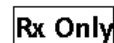




202400 NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip

PRZESTROGA: Wyłącznie do eksportu poza Stany Zjednoczone



Do diagnostyki *in vitro* z wykorzystaniem systemów NeuMoDx™ 288 Molecular System i NeuMoDx™ 96 Molecular System

Przed użyciem produktu należy uważnie przeczytać niniejszą ulotkę dołączoną do opakowania. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji podanych w ulotce dołączonej do opakowania.



Nie można zagwarantować wiarygodności wyników oznaczenia w przypadku jakichkolwiek odstępstw od instrukcji podanych w ulotce dołączonej do opakowania.

*Szczegółowe instrukcje zawiera dokument NeuMoDx™ 288 Molecular System — Podręcznik użytkownika; nr części: 40600108
Szczegółowe instrukcje zawiera dokument NeuMoDx™ 96 Molecular System — Podręcznik użytkownika; nr części: 40600317*



PRZEZNACZENIE

Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay to zautomatyzowany test służący do amplifikacji *in vitro* kwasu nukleinowego, przeznaczony do ilościowego oznaczenia i różnicowania DNA wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1, ludzkiego alfa herpeswirusa 1) i/lub DNA wirusa opryszczki pospolitej typu 2 (HSV-2, ludzkiego alfa herpeswirusa 2) w osoczu z dodatkiem EDTA pobranym od pacjentów po przeszczepie, mających obniżoną odporność^{1,2}.

Wykonywane w systemach NeuMoDx™ 288 Molecular System i NeuMoDx™ 96 Molecular System oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay obejmuje przeprowadzane w sposób zautomatyzowany etapy izolacji docelowego kwasu nukleinowego (DNA) z próbki oraz reakcji PCR w czasie rzeczywistym ukierunkowanej na dwa wysoce konserwatywne regiony w genomach wirusów HSV-1 i HSV-2.

Oznaczenie jest przeznaczone do stosowania pomocniczo do monitorowania poziomu DNA wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2 w osoczu z dodatkiem EDTA. To oznaczenie jest przeznaczone do użytku w połączeniu z danymi dotyczącymi stanu klinicznego i innych laboratoryjnych markerów rozwoju choroby na potrzeby podejmowania decyzji klinicznych oraz monitorowania zakażeń wirusem HSV-1 i/lub wirusem HSV-2.

Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay nie jest przeznaczone do użycia jako test przesiewowy wykonywany pod kątem obecności DNA wirusa HSV-1/ HSV-2 we krwi lub produktach krwiopochodnych.

Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay jest przeznaczone do użytku przez wykwalifikowany personel laboratoryjny poinstruowany i przeszkolony w zakresie technik przeprowadzania reakcji PCR w czasie rzeczywistym oraz procedur diagnostyki *in vitro* i/lub obsługi systemów NeuMoDx™ Molecular System. Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay nie jest przeznaczone do samostestowania ani do stosowania jako test przyłóżkowy.

PODSUMOWANIE I OBJAŚNIENIE

Do przygotowania osocza może być używana ludzka krew pełna pobierana do jałowych probówek do pobierania krwi zawierających antykoagulant w postaci EDTA lub do probówek do przygotowywania osocza (Plasma Preparation Tube, PPT). Na potrzeby analizy osocze w probówce pierwotnej lub wtórnej zgodnej z systemem NeuMoDx™ System jest ładowane do systemu NeuMoDx™ System przy użyciu dedykowanego nośnika probówek. Po wykonaniu tej czynności możliwe jest rozpoczęcie zautomatyzowanego przetwarzania próbek.

Porcja próbki osocza o objętości 550 µl jest mieszana z buforem NeuMoDx™ Lysis Buffer 1, a system NeuMoDx™ System automatycznie wykonuje wszystkie kroki wymagane do wyizolowania docelowego kwasu nukleinowego, przygotowania wyizolowanego DNA do amplifikacji w reakcji PCR w czasie rzeczywistym oraz amplifikacji i detekcji produktów amplifikacji, jeśli są obecne. Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay zawiera kontrolę przetwarzania próbki (Sample Process Control, SPC1) w postaci DNA, ułatwiającą monitorowanie pod kątem obecności potencjalnych inhibitorów oraz wykrywanie nieprawidłowości w działaniu systemu NeuMoDx™ System lub odczynników, które mogą wystąpić podczas procesów izolacji i amplifikacji.

Zakażenia wirusami HSV-1 i HSV-2 powszechnie występują na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych seroprevalencja zakażeń wirusami HSV-1 i HSV-2 wynosi odpowiednio 58% i 17%. Przeniesienie tych wirusów odbywa się poprzez bezpośredni kontakt z zakażoną skórą lub zakażonymi wydzielinami. Do przeniesienia może również dochodzić podczas subklinicznych bezobjawowych okresów wydalania wirusa^{3,4}.

Wśród osób dorosłych z prawidłową odpornością zarówno wirus HSV-1, jak i HSV-2 powodują szereg różnych zakażeń pierwotnych obejmujących powierzchnie śluzówkowo-skinne. Zespoły chorobowe pokrywają się, przy czym wirus HSV-1 zazwyczaj wywołuje opryszczkę ustno-wargową, natomiast wirus HSV-2 — choroby okolicy anogenitalnej. Oba zespoły chorobowe charakteryzują się bolesnymi wrzodziejącymi pęcherzykami występującymi na skórze i błonach śluzowych zakażonego obszaru. Po zakażeniu pierwotnym wirusy HSV-1 i HSV-2 przechodzą w postać utajoną, w przypadku której zakażeniem objęte są neurony zwójów czuciowych. Reaktywacja utajonego wirusa prowadzi do nawrotu choroby śluzówkowo-skinnej. W przypadku osób dorosłych z prawidłową odpornością ciężki przebieg choroby wywołanej zakażeniem wirusem HSV-1 lub wirusem HSV-2 występuje rzadko. Mogą jednak wystąpić istotne zespoły neurologiczne, takie jak np. objaw Bella, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu, które w przypadku zwłoki we wdrożeniu leczenia wiążą się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością. U pacjentów zarażonych wirusem HSV, których odporność jest obniżona, reaktywacja utajonego zakażenia najczęściej prowadzi do rozwoju jednego z opisanych powyżej zespołów śluzówkowo-skinnych^{3,4,5}.

Osoby o obniżonej odporności są również narażone na ryzyko zarówno miejscowego rozszerzenia choroby (np. zapalenie przełyku wywołane przez HSV), jak i zakażenia rozsianego. Rozsiane zakażenie wirusem HSV z zajęciem niesiadających ze sobą narządów trzewnych wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zwłaszcza w przypadku zapalenia wątroby wywołanego przez HSV^{3,4,5}.

ZASADY PROCEDURY

Do wykonania oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay w systemie NeuMoDx™ System wykorzystywane są paski testowe NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, kalibratory NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators, kontrole zewnętrzne NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls, bufor NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 oraz odczynniki NeuMoDx™ przeznaczone do ogólnego użytku. Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay łączy zautomatyzowaną izolację, amplifikację i detekcję DNA w reakcji PCR w czasie rzeczywistym. Próbkę osocza w probówkach pierwotnych lub wtórnych zgodnych z systemem NeuMoDx™ System są umieszczane w nośniku próbek, który następnie jest ładowany do systemu NeuMoDx™ System w celu rozpoczęcia przetwarzania. Operator nie musi wykonywać żadnych dalszych działań.

W celu przeprowadzenia lizy komórek, izolacji DNA oraz usunięcia inhibitorów w zautomatyzowany sposób w systemach NeuMoDx™ System stosowane są wysoka temperatura, enzym lityczny i odczynniki do izolacji. Uwolnione kwasy nukleinowe są wychwytywane przez mikrokulki magnetyczne wykazujące powinowactwo. Te mikrokulki, wraz ze związanymi kwasami nukleinowymi, są następnie ładowane do kasety NeuMoDx™ Cartridge, w której niezwiązane składniki niebędące DNA są wymywane przy użyciu odczynnika NeuMoDx™ Wash Reagent. Związany DNA jest eluowany przy użyciu odczynnika NeuMoDx™ Release Reagent. Systemy NeuMoDx™ System następnie wykorzystują eluowany DNA do uwodnienia zastrzeżonych liofilizowanych odczynników do amplifikacji firmy SENTINEL CH. S.p.A., które zawierają wszystkie składniki wymagane do amplifikacji swoistych dla wirusa HSV-1/HSV-2 i kontroli SPC1 sekwencji docelowych w reakcji PCR. Po rekonstrukcji liofilizowanych odczynników do reakcji PCR system NeuMoDx™ System dozuje do kasety NeuMoDx™ Cartridge przygotowaną mieszaninę gotową do użycia w reakcji PCR. W komorze do reakcji PCR wewnątrz kasety NeuMoDx™ Cartridge zachodzi amplifikacja i detekcja sekwencji docelowych DNA patogenów (jeśli są obecne) i kontroli. Kasety NeuMoDx™ Cartridge zaprojektowano również w taki sposób, aby po reakcji PCR w czasie rzeczywistym amplikony pozostawały w jej wnętrzu, co w zasadzie eliminuje ryzyko zanieczyszczenia po amplifikacji.

Docelowe sekwencje genomowe dla pasków NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip to odpowiednio geny US6 i UL30 dla wirusa HSV-1 oraz geny US6 i UL30 dla wirusa HSV-2. Detekcja tych zamplifikowanych sekwencji docelowych przebiega w czasie rzeczywistym przy użyciu sond hydrolitycznych (nazywanych zbiorczo odczynnikiem TaqMan®), czyli cząsteczek oligonukleotydowych sond fluorogenicznych swoistych względem amplikonów odpowiednich sekwencji docelowych. Sondy TaqMan® składają się z fluoroforu przyłączonego kowalencyjnie na końcu 5' oligonukleotydowej sondy oraz wygaszacza przyłączonego na końcu 3'. Jeśli sonda jest nienaruszona, bliskość fluoroforu i wygaszacza powoduje wygaszenie emitowanej przez fluorofor fluorescencji przez wygaszczacz poprzez Försterowskie rezonansowe przeniesienie energii (Förster Resonance Energy Transfer, FRET). Sondy TaqMan® hybrydują do regionu DNA amplifikowanego przez swoisty zestaw starterów. Podczas gdy polimeraza DNA Taq wydłuża starter i syntezuje nić potomną, aktywność egzonukleazy 5'–3' polimerazy DNA Taq powoduje rozkład sondy zhybrydowanej z matrycą. Rozkład sondy prowadzi do uwolnienia fluoroforu i oddalenia go od wygaszacza, znosząc tym samym efekt wygaszania spowodowany przez FRET i umożliwiając detekcję fluorescencji fluoroforu. Siła otrzymanego sygnału fluorescencyjnego wykrywana w termocyklerze systemu NeuMoDx™ System podczas ilościowej reakcji PCR jest wprost proporcjonalna do ilości uwolnionego fluoroforu i można ją skorelować z ilością obecnej docelowej sekwencji DNA⁶.

Sondy TaqMan® wyznakowane fluoroforami na końcu 5' i wygaszczaczami na końcu 3' służą do detekcji DNA wirusów HSV-1 i HSV-2 oraz DNA kontroli SPC1. Oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System monitoruje sygnał fluorescencyjny emitowany przez sondy TaqMan® pod koniec każdego cyklu amplifikacji. Po ukończeniu amplifikacji oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System analizuje dane i zgłasza wynik końcowy (POSITIVE (Pozytywny) / NEGATIVE (Negatywny) / INDETERMINATE (Nieokreślony) / UNRESOLVED (Nierozstrzygnięty) / NO RESULT (Brak wyniku)). Jeśli otrzymano wynik pozytywny, a obliczone stężenie mieści się w granicach oznaczalności, oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System podaje również wartość ilościową powiązaną z próbką lub powiadamia użytkownika w przypadku, gdy obliczone stężenie nie mieści się w zakresie liniowym.

ODCZYNNIKI / MATERIAŁY EKSPLOATACYJNE

Dostarczony materiał

NR REF.	Zawartość	Liczba testów na opakowanie jednostkowe	Liczba testów na opakowanie zbiorcze
202400	Paski testowe NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip <i>Liofilizowane odczynniki do reakcji PCR zawierające sondy TaqMan® i startery swoiste dla wirusa HSV-1, sondy TaqMan® i startery swoiste dla wirusa HSV-2 oraz sondy TaqMan® i startery swoiste dla kontroli SPC1.</i>	16	96

Odczynniki i materiały eksploatacyjne wymagane, ale niedostarczone (oferowane oddzielnie przez firmę NeuMoDx)

NR REF.	Zawartość
100200	Płytki NeuMoDx™ Extraction Plate <i>Suche cząstki paramagnetyczne, enzym lityczny i kontrole przetwarzania próbek.</i>
800900	Kalibratory NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators <i>Zestawy suchych kalibratorów o wysokim i niskim stężeniu wirusów HSV-1 i HSV-2, przeznaczone do ustalania krzywej wzorcowej; jednorazowego użytku.</i>
900901	Kontrole zewnętrzne NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls <i>Zestawy suchych kontroli pozytywnych i kontroli negatywnych względem wirusów HSV-1 i HSV-2 przeznaczone do codziennej walidacji oznaczenia NeuMoDx™ HSV-1/2 Quant Assay; jednorazowego użytku</i>
400400	NeuMoDx™ Lysis Buffer 1
400100	NeuMoDx™ Wash Reagent
400200	NeuMoDx™ Release Reagent
100100	NeuMoDx™ Cartridge
235903	Końcówki Hamilton CO-RE (300 µl) z filtrami
235905	Końcówki Hamilton CO-RE (1000 µl) z filtrami

Szczegółowe informacje dotyczące odczynników i materiałów eksploatacyjnych można znaleźć w dołączonych do nich ulotkach

Wymagany sprzęt

System **NeuMoDx™ 288 Molecular System** (NR REF. 500100) lub system **NeuMoDx™ 96 Molecular System** (NR REF. 500200).

Oprogramowanie systemu **NeuMoDx System** w wersji 1.9.2.6 lub wyższej.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip jest przeznaczony wyłącznie do użytku z systemami NeuMoDx™ System na potrzeby diagnostyki in vitro.
- Przed wykonaniem testu należy przeczytać wszystkie instrukcje podane w ulotce dołączonej do zestawu.
- Nie używać odczynników ani materiałów eksploatacyjnych po upływie wskazanej daty ważności.
- Nie używać żadnych odczynników, jeśli plomba zabezpieczająca jest naruszona lub dostarczone opakowanie jest uszkodzone.
- Nie używać materiałów eksploatacyjnych ani odczynników, jeśli dostarczona saszetka ochronna jest otwarta lub uszkodzona.
- Nie mieszać z odczynnikami do amplifikacji z innych zestawów dostępnych na rynku.
- Nie używać ponownie. Przechowywać wszystkie paski testowe NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip w oryginalnych kopertach aluminiowych i chronić je przed światłem i wilgocią.
- Przed wygenerowaniem wyników testów dla próbek klinicznych musi zostać wykonana ważna kalibracja testu (należy ją przeprowadzić poprzez przetworzenie kalibratorów o wysokim i o niskim stężeniu z zestawu kalibratorów NeuMoDx™ HSV-1/2 Calibrators (NR REF. 800900)).
- Podczas wykonywania testów przy użyciu pasków NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip co 24 godziny należy analizować kontrole zewnętrzne NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls (NR REF. 900901).
- Minimalna objętość próbki zależy od rozmiaru próbówki, nośnika próbek oraz objętości próbki określonych poniżej. Objętość mniejsza niż określona objętość minimalna może doprowadzić do wygenerowania błędu „Quantity Not Sufficient” (Niewystarczająca objętość).
- Użycie próbek przechowywanych w nieodpowiedniej temperaturze lub po upływie określonego okresu przechowywania może doprowadzić do otrzymania nieważnych lub błędnych wyników.
- Należy unikać skażenia/zanieczyszczenia odczynników i materiałów eksploatacyjnych drobnoustrojami i deoksyrybonukleazą (DNazą). W przypadku używania próbek wtórnych zalecane jest stosowanie jałowych, jednorazowych pipet transferowych wolnych od DNaz. Dla każdej próbki należy używać nowej pipety.
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, po zakończeniu amplifikacji nie należy dotykać kaset NeuMoDx™ Cartridge ani rozkładać ich na części. Pod żadnym pozorem nie wyjmować kaset NeuMoDx™ Cartridge z pojemnika na odpady stwarzające zagrożenie biologiczne (NeuMoDx™ 288 Molecular System) ani z kosza na odpady stwarzające zagrożenie biologiczne (NeuMoDx™ 96 Molecular System). Konstrukcja kasety NeuMoDx™ Cartridge minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia.
- Jeśli w laboratorium wykonywane są również testy PCR w otwartych próbkach, należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, dodatkowych materiałów eksploatacyjnych i odczynników wymaganych do przeprowadzenia testu, środków ochrony indywidualnej, takich jak rękawiczki i fartuchy laboratoryjne, oraz systemu NeuMoDx™ System.
- Podczas pracy z odczynnikami i materiałami eksploatacyjnymi NeuMoDx™ należy nosić czyste, bezpyłowe rękawiczki nitrylowe. Należy unikać dotykania górnej powierzchni kasety NeuMoDx™ Cartridge, powierzchni paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip i płytki NeuMoDx™ Extraction Plate pokrytych folią uszczelniającą oraz górnej powierzchni pojemnika z buforem NeuMoDx™ Lysis Buffer 1; podczas pracy należy dotykać wyłącznie bocznych powierzchni materiałów eksploatacyjnych oraz pojemników z odczynnikami.

- Dla każdego odczynnika (w stosownych przypadkach) dostępne są odpowiednie Karty charakterystyki (Safety Data Sheet, SDS); można je znaleźć pod adresem www.neumodx.com/client-resources.
- Pionowy pasek na marginesie wskazuje zmiany wprowadzone względem poprzedniej wersji ulotki.
- Po wykonaniu testu dokładnie umyć ręce.
- Nie pipetować ustami. Nie palić i nie spożywać pokarmów ani płynów w miejscach przeznaczonych do pracy z próbkami lub odczynnikami.
- Należy zawsze traktować próbki jak materiał zakaźny i postępować z nimi zgodnie z procedurami bezpieczeństwa laboratoryjnego, takimi jak procedury opisane w normie dotyczącej pracy z patogenami krwiopochodnymi⁷ opracowanej przez organizację OSHA. Podczas pracy z materiałami, które zawierają czynniki zakaźne lub w przypadku których istnieje podejrzenie, że zawierają takie czynniki, należy zawsze postępować zgodnie z wymogami poziomu bezpieczeństwa biologicznego 2⁸ lub stosować inne odpowiednie praktyki zapewniające bezpieczeństwo biologiczne^{9,10}.
- Usuwać nieużyte odczynniki i odpady zgodnie z przepisami federalnymi i stanowymi lub krajowymi, wojewódzkimi i lokalnymi. Postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Karcie charakterystyki (Safety Data Sheet, SDS).

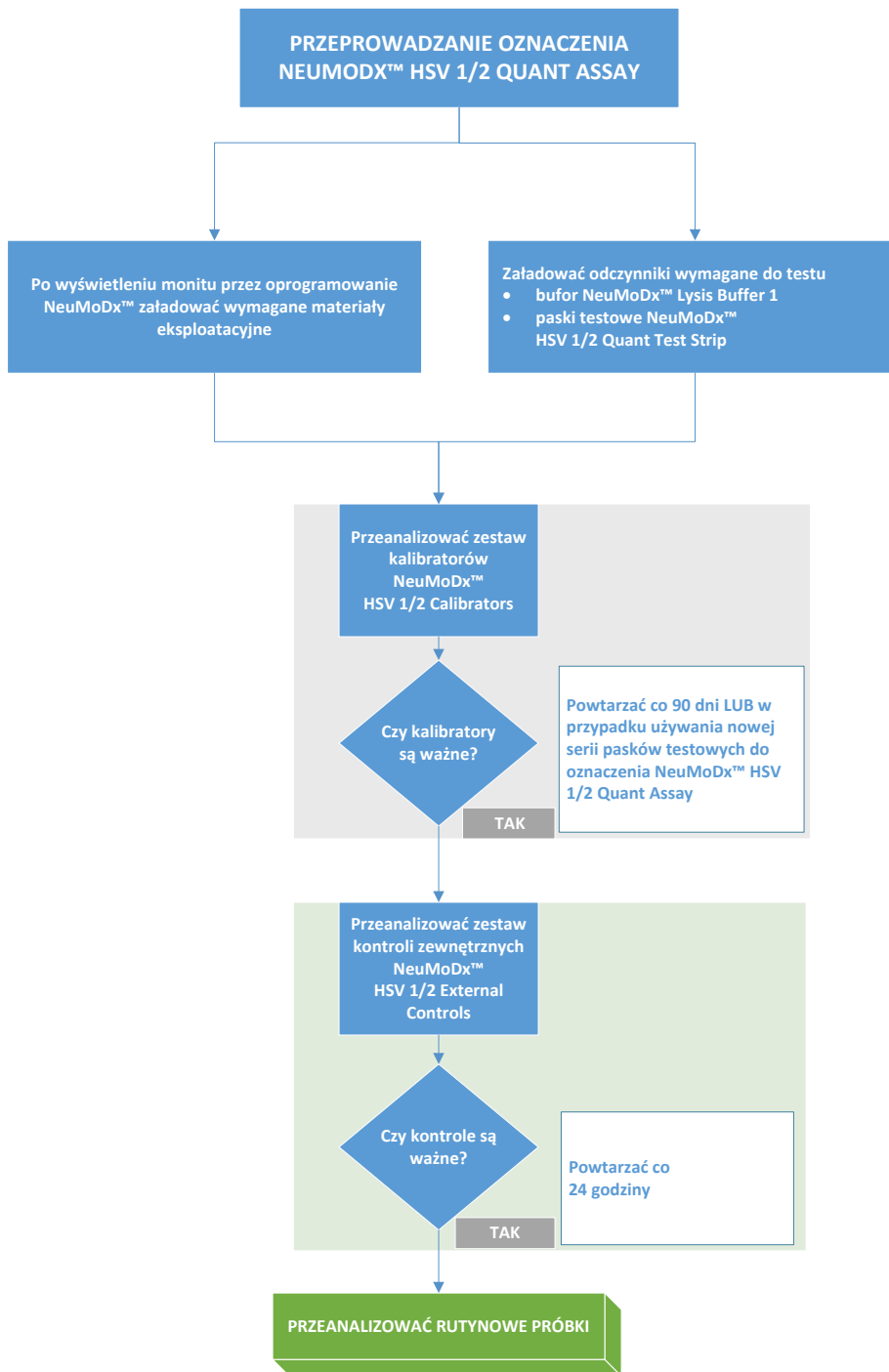
PRZECHOWYWANIE, STABILNOŚĆ I SPOSÓB POSTĘPOWANIA Z PRODUKTEM

- Paski testowe NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip przechowywane w podstawowym opakowaniu w temperaturze od 15 do 30°C zachowują stabilność do daty ważności podanej na etykiecie bezpośredniego opakowania produktu.
- Pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip załadowany do systemu NeuMoDx™ System zachowuje stabilność przez 32 dni. Oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System wyświetli monit o wyjęcie pasków testowych, które pozostawały w systemie NeuMoDx™ System przez czas dłuższy niż 32 dni; konieczne będzie wtedy otwarcie nowych pasków testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip (wyjęcie pasków z saszetki) i załadowanie ich do systemu NeuMoDx™ System. Przed załadowaniem do nośnika pasków testowych z paska testowego nie należy ściągać folii aluminiowej.
- Kalibratory i kontrole NeuMoDx™ HSV1/2 to materiał niezakaźny, który po przetworzeniu należy jednak wyrzucać w taki sam sposób, jak laboratoryjne odpady stwarzające zagrożenie biologiczne, ponieważ zawierać będzie materiał docelowy patogenu, który może doprowadzić do zanieczyszczenia, jeśli nie zostanie wyrzucony w odpowiedni sposób.

POBIERANIE, TRANSPORT I PRZECHOWYWANIE PRÓBEK

1. Z próbkami należy postępować tak, jak z materiałami potencjalnie zakaźnymi.
2. Próbek krwi pełnej lub osocza przechowywanych w probówkach pierwotnych nie należy zamrażać.
3. W celu przygotowania próbek osocza krew pełną należy pobierać do jałowych probówek zawierających antykoagulant w postaci EDTA. Należy przestrzegać instrukcji podanych przez producenta próbki do pobierania próbki.
4. Krew pełną pobraną do wymienionych powyżej produktów można przechowywać i/lub transportować przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C przed przygotowaniem osocza. Próbki należy przygotowywać zgodnie z instrukcjami producenta.
5. Przygotowane próbki osocza można przechowywać w systemie NeuMoDx™ System przez maksymalnie 24 godziny przed ich analizą. Jeśli konieczne jest przechowywanie próbek przez dłuższy czas, zalecane jest rozdzielenie próbek na porcje wtórne i przeniesienie ich do chłodziarki lub zamrażarki.
6. Przed wykonaniem testu przygotowane próbki osocza można przechowywać w temperaturze od 2 do 8°C przez maksymalnie 8 dni lub w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 24 godziny.
7. Przygotowane próbki osocza mogą być przechowywane w temperaturze <-20°C przez maksymalnie 8 tygodni przed przetworzeniem; próbek osocza nie należy poddawać więcej niż 2 cyklom zamrażania/rozmarzania przed użyciem:
 - a. Jeśli próbki są zamrożone, przed wykonaniem testów pozostawić je do całkowitego rozmrożenia w temperaturze pokojowej (15–30°C); wytrząsać, aby otrzymać jednorodną próbkę.
 - b. Po rozmrożeniu próbek testy należy wykonać w ciągu 24 godzin.
8. Jeśli próbki są przesyłane, należy je zapakować i oznaczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami krajowymi i/lub międzynarodowymi.
9. Wyraźnie oznaczyć próbki i wskazać, że są one przeznaczone do testów pod kątem wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2.
10. Przejdź do części *Przygotowanie do wykonania testu*.

Ogólny schemat wykonywania testu przy użyciu oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay przedstawiono na Ryc. 1.



Ryc. 1: Schemat wykonywania testu przy użyciu oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Przygotowanie do wykonania testu

W przypadku próbek osocza oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay może być używane do analizy próbek bezpośrednio z probówek pierwotnych do pobierania krwi lub do analizy porcji próbek w probówkach wtórnych.

1. Nakleić etykietę z kodem kreskowym na probówkę zgodną z systemem NeuMoDx™ System. Probówkę pierwotną do pobierania krwi można oznaczyć i umieścić bezpośrednio w odpowiednim nośniku probówek po wykonaniu wirowania zgodnie z instrukcjami producenta.
2. W przypadku badania próbki osocza znajdującej się w probówce pierwotnej do pobierania przed załadowaniem probówki do systemu NeuMoDx™ System należy oznaczyć ją kodem kreskowym i włożyć do nośnika probówek, upewniając się, że zdjęto z niej zatyczkę. Poniżej określono minimalne objętości próbek **nad** warstwą żelu / kożuszkiem leukocyтарно-plateletowym, które zostaną uzyskane, jeśli próbki będą pobierane i analizowane zgodnie z instrukcjami producenta probówki. Nie można zagwarantować skuteczności w przypadku próbek pobieranych w nieodpowiedni sposób.
3. W przypadku próbek osocza w probówkach wtórnych należy przenieść porcję próbki (odpowiadającą objętości wskazanej w tabeli poniżej) do oznaczonej kodem kreskowym probówki zgodnej z systemem NeuMoDx™ System.

Nośnik probówek	Rozmiar probówki	Minimalna wymagana objętość próbki
Nośnik probówek na 32 probówki	Średnica 11–14 mm, wysokość 60–120 mm	750 µl
Nośnik probówek na 24 probówki	Średnica 14,5–18 mm, wysokość 60–120 mm	1100 µl
Nośnik na probówki z próbkami o małej objętości	Stożkowa probówka mikrowirówkowa o pojemności 1,5 ml	650 µl

Obsługa systemu NeuMoDx™ System

Szczegółowe instrukcje przedstawiono w podręcznikach użytkownika systemów NeuMoDx™ 288 Molecular System i NeuMoDx™ 96 Molecular System (nr części: 40600108 i 40600317)

1. Załadować zlecenie testu do systemu NeuMoDx™ System zgodnie z żądanym rodzajem probówki.
2. Przeciąć aluminiowe szaszetki z paskami testowymi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip w miejscu wskazywanym przez nacięcia po bokach.
3. Wyjąć paski z szaszetek tuż przed użyciem.
4. Przed użyciem szaszetek zawsze należy sprawdzić, czy szaszetki są szczelnie zamknięte i czy znajdują się w nich torebki ze środkiem osuszającym. Używać tylko nieuszkodzonych szaszetek.
5. W przypadku zmiany koloru torebki ze środkiem osuszającym z pomarańczowego na zielony szaszetki aluminiowe i ich zawartość należy wyrzucić.
6. Włożyć co najmniej jeden pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip do co najmniej jednego nośnika pasków testowych NeuMoDx™ System Test Strip, a następnie załadować nośniki pasków testowych do systemu NeuMoDx™ System, korzystając z ekranu dotykowego.
7. W przypadku wyświetlenia monitu przez oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System włożyć wymagane materiały eksploatacyjne do nośników materiałów eksploatacyjnych systemu NeuMoDx™ System, a następnie załadować nośniki do systemu NeuMoDx™ System, korzystając z ekranu dotykowego.
8. W przypadku wyświetlenia monitu przez oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System wymienić odczynniki NeuMoDx™ Wash Reagent, NeuMoDx™ Release Reagent, opróżnić butelkę na odpady płynne, pojemnik na odpady stwarzające zagrożenie biologiczne (wyłącznie system NeuMoDx 288 Molecular System), kosz na zużyte końcówki (wyłącznie system NeuMoDx™ 96 Molecular System) lub kosz na odpady stwarzające zagrożenie biologiczne (wyłącznie system NeuMoDx™ 96 Molecular System), odpowiednio do potrzeb.
9. W przypadku wyświetlenia monitu przez oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System przetworzyć kalibratory (NR REF. 800900) i/lub kontrole zewnętrzne (NR REF. 900901), odpowiednio do potrzeb. Dalsze informacje dotyczące kalibratorów i kontroli przedstawiono w części Analiza wyników.
10. Załadować probówki z kalibratorami/kontrolami do standardowego nośnika na 32 probówki i upewnić się, że ze wszystkich probówek zdjęto zatyczki.
11. Umieścić nośniki probówek w szufladzie podajnika automatycznego, a następnie załadować je do systemu NeuMoDx™ System, korzystając z ekranu dotykowego. Spowoduje to rozpoczęcie przetwarzania załadowanych próbek w celu wykonania określonych testów, pod warunkiem że w systemie wprowadzone zostało ważne zlecenie testu.

OGRANICZENIA

- Pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip może być używany wyłącznie w systemach NeuMoDx™ System.
- Skuteczność pasków testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip ustalono dla próbek osocza przygotowanych z krwi pełnej pobieranej do probówek zawierających EDTA jako antykoagulant. Działanie pasków testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip z innymi typami próbek nie zostało ocenione, a parametry skuteczności testów wykonywanych przy użyciu innych typów próbek nie są znane.
- Oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay nie należy używać z próbkami pobranymi od osób przyjmujących heparynę.
- Z uwagi na to, że detekcja DNA wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2 zależy od ilości cząstek wirusa w próbce, wiarygodność wyników jest warunkowana przez prawidłowe pobranie i przechowywanie próbki, a także odpowiednie postępowanie z próbką.
- Nieprawidłowe pobranie próbki, postępowanie z próbką lub przechowywanie próbki, błąd techniczny albo pomylenie probówek może spowodować otrzymanie błędnych wyników. Dodatkowo, jeśli ilość cząstek wirusowych w próbce będzie niższa niż granica wykrywalności oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay, może dojść do wygenerowania fałszywie negatywnych wyników.
- System NeuMoDx™ System może być używany wyłącznie przez personel przeszkolony z obsługi systemu NeuMoDx™ System.
- Jeśli sekwencje docelowe wirusów HSV-1 i HSV-2 oraz kontroli SPC1 nie zostaną zamplifikowane, zostanie zgłoszony wynik nieważny (Indeterminate (Nieokreślony) lub Unresolved (Nierozstrzygnięty)) i konieczne będzie powtórzenie testu.
- Jeśli przed zakończeniem analizy próbek w systemie wystąpi błąd, zostanie zgłoszony wynik „No Result” (Brak wyniku) i konieczne będzie powtórzenie testu.
- Jeśli wynik oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay to Positive (Pozytywny), ale wartość ilościowa nie mieści się w granicach oznaczalności, system NeuMoDx™ System zgłosi, czy wykryta ilość DNA wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2 była poniżej dolnej granicy oznaczalności (Lower Limit of Quantitation, LLoQ), czy powyżej górnej granicy oznaczalności (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Jeśli wykryta ilość DNA wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2 jest wyższa niż wartość ULoQ, można ponownie wykonać oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay, używając rozcieńczonej porcji próbki pierwotnej. Zalecane jest, aby rozcieńczyć próbkę w stosunku 1:100 lub 1:1000 osoczem negatywnym względem DNA wirusów HSV-1 i HSV-2 lub rozcieńczalnikiem Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). System automatycznie obliczy stężenie próbki pierwotnej z następującego wzoru: $\text{stężenie próbki pierwotnej} = \log_{10}(\text{współczynnik rozcieńczenia}) + \text{zgłoszone stężenie rozcieńczonej próbki}$. Obliczenie stężenia jest możliwe, jeśli przed powtórzeniem analizy, w oprogramowaniu systemu wybrano odpowiedni współczynnik rozcieńczenia.
- Sporadyczna obecność inhibitorów reakcji PCR w osoczu może spowodować błąd oznaczenia ilościowego wykonywanego w systemie; w takiej sytuacji zalecane jest powtórzenie testu przy użyciu tej samej próbki rozcieńczonej rozcieńczalnikiem Basematrix w stosunku 1:10 lub 1:100.
- Wynik pozytywny nie musi oznaczać obecności żywotnych patogenów. Wyniki pozytywny oznacza jednak obecność DNA wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2.
- Delecje lub mutacje w konserwatywnych regionach, na które ukierunkowane jest oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay, mogą zakłócić detekcję lub doprowadzić do uzyskania błędnego wyniku przy użyciu paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip.
- Wyniki oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay należy traktować jako dane uzupełniające obserwacje kliniczne oraz inne informacje, do których ma dostęp lekarz; test nie jest przeznaczony do rozpoznawania zakażenia.
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, należy przestrzegać zasad dobrej praktyki laboratoryjnej, w tym zmieniać rękawiczki między próbkami pacjentów.

ANALIZA WYNIKÓW

Dostępne wyniki można przeglądać i drukować za pośrednictwem karty „Results” (Wyniki) w oknie Results (Wyniki) na ekranie dotykowym systemu NeuMoDx™ System. Oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System automatycznie generuje wyniki oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay, korzystając z algorytmu decyzyjnego oraz parametrów analizy wyników określonych w pliku definicji oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Assay Definition File (plik HSV1/2 ADF w wersji 4.0.0). Na podstawie statusu amplifikacji sekwencji docelowej i kontroli przetwarzania próbki mogą zostać zgłoszone następujące wyniki oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay: Negative (Negatywny), Positive (Pozytywny) ze zgłoszonym stężeniem wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2, Positive (Pozytywny) powyżej ULoQ, Positive (Pozytywny) poniżej LLoQ, Indeterminate (Nieokreślony, IND), Unresolved (Nierozstrzygnięty, UNR) lub No Result (Brak wyniku, NR). Wyniki są zgłaszane na podstawie algorytmu analizy wyników ADF, który podsumowano poniżej w *Tabeli 1*.

Wyniki uzyskane za pomocą paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip należy interpretować w połączeniu z innymi obserwacjami klinicznymi lub laboratoryjnymi.

Tabela 1: Podsumowanie interpretacji wyników oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

Wynik	HSV-1/HSV-2	Kontrola przetwarzania próbki (SPC1)	Interpretacja wyniku
Positive (Pozytywny) ze zgłoszonym stężeniem	Amplified (Amplifikacja) $2,05 \leq [\text{HSV-1}] \leq 6,0 \log_{10}$ kopii/ml	Amplified (Amplifikacja) lub Not Amplified (Brak amplifikacji)	Wykryto DNA wirusa HSV-1 w zakresie ilościowym
	Amplified (Amplifikacja) $1,78 \leq [\text{HSV-2}] \leq 6,0 \log_{10}$ kopii/ml	Amplified (Amplifikacja) lub Not Amplified (Brak amplifikacji)	Wykryto DNA wirusa HSV-2 w zakresie ilościowym
Positive (Pozytywny), powyżej górnej granicy oznaczalności [Upper Limit of Quantitation, ULoQ]	Amplified (Amplifikacja) $[\text{HSV-1}] > 6,0 \log_{10}$ kopii/ml	Amplified (Amplifikacja) lub Not Amplified (Brak amplifikacji)	Wykryto DNA wirusa HSV-1 powyżej zakresu ilościowego
	Amplified (Amplifikacja) $[\text{HSV-2}] > 6,0 \log_{10}$ kopii/ml	Amplified (Amplifikacja) lub Not Amplified (Brak amplifikacji)	Wykryto DNA wirusa HSV-2 powyżej zakresu ilościowego
Positive (Pozytywny), poniżej dolnej granicy oznaczalności [Lower Limit of Quantitation, LLoQ]	Amplified (Amplifikacja) $[\text{HSV-1}] < 2,05 \log_{10}$ kopii/ml	Amplified (Amplifikacja) lub Not Amplified (Brak amplifikacji)	Wykryto DNA wirusa HSV-1 poniżej zakresu ilościowego
	Amplified (Amplifikacja) $[\text{HSV-2}] < 1,78 \log_{10}$ kopii/ml	Amplified (Amplifikacja) lub Not Amplified (Brak amplifikacji)	Wykryto DNA wirusa HSV-2 poniżej zakresu ilościowego
Negative (Negatywny)*	Not Amplified (Brak amplifikacji)	Amplified (Amplifikacja)	Nie wykryto DNA wirusa HSV-1/HSV-2
Indeterminate (Nieokreślony)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Brak amplifikacji, wykryto błąd systemu, ukończono przetwarzanie próbki)		Wszystkie wyniki dla sekwencji docelowych były nieważne; ponownie przetestować próbkę†
No Result (Brak wyniku)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Brak amplifikacji, wykryto błąd systemu, przerwano przetwarzanie próbki)		Przetwarzanie próbki zostało przerwane; ponownie przetestować próbkę†
Unresolved (Nierozstrzygnięty)	Not Amplified, No System Error Detected (Brak amplifikacji, nie wykryto błędu systemu)		Wszystkie wyniki dla sekwencji docelowych były nieważne; ponownie przetestować próbkę†

*Tak jak w przypadku innych testów, uzyskanie wyniku negatywnego nie wyklucza zakażenia wirusem HSV-1 i/lub wirusem HSV-2.

†System NeuMoDx™ System wyposażono w automatyczną funkcję Rerun/Repeat (Ponów test / powtórz), którą użytkownik końcowy może wybrać, aby zapewnić automatyczną ponowną analizę próbek z wynikami IND/NR/UNR w celu zminimalizowania opóźnień w zgłaszaniu wyników.

Obliczanie wyników testu

- W przypadku próbek, których wyniki mieszczą się w zakresie ilościowym oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay, stężenie DNA wirusów HSV-1 HSV-2 w próbkach jest obliczane przy użyciu zapisanych odpowiednich krzywych wzorcowych i współczynników kalibracji.
 - Współczynnik kalibracji jest obliczany dla każdego patogenu docelowego na podstawie wyników kalibratorów NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators przeanalizowanych w celu walidacji krzywej wzorcowej dla danej serii paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip w określonym systemie NeuMoDx™ System.
 - Współczynnik kalibracji jest używany do ostatecznego określenia stężenia DNA wirusów HSV-1 i HSV-2.
- Wyniki oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay są zgłaszane jako wartość \log_{10} kopii/ml oraz liczba kopii/ml.
- Uzyskane wyniki ilościowe dla nieznanymi próbek są identyfikowalne względem paneli weryfikacyjnych EDX HSV-1 Verification Panel i HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics); w przypadku obu tych paneli oznaczenia ilościowe zostały wykonane przy użyciu emulsyjnej reakcji PCR (digital droplet PCR, ddPCR).

Kalibracja testu

W celu ilościowego oznaczenia DNA wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2 w próbkach wymagana jest ważna kalibracja testu wykonana na podstawie krzywej wzorcowej. W celu wygenerowania ważnych wyników należy skalibrować test zarówno dla wirusa HSV-1, jak i wirusa HSV-2 przy użyciu kalibratorów dostarczonych przez firmę NeuMoDx™ Molecular, Inc.

Kalibratory

1. Kalibratory NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators są dostarczane w zestawie (NR REF. 800900) i zawierają osuszony osad syntetycznego DNA wirusów HSV-1 i HSV-2 oraz odpowiedni bufor.
2. Zestaw kalibratorów dla wirusa HSV-1/HSV-2 należy analizować z każdą nową serią pasków testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, w przypadku przestania nowego pliku definicji oznaczenia materiału wirusa HSV-1/HSV-2 do systemu NeuMoDx™ System, po upływie okresu ważności bieżącego zestawu kalibratorów (obecne ustawienie to 90 dni) lub po wprowadzeniu zmian w oprogramowaniu systemu NeuMoDx™ System.
3. Oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System powiadomi użytkownika o konieczności przeanalizowania kalibratorów; nowa seria pasków testowych nie może zostać użyta do testów, dopóki kalibratory nie zostaną pomyślnie przeanalizowane.
4. Jeśli konieczne jest przeanalizowanie nowego zestawu kalibratorów HSV-1/HSV-2, przed wykonaniem testu należy przeczytać wszystkie instrukcje podane w ulotce dołączonej do kalibratorów NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators.
5. Ważność kalibracji jest ustalana w następujący sposób:
 - a. Generowane są dwa współczynniki kalibracji — jeden dla wirusa HSV-1 i jeden dla wirusa HSV-2 — w celu ustalenia ważności każdej krzywej. Każdy współczynnik jest generowany poprzez przeanalizowanie zestawu odpowiadającego danemu patogenowi docelowemu, składającego się z dwóch kalibratorów — kalibratora o wysokim stężeniu oraz kalibratora o niskim stężeniu.
 - b. W celu wygenerowania ważnych wyników co najmniej 2 z 3 powtórzeń muszą dać wyniki mieszczące się we wstępnie zdefiniowanym zakresie parametrów. Nominalna wartość docelowa dla kalibratora o niskim stężeniu wynosi $3,12 \log_{10}$ kopii/ml, natomiast dla kalibratora o wysokim stężeniu — $5,12 \log_{10}$ kopii/ml (zarówno dla wirusa HSV-1, jak i HSV-2).
 - c. Współczynnik kalibracji jest obliczany w celu uwzględnienia oczekiwanej zmienności między seriami pasków testowych; współczynnik ten jest używany podczas wyznaczania końcowego stężenia wirusa HSV-1 i/lub wirusa HSV-2.
6. Jeśli jeden z kalibratorów lub oba kalibratory nie przejdą kontroli ważności, należy ponownie przeanalizować kalibratory, których analiza została zakończona niepowodzeniem, korzystając z nowych fiolek. W przypadku gdy jeden z kalibratorów nie przejdzie kontroli ważności, możliwe jest przeanalizowanie tylko tego kalibratora, ponieważ system nie wymaga od użytkownika ponownej analizy obu kalibratorów.
7. Jeśli kontrole ważności kalibratorów zakończą się niepowodzeniem drugi raz z rzędu, należy skontaktować się z działem wsparcia technicznego firmy QIAGEN.

Kontrola jakości

Lokalne przepisy zazwyczaj określają, że laboratorium jest odpowiedzialne za realizowanie procedur kontrolnych przeznaczonych do monitorowania dokładności i precyzji całego procesu analitycznego oraz ustalenie liczby, rodzaju i częstotliwości badań materiałów kontrolnych na podstawie zweryfikowanych specyfikacji dotyczących skuteczności dla niemodyfikowanego, zatwierdzonego systemu do wykonywania testów.

Kontrole zewnętrzne

1. Kontrole zewnętrzne dla wirusów HSV-1 i HSV-2 (NR REF. 900901) są dostarczane przez firmę NeuMoDx™. Kontrole pozytywne zawierają osuszony osad syntetycznego DNA wirusów HSV-1 i HSV-2. Kontrola negatywna to bufor.
2. Zewnętrzne kontrole pozytywne i negatywne należy analizować raz na 24 godziny. Jeśli zestaw ważnych kontroli zewnętrznych nie jest dostępny, oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System wyświetli monit o przeanalizowanie kontroli, zanim będzie możliwe zgłaszanie wyników dla próbek.
3. Jeśli wymagane są kontrole zewnętrzne, przed wykonaniem testu należy przygotować kontrolę pozytywną i negatywną zgodnie z instrukcjami podanymi w ulotce dołączonej do kontroli zewnętrznych HSV 1/2 External Control.
4. Załadować próbki z kontrolą pozytywną i negatywną do systemu NeuMoDx™ System, korzystając z ekranu dotykowego i nośnika próbek umieszczonego w szufladzie podajnika automatycznego. System NeuMoDx™ System rozpozna kod kresowy i rozpocznie analizę próbek z kontrolami zewnętrznymi, o ile dostępne będą odczynniki i materiały eksploatacyjne do testów.
5. System NeuMoDx™ System oceni ważność kontroli zewnętrznych na podstawie oczekiwanego wyniku. Kontrola pozytywna powinna dać wynik pozytywny względem wirusów HSV-1 i HSV-2, a kontrola negatywna — wynik negatywny względem wirusów HSV-1 i HSV-2.
6. W przypadku uzyskania rozbieżnych wyników dla kontroli zewnętrznych należy postępować w następujący sposób:
 - a. Wynik Positive (Pozytywny) zgłoszony w teście dla próbki kontroli negatywnej wskazuje na problem związany z zanieczyszczeniem próbki. Wymagane jest zweryfikowanie procedur kontroli jakości stosowanych w laboratorium w celu zidentyfikowania przyczyny problemu. Należy upewnić się, że do przygotowania próbki, wykonania czynności wymagających użycia kontroli oraz przygotowania reakcji PCR w czasie rzeczywistym wykorzystywane są oddzielne miejsca. Dodatkowe wskazówki dotyczące rozwiązywania problemów zawierają podręczniki użytkownika systemów *NeuMoDx 288 Molecular System* i *NeuMoDx 96 Molecular System*.
 - b. Wynik Negative (Negatywny) zgłoszony w teście dla próbki kontroli pozytywnej może wskazywać na problem związany z odczynnikiem lub aparatem.
 - c. W każdym z powyższych przypadków lub w przypadku otrzymania wyniku No Result (Brak wyniku, NR), Unresolved (Nierozstrzygnięty, UNR) lub Indeterminate (Nieokreślony, IND) należy ponownie przeanalizować kontrole, dla których w teście ważności uzyskano nieprawidłowe wyniki, używając świeżo przygotowanych fiolek z kontrolami.
 - d. Jeśli dla kontroli pozytywnej z zestawu kontroli zewnętrznych NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls ciągle zgłaszany jest wynik Negative (Negatywny), należy skontaktować się z działem wsparcia technicznego firmy QIAGEN.
 - e. Jeśli dla kontroli negatywnej z zestawu kontroli zewnętrznych NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls ciągle zgłaszany jest wynik Positive (Pozytywny), przed kontaktem z działem wsparcia technicznego firmy QIAGEN należy podjąć próbę wyeliminowania wszelkich źródeł potencjalnego zanieczyszczenia, w tym należy również wymienić WSZYSTKIE odczynniki.

7. W przypadku niez uzyskania oczekiwanych wyników dla kontroli zewnętrznych wymagane jest ponowne przeanalizowanie zestawu kontroli pozytywnych i negatywnych. Próbkę nie będą analizowane, dopóki w systemie nie zostanie przeanalizowany ważny zestaw kontroli zewnętrznych. Jeśli podczas analizy próbek dojdzie do upłynięcia ważności kontroli zewnętrznych, system powiadomi użytkownika o konieczności uzyskania ważnego wyniku analizy zestawu kontroli zewnętrznych. Jeśli nie uda się uzyskać ważnych wyników dla zestawu kontroli zewnętrznych, wyniki próbek nie zostaną zgłoszone.

Kontrole przetwarzania próbki (kontrola wewnętrzna)

Egzogenna kontrola przetwarzania próbki (Sample Process Control, SPC1) zawarta na płytce NeuMoDx™ Extraction Plate przechodzi cały proces izolacji kwasu nukleinowego i amplifikacji w reakcji PCR w czasie rzeczywistym z poszczególnymi próbkami/kontrolami/kalibratorami. Startery i sonda swoiste dla kontroli SPC1 są zawarte w każdym pasku testowym NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip — umożliwia to detekcję kontroli SPC1 wraz z docelowym DNA wirusów HSV-1 i HSV-2 (jeśli występuje w próbce) podczas multiplexowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym. Detekcja amplifikacji kontroli SPC1 pozwala na monitorowanie skuteczności procesów izolacji DNA i amplifikacji kwasów nukleinowych w reakcji PCR przez oprogramowanie systemu NeuMoDx™ System.

Wyniki nieważne

Jeśli dla oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay wykonywanego w systemie NeuMoDx™ System zostanie uzyskany wynik nieważny, wynik ten zostanie zgłoszony jako Indeterminate (Nieokreślony, IND), No Result (Brak wyniku, NR) lub Unresolved (Nierozstrzygnięty, UNR) w zależności od typu napotkanego błędu. W celu uzyskania ważnego wyniku należy ponownie wykonać test.

Jeśli podczas analizy próbki zostanie wykryty błąd systemu NeuMoDx™ System, zostanie zgłoszony wynik Indeterminate (Nieokreślony). W przypadku zgłoszenia wyniku IND zalecane jest powtórzenie testu.

Jeśli wykryto błąd systemu NeuMoDx System i przerwano analizę próbki, zostanie zgłoszony wynik No Result (Brak wyniku). W przypadku zgłoszenia wyniku No Result (Brak wyniku) zalecane jest powtórzenie testu.

Jeśli nie zostanie wykryta żadna sekwencja docelowa i nie dojdzie do amplifikacji DNA wirusów HSV-1 i HSV-2 lub sekwencji kontroli SPC1, zostanie zgłoszony wynik UNR — wskazuje to na prawdopodobieństwo nieprawidłowego działania odczynników lub obecność inhibitorów. Jeśli zgłoszony zostanie wynik UNR, w ramach pierwszego kroku można powtórzyć test. W przypadku niepowodzenia powtórzenia testu można użyć rozcieńczonej próbki w celu złagodzenia wpływu ewentualnych inhibitorów obecnych w próbce (dodatkowe instrukcje zawiera część dotycząca ograniczeń).

Lista kodów błędów, które mogą być powiązane ze zgłaszanymi nieważnymi wynikami, znajduje się w podręczniku użytkownika systemu NeuMoDx 288 Molecular System (nr części: 40600108) lub podręczniku użytkownika systemu NeuMoDx 96 Molecular System (nr części: 40600317).

PARAMETRY SKUTECZNOŚCI^{11,12,16}

Czułość analityczna — granica wykrywalności¹³

Czułość analityczną oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay określono na podstawie testów serii rozcieńczeń paneli weryfikacyjnych EDX HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) i HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics) próbkami osocza negatywnymi względem wirusów HSV-1/HSV-2 w celu wyznaczenia granicy wykrywalności (limit of detection, LoD) dla oznaczenia wykonywanego w systemach NeuMoDx™ System. Granicę LoD zdefiniowano jako najbliższe wyznaczone doświadczalnie stężenie patogenu docelowego powyżej stężenia określonego w analizie probitowej z 95-procentowym przedziałem ufności (confidence interval, CI). Badanie wykonywano w okresie 3 dni przy użyciu wielu systemów i serii odczynników NeuMoDx™. W każdym systemie codziennie analizowano po 42 powtórzenia każdego poziomu rozcieńczenia (próbki pozytywne) i po 8 powtórzeń próbek negatywnych. Poziomy detekcji przedstawiono w Tabelach 2 i 3.

Tabela 2: Poziomy detekcji próbek pozytywnych określone w celu wyznaczenia granicy LoD oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

HSV-1					HSV-2				
Stężenie cząstek docelowych [kopie/ml]	Stężenie cząstek docelowych [\log_{10} kopii/ml]	Liczba ważnych testów	Liczba wyników pozytywnych	Poziomy detekcji	Stężenie cząstek docelowych [kopie/ml]	Stężenie cząstek docelowych [\log_{10} kopii/ml]	Liczba ważnych testów	Liczba wyników pozytywnych	Poziomy detekcji
160	2,20	42	40	95,24%	100	2,00	42	41	97,62%
100	2,00	42	40	95,24%	60	1,78	41	39	95,12%
80	1,90	42	35	83,33%	40	1,60	42	40	95,24%
40	1,60	38	26	68,42%	20	1,30	42	27	64,29%
NEG	0,00	20	0	0%	NEG	0,00	24	0	0%

Granica LoD oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay wyznaczona przy użyciu analizy probitowej wynosi 114 kopii/ml (2,05 \log_{10} kopii/ml) (95-procentowy przedział ufności: od 93,5 do 133,7 kopii/ml) dla wirusa HSV-1 i 56 kopii/ml (1,75 \log_{10} kopii/ml) (95-procentowy przedział ufności: od 44,7 do 66,2 kopii/ml) dla wirusa HSV-2.

Stężenie wirusa HSV-1 odpowiadające granicy LoD (114 kopii/ml) zostało potwierdzone przy użyciu analizy udanych odczytów przeprowadzonej na izolatach pochodzących z różnych obszarów geograficznych: Azji, Europy, Afryki i Ameryki Północnej (Tabela 3).

Tabela 3: Analiza udanych odczytów przeprowadzona na izolatach wirusa HSV-1 pochodzących z różnych obszarów geograficznych w celu potwierdzenia dolnej granicy wykrywalności. Testowane stężenie: 114 kopii/ml.

Pochodzenie geograficzne izolatu	Liczba ważnych testów	Próbki, w których doszło do detekcji	Poziom detekcji
Ameryka Północna	24	24	100
Europa	24	24	100
Azja	24	24	100
Afryka	24	24	100

Czułość analityczna — dolna granica oznaczalności (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) i górna granica oznaczalności (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)¹³

Dolna granica oznaczalności (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) i górna granica oznaczalności (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) są definiowane jako najniższe stężenie sekwencji docelowej i najwyższe stężenie sekwencji docelowej, przy których osiągnięty poziom detekcji jest >95% ORAZ wartość TAE jest ≤1,0. W celu wyznaczenia wartości LLoQ i ULoQ obliczono całkowity błąd analityczny (total analytical error, TAE) dla poszczególnych stężeń materiału docelowego wirusów HSV-1 i HSV-2, dla których podczas określania granicy wykrywalności zgłoszono detekcję na poziomie >95%. Wartość TAE jest definiowana następująco:

$$TAE = |\text{Bias}| + 2 * SD \text{ [statystyka Westgarda]}$$

Błąd systematyczny to bezwzględna różnica między obliczonym średnim stężeniem a stężeniem oczekiwanym. SD odnosi się do odchylenia standardowego wartości ilościowego oznaczenia próbki.

Zbiornicze wyniki dla 5 stężeń materiału wirusa HSV-1/HSV-2 w próbkach osocza wykorzystywanych podczas badania wartości LLoQ/ULoQ przedstawiono w Tabelach 4 i 5. Na podstawie tego zestawu danych i wyznaczonej wcześniej granicy LoD obliczono, że wartości LLoQ i ULoQ wynoszą odpowiednio 114 kopii/ml (2,05 log₁₀ kopii/ml) i 1,26x10⁶ kopii/ml (w tabeli podano przybliżoną wartość 6 log₁₀ kopii/ml) dla wirusa HSV-1 oraz odpowiednio 60 kopii/ml (1,78 log₁₀ kopii/ml) i 1,19x10⁶ kopii/ml (w tabeli podano przybliżoną wartość 6 log₁₀ kopii/ml) dla wirusa HSV-2.

Tabela 4: Pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip; wartości ULoQ i LLoQ dla wirusa HSV-1, z wartościami błędów systematycznego i TAE

Stęż. cząstek docelowych [kopie/ml]	Stęż. cząstek docelowych [log ₁₀ kopii/ml]	Stęż. średnie [log ₁₀ kopii/ml]	Detekcja (%)	SD	Błąd systematyczny	TAE
1,26x10 ⁶	6,10	6,10	100	0,22	0,10	0,54
160	2,20	2,46	95,24	0,26	0,25	0,78
100	2,00	2,37	95,24	0,31	0,37	0,98
80	1,90	2,33	83,33	0,29	0,42	1,01
40	1,60	2,25	68,42	0,38	0,65	1,41

Tabela 5: Pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip; wartości ULoQ i LLoQ dla wirusa HSV-2, z wartościami błędów systematycznego i TAE

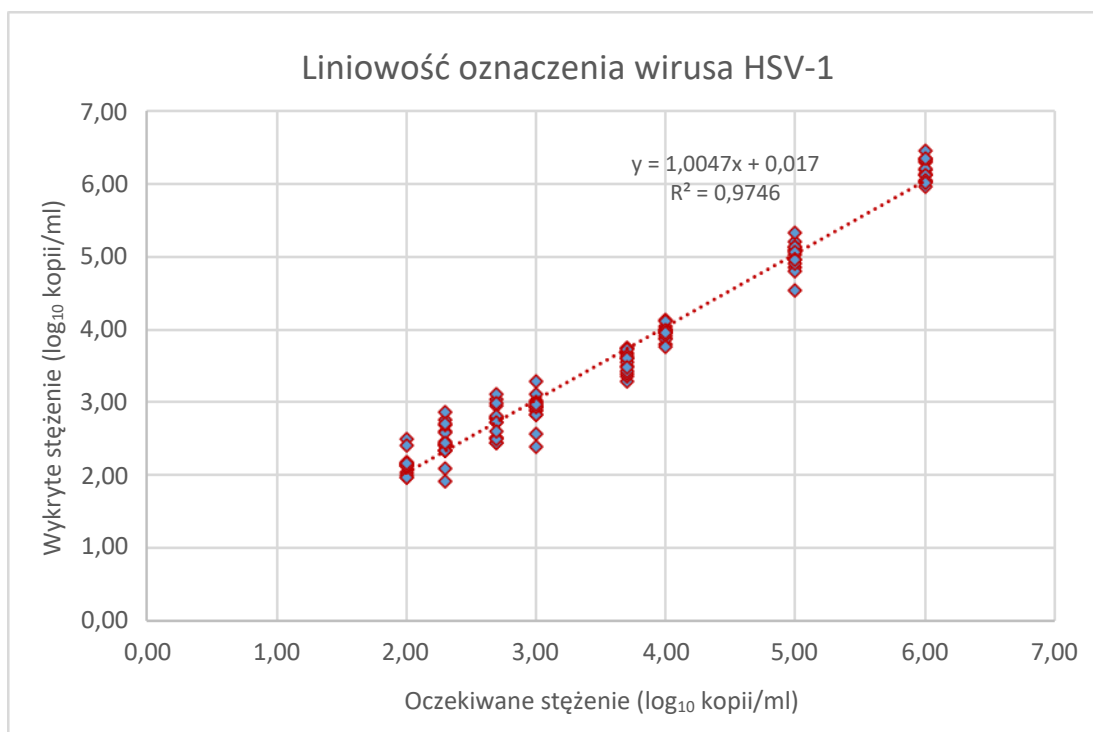
Stęż. cząstek docelowych [kopie/ml]	Stęż. cząstek docelowych [log ₁₀ kopii/ml]	Stęż. średnie [log ₁₀ kopii/ml]	Detekcja (%)	SD	Błąd systematyczny	TAE
1,19x10 ⁶	6,08	5,95	100	0,07	0,13	0,27
100	2,00	2,29	97,62%	0,20	0,29	0,69
60	1,78	2,21	95,12%	0,21	0,43	0,84
40	1,60	2,21	95,24%	0,21	0,61	1,02
20	1,30	2,00	64,29%	0,27	0,69	1,24

Na podstawie wyników tych badań określono, że wartość LLoQ oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay wynosi 114 kopii/ml (2,05 log₁₀ kopii/ml) dla wirusa HSV-1 oraz 60 kopii/ml (1,78 log₁₀ kopii/ml) dla wirusa HSV-2. Wartość ULoQ dla wszystkich typów próbek wyniosła 1,26x10⁶ kopii/ml (6 log₁₀ kopii/ml) dla wirusa HSV-1 oraz 1,19x10⁶ kopii/ml (6 log₁₀ kopii/ml) dla wirusa HSV-2.

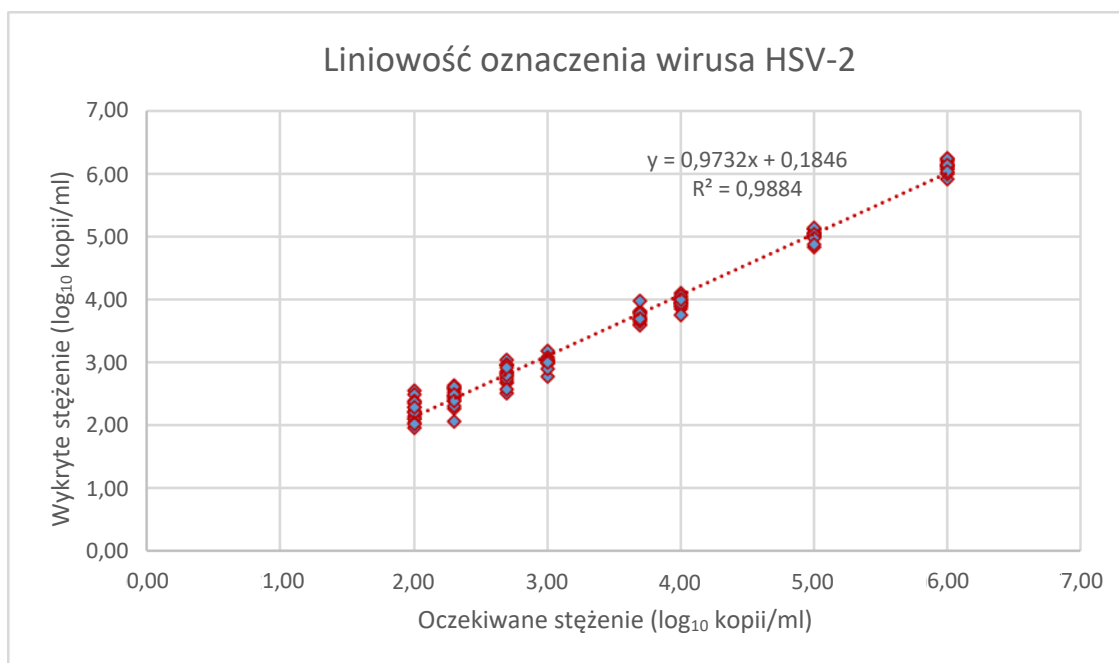
Liniowość¹⁴

Liniowość wyników uzyskiwanych przy użyciu paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip została ustalona przy użyciu osocza i paneli weryfikacyjnych HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) i EDX HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics), z których przygotowano serie rozcieńczeń. Ośmiem (8) rozcieńczeń seryjnych paneli HSV-1/HSV-2 przygotowanych przy użyciu ludzkiego osocza negatywnego względem wirusów HSV-1/HSV-2 obejmowało zakres stężeń 6–2 log₁₀ kopii/ml.

Porównanie stężeń wirusa HSV-1/HSV-2 zgłaszanych przez system NeuMoDx™ System po wykonaniu oznaczenia z wartościami oczekiwanymi przedstawiono na Ryc. 2 i 3.



Ryc. 2: Liniowość oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay podczas detekcji wirusa HSV-1



Ryc. 3: Liniowość oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay podczas detekcji wirusa HSV-2

Swoistość analityczna — reaktywność krzyżowa^{11, 12}

Swoistość analityczną wykazano, wykonując badania pod kątem reaktywności krzyżowej z 22 mikroorganizmami/wirusami często występującymi w próbkach osocza oraz gatunkami zbliżonymi filogenetycznie do wirusów HSV-1 i HSV-2. Przygotowano pułę po 5/6 mikroorganizmów/wirusów i oznaczano je przy wysokich stężeniach. Badane mikroorganizmy/wirusy wymieniono w Tabeli 6. Nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej z żadnym z badanych mikroorganizmów/wirusów, potwierdzając tym samym swoistość analityczną oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay na poziomie 100%.

Tabela 6: Patogeny użyte do wykazania swoistości analitycznej

Mikroorganizmy/wirusy inne niż patogen docelowy					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Ludzki wirus niedoboru odporności typu 1	Wirus zapalenia wątroby typu B	Adenowirus typu 5	Wirus Epsteina-Barr	Wirus ospy wietrznej i półpaśca	Enterowirus typu 68
Wirus BK	Ludzki wirus herpes typu 6	Ludzki wirus herpes typu 8	Cytomegalowirus	HHV-7	HTVL-1
HTVL-2	Wirus JC	SV40	Ludzki wirus niedoboru odporności typu 2		

Swoistość analityczna — substancje zakłócające, komensale^{11, 12}

Oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay oceniono pod kątem zakłóceń powodowanych obecnością mikroorganizmów/wirusów innych niż patogen docelowy, używając tych samych pułi mikroorganizmów/wirusów, które przygotowano do badań reaktywności krzyżowej, wymienionych powyżej w Tabeli 6. Do osocza negatywnego względem wirusów HSV-1/HSV-2 dodawano pułę zawierające po 4–7 mikroorganizmów/wirusów oraz materiał docelowy wirusów HSV-1/HSV-2 w stężeniu 2,47 log₁₀ kopii/ml (300 kopii/ml). Nie zaobserwowano istotnych zakłóceń powodowanych przez komensale, na co wskazują jedynie minimalne odchylenia wyników ilościowych w porównaniu do wyników otrzymanych dla próbek kontrolnych niezawierających czynnika zakłócającego.

Swoistość analityczna — substancje zakłócające, substancje endogenne i egzogenne^{11, 12}

Działanie oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay oceniono w obecności typowych zakłócających substancji egzogennych i endogennych, które mogą być obecne w klinicznych próbkach osocza badanych pod kątem obecności wirusa HSV-1/HSV-2. Substancje te obejmowały nieprawidłowo wysokie stężenia składników krwi, a także powszechnie stosowane leki przeciwwirusowe — przedstawiono je w Tabeli 7. Każdą substancję dodano do przebadanego rozcieńczalnika Basematrix 53 negatywnego względem wirusów HSV-1/HSV-2 z dodatkiem wirusa HSV-1/HSV-2 w stężeniu 2,47 log₁₀ kopii/ml (300 kopii/ml). Następnie próbki przeanalizowano pod kątem zakłóceń.

Średnie stężenia i błędy systematyczne dla wszystkich badanych substancji w porównaniu z próbkami kontrolnymi, do których dodano materiał wirusów HSV-1/HSV-2 w takim samym stężeniu, zawiera Tabela 8. Żadna z egzogennych i endogennych substancji nie wpłynęła na swoistość oznaczenia NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

Tabela 7: Badanie zakłóceń — czynniki egzogenne (klasyfikacja leków)

Puła	Nazwa leku	Klasyfikacja
Puła 1	Walgancyklowir	PRZECIWWIRUSOWY
	Prednizon	IMMUNOSUPRESYJNY
	Cydofowir	PRZECIWWIRUSOWY
	Cefotaksym	ANTYBIOTYK
	Mykofenolan mofetylu	IMMUNOSUPRESYJNY
Puła 2	Wankomycyna	ANTYBIOTYK
	Takrolimus	IMMUNOSUPRESYJNY
	Famotydyna	ANTAGONISTA HISTAMINY
	Walacyklowir	PRZECIWWIRUSOWY
	Leflunomid	IMMUNOSUPRESYJNY

Tabela 8: Badanie zakłóceń — czynniki egzogenne i endogenne

Czynnik endogenny (osocze)	HSV-1		HSV-2	
	Stęż. średnie	Błąd systematyczny	Stęż. średnie	Błąd systematyczny
	log ₁₀ kopii/ml	log ₁₀ kopii/ml	log ₁₀ kopii/ml	log ₁₀ kopii/ml
Trójglicerydy (500 mg/dl)	3,04	-0,19	2,51	0,07
Bilirubina związana (0,25 g/l)	3,18	-0,18	2,72	0,15
Bilirubina niezwiązana (0,25 g/l)	3,62	-0,27	2,53	0,24
Albumina (58,7 g/l)	2,88	-0,14	1,99	0,01
Hemoglobina (2,9 g/l)	2,8	-0,07	2,69	-0,01
Czynnik egzogenny (leki)	Stęż. średnie	Błąd systematyczny	Stęż. średnie	Błąd systematyczny
	log ₁₀ kopii/ml	log ₁₀ kopii/ml	log ₁₀ kopii/ml	log ₁₀ kopii/ml
	Pula 1: walgancyklowir, prednizon, cydofowir, cefotaksym, mykofenolan mofetylu	2,16	0,33	2,18
Pula 2: wankomycyna, takrolimus, famotydyna, walacyklowir, leflunomid	2,53	0,32	2,44	0,56

Powtarzalność i precyzja wewnątrzlaboratoryjna¹⁵

Precyzję paska testowego NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip określono, testując 2 powtórzenia panelu złożonego z 3 próbek wirusa HSV-1/HSV-2 przygotowanych z plazmidu wirusa HSV-1 lub wirusa HSV-2. Testy wykonywano dwa razy dziennie w okresie 20 dni przy użyciu jednego systemu NeuMoDx™ 96 System. Oceniono precyzję w ramach cyklu oznaczania i w ramach dnia; ogólne odchylenie standardowe wyniosło ≤0,30 log₁₀ kopii/ml. Precyzja między dniami i cyklami oznaczania utrzymywała się na znakomitym poziomie, co przedstawiono w Tabeli 9. Nie oceniono precyzji między operatorami, gdyż operator nie odgrywa istotnej roli w analizie próbek przy użyciu systemu NeuMoDx™ System.

Tabela 9: Precyzja wewnątrzlaboratoryjna — oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay używane w systemie NeuMoDx™ System 96

Próbka	SD powtarzalności (log ₁₀ kopii/ml)	SD między cyklami oznaczania (log ₁₀ kopii/ml)	SD w ramach dnia (log ₁₀ kopii/ml)	Między dniami (log ₁₀ kopii/ml)	SD ogólne (wewnątrzlaboratoryjne) (log ₁₀ kopii/ml)
HSV-1					
5,5 log ₁₀ kopii/ml	0,18	0,00	0,18	0,10	0,20
4,5 log ₁₀ kopii/ml	0,16	0,10	0,19	0,00	0,19
3,0 log ₁₀ kopii/ml	0,19	0,09	0,21	0,10	0,23
HSV-2					
5,7 log ₁₀ kopii/ml	0,14	0,05	0,15	0,07	0,16
4,7 log ₁₀ kopii/ml	0,11	0,00	0,11	0,07	0,13
3,1 log ₁₀ kopii/ml	0,16	0,13	0,20	0,00	0,20

Odtwarzalność między seriami¹⁵

Odtwarzalność między seriami pasków testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip określono przy użyciu trzech różnych serii pasków testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip. Aby ocenić skuteczność, w ramach 5 oddzielnych cykli oznaczania w jednym systemie NeuMoDx™ 96 Molecular System użyto panelu składającego się z 4 próbek zawierających materiał wirusów HSV-1 i HSV-2 przygotowanych przy użyciu panelu weryfikacyjnego HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) lub EDX HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics). Przeanalizowano zmienność w ramach serii i między seriami, a wyniki wyrażone jako odchylenie standardowe między seriami przedstawiono w Tabeli 10. Największe maksymalne odchylenie standardowe wyniosło 0,26 log₁₀ kopii/ml. Równorzędną skuteczność wykazano między seriami — odchylenia standardowe dla wszystkich próbek zawartych w panelu mieściły się w określonym zakresie tolerancji (SD odtwarzalności ≤0,3 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 10: Odtwarzalność między seriami — oznaczenie NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

Próbka	SD powtarzalności (log ₁₀ kopii/ml)	SD między dniami (log ₁₀ kopii/ml)	SD w ramach serii (log ₁₀ kopii/ml)	SD między seriami (log ₁₀ kopii/ml)	SD odtwarzalności (log ₁₀ kopii/ml)
HSV-1					
1,26 x10 ⁵ kopii/ml	0,12	0,22	0,25	0,00	0,25
1,26 x10 ⁴ kopii/ml	0,16	0,19	0,25	0,00	0,25
300 kopii/ml	0,18	0,17	0,25	0,00	0,25
HSV-2					
1,26 x10 ⁵ kopii/ml	0,13	0,12	0,17	0,00	0,18
1,26 x10 ⁴ kopii/ml	0,77	0,10	0,13	0,00	0,13
300 kopii/ml	0,21	0,12	0,24	0,00	0,24

Odtwarzalność między aparatami¹⁵

Odtwarzalność między aparatami dla pasek testowych NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip określono przy użyciu trzech różnych systemów (jednego systemu NeuMoDx™ 288 Molecular System i dwóch systemów NeuMoDx™ 96 Molecular System). W celu oceny skuteczności użyto panelu składającego się z 4 próbek zawierających materiał wirusów HSV-1/HSV-2 przygotowanych przy użyciu panelu weryfikacyjnego HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) lub EDX HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics). Testy były wykonywane w systemach w okresie 5 dni. Oceniono zmienność w ramach dnia i między systemami; ogólne odchylenie standardowe wyniosło ≤0,30 log₁₀ kopii/ml. Wykazano równorzędną skuteczność między systemami — SD wartości oznaczeń ilościowych wszystkich próbek zawartych w panelu mieściły się w określonym zakresie tolerancji (Tabela 11).

Tabela 11: Odtwarzalność między aparatami — pasek testowy NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip

Próbka	SD powtarzalności (log ₁₀ kopii/ml)	SD między dniami (log ₁₀ kopii/ml)	SD w ramach systemu (log ₁₀ kopii/ml)	SD między systemami (log ₁₀ kopii/ml)	SD odtwarzalności (log ₁₀ kopii/ml)
HSV-1					
1,26 x10 ⁵ kopii/ml	0,25	0,04	0,26	0,13	0,29
1,26 x10 ⁴ kopii/ml	0,26	0,08	0,28	0,07	0,28
300 kopii/ml	0,19	0,08	0,21	0,08	0,23
HSV-2					
1,26 x10 ⁵ kopii/ml	0,15	0,16	0,22	0,00	0,22
1,26 x10 ⁴ kopii/ml	0,14	0,18	0,23	0,08	0,24
300 kopii/ml	0,14	0,20	0,25	0,00	0,25

LITERATURA

- Rifai, N., Horvath, A.R., Wittwer, C.T., Tietz, N.W. (Eds.), 2018. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, Sixth edition. ed. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Lee, D.H., Zuckerman, R.A., AST Infectious Diseases Community of Practice, 2019. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 33, e13526. <https://doi.org/10.1111/ctr.13526>
- Reid GE, Lynch JP 3rd, Weigt S, Sayah D, Belperio JA, Grim SA, Clark NM. Herpesvirus Respiratory Infections in Immunocompromised Patients: Epidemiology, Management, and Outcomes. Semin Respir Crit Care Med. 2016 Aug;37(4):603-30. doi: 10.1055/s-0036-1584793. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27486740; PMCID: PMC7171758.
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Burgos-Blasco P, Pindado-Ortega C, Bea-Ardebol S. A case of atypical disseminated herpes simplex virus 1 with hepatitis in a liver transplant recipient: the need for dermatologic evaluation. Dermatol Online J. 2020 Feb 15;26(2):13030/qt3k90n5s9. PMID: 32239894.
- Rostamzadeh Khameneh Z, Sephehrvand N, Taghizadeh-Afshari A, Motazakker M, Ghafari A, Masudi S. Seroprevalence of herpes simplex virus-2 in kidney transplant recipients: a single-center experience. Iran J Kidney Dis. 2010 Apr;4(2):158-61. PMID: 20404429.
- Navarro E, Serrano-Heras G et al. 2015. Real-time PCR Detection Chemistry. Clin Chim Acta.15;439:231-50. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. Bloodborne Pathogens, <https://www.osha.gov/lawsregs/regulations/standardnumber/1910/1910.1030>
- US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Ed. Washington,DC: US Government Printing Office, January 2009.
- World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed.Geneva: World Health Organization, 2004.
- CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline — Fourth Edition (M29-A4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline—Second Edition CLSI Document MM13. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020

11. CLSI. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document MM03. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
12. CLSI. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document MM06-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2010.
13. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.
14. CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline – First Edition. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2003.
15. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2014.
16. CLSI. Metrological Traceability and Its Implementation; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Report EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2006.

ZNAKI TOWAROWE

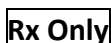













NeuMoDx[™] jest znakiem towarowym firmy NeuMoDx Molecular, Inc.

TaqMan[®] jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Roche Molecular Systems, Inc.

Seracare[®] jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Seracare Life Sciences, Inc.

Wszystkie pozostałe nazwy produktów, znaki towarowe i zastrzeżone znaki towarowe, które mogą pojawiać się w tym dokumencie, są własnością ich odpowiednich właścicieli.

SYMBOLE

SYMBOL	ZNACZENIE
	Wyłącznie na receptę
	Producent
	Dystrybutor
	Wyrób medyczny do diagnostyki <i>in vitro</i>
	Numer katalogowy
	Kod partii
	Zapoznać się z instrukcją użycia
	Przeostroga, zapoznać się z dokumentacją towarzyszącą
	Zakres temperatury
	Chronić przed wilgocią
	Nie używać ponownie
	Chronić przed światłem
	Zawiera odczynniki wystarczające do przeprowadzenia <n> testów
	Data ważności



SENTINEL CH. S.p.A.
Via Robert Koch, 2
20152 Milano, Italy

www.sentineldiagnostics.com



NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

+1 888 301 NMDX (6639)

Wsparcie techniczne: support.qiagen.com

Zgłaszanie danych dotyczących nadzoru nad produktem (vigilance): support.qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents