	ATCC	VR-733	1x
Virus dell'herpes simplex 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Virus dell'herpes simplex 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Virus dell'herpes simplex 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Virus dell'herpes simplex 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
<b>Virus dell'Herpes simplex 2</b>	<b>HSV-2. (Ceppo: MS)</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810006CF</b>	<b>1x</b>
<b>Virus dell'Herpes simplex 2</b>	<b>G</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-734</b>	<b>1x</b>
Virus dell'Herpes simplex 2	Isolati 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Virus dell'Herpes simplex 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Virus dell'Herpes simplex 2	Isolati 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Virus dell'Herpes simplex 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Virus dell'Herpes simplex 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Virus dell'Herpes simplex 2	Isolati 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Virus dell'Herpes simplex 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Virus dell'Herpes simplex 2	Isolato 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
<b>Citomegalovirus</b>	<b>Davis</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-807</b>	<b>1x</b>

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
<b>Citomegalovirus</b>	<b>AD-169</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810003CF</b>	<b>1x</b>
Citomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Citomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Citomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Citomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Citomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
<b>Virus dell'herpes umano 6</b>	<b>HHV-6B. (Ceppo: Z29)</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810072CF</b>	<b>1x</b>
<b>Virus dell'herpes umano 6</b>	<b>HHV-6A. (Ceppo: GS) lisato</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810529CF</b>	<b>1x</b>
Virus dell'herpes umano 6	6a. Ceppo U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Virus dell'herpes umano 6	6B - ceppo SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Virus dell'herpes umano 6	6B - ceppo HST	NCTC	0006111v	1x
Virus dell'herpes umano 6	Ceppo GS del virus β-linfotropico umano	ATCC	VR-2225	0,3x
<b>Parechovirus umano</b>	<b>Sierotipo 1. Ceppo Harris</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810145CF</b>	<b>1x</b>
<b>Parechovirus umano</b>	<b>Sierotipo 3</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810147CF</b>	<b>1x</b>
Parechovirus umano	Sierotipo 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Parechovirus umano	Sierotipo 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Parechovirus umano	Tipo 3. Ceppo US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Parechovirus umano	Parechovirus A3. Ceppo US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Parechovirus umano	Sierotipo 2. Ceppo Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Parechovirus umano	Sierotipo 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x
<b>Virus della varicella zoster</b>	<b>Ellen</b>	<b>ZeptoMetrix</b>	<b>0810171CF</b>	<b>1x</b>
<b>Virus della varicella zoster</b>	<b>Oka</b>	<b>ATCC</b>	<b>VR-1832</b>	<b>1x</b>
Virus della varicella zoster	Webster	ATCC	VR-916	10x
Virus della varicella zoster	Isolato A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Virus della varicella zoster	Isolato B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Virus della varicella zoster	Ceppo 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Virus della varicella zoster	Ceppo 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Virus della varicella zoster	Ceppo 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x

**Tabella 7. Risultati dei test di inclusività in vitro per tutti gli agenti patogeni testati con l'esame QIAstat-Dx ME Panel. I ceppi in grassetto sono stati testati negli studi LoD. (continua)**

Patogeno	Ceppo/sottotipo	Fornitore	ID catalogo	Volte LoD
Virus della varicella zoster	Ceppo 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Virus della varicella zoster	Isolato D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

**Tabella 8. Risultati dei test di inclusività *in silico***

Patogeno	Ceppi/sottotipi clinicamente rilevanti rilevati
<i>S. pneumoniae</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
HSV1	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
<i>M. pneumoniae</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
<i>N. meningitidis</i>	Sierotipi incapsulati (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Sierotipo A ( <i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i> ), sierotipo D ( <i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i> ), sierotipi B e C ( <i>C. gattii</i> inclusi tutti i tipi molecolari VGI, VGII, VGIII, VGIV)
<i>S. agalactiae</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
CMV	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
HPeV	Tutti i ceppi di Parechovirus umano A con sequenza 5'-UTR disponibile (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 e 19), inclusi l'echovirus 22 (HPeV 1) e l'echovirus 23 (HPeV 2). Sebbene esistessero sequenze poliproteiche per i ceppi HPeV A 9, 10, 11, 12, 13 e 15, non erano disponibili sequenze 5'-UTR
<i>L. monocytogenes</i>	Sierotipi 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7
HHV-6	HHV-6a e HHV-6b

**Tabella 8. Risultati dei test di inclusività in silico (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Ceppi/sottotipi clinicamente rilevanti rilevati</b>
<i>H. influenzae</i>	Tutti i sierotipi incapsulati (a, b, c, d, e, f) e i ceppi non incapsulati (non tipizzabili, NTHi) inclusa var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
HEV	Coxsackievirus A (da CV-A1 a CV-A24), coxsackievirus B (da CV-B1 a CV-B6), Echovirus (da E-1 a E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, da EV-A89 a EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, da EV-B73 a EV-B75, EV-B79, da EV-B80 a EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, da EV-C116 a EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovirus (da PV-1 a PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate
<i>E. coli</i> K1	Ceppi K1
VZV	Nessuna sottoclassificazione biologica: tutte le sequenze genomiche disponibili nei database sono rilevate

## Esclusività (specificità analitica)

Lo studio di specificità analitica è stato condotto mediante test *in vitro* e analisi *in silico* per valutare la potenziale reattività crociata e l'esclusività del QIAstat-Dx ME Panel. Gli organismi on-panel sono stati testati per valutare il potenziale di reattività crociata intra-panel e gli organismi off-panel sono stati testati per valutare la reattività crociata con organismi non coperti dal contenuto del pannello (esclusività del pannello). Gli organismi off-panel sono stati selezionati perché sono clinicamente rilevanti (colonizzano il sistema nervoso centrale o causano sintomi di meningite e/o encefalite), sono contaminanti comuni della flora cutanea o di laboratorio, sono geneticamente simili agli analiti on-panel o sono microrganismi da cui gran parte della popolazione potrebbe essere stata infettata.



## Risultati del test *in silico*

Il risultato dell'analisi *in silico* eseguita per tutte le configurazioni primer/sonda incluse nel QIAstat-Dx ME Panel ha indicato 6 potenziali reazioni crociate con target off-panel (elencati nella Tabella 9).

**Tabella 9. Potenziali reazioni crociate da analisi *in silico***

Organismi off-panel	Segnale on-panel
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amyloletus</i>	
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

\* Il rischio di reattività crociata *in silico* non è stato confermato da test *in vitro*.

## Risultati del test *in vitro*

Per comprovare le prestazioni di specificità analitica del QIAstat-Dx ME Panel riguardo ai patogeni che potrebbero essere presenti nel campione clinico ma che non rientrano nel contenuto del pannello, è stata analizzata una selezione di potenziali patogeni cross-reattivi (test off-panel). Inoltre, la specificità e l'assenza di reattività crociata con i patogeni che fanno parte del QIAstat-Dx ME Panel sono state valutate a titoli elevati (test on-panel).

I campioni (20 ceppi on-panel e 109 ceppi off-panel) sono stati preparati aggiungendo potenziali organismi cross-reattivi alla matrice di CSF artificiale a  $10^5$  TCID<sub>50</sub>/mL per target virali,  $10^5$  CFU/mL per target fungini e  $10^6$  CFU/mL per target batterici, o alla massima concentrazione possibile sulla base del ceppo madre degli organismi.

Tutti i ceppi testati per l'esclusività sono riportati in dettaglio nella Tabella 10a e nella Tabella 10b.

**Tabella 10a. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) on-panel**

Tipo	Patogeno	Ceppo	Fonte
Batteri	<i>Escherichia coli</i> K1	Ceppo C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tipo e [ceppo AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tipo 4b. Ceppo Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Sierotipo 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; Sierotipo M1	Zeptomatrix 0804351
Virus	Citomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, specie A. Ceppo Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackievirus A17, specie C. Ceppo G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Ceppo US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Virus dell'herpes simplex 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Virus dell'Herpes simplex 2	HSV-2. (Ceppo: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Virus dell'herpes umano 6	HHV-6B. (Ceppo: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF

**Tabella 10a. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) on-panel (continua)**

Tipo	Patogeno	Ceppo	Fonte
	Parechovirus umano	Sierotipo 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Virus della varicella zoster	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Funghi (lieviti)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sierotipo B ceppo R272, tipo VGIIb	ATCC MYA-4094

**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel**

Tipo	Patogeno	Ceppo	Fonte
Batteri	<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 [ceppo 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> (non-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Svezia 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390

**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel (continua)**

<b>Tipo</b>	<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo</b>	<b>Fonte</b>
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZepetoMetrix 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

**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel (continua)**

<b>Tipo</b>	<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo</b>	<b>Fonte</b>
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ceppo FDA 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>	Raggruppamento ceppi C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895
	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (ligurinus)</i>	Isolato clinico	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668

**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel (continua)**

<b>Tipo</b>	<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo</b>	<b>Fonte</b>
Virus	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoide 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	Virus del polima BK	N/A	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470
Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558	
Virus della dengue (tipo 2)*	Nuova Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI	
Virus di Epstein-Barr	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF	
Virus dell'epatite B (HBV)*	N/A	ZeptoMetrix 0810031C	
Virus dell'epatite C (HCV)*	N/A	ZeptoMetrix 0810032C	
Virus dell'herpes umano 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF	
Virus dell'herpes umano 8	N/A	ZeptoMetrix 0810104CF	
Virus dell'immunodeficienza umana*	RNA sintetico quantitativo del virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1)	ATCC VR-3245SD	

**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel (continua)**

<b>Tipo</b>	<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo</b>	<b>Fonte</b>
	Rinovirus umano A1b	2060	ATCC VR-1559
	Rhinovirus umano A16	11.757	ATCC VR-283
	Rhinovirus umano B3	FEB	ATCC VR-483
	Rhinovirus umano B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenza A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	Poliomavirus JC	MAD-4	ATCC VR-1583
	Virus del morbillo	Edmonston	ATCC VR-24
	Virus della parotite	Jones	ATCC VR-1438
	Virus del Nilo occidentale*	1986	ATCC VR-3274SD
	Virus della parainfluenza 2	Greer	ATCC VR-92
	Virus della parainfluenza 4	N/A	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Virus respiratorio sinciziale	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (Rotavirus del Rhesus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Virus della rosolia	N/A	ZeptoMetrix 0810048CF
	Virus dell'encefalite di Saint Louis*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI

**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel (continua)**

<b>Tipo</b>	<b>Patogeno</b>	<b>Ceppo</b>	<b>Fonte</b>
Funghi (lieviti)	<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	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



**Tabella 10b. Elenco degli agenti patogeni testati per la specificità analitica (esclusività) off-panel (continua)**

Tipo	Patogeno	Ceppo	Fonte
Funghi	<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
Parassita	<i>Naegleria fowleri</i> *	DNA genomico di <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Aplogruppo 2	ATCC 50611

\* DNA sintetico quantitativo o materiale inattivato utilizzato a causa della classificazione dell'agente patogeno nel gruppo di pericolo III.

\*\* Massima concentrazione possibile a causa delle restrizioni sulle scorte.

Tutti gli agenti patogeni on-panel hanno dato luogo a un rilevamento specifico e tutti gli agenti patogeni off-panel testati hanno mostrato un risultato negativo e non è stata osservata alcuna reattività crociata nel QIAstat-Dx ME Panel, ad eccezione degli agenti patogeni indicati nella tabella sottostante (Tabella 11). Nella Tabella 11 sono elencati gli agenti patogeni che mostrano una reattività crociata con il pannello e la concentrazione più bassa in cui viene rilevata reattività crociata.

**Tabella 11. Campioni che mostrano reattività crociata con il QIAstat-Dx ME Panel**

Target QIAstat-Dx ME Panel	Organismo potenzialmente cross-reattivo	Concentrazione di reattività crociata dichiarata nelle IFU
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	≥1,00E+04 cfu/ml
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	≥1,00E+06 ccu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	≥1,00E+03 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	≥1,00E+01 cfu/ml
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i>	≥4,00E+03 cfu/ml
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	≥1,00E+01 cfu/ml

## Coinfezioni

Sono stati analizzati campioni combinati contenenti una miscela di due diversi target, aggiunti a basse e alte concentrazioni nel CSF artificiale. La selezione dei batteri, dei virus e dei lieviti patogeni e delle combinazioni di target testati si è basata sulla rilevanza clinica. Sono stati analizzati tre replicati per ogni campione.

I test sulle coinfezioni hanno dimostrato che, quando almeno due agenti patogeni del QIAstat-Dx ME Panel di diverse concentrazioni sono contemporaneamente presenti in un campione, tutti i target possono essere rilevati dall'esame. Un riepilogo delle coinfezioni finali miste in cui l'analita altamente positivo non inibisce l'analita debolmente positivo viene mostrato nella Tabella 12.

**Tabella 12. Coinfezioni miste testate in cui la concentrazione dell'analita altamente positivo non inibisce l'analita debolmente positivo**

Analita debolmente positivo		Analita altamente positivo	
Patogeno	Concentrazione	Patogeno	Concentrazione
<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 <sub>50</sub> /mL
HSV1	2,67E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	HSV2	1,00E+02 TCID <sub>50</sub> /mL
HSV2	3,78E+01 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
HHV-6	9,39E+04 TCID <sub>50</sub> /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 <sub>50</sub> /mL
HSV1	2,67E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/mL

**Tabella 12. Coinfezioni miste testate in cui la concentrazione dell'analita altamente positivo non inibisce l'analita debolmente positivo (continua)**

Analita debolmente positivo		Analita altamente positivo	
Patogeno	Concentrazione	Patogeno	Concentrazione
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	HSV1	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	Citomegalovirus	1,00E+04 TCID <sub>50</sub> /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID <sub>50</sub> /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 cfu/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 cfu/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/mL
VZV	1,62E+02 cp/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/mL	VZV	1,00E+06 cp/mL
Enterovirus	4,80E+02 TCID <sub>50</sub> /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/mL	Enterovirus	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
HPeV	1,01E+02 TCID <sub>50</sub> /ml	Citomegalovirus	1,00E+02 TCID <sub>50</sub> /ml
Citomegalovirus	3,00E+01 TCID <sub>50</sub> /ml	HPeV	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
HPeV	1,01E+02 TCID <sub>50</sub> /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID <sub>50</sub> /ml	HPeV	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml

**Tabella 12. Coinfezioni miste testate in cui la concentrazione dell'analita altamente positivo non inibisce l'analita debolmente positivo (continua)**

Analita debolmente positivo		Analita altamente positivo	
Patogeno	Concentrazione	Patogeno	Concentrazione
HHV-6	9,39E+04 TCID <sub>50</sub> /mL	HSV1	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
HSV1	2,67E+02 TCID <sub>50</sub> /mL	HHV-6	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/mL	HSV2	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml
HSV2	3,78E+01 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/mL

## Riproducibilità

Per la valutazione della riproducibilità, è stato seguito uno schema multi-sito testando sia campioni negativi sia positivi in tre diversi siti di studio con variabili di flusso di lavoro variabili, come siti, giorni, strumenti, operatori e lotti di cartucce che avrebbero potuto avere un impatto sulla precisione del sistema. I campioni negativi erano costituiti da liquido cerebrospinale artificiale. I campioni combinati positivi sono stati costituiti da CSF artificiale con un pannello rappresentativo di agenti patogeni che ha coperto tutti i tipi di organismi interessati dal QIAstat-Dx ME Panel (cioè virus RNA, virus DNA, batteri gram (+), batteri gram (-) e lieviti) al limite di sensibilità (1x LoD) e a 3x LoD. Per ogni sito, i test sono stati eseguiti in 5 giorni non consecutivi con 6 repliche al giorno per miscela (per un totale di 90 repliche per target, concentrazione e sito), con un minimo di 9 diversi QIAstat-Dx Analyzer per sito e almeno 3 operatori per ogni giorno di test.

Il test di riproducibilità è stato progettato per valutare le variabili critiche che possono avere un impatto sulle prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel nel contesto della sua routine e dell'uso previsto.

La Tabella 13 riassume i risultati per concentrazioni 3x LoD e 1x LoD in cui si osserva che il tasso di rilevamento per tutti i target era rispettivamente 100% e  $\geq 98\%$ . Tutti i campioni negativi hanno restituito un riscontro negativo nel 100% dei casi.

**Tabella 13. Percentuale di risultati di riproducibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD**

Raggruppamento delle variabili		Proporzione			Limite di confidenza a due lati del 95%		
Target	Concentrazione	Sito	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	3x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	Enterovirus	1x 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%
			Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
3x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	

**Tabella 13. Percentuale di risultati di riproducibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD (continua)**

Raggruppamento delle variabili		Proporzione			Limite di confidenza a due lati del 95%		
Target	Concentrazione	Sito	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore	
<i>Escherichia coli</i> K1	1x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	3x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	Virus dell'Herpes simplex 2	1x 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%
			Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
3x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	

**Tabella 13. Percentuale di risultati di riproducibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD (continua)**

Raggruppamento delle variabili		Proporzione			Limite di confidenza a due lati del 95%		
Target	Concentrazione	Sito	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore	
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x 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%	
		Tutti	89/90	98,89%	93,96%	99,97%	
	3x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x 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%
			Tutti	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
3x 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%	
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%	

**Tabella 13. Percentuale di risultati di riproducibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD (continua)**

Raggruppamento delle variabili		Proporzione			Limite di confidenza a due lati del 95%	
		Sito	Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x 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%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x 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%
		Tutti	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

## Ripetibilità

Per lo studio di ripetibilità, è stato analizzato lo stesso pannello di campioni seguendo uno schema a sito singolo. Il test di ripetibilità è stato progettato per valutare la precisione di una QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in condizioni simili (intra laboratorio). Lo studio di ripetibilità è stato valutato con gli stessi campioni utilizzati per i test di riproducibilità utilizzando il Sito 1.

La Tabella 14 riassume i risultati per concentrazioni 3x LoD e 1x LoD in cui si osserva che il tasso di rilevamento per tutti i target era rispettivamente >98% e ≥93%. Tutti i campioni negativi hanno restituito un riscontro negativo nel 100% dei casi.



**Tabella 14. Percentuale di risultati di ripetibilità veri positivi a 1x LoD e 3x LoD**

Raggruppamento delle variabili	Concentrazione	Proporzione		Limite di confidenza a due lati del 95%	
		Frazione	Percentuale	Inferiore	Superiore
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enterovirus	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x 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%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Virus dell'Herpes simplex 2	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

## Carryover

È stato eseguito uno studio sul carryover per valutare la potenziale contaminazione crociata tra esecuzioni consecutive dell'analisi quando si utilizza il QIAstat-Dx ME Panel sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0. I campioni di CSF patogeni con alternanza di campioni ad alta positività ( $10^4$ - $10^6$  organismi/ml) e negativi, sono stati analizzati su due strumenti QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Nel QIAstat-Dx ME Panel non è stato osservato alcun carryover tra i campioni, a dimostrazione del fatto che la struttura del sistema e le prassi di manipolazione e analisi dei

campioni raccomandate sono efficaci nel prevenire risultati imprevisti dovuti al carryover o alla contaminazione crociata tra i campioni.

### Sostanze interferenti (specificità analitica)

È stato valutato l'effetto di sostanze potenzialmente interferenti sulla rilevabilità degli organismi del QIAstat-Dx ME Panel. Le sostanze testate nello studio includevano sostanze endogene ed esogene che si trovano comunemente e/o introdotte nei campioni di CSF durante il prelievo dei campioni.

Tutti gli organismi target del QIAstat-Dx ME Panel sono stati testati a 3x LoD nella matrice artificiale del CSF e i test sono stati eseguiti in triplicati. Le sostanze potenzialmente interferenti sono state aggiunte ai campioni a un livello previsto superiore alla concentrazione della sostanza che è possibile trovare in un campione di CSF.

Tutte le sostanze endogene ed esogene potenzialmente interferenti sono state valutate e sono state ritenute in grado di non interferire con nessuno degli esami target del pannello alle concentrazioni potenzialmente riscontrabili nei campioni clinici. Fatta eccezione per la candeggina e il gDNA, in cui è stata osservata un'interferenza e come tale è stata determinata la concentrazione più bassa della sostanza che causa l'interferenza.

I risultati dei test sulle sostanze interferenti sono forniti nella Tabella 15.

**Tabella 15. Riepilogo dei risultati dei test sulle sostanze interferenti**

Sostanza testata	Concentrazione testata		Risultato
	<b>Sostanze endogene</b>		
Sangue umano	10	% (v/v)	Nessuna interferenza
gDNA	20	µg/mL	<b>Interferenza</b>
	2,0	µg/mL	Nessuna interferenza

**Tabella 15. Riepilogo dei risultati dei test sulle sostanze interferenti (continua)**

<b>Sostanza testata</b>	<b>Concentrazione testata</b>		<b>Risultato</b>
<b>Sostanze endogene</b>			
D(+)-Glucosio	10	mg/mL	Nessuna interferenza
L-lattato (Na)	2,2	mg/mL	Nessuna interferenza
Immunoglobulina G (umana)	20	mg/mL	Nessuna interferenza
Albumina (umana)	30	mg/mL	Nessuna interferenza
Cellule mononucleari di sangue periferico	10.000	cellule/ $\mu$ L	Nessuna interferenza
<b>Sostanze esogene</b>			
Clorexidina	0,4	% (w/v)	Nessuna interferenza
Etanolo	7	% (v/v)	Nessuna interferenza
Candeggina	1	% (v/v)	<b>Interferenza</b>
	0,1	% (v/v)	<b>Interferenza</b>
	0,01	% (v/v)	Nessuna interferenza
Aciclovir	69	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Amfotericina B	5,1	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Ampicillina	210	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Ceftriaxone	840	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Cefotaxima	645	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Ganciclovir	25	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Gentamicina	30	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Meropenem	339	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Vancomicina	180	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza
Voriconazolo	11	$\mu$ g/mL	Nessuna interferenza

**Tabella 15. Riepilogo dei risultati dei test sulle sostanze interferenti (continua)**

Sostanza testata	Concentrazione testata		Risultato
<b>Sostanze endogene</b>			
Oseltamivir	0,399	µg/mL	Nessuna interferenza
<b>Microrganismi non target</b>			
Virus di Epstein-Barr	1,00E+05	cp/mL	Nessuna interferenza
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05	CEID <sub>50</sub> /mL	Nessuna interferenza
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06	CFU/mL	Nessuna interferenza
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06	CFU/mL	Nessuna interferenza
<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	1,00E+06	CFU/mL	Nessuna interferenza
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06	CFU/mL	Nessuna interferenza
Virus del morbillo	1,00E+05	TCID <sub>50</sub> /ml	Nessuna interferenza

**Nota:** anche eventuali solventi o tamponi utilizzati nella preparazione di sostanze interferenti sono stati testati per la possibile interferenza, ma non ne è stata trovata nessuna.

## Prestazioni cliniche

Le prestazioni cliniche riportate di seguito sono state dimostrate utilizzando QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 utilizza lo stesso modulo analitico del QIAstat-Dx Analyzer 1.0, pertanto le prestazioni non sono condizionate dal QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Le caratteristiche delle prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel sono state valutate mediante uno studio multicentrico, osservazionale, prospettico e retrospettivo sulle prestazioni cliniche, che ha testato campioni residui di liquido cerebrospinale (CSF) fresco e congelato ottenuti tramite puntura lombare da pazienti con segni e sintomi di meningite e/o encefalite. Lo studio è stato condotto in 13 siti di studio geograficamente diversi: dieci (10) siti statunitensi e tre (3) siti europei.

Tra marzo 2022 e marzo 2023, sono stati ammessi in totale 1737 campioni prospettici di liquido cerebrospinale residuo per lo studio clinico. Di questi, 205 sono stati ritirati. Il motivo più comune per il ritiro dei campioni è stata la non eleggibilità. Inoltre, alcuni campioni prospettici non hanno potuto essere inclusi nell'analisi della concordanza a causa di dati mancanti. Il set di dati finale era costituito da 1526 campioni prospettici, di cui 553 (36,2%) sono stati congelati prima del test e 973 (63,8%) sono stati testati freschi (Tabella 16).

**Tabella 16. Riepilogo demografico per campioni prospettici per la valutazione clinica QIAstat-Dx ME Panel**

			N	%
Gruppo campione	Variabile	Sottogruppo		
Campioni prospettici freschi	Gruppo d'età	<1 anno	136	14,0
		1-17 anni	87	8,9
		18-44 anni	284	29,2
		45-64 anni	267	27,4
		65-84 anni	187	19,2
		≥85 anni	11	1,1
		Non noto	1	0,1
	Sesso	Femmina	498	51,2
	Maschio	475	48,8	

**Tabella 16. Riepilogo demografico per campioni prospettici per la valutazione clinica QIAstat-Dx ME Panel (continua)**

		N	%	
Campioni prospettici congelati	Gruppo d'età	<1 anno	27	4,9
		1-17 anni	41	7,4
		18-44 anni	133	24,1
		45-64 anni	175	31,6
		65-84 anni	156	28,2
		≥85 anni	20	3,6
		Non noto	1	0,2
		Sesso	Femmina	271
	Maschio		281	50,8
	Non disponibile		1	0,2

I campioni di liquido cerebrospinale residuo sono stati testati con il QIAstat-Dx ME Panel e due tipi di metodi di confronto (un comparatore molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e due PCR endpoint convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale (BDS) per obiettivi selezionati). Tutti gli obiettivi sono stati confrontati con il metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE eccetto *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Mycoplasma pneumoniae*, che sono stati confrontati con due PCR endpoint convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale per obiettivi selezionati (Tabella 17). Il test standard di cura variava in tutti i siti ma includeva coltura batterica, PCR, metodi molecolari approvati dalla FDA/con marcatura CE e screening e coltura dell'antigene *Cryptococcus*. Sono stati raccolti i risultati delle colture standard di cura per consentire una valutazione della sensibilità e specificità clinica e sono stati analizzati nei casi di risultati discordanti. Sono stati inoltre effettuati test di discordanza utilizzando esami PCR singoli sviluppati in laboratorio, seguiti da sequenziamento bidirezionale per obiettivi selezionati.

Tutti i campioni sono stati testati con il comparatore molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE, tuttavia il numero di campioni testati con ciascun set di due PCR endpoint convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale per obiettivi selezionati era inferiore a causa dei vincoli di volume del liquido cerebrospinale. Sono stati valutati in totale 1524 campioni raccolti in modo prospettico con un comparatore molecolare approvato dalla FDA. Un totale di 1372 campioni raccolti in modo prospettico sono stati valutati con PCR con endpoint convalidato x 2 per *Mycoplasma pneumoniae* seguito da BDS. Un totale di 1373 campioni raccolti in modo prospettico sono stati valutati con PCR con endpoint convalidato x 2 per *Streptococcus pneumoniae* seguito da BDS. Un totale di 1291 campioni raccolti in modo prospettico sono stati valutati con PCR con endpoint convalidato x 2 per *Streptococcus pyogenes* seguito da BDS.

**Tabella 17. Metodi di confronto per la valutazione clinica del QIAstat-Dx ME Panel**

Target	Metodo di confronto
<i>Escherichia coli</i> K1	Test molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PCR con endpoint convalidato x 2 seguito da BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	

**Tabella 17. Metodi di confronto per la valutazione clinica del QIAstat-Dx ME Panel (continua)**

<b>Target</b>	<b>Metodo di confronto</b>
Virus dell'herpes umano 6	Test molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE
Enterovirus	
Parechovirus umano	
<i>Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans</i> (Non differenziato)	
Citomegalovirus	
Virus dell'herpes simplex tipo 1	
Virus dell'herpes simplex tipo 2	
Virus della varicella zoster	

Diversi analiti nel QIAstat-Dx ME Panel presentavano una bassa prevalenza e non erano presenti in numero sufficientemente elevato durante lo studio prospettico per dimostrare adeguatamente le prestazioni cliniche. Per integrare i risultati dello studio clinico prospettico, è stata eseguita una valutazione retrospettiva di campioni positivi archiviati e congelati. I campioni selezionati per il test erano precedentemente risultati positivi per uno dei target QIAstat-Dx ME Panel utilizzando il metodo standard di cura del laboratorio clinico. I test sui campioni archiviati sono stati combinati con i test sui campioni prospettici presso i siti clinici per garantire la modalità in cieco. Sono stati ammessi nello studio un totale di 195 campioni retrospettivi archiviati. Cinquantacinque (55) campioni archiviati sono stati esclusi dall'analisi. Un totale di 140 campioni archiviati valutabili sono stati utilizzati nell'analisi per supportare la valutazione delle prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel e la Tabella 18 fornisce un riepilogo delle informazioni demografiche sui campioni archiviati.



**Tabella 18. Riepilogo demografico dei campioni archiviati valutabili per la valutazione clinica del QIAstat-Dx ME Panel**

Gruppo campione	Variabile	Sottogruppo	N	%
Archiviati	Gruppo d'età	<1 anno	13	9,3
		1-17 anni	14	10,0
		18-44 anni	34	24,3
		45-64 anni	32	22,9
		65-84 anni	39	27,9
		≥85 anni	8	5,7
	Sesso	Femmina	78	55,7
		Maschio	62	44,3

In totale, nello studio clinico sono stati valutati 1.666 campioni (1.526 raccolti prospetticamente e 140 archiviati preselezionati).

Per gli studi clinici prospettici e retrospettivi combinati, sono state calcolate la sensibilità o la concordanza percentuale di positività (Positive Percentage Agreement, PPA) e la specificità o la concordanza percentuale di negatività (Negative Percentage Agreement, NPA).

La sensibilità clinica o la PPA (concordanza percentuale di positività) è stata calcolata come  $100\% \times (TP / (TP + FN))$ . Un risultato vero positivo (True Positive, TP) indica che sia il QIAstat-Dx ME Panel che il metodo di confronto danno un risultato positivo per l'agente patogeno specifico. Un risultato falso negativo (False negative, FN) indica che il risultato del QIAstat-Dx è negativo mentre il risultato del comparatore è positivo per l'agente patogeno specifico. La specificità o la NPA (concordanza percentuale di negatività) è stata calcolata come  $100\% \times (TN / (TN + FP))$ . Un risultato vero negativo (True Negative, TN) indica che sia il QIAstat-Dx Panel sia il metodo di confronto danno risultati negativi per l'agente patogeno specifico. Un risultato falso positivo (False Positive, FP) indica che il risultato del QIAstat-Dx Panel è positivo per l'agente patogeno specifico, ma il risultato del comparatore è negativo. Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza bilaterali al 95%.

La concordanza percentuale di positività e la concordanza percentuale di negatività del QIAstat-Dx ME Panel rispetto ai metodi di confronto per campioni clinici (prospettici e archiviati) è presentata per analita nella Tabella 19.

**Tabella 19. Prestazioni dei campioni clinici del QIAstat-Dx ME Panel**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
<b>Totale</b>						
Totale	222/260	85,4%	80,6%- 89,2%	25712/25736	99,9%	99,9%- 99,9%
<b>Batteri</b>						
<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	N/A	1482/1482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	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	N/A	1401/1401	100,0%	99,7%- 100,0%
<b>Batteri complessivi</b>	46/50	92,0%	81,2%- 96,8%	12624/12634	99,9%	99,9%- 100,0%
<b>Virus</b>						

**Tabella 19. Prestazioni dei campioni clinici del QIAstat-Dx ME Panel (continua)**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Citomegalovirus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%- 88,2%	1656/1659	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovirus (EV)	31/33	93,9%	80,4%- 98,3%	1630/1631	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex tipo 1 (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2%- 95,3%	1652/1652	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex tipo 2 (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0%- 90,2%	1627/1628	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovirus umano (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%- 78,5%	1655/1656	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%- 92,7%	1628/1634	99,6%	99,2%- 99,8%
Virus della varicella zoster (VZV)	62/71	87,3%	77,6%- 93,2%	1593/1593	100,0%	99,8%- 100,0%
<b>Virus complessivi</b>	164/195	84,1%	78,3%- 88,6%	11441/11453	99,9%	99,8%- 99,9%
<b>Funghi e lievito</b>						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%- 100,0%
<b>Funghi e lieviti complessivi</b>	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1647/1649	99,9%	99,6%- 100,0%

Il test di risoluzione è stato eseguito su campioni in cui era presente discordanza tra i risultati del QIAstat-Dx ME Panel e del metodo di confronto, qualora fosse rimasto un volume sufficiente per i campioni. Il metodo per la risoluzione è stato il confronto con i risultati dei test standard di cura o utilizzando test PCR singoli sviluppati in laboratorio seguiti da sequenziamento bidirezionale per target selezionati.

La concordanza percentuale di positività e la concordanza percentuale di negatività del QIAstat-Dx ME Panel rispetto al comparatore in seguito alla risoluzione discordante è presentata per analita nella Tabella 20.

**Tabella 20. Prestazioni dei campioni clinici del QIAstat-Dx ME Panel dopo la risoluzione discordante**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
<b>Batteri</b>						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1660/1660	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%- 100,0%	1651/1654	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%- 96,4%	1659/1659	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1482/1482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	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	N/A	1401/1401	100,0%	99,7%- 100,0%
<b>Virus</b>						
Citomegalovirus (CMV)	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1658/1661	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovirus (EV)	31/31	100,0%	89,0%- 100,0%	1632/1633	99,9%	99,7%- 100,0%

**Tabella 20. Prestazioni dei campioni clinici del QIAstat-Dx ME Panel dopo la risoluzione discordante (continua)**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Virus dell'herpes simplex tipo 1 (HSV-1)	10/10	100,0%	72,2%- 100,0%	1654/1654	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex tipo 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%- 98,2%	1632/1633	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovirus umano (HPeV)	4/6	66,7%	30,0%- 90,3%	1657/1658	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%- 98,0%	1631/1636	99,7%	99,3%- 99,9%
Virus della varicella zoster	62/66	93,9%	85,4%- 97,6%	1598/1598	100,0%	99,8%- 100,0%
<b>Funghi e lievito</b>						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1650/1652	99,9%	99,6%- 100,0%
<b>Totale</b>	223/234	95,3%	91,8%- 97,4%	25739/25762	99,9%	99,9%- 99,9%

## Sensibilità e specificità cliniche determinate rispetto alla coltura

La misura delle prestazioni di sensibilità e specificità è stata calcolata solo per gli analiti batterici e funghi per i quali i risultati della coltura CSF gold standard erano disponibili nello standard di cura per i campioni clinici prospettici e archiviati. Questi dati sono stati utilizzati in ulteriori calcoli delle prestazioni descritti nella Tabella 21.

**Tabella 21. Confronto tra colture batteriche o fungine per la sensibilità e la specificità diagnostica di tutti i campioni clinici.**

Patogeno	Sensibilità (rispetto alla cultura)			Specificità (rispetto alla cultura)		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
<b>Batteri</b>						
<i>Escherichia coli</i> K1 <sup>a</sup>	2/3	66,7%	20,8%- 93,9%	1125/1126	99,9%	99,5%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>b</sup>	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1122/1125	99,7%	99,2%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> <sup>c</sup>	3/4	75,0%	30,1%- 95,4%	1125/1125	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N/A	N/A	1129/1129	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato) <sup>d</sup>	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1124/1127	99,7%	99,2%- 99,9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> <sup>e</sup>	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1126/1127	99,9%	99,5%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>f</sup>	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1118/1126	99,3%	98,6%- 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>g</sup>	0/0	N/A	N/A	1128/1129	99,9%	99,5%- 100,0%
<b>Funghi e lieviti</b>						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato) <sup>h</sup>	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	155/157	98,7%	95,5%- 99,6%

**Tabella 21. Confronto tra colture batteriche o fungine per la sensibilità e la specificità diagnostica di tutti i campioni clinici. (continua)**

<sup>a</sup> Anche un campione falso negativo di *Escherichia coli* K1 è stato testato con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e ha fornito anch'esso un risultato negativo. Non era rimasto volume sufficiente per testare ulteriormente il campione con il PCR/BDS convalidato. Il campione falso positivo di *Escherichia coli* K1 è risultato positivo a un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE.

<sup>b</sup> Ci sono stati tre risultati falsi positivi per *Haemophilus influenzae*, due campioni hanno dato risultati negativi con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e con PCR/BDS. Un campione ha dato un risultato positivo con l'esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE.

<sup>c</sup> L'unico falso negativo per *Listeria monocytogenes* ha restituito un risultato positivo quando testato con un esame SoC LDT, ma ha restituito un risultato negativo con l'esame PCR/BDS convalidato.

<sup>d</sup> Sono stati riscontrati 3 campioni falsi positivi per *Neisseria meningitidis* [incapsulati] quando confrontati con la coltura, uno ha restituito un risultato negativo con un SoC LDT, un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e l'esame PCR/BDS convalidato. Uno ha restituito un risultato positivo con un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e SoC LDT, tuttavia non era rimasto volume sufficiente per completare l'esame PCR/BDS convalidato. Il campione rimanente è risultato positivo alla coltura batterica, ma è stato identificato solo come diplococco gram-negativo; un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE ha riportato un risultato positivo per questo patogeno, tuttavia non era rimasto volume sufficiente per completare l'esame PCR/BDS convalidato.

<sup>e</sup> Un campione è risultato falso positivo se confrontato con la coltura batterica; questo ha restituito un risultato positivo con un metodo molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE, pertanto il test PCR/BDS non è stato eseguito.

<sup>f</sup> Sono stati riscontrati otto risultati falsi positivi quando confrontati con la coltura batterica. Per due campioni non era disponibile alcun risultato PCR/BDS di confronto. I test su cinque campioni effettuati utilizzando il metodo di confronto PCR/BDS convalidato hanno prodotto risultati negativi, mentre un campione è risultato positivo utilizzando il metodo di confronto PCR/BDS convalidato.

<sup>g</sup> È stato riscontrato un risultato falso positivo quando confrontato con la coltura batterica; il campione è stato testato con l'esame di confronto PCR/BDS convalidato, ma ha restituito un risultato inconcludente.

<sup>h</sup> Sono stati rilevati due campioni falsi positivi, uno dei quali, risultato negativo alla coltura fungina, è stato testato anche con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE e ha prodotto un risultato positivo. Al momento della raccolta, su questo campione non è stato eseguito il test dell'antigene criptococcico. Il secondo campione falso positivo ha prodotto un risultato negativo quando è stato testato con un esame molecolare approvato dalla FDA/con marcatura CE ed è risultato negativo anche al test dell'antigene criptococcico SoC.

## Riepilogo delle coinfezioni

Tra i 1667 campioni non prelevati con un risultato QIAstat-Dx valido, 245 campioni (14,7%) hanno riportato risultati positivi per almeno un analita, mentre i restanti 1422 (85,3%) sono risultati negativi. In totale, 6 campioni positivi hanno mostrato rilevamenti multipli. Ogni rilevamento multiplo conteneva due organismi e i risultati sono riassunti nella Tabella 22.

**Tabella 22. Combinazioni di coinfezioni determinate dal QIAstat-Dx ME Panel**

Risultato del QIAstat-Dx ME	N. campioni
Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2) + Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	2
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Virus della varicella zoster	1

## Tasso di successo dei test del QIAstat-Dx ME Panel

In totale, 26 campioni freschi prospettici su 977 (2,7%), 7 campioni congelati prospettici su 555 (1,3%) e 3 campioni archiviati su 176 (1,7%) non hanno superato i test iniziali. Tutti i campioni, eccetto 5 (3 prospettici freschi e 2 prospettici congelati) sono stati nuovamente analizzati e hanno avuto esito positivo dopo il nuovo test, ottenendo un tasso di successo finale del 99,7% per i campioni prospettici freschi, del 99,6% per i campioni prospettici congelati e del 100,0% per i campioni archiviati.

## Test di campioni artificiali

Per tutti i target del pannello è stato necessario effettuare test su campioni artificiali, in quanto non erano stati ottenuti campioni positivi sufficienti né dalla raccolta prospettica né da quella archiviata. Sono stati preparati campioni artificiali aggiungendo cinque diversi ceppi



quantificati rappresentativi della diversità genetica di ciascun agente patogeno. Per ciascun agente patogeno, la concentrazione LoD è stata prodotta a 2x (almeno il 50%) e a 5x LoD, ed è stata aggiunta a campioni individuali univoci di CSF negativo selezionati. I campioni artificiali sono stati testati insieme ai campioni negativi in modalità cieco. I risultati sono riassunti nella Tabella 23.

**Tabella 23. Riepilogo delle prestazioni dei campioni artificiali del QIAstat-Dx ME Panel**

Patogeno	Livello di concentrazione	Frequenza dei risultati positivi	Percentuale (%) di risultati positivi	Limite inferiore di confidenza al 95%	Limite superiore di confidenza al 95%
<i>Escherichia coli</i> K1	2xLoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5xLoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Totale	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2xLoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5xLoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Totale	93/93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2xLoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totale	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2xLoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5xLoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totale	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	2xLoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totale	85/88	96,6%	90,5%	98,8%

**Tabella 23. Riepilogo delle prestazioni dei campioni artificiali del QIAstat-Dx ME Panel (continua)**

<b>Patogeno</b>	<b>Livello di concentrazione</b>	<b>Frequenza dei risultati positivi</b>	<b>Percentuale (%) di risultati positivi</b>	<b>Limite inferiore di confidenza al 95%</b>	<b>Limite superiore di confidenza al 95%</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2xLoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	88/88	100,0%	95,8%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2xLoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2xLoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Totale	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Citomegalovirus (CMV)	2xLoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovirus (EV)	2xLoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	87/88	98,9%	93,8%	99,8%
Virus dell'herpes simplex tipo 1 (HSV-1)	2xLoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5xLoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Totale	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Parechovirus umano (HPeV)	2xLoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totale	85/87	97,7%	92,0%	99,4%

**Tabella 23. Riepilogo delle prestazioni dei campioni artificiali del QIAstat-Dx ME Panel (continua)**

Patogeno	Livello di concentrazione	Frequenza dei risultati positivi	Percentuale (%) di risultati positivi	Limite inferiore di confidenza al 95%	Limite superiore di confidenza al 95%
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	2xLoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5xLoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totale	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

La percentuale di risultati positivi è stata  $\geq 95\%$  per tutti i campioni artificiali preparati a 2x LoD e 5x LoD in tutti gli analiti testati.

### Prestazioni del QIAstat-DxME Panel su tutti i tipi di campione

I risultati per tutti i patogeni target ottenuti durante i test sui campioni clinici negli studi prospettici e retrospettivi, dopo la risoluzione discordante e l'analisi dei campioni artificiali combinati, sono riepilogati nella Tabella 24.

**Tabella 24. Prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel per analita su tutti i tipi di campione**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Pannello complessivo	1356/1388	97,7%	96,8%- 98,4%	42947/42997	99,9%	99,8%- 99,9%
<b>Batteri</b>						
<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%

**Tabella 24. Prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel per analita su tutti i tipi di campione (continua)**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%- 99,8%	2545/2545	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (incapsulato)	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%
Batteri complessivi	748/759	98,6%	97,4%- 99,2%	21097/21119	99,9%	99,8%- 99,9%
<b>Virus</b>						
Citomegalovirus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%- 98,3%	2718/2721	99,9%	99,7%- 100,0%
Enterovirus (EV)	118/119	99,2%	95,4%- 99,9%	2690/2695	99,8%	99,6%- 99,9%
Virus dell'Herpes simplex tipo 1 (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9%- 98,6%	2703/2705	99,9%	99,7%- 100,0%
Virus dell'herpes simplex tipo 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%- 98,2%	2780/2782	99,9%	99,7%- 100,0%
Parechovirus umano (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%- 98,3%	2719/2720	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%- 98,0%	2773/2785	99,6%	99,2%- 99,8%
Virus della varicella zoster (VZV)	62/66	93,9%	85,4%- 97,6%	2746/2747	100,0%	99,8%- 100,0%

**Tabella 24. Prestazioni del QIAstat-Dx ME Panel per analita su tutti i tipi di campione (continua)**

Patogeno	Concordanza percentuale di positività			Concordanza percentuale di negatività		
	TP/TP+FN	%	IC 95%	TN/TN+FP	%	IC 95%
Virus complessivi	517/538	96,1%	94,1%- 97,4%	19129/19155	99,9%	99,8%- 99,9%
<b>Funghi e lieviti</b>						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (non differenziato)	91/91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%- 100,0%
Funghi e lieviti complessivi	91/91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721/2723	99,9%	99,7%- 100,0%

Il PPA specifico del target era  $\geq 95\%$  per tutti gli analiti del QIAstat-Dx ME Panel durante la valutazione delle prestazioni su campioni prospettici, retrospettivi, archiviati e artificiali, ad eccezione del PPA del Virus dell'herpes simplex 2 (HSV-2), del Virus dell'herpes umano 6 (HHV-6) e del Virus varicella Zoster, che erano rispettivamente del 93,5%, 92,9% e 93,9%. L'NPA era  $\geq 98,5\%$  per tutti gli analiti del QIAstat-Dx ME Panel.

## Conclusioni

Il QIAstat-Dx ME Panel ha dimostrato solide caratteristiche di prestazione clinica come ausilio nella diagnosi di agenti specifici di meningite e/o encefalite. I risultati devono essere utilizzati insieme ad altri dati clinici, epidemiologici e di laboratorio.

## Riepilogo di sicurezza e prestazioni

Il riepilogo della sezione di sicurezza e prestazioni si può scaricare dalla pagina web Eudamed, al seguente indirizzo:

[www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice](http://www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice)

# Riferimenti bibliografici

1. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. [www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet](http://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet)
2. Meningitis. [www.cdc.gov/meningitis/index.html](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html)
23. D' Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With Mycoplasma pneumoniae Infection. Front Microbiol. 2018;9:2751. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupahel, NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. Methods Mol Biol. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2\_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. Emerg Infect Dis. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in Neisseria meningitidis for enhanced resistance against bactericidal antibodies. J Exp Med. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html](http://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](http://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](http://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](http://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](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle)
40. ECDC factsheet: [www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts](http://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts)
41. CDC clinical features: [www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html](http://www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html)
42. CDC. [www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html](http://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](http://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease)
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 Streptococcus Pneumoniae in Italian Children. *Vaccines (Basel).* 2019;7 (4):128. Published 2019 Sep 24. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmarà J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26 (6):753-759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020;10(1):18977. Published 2020 Nov 4. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X
49. Kanwal S & Vaitla P. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;
50. CDC Diseases Caused by Group A Strep (for clinicians): [www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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-. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/](http://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](http://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](http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html)
99. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, and John R Perfect. "Cryptococcosis." *Infectious disease clinics of North America* vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*." *Eukaryotic cell* vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Clinical Overview of Cryptococcosis, CDC ([www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html](http://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](http://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











## Guida alla risoluzione dei problemi

In caso di cartuccia danneggiata, fare riferimento a "Informazioni sulla sicurezza" a pagina 26. Per ricevere assistenza tecnica e ulteriori informazioni, consultare il sito del nostro centro di assistenza tecnica [www.qiagen.com/Support](http://www.qiagen.com/Support) (per informazioni di contatto, visitare il sito [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)). Per eventuali problemi che potrebbero verificarsi con QIAstat-Dx Analyzer, fare riferimento ai manuali utente corrispondenti, disponibili anche all'indirizzo [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com).



# Simboli

I seguenti simboli compaiono nelle istruzioni per l'uso o su confezioni ed etichette:

Simbolo	Definizione del simbolo
 $\Sigma$ <N>	Contenuto di reagenti sufficiente per <N> reazioni
	Data di scadenza
	Dispositivo medico-diagnostico in vitro
	Numero di catalogo
	Numero di lotto
	Numero di materiale (ossia, l'etichetta del componente)
	Codice GTIN (Global Trade Item Number)
	UDI (identificatore univoco del dispositivo)
	Contiene
	Componente

**Simbolo**

**Definizione del simbolo**



Numero

Rn

"R" indica la revisione delle Istruzioni per l'uso (manuale) e "n" indica il numero della revisione



Limite di temperatura



Produttore



Consultare le istruzioni per l'uso



Tenere al riparo dalla luce



Non riutilizzare



Cautela



Numero di serie

## Simbolo

## Definizione del simbolo



Non usare se la confezione è danneggiata



Infiammabile, rischio di incendio



Corrosivo, rischio di ustione chimica



Pericolo per la salute, rischio di sensibilizzazione, cancerogenicità



Rischio di danni



Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea



Icona del cervello presente sulla QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

# Informazioni di contatto

Per assistenza tecnica e ulteriori informazioni, consultare il nostro servizio di assistenza tecnica all'indirizzo [www.qiagen.com/Support](http://www.qiagen.com/Support), chiamare il numero 1-800-362-7737, o contattare uno dei reparti di assistenza tecnica QIAGEN o i distributori locali (vedere il retro della copertina o visitare il sito [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)).

# Appendici

## Appendice A: Installazione del file di definizione esame

Il file di definizione esame del QIAstat-Dx ME Panel deve essere installato sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0 prima di eseguire i test con le QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

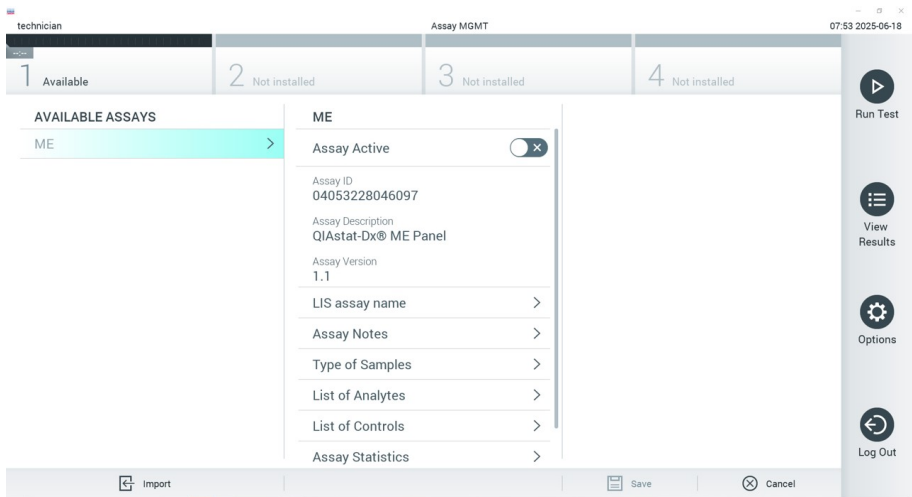
**Nota:** ogni volta che viene rilasciata una nuova versione dell'esame QIAstat-Dx ME Panel, prima del test si deve installare il nuovo file di definizione esame QIAstat-Dx ME Panel.

**Nota:** i file di definizione esame sono disponibili all'indirizzo [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com). Il file di definizione esame (tipo di file .asy) deve essere salvato su un'unità USB prima dell'installazione sul QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Questa unità USB deve essere formattata con un file system FAT32.

Per importare gli esami in QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0, procedere come segue:

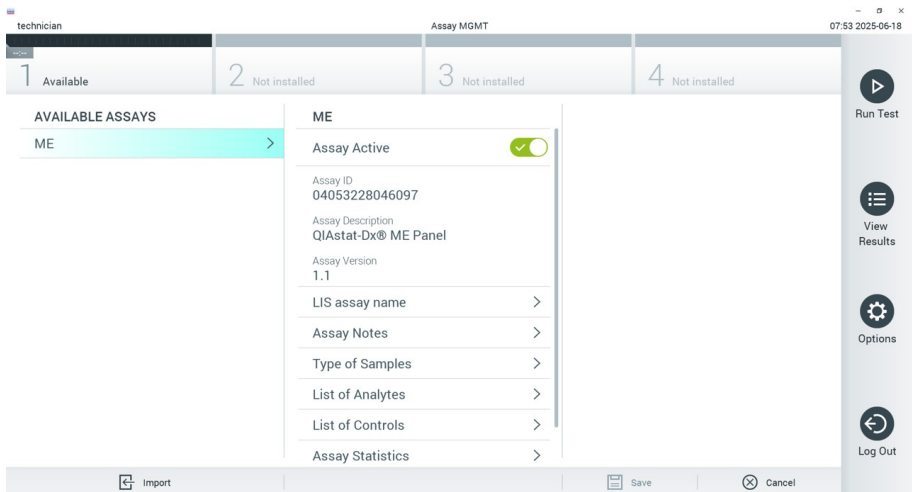
1. Inserire la chiavetta USB con il file di definizione esame in una delle porte USB del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Premere **Options** (Opzioni) > **Assay Management** (Gestione esame).

Nell'area dei contenuti del display, viene visualizzata la schermata Assay Management (Gestione esame) (Figura 25).



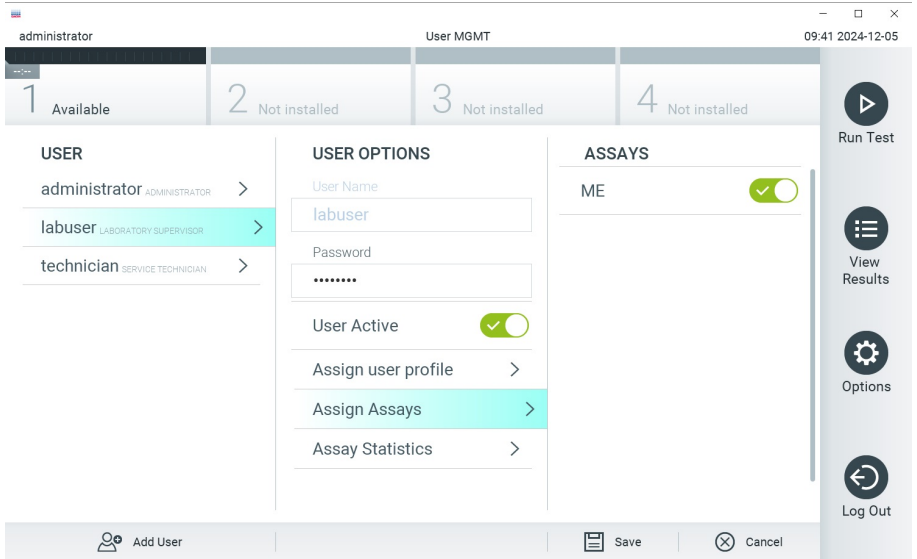
**Figura 25. Schermata Assay Management (Gestione esame).**

3. Premere **Import** (Importa), che si trova in basso a sinistra sullo schermo.
4. Selezionare il file dell'esame applicabile da importare.  
Appare una finestra di dialogo per confermare l'upload del file.
5. Se è stata installata una versione precedente del QIAstat-Dx ME Panel, apparirà una finestra di dialogo per sostituire la versione corrente con quella nuova. Premere **Yes** (Sì) per sovrascrivere.
6. Abilitare **Assay Active** (Esame attivo) per attivare l'esame. (Figura 26).



**Figura 26. Attivazione dell'esame.**

7. Per assegnare l'esame attivo a un utente, eseguire la procedura seguente:
  - a. Premere **Options** (Opzioni) > **User Management** (Gestione utenti).
  - b. Seleziona l'utente a cui dovrebbe essere consentito eseguire l'esame.
  - c. Dall'elenco **User Options** (Opzioni utente), selezionare **Assign Assays** (Assegna esami).
  - d. Abilitare l'esame e premere **Save** (Salva).



**Figura 27. Assegnazione dell'esame attivo**



## Appendice B: Glossario

**Curva di amplificazione:** rappresentazione grafica dei dati di amplificazione real-time RT-PCR multiplex.

**Modulo analitico (MA):** il modulo hardware principale di QIAstat-Dx Analyzer 1.0 o Analyzer 2.0, utilizzato per l'esecuzione dei test su QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge. È controllato dal modulo operativo. Diversi moduli analitici possono essere collegati a un unico modulo operativo o modulo operativo PRO.

**QIAstat-Dx Analyzer 1.0:** il QIAstat-Dx Analyzer 1.0 è costituito da un modulo operativo e un modulo analitico. Il modulo operativo include elementi che forniscono connessione al modulo analitico e consentono l'interazione dell'utente con il QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Il modulo analitico contiene l'hardware e il software per il test e l'analisi dei campioni.

**QIAstat-Dx Analyzer 2.0:** il QIAstat-Dx Analyzer 2.0 è costituito da un modulo operativo PRO e un modulo analitico. Il modulo operativo PRO include elementi che forniscono connessione al modulo analitico e consentono l'interazione dell'utente con il QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Il modulo analitico contiene l'hardware e il software per il test e l'analisi dei campioni.

**QIAstat-Dx ME Panel Cartridge:** dispositivo di plastica monouso autonomo con tutti i reagenti precaricati necessari per l'esecuzione completa di esami molecolari completamente automatizzati per la rilevazione di agenti patogeni/.

**IFU:** istruzioni per l'uso.

**Porta principale:** nella QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, ingresso per i campioni liquidi in terreno di trasporto.

**Acidi nucleici:** biopolimeri o piccole biomolecole composte da nucleotidi, ovvero monomeri costituiti da tre componenti: zucchero a cinque atomi di carbonio, un gruppo fosfato e una base azotata.

**Modulo operativo (MO):** hardware del QIAstat-Dx Analyzer 1.0 dedicato che fornisce l'interfaccia utente per moduli analitici (MA) da 1 a 4.

**Modulo Operativo PRO (OM PRO):** hardware del QIAstat-Dx Analyzer 2.0 dedicato che fornisce l'interfaccia utente per moduli analitici (MA) da 1 a 4.

**PCR:** reazione a catena della polimerasi.

**RT:** trascrizione inversa.

**Utente:** persona che utilizza QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / QIAstat-Dx Analyzer 2.0 / QIAstat-Dx ME Panel Cartridge nel modo previsto.

## Appendice C: Esclusione di garanzie

AD ECCEZIONE DI QUANTO PREVISTO NEI TERMINI E NELLE CONDIZIONI DI VENDITA PER QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, QIAGEN DECLINA OGNI RESPONSABILITÀ E NON RICONOSCE ALCUNA GARANZIA, ESPRESSA O IMPLICITA, IN RELAZIONE ALL'USO DI QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, COMPRESSE LA RESPONSABILITÀ O LE GARANZIE RIGUARDANTI LA COMMERCIALIZZABILITÀ, L'IDONEITÀ PER SCOPI PARTICOLARI O LA VIOLAZIONE DI EVENTUALI BREVETTI, COPYRIGHT O DIRITTI DI PROPRIETÀ INTELLETTUALE IN QUALSIASI PARTE DEL MONDO.

# Informazioni per gli ordini

Prodotto	Contenuto	N. cat.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Per 6 test: 6 QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridge in confezione singola e 6 pipette di trasferimento in confezione singola.	691612
<b>Prodotti simili</b>		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module insieme all'hardware e al software correlati per utilizzare le cartucce d'esame QIAstat-Dx per la diagnostica molecolare.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO insieme all'hardware e al software correlati per utilizzare le cartucce d'esame QIAstat-Dx per la diagnostica molecolare.	9002828

Per informazioni aggiornate sulla licenza e per i disclaimer specifici dei prodotti consultare le Istruzioni per l'uso del rispettivo kit QIAGEN. Le Istruzioni per l'uso dei kit QIAGEN sono disponibili sul sito [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com) oppure possono essere richieste ai servizi tecnici QIAGEN o al distributore locale.

# Cronologia delle revisioni del documento

Revisione	Descrizione
R1, giugno 2025	Versione iniziale.

## **Contratto di licenza limitata per QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel**

L'uso di questo prodotto implica l'accordo di qualsiasi acquirente o utente del prodotto ai seguenti termini:

1. Il prodotto può essere utilizzato esclusivamente in conformità ai protocolli forniti insieme al prodotto e alle presenti Istruzioni per l'uso e soltanto con i componenti contenuti nel pannello. QIAGEN non concede nessuna licenza, nell'ambito della sua proprietà intellettuale, per l'utilizzo o l'integrazione dei componenti di questo pannello con qualsiasi componente non incluso in questo pannello, fatta eccezione per i protocolli forniti con il prodotto, le presenti Istruzioni per l'uso e i protocolli aggiuntivi disponibili sul sito [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com). Alcuni di questi protocolli aggiuntivi sono stati messi a punto da utenti QIAGEN a beneficio degli utenti QIAGEN. Si tratta di protocolli che non sono stati collaudati o ottimizzati da QIAGEN. QIAGEN non offre alcuna garanzia in merito a essi né alla violazione da parte di essi di eventuali diritti di terzi.
2. Al di fuori delle licenze espressamente dichiarate, QIAGEN non garantisce che questo pannello e/o il suo utilizzo non violino i diritti di terzi.
3. Questo pannello e i relativi componenti sono concessi in licenza per un unico uso e non possono essere riutilizzati, rinnovati o rivenduti.
4. QIAGEN esclude specificamente qualunque altra licenza, espressa o implicita, che non rientri tra quelle espressamente dichiarate.
5. L'acquirente e l'utente del pannello accettano di non prendere o permettere a chiunque altro di prendere misure che potrebbero portare o facilitare qualsiasi atto vietato sopra. QIAGEN farà valere i divieti di questo Contratto di licenza limitata presso qualsiasi foro e otterrà il risarcimento di tutte le spese sostenute a scopo di indagine e consulenza legale, ivi comprese le parcelle degli avvocati, con riferimento a qualsiasi causa legale intentata per fare rispettare questo Contratto di licenza limitata o qualsiasi altro diritto di proprietà intellettuale correlato a questo pannello e/o ai relativi componenti.

Per le condizioni di licenza aggiornate, consultare il sito [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com).

Marchi commerciali: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). I marchi, nomi registrati, ecc., utilizzati nel presente documento, anche se non contrassegnati specificamente come tali, vanno considerati protetti dalla legge.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN, tutti i diritti riservati.

