

REF 300300 NeuMoDx™ HCV Quant Test Strip -testiliuska

R only

HUOMIO: Vain vietäväksi Yhdysvaltojen ulkopuolelle

IVD Tarkoitettu NeuMoDx 288 Molecular System- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmillä tehtävää *in vitro* -diagnoosiikkaa varten

Selostepäivitykset ovat osoitteessa: www.qiagen.com/neumodx-ifu
Lisätietoja on NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600108
Lisätietoja on NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600317

KÄYTTÖTARKOITUS

NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys on automaattinen nukleiinihappojen *in vitro* -monistustesti hepatiitti C -viruksen (HCV) RNA:n HCV-vasta-ainepositiivisten genotyyppien 1–6 kvantifioimiseen HCV-infektoituneiden henkilöiden plasma- ja seeruminäytteistä. NeuMoDx 288 Molecular System - ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmissä (NeuMoDx System -järjestelmät) käytetty NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys sisältää automaattisen RNA:n eristämisen, jotta kohdenukleiinihappo voidaan erottaa näytteestä, sekä reaaliaikaisen käänteistranskriptaasipolymeerasiketjureaktion (Real-Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT-PCR), joka kohdistetaan erittäin konservoituneisiin hepatiitti C -virusgenomin sekvensseihin.

NeuMoDx HCV Quant Assay on tarkoitettu käytettäväksi apuna HCV-infektioita sairastavien potilaiden hoidossa. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksellä saadut tulokset on tulkittava kaikki asianmukaiset kliiniset löydökset ja laboratoriolöydökset huomioiden. NeuMoDx HCV Quant Assay -määritystä ei ole tarkoitettu käytettäväksi veren tai verivalmisteiden seulontatestinä tai HCV-infektion kliinisen tilan diagnosoimisessa.

YHTEENVETO JA SELITYKSET

Ihmisen kokoverta, joka on otettu etyleenediamiinitetraetikkahappoa (Ethylenediaminetetraacetic Acid, EDTA) tai happositraattidekstroosia (Acid Citrate-Dextrose, ACD) antikoagulanttina sisältäviin steriileihin näyteputkiin tai plasman valmisteluputkiin (Plasma Preparation Tubes, PPT), voidaan käyttää plasman valmisteluun, kun taas seerumi on otettava seerumiputkiin tai seerumin erotteluputkiin (Serum Separation Tubes, SST). Testin valmisteluvaiheessa toissijaisessa näyteputkessa oleva plasma tai seerumi tai ensisijaisessa näyteputkessa oleva fraktoitu veri ladataan NeuMoDx System -järjestelmään soveltuvassa näyteputkelineessä. Myös näyteputkien on oltava NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivia. Jokaista näytettä varten plasma-/seeruminäytteen alikvoottia sekoitetaan NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskurin kanssa. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa kaikki vaiheet automaattisesti: se eristää kohdenukleiinihapon, tekee eristetyn RNA:n valmistelut reaaliaikaisen RT-PCR:n monistusvaihetta varten sekä monistaa ja tunnistaa monistamisen tuotteet, jos niitä on näytteessä. NeuMoDx HCV Quant Assay kohdistuu kahteen erittäin konservoituneeseen HCV-genomin alueeseen, mikä lisää määrityksen luotettavuutta. NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys sisältää myös RNA-näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 2, SPC2), jolla valvotaan mahdollisia estäviä aineita sekä eristämisen- ja monistamisprosessien aikaisia NeuMoDx System -järjestelmän ja reagenssien toimintahäiriöitä.

HCV on positiivisäikeinen, yksijuosteinen RNA-virus, joka kykenee aiheuttamaan sekä akuutin että kroonisen infektion.¹ Hepatiitti C:hen ei tällä hetkellä ole rokotetta. Vaikka akuutti infektio on yleensä oireeton ja liittyy hyvin harvoin hengenvaaralliseen sairauteen, yli puolelle HCV-infektion saaneille voi kehittyä krooninen infektio. Kroonista HCV-infektioita sairastavilla maksakirroosin vaara on 15–30 % 20 vuoden aikana. Maailmanlaajuisesti arviolta 71 miljoonan ihmisen epäillään sairastavan kroonista HCV-infektioita, joista merkittävälle määrälle odotetaan kehittyvän kirroosi tai maksasyöpä.^{2–4} Koska HCV on veressä kulkeutuva virus, se on siirtynyt eteenpäin pääasiassa veren ja verivalmisteiden kautta. Veren seulontatestien laaja käyttöönotto on vähentänyt luovutetun veren aiheuttamia tartuntoja.¹

HCV-vasta-aineiden tunnistuksessa ei ole eroa aktiivisen ja poistuneen infektion välillä. Tämän vuoksi HCV:n laboratoriotestausalgoritmit edellyttävät vasta-ainepositiivisten henkilöiden aktiivisten HCV-infektioiden diagnosointia havaitsemalla HCV:n RNA:n plasmassa tai seerumissa ennen hoidon aloittamista (tarvittaessa). HCV:n RNA:n kvantifiointia (viruskuormaa) käytetään nyt rutiinimaisesti onnistuneen HCV-hoidon määrittämisessä ja seuraamisessa.

Nykyiset HCV-infektioiden hallinta- ja hoito-ohjeet suosittelvat perustason määrittämistä kvantitatiivisella HCV RNA -testauksella ennen antivirushoidon aloittamista ja 12. viikolla tai myöhemmin hoidon päätyttyä. Lisäajankohtia voidaan joskus suositella. HCV-hoidon tavoitteena on pitkäkestoinen virusvaste (Sustained Virological Response, SVR), jonka määritelmänä on ei-havaittavissa oleva HCV:n RNA (määrityksellä, jonka havaitsemisraja on < 25 IU/ml) hoidon jälkeen.^{5–7} Viimeaikaiset AASLD:n (American Association for the Study of Liver Diseases) ohjeet ehdottavat HCV:n RNA:n testaamista ei vain lähtötilanteessa, vaan myös ajoittain hoidon aikana (ts. 4 viikkoa) ja 12 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. HCV:n RNA:n havaitsemistestejä yhdessä serologisten testien kanssa käytetään tunnistamaan aktiivinen HCV-infektio.⁶

MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksessä yhdistyvät automaattinen RNA:n eristys, monistus ja havaitseminen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Kokoverinäytteet otetaan EDTA, ACD- tai PPT-näyteputkiin plasman valmistelua varten ja/tai SST-putkiin seerumin valmistelua varten. Ensisijaiset (fraktioidut) verinäytteet tai plasma-/seerumialikvoottit siirretään järjestelmän kanssa yhteensopiviin toissijaisiin näyteputkiin, jotka merkitään viivakoodilla ja asetetaan NeuMoDx System -järjestelmään. NeuMoDx System -järjestelmä aloittaa käsittelyn automaattisesti aspirimalla plasma-/seerumialikvoottin ja sekoittamalla siihen NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuria ja NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn sisältämiä aineita. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa automaattisesti ja järjestelmän sisäisesti RNA:n eristämisen ja rikastamisen, reagenssien valmistelun sekä nukleiinihapon monistamisen ja kohdesekvenssin tunnistuksen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Testiin sisältyvällä näytteen prosessikontrollilla (Sample Process Control 2, SPC2) etsitään mahdollisia estäviä aineita sekä järjestelmän, prosessin ja reagenssien toimintahäiriöitä. Kun näyte on asetettu NeuMoDx System -järjestelmään, käyttäjän toimia ei enää tarvita.

NeuMoDx System -järjestelmä käyttää lämmön, hajottavan entsyymin ja eristysreagenssien yhdistelmää automaattisessa lyysauksessa, RNA:n eristämiseksi ja estäjien poistamiseksi. Vapautuneet nukleiinihapot tarttuvat paramagneettisiin hiukkasiin. Hiukkaset, joihin nukleiinihappo on sitoutunut, latautuvat NeuMoDx Cartridge -kasettiin, missä sitoutumattomat elementit pestään pois NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssilla. Sitoutunut RNA eluoidaan käyttämällä NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssia. NeuMoDx System -järjestelmä rehydroiduon RNA:n avulla omistusoikeudelliset NeuDry™-monistusreagenssit, jotka sisältävät kaikki HCV-kohteen ja SPC2-kohteen monistamiseen tarvittavat osat. Näin molemmat kohde- ja kontrolli-RNA-sekvenssit voidaan monistaa ja tunnistaa samanaikaisesti. Kun kuivatut RT-PCR-reagenssit on valmisteltu, NeuMoDx System -järjestelmä annostelee RT-PCR-ajoa varten valmiin seoksen NeuMoDx Cartridge -kasetin yhteen PCR-kammioon (näytekohtaisesti). Kontrolli- ja kohdesekvenssit (jos niitä on) käänteistranskriptoidaan, monistetaan ja tunnistetaan PCR-kammiossa. NeuMoDx Cartridge -kasetti on suunniteltu niin, että amplikonit jäävät kasettiin PCR:n jälkeen, mikä käytännössä katsoen eliminoi monistuksen jälkeisen kontaminaation vaaran.

Monistetut kohteet tunnistetaan reaaliaikaisesti hydrolyysikoettimien avulla (eli TaqMan®-tekniikalla), jossa käytetään kohdeamplikonikohtaisia fluoresoivia oligonukleotidikoettimen molekyyliä. TaqMan-koettimet koostuvat fluoresoivasta aineesta, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt oligonukleotidikoettimen 5'päähän, ja 3'päässä olevasta sammuttajasta. Koettimen ollessa ehjä fluoresoivan aineen ja sammuttajamolekyylin läheisyys tukahduttaa fluoresoivan aineen lähettämän fluoresenssin Förster-tyyppisellä energiansiirrolla (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-koettimet on suunniteltu kiinnittymään tietyn alukejoukon monistamalle DNA:n alueelle. Kun Taq DNA -polymeraasi pidentää aluketta ja syntetisoi uuden juosteen, Taq DNA -polymeraasin 5'–3'-eksonukleasiaktiivisuus hajottaa malliin kiinnittyneen koettimen. Koettimen hajoaminen vapauttaa fluoresoivan aineen, ja koetin ja sammuttaja erkanevat toisistaan, jolloin FRET:n tukahduttamisvaikutus estyy ja fluoresoivan aineen havaitseminen voi tapahtua. NeuMoDx System -järjestelmän kvantitatiivisessa RT-PCR-laitteessa havaittu fluoresenssisignaali on suoraan verrannollinen vapautuneeseen fluoresoivaan aineeseen ja voi korreloida kohteen määrän kanssa.

Fluoresoivalla aineella leimattu TaqMan-koetin (heräte: 490 nm ja emissio: 521 nm) 5'päässä ja pimeä sammuttaja 3'päässä auttavat havaitsemaan HCV:n RNA:n. TaqMan-koetin on leimattu vaihtoehtoisella fluoresoivalla värillä SPC2-prosessikontrollin tunnistusta varten (heräte: 535 nm ja emissio: 556 nm) 5'päässä ja pimeä sammuttaja 3'päässä. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto valvoo TaqMan-koettimien lähettämää fluoresenssisignaalia jokaisen monistamissyklin lopussa. Monistumisen päätyttyä NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto analysoi tiedot ja laatii raportin lopullisista tuloksista (POSITIVE [Positiivinen] / NEGATIVE [Negatiivinen] / INDETERMINATE [Epäselvä] / UNRESOLVED [Ratkaisematon] / NO RESULT [Ei tulosta]). Jos tulos on positiivinen ja laskettu pitoisuus on kvantifiointirajojen sisällä, NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto tuo näkyviin myös näytteeseen liittyvän kvantitatiivisen arvon.

REAGENSIT/TARVIKKEET

Toimitetut materiaalit

REF	Sisältö	Yksiköt pakkauksessa	Testejä/yksikkö	Testejä/pakkaus
300300	NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuska <i>Kuivatut RT-PCR-reagenssit, jotka sisältävät HCV- ja SPC2-spesifiset TaqMan-koettimet ja alukkeet</i>	6	16	96

Tarvittavat materiaalit, jotka eivät sisälly toimitukseen (saatavilla erikseen NeuMoDx-yhtiöltä)

REF	Sisältö
100200	NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevy <i>Kuivatut paramagneettiset hiukkaset, hajottava entsyymi ja näytteiden prosessikontrollit</i>
800200 tai 800202	NeuMoDx HCV Calibrator -kalibraattorit <i>Kertakäyttöiset HCV:n korkean ja matalan kalibraattorin sarjat kalibrointikäyrän validiteetin määrittämiseen</i>
900201 tai 900202	NeuMoDx HCV External Control -kontrollit <i>Kertakäyttöiset positiiviset ja negatiiviset HCV-kontrollisarjat</i>
400600	NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuri
400100	NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi
400200	NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssi
100100	NeuMoDx Cartridge -kasetti
235903	Hamilton CO-RE/CO-RE II -kärjet (300 µl) ja suodattimet
235905	Hamilton CO-RE/CO-RE II -kärjet (1 000 µl) ja suodattimet

Tarvittavat laitteet

NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmä [REF 500100] tai **NeuMoDx 96 Molecular System** -järjestelmä [REF 500200]



VAROITUKSET JA VAROTOIMET

- NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuska on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiikkaan vain NeuMoDx System -järjestelmillä.
- Älä käytä reagensseja tai tarvikkeita viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Reagensseja ei saa käyttää, jos suoja- tai tiivistyskapseli on rikki tai pakkaus on vahingoittunut vastaanotettaessa.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja, jos suoja- tai tiivistyskapseli on avautunut tai rikki vastaanotettaessa.
- Validin testikalibroinnin (jonka generoi NeuMoDx HCV Calibrators -sarjan korkean ja matalan kalibraattorin käsittely) täytyy olla käytettävissä, ennen kuin kliinisistä näytteistä voidaan saada testituloksia.
- NeuMoDx HCV External Controls -kontrollit on käsiteltävä aina 24 tunnin välein testaamalla ne NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksillä.
- Toissijaisten alikvoottien näytteen vähimmäismäärä riippuu näyteputken koosta, näyteputkelineestä ja käsiteltävästä näytemäärästä seuraavasti: Määritettyä minimiä pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
- Väärissä lämpötiloissa tai liian pitkään säilytettyjen näytteiden käyttö voi aiheuttaa epäkelvöllisiä tai virheellisiä tuloksia.
- Vältä aina reagenssien ja tarvikkeiden mikrobi- ja ribonukleasi (RNAasi) -kontaminaatiota. Steriilien RNAasittomien kertakäyttösiirtopipettien käyttö on suositeltavaa, jos käytetään toissijaisia näyteputkia. Käytä jokaiselle näytteelle uutta pipettiä.
- Vältä kontaminaatio: älä käsittele äläkä irrota NeuMoDx Cartridge -kasettia monistamisen jälkeen. Älä missään tapauksessa ota NeuMoDx Cartridge -kasetteja biovaarallisen jätteen säiliöstä (NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä) tai biovaarallisen jätteen astiasta (NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä). NeuMoDx Cartridge -kasetti on suunniteltu estämään kontaminaatiota.
- Kun laboratoriossa tehdään PCR-testejä myös avoimella putkella, on varottava, etteivät NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuska, muut testissä tarvittavat tarvikkeet ja reagenssit, suojaruuvit, kuten käsinet ja laboratoriotakit, ja NeuMoDx System -järjestelmä kontaminoidu.
- NeuMoDx:n reagensseja ja tarvikkeita käsiteltäessä on käytettävä puhtaita, puuterittomia nitrilikäsitelimiä. Varo, ettet kosketa NeuMoDx Cartridge -kasetin yläpintaa tai NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskan tai NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn folioituvaa pintaa tai NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskurin yläpintaa. Tarvikkeita ja reagensseja käsiteltäessä saa koskea vain niiden sivupintoihin.
- Jokaiselle reagenssille on (soveltuvasti) saatavissa käyttöturvallisuustiedote (Safety Data Sheet, SDS) osoitteesta www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Pese kädet huolellisesti testin jälkeen.
- Älä pipetoi suun avulla. Älä tupakoi, syö tai juo tiloissa, joissa käsitellään näytteitä tai reagensseja.
- Käsittele näytteitä aina kuten tartuntavaarallisia näytteitä ja noudata laboratorion turvaohjeita: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*⁸ ja CLSI Document M29-A4.⁹
- Hävitä käyttämättömät reagenssit ja jäte paikallisten, alueellisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.
- Ei saa käyttää uudelleen.



TUOTTEEN SÄILYTYS, KÄSITTELY JA STABIILISUUS

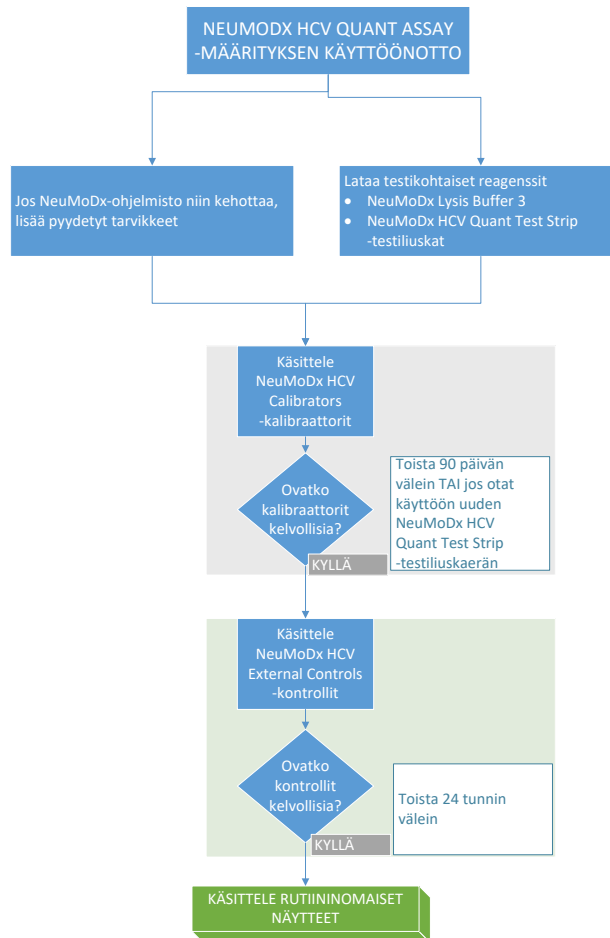
- NeuMoDx HCV Test Strips -testiliuskat ovat stabiileja sisäpakkausyksikössä tuotteen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti, kun niitä säilytetään 4–28 °C:n lämpötilassa.
- Tarvikkeita ja reagensseja ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testituotetta, jos sen sisä- tai ulkopakkaus näyttää vahingoittuneelta.
- Älä aseta uudelleen mitään testituotetta, joka on aiemmin asetettu toiseen NeuMoDx System -järjestelmään.
- Kun NeuMoDx HCV Quant Test Strip on asetettu, se voi olla NeuMoDx System -järjestelmän sisällä 14 vuorokautta. Ohjelmisto seuraa järjestelmään asetettujen testiliuskojen jäljellä olevaa käyttöikää ja ilmoittaa sen käyttäjälle reaaliaikaisesti. Järjestelmä kehottaa vaihtamaan testiliuskan, joka on ollut käytössä sallittua pidemmän ajan.

NÄYTTEIDEN KERUU, KULJETUS JA SÄILYTYS

1. Käsittele kaikkia näytteitä, kalibraattoreita ja kontroleja kuin ne pystyisivät siirtämään eteenpäin tarttuvia taudinaiheuttajia.
2. Älä pakasta kokoverta tai ensisijaisissa putkissa olevia näytteitä.
3. Plasmanäytteiden valmistelua varten kokoveri on otettava steriileihin putkiin, joissa käytetään EDTA:a tai ACD:tä antikoagulanttina, tai plasmanvalmisteluputkiin (plasma preparation tubes, PPT). Noudata näytteen keräysputken valmistajan antamia valmistelu- ja säilytysohjeita.
4. Seeruminäytteiden valmistelua varten tulee ottaa kokoverta seerumi- tai SST-putkiin. Noudata näytteen keräysputken valmistajan antamia valmistelu- ja säilytysohjeita.

5. Näytteet voidaan testata ensisijaisissa keräysputkissa tai toissijaisissa näyteputkissa. Suositellut putket ensisijaisessa putkessa testaamiseen:
 - a. Plasmanäytteet: BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube (BD #368589) -putki tai BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799) -plasmanvalmisteluputki.
 - b. Seeruminäytteet: BD Vacutainer Plus Plastic Serum Tube (BD #367820) -putki tai BD Vacutainer SST™ Tube (BD #367988) -putki.
6. Valmisteltuja näytteitä voidaan säilyttää NeuMoDx System -järjestelmässä enintään 8 tuntia ennen käsittelyä. Jos tarvitaan pidempi säilytysaika, on suositeltavaa asettaa näytteet joko jääkaappiin tai pakastimeen toissijaisina alikvotteina.
7. Valmisteltuja näytteitä saa säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 7 vuorokautta ennen testausta ja enintään 8 tuntia huoneenlämmössä.
8. Valmisteltuja näytteitä voidaan säilyttää ≤ -20 °C:ssa enintään 24 viikkoa ennen käsittelyä. Näytteitä ei saa pakastaa/sulattaa enempää kuin kaksi kertaa ennen käyttöä.
 - a. Pakastettuja plasmanäytteitä, jotka on pakastettu ja sulatettu kerran (1), voidaan säilyttää järjestelmässä vielä 8 tuntia.
 - b. Pakastettuja plasmanäytteitä, jotka on pakastettu ja sulatettu kaksi kertaa (2), voidaan säilyttää järjestelmässä korkeintaan 4 tuntia.
 - c. Pakastetut seeruminäytteet, jotka on pakastettu ja sulatettu kerran (1) tai kaksi (2) kertaa, on testattava välittömästi sulattamisen jälkeen.
 - d. Jos näytteet on pakastettu, niiden on annettava sulaa kokonaan huoneenlämmössä (15–30 °C). Vorteksoi näytteitä, jotta ne jakautuvat tasaisesti.
 - e. Plasman/seerumin pakastamista ensisijaisissa putkissa ei suositella.
9. Jos näytteitä kuljetetaan, ne on pakattava ja merkittävä sovellettavien maakohtaisten ja/tai kansainvälisten säädösten mukaisesti.
10. Merkitse näytteet selvästi ja ilmoita, että näytteet ovat HCV-testaukseen.
11. Siirry *Testin valmistelu* -kohtaan.

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen käyttöönottoprosessin yhteenveto on ohessa *kuvassa 1*.



Kuva 1: NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen käyttöönottotyönkulku

KÄYTTÖOHJEET

Testin valmistelut

NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys voidaan tehdä suoraan ensisijaisista verinäyteputkista tai toissijaisissa putkissa olevista näytealikoiteista. Käsitely aloitetaan valitsemalla toinen näytemäärien mukaan määritetyistä työnkuluista—550 µl:n näytemäärän työnkulku tai 200 µl:n näytemäärän työnkulku.

- Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Ensisijainen verinäyteputki voidaan valmistajan ohjeiden mukaisen sentrifugissa käytön jälkeen merkitä ja asettaa suoraan 32-paikkaiseen näyteputkelineeseen. Vaihtoehtoisesti plasma-alikoite voidaan siirtää toissijaiseen putkeen NeuMoDx System -järjestelmässä käsiteltävä varten.
- Jos näyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa, aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkelineeseen ja varmista, että korkki on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään. Geeli-/valkosolukerroksen **yläpuolella** olevat vähimmäismäärät on ilmoitettu alla ja ne toteutuvat, jos näytteet otetaan ja käsitellään putken valmistajan ohjeiden mukaan. Määrityksen suorituskykyä ei taata virheellisesti otettujen näytteiden käsittelyssä.

Putkityyppi	Vaadittu vähimmäisnäytemäärä	
	550 µl:n työnkulku	200 µl:n työnkulku
SST – 3,5 ml	1 550 µl	1 200 µl
PPT/SST – 5,0 ml	1 800 µl	1 450 µl
PPT/SST – 8,5 ml	2 500 µl	2 200 µl
K ₂ EDTA/seerumi – 4,0 ml	1 050 µl	700 µl
K ₂ EDTA/seerumi – 6,0 ml	1 250 µl	900 µl
K ₂ EDTA/seerumi – 10,0 ml	1 600 µl	1 250 µl

- Käytettäessä toissijaista putkea:
 - Sekoita näytettä hieman, jotta se jakautuu tasaisesti
 - Käytä uutta siirtopipettiä kullekin näytteelle ja siirrä plasma-/seerumialikoite viivakooditarralla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Täyttömäärät on esitetty alla:

Näyteputkeline	Putken koko	Vaadittu vähimmäisnäytemäärä	
		550 µl:n työnkulku	200 µl:n työnkulku
32-Tube Specimen Tube Carrier (32 putken näyteputkeline)	halkaisija 11–14 mm, korkeus 60–120 mm	700 µl	400 µl
24-Tube Specimen Tube Carrier (24 putken näyteputkeline)	halkaisija 14,5-18 mm, korkeus 60–120 mm	1 100 µl	800 µl
Low Volume Specimen Tube Carrier (Pienen tilavuuden näyteputkeline)	1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki	650 µl	300 µl

- Ole varovainen, ettet siirrä näytteestä hyytymiä näyteputkeen.

NeuMoDx System -järjestelmän käyttö

Lisätietoja on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa (osanumerot 40600108 ja 40600317)

- Lataa testiliuska NeuMoDx System -järjestelmään halutun näytemäärän työnkulun ja näyteputkityypin mukaisesti.
 - 550 µl:n näytteet testataan määrittämällä näytetyypiksi **Plasma** tai **Serum** (Seerumi).
 - 200 µl:n näytteet testataan määrittämällä näytetyypiksi **Plasma2** tai **Serum2** (Seerumi2).
 - Plasma**-näytetyypille käytetään oletusasetuksena **Secondary Tube** (Toissijainen putki) -asetusta, jos testiliuksessa ei ole määritetty toisin.
- Aseta vähintään yhteen NeuMoDx System -järjestelmän testiliuskatelineeseen NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskoja ja lisää testiliuskatelineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
- Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma pyytää lisäämään tarvikkeita, lisää tarvittavat tarvikkeet NeuMoDx System -järjestelmän tarviktelineisiin ja lisää telineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
- Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, vaihda NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi, NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssi, tyhjennä esitäytön jäte, biovaarallisen jätteen säiliö (vain NeuMoDx 288 Molecular System), kärkien jäteastia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) tai biovaarallisen jätteen astia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) kehotteen mukaan.

5. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelman näyttöön tulee sitä koskeva kehote, käsittele NeuMoDx HCV Calibrator -kalibraattorit ja/tai NeuMoDx HCV External Control -kontrollit. Lisätietoa kalibraattoreista ja kontrolleista on *Tulosten käsittely* -osassa.
6. Aseta näytteen/kalibraattorin/kontrollin putki/-putket näyteputkitekelineeseen ja varmista, että kaikkien putkien korkit on poistettu.
7. Aseta näyteputkitekeline(et) automaattilaitaimen hyllylle ja lisää teline(et) NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla. Tämä käynnistää lisättyjen näytteiden käsittelyn määrittelyssä testeissä, kunhan järjestelmässä on voimassa oleva testitilaus.

RAJOITUKSET

1. NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskaa voidaan käyttää vain NeuMoDx System -järjestelmissä.
2. NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskan suorituskyky on määritetty plasmanäytteille, jotka on valmisteltu käyttämällä EDTA:ta/ACD:ta antikoagulanttina, tai seeruminerotteluputkissa valmistetuille seeruminäytteille. NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskan käyttöä muiden lähteiden kanssa ei ole arvioitu eikä niiden suorituskykyominaisuuksia muilla näytetyypeillä tunnetta.
3. NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskan suorituskykytietoja luotaessa on testauksessa käytetty BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA Tube -putkia, BD Vacutainer PPT Plasma Preparation Tube -putkia, BD Vacutainer Plus Plastic Serum Tube -putkia ja BD Vacutainer SST Tube -putkia ensisijaisina putkina.
4. Näytteiden käsittely säilytysolosuhteiden ulkopuolella voi vaikuttaa negatiivisesti NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen kvantitatiiviseen tarkkuuteen, mutta vähemmän todennäköisesti kvantitatiiviseen (positiivinen/negatiivinen) päätösuhteeseen.
5. Seeruminäytteiden säilyttäminen järjestelmässä pitkän pakasteessa säilyttämisen ja kahden pakastus-sulatusjakson jälkeen ilman välitöntä testausta voi vaikuttaa negatiivisesti NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen kvantitatiiviseen tarkkuuteen.
6. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen havaitsemisrajassa ja kvantifioinnin alarajassa havaittiin pientä nousua, kun käytettiin 200 µl:n näytemäärälle tarkoitettua työnkulkua.
7. NeuMoDx HCV Quant Assay -määritystä ei saa käyttää veren hyytymistä estäviä aineita saaneilta ihmisiltä otettujen näytteiden käsittelyyn.
8. Koska näytteessä olevien RNA-partikkelien määrä vaikuttaa HCV:n tunnistamiseen, näytteiden oikeanlainen ottaminen, käsittely ja säilytys vaikuttavat tulosten luotettavuuteen.
9. NeuMoDx HCV Calibrators -kalibraattorit ja ulkoiset NeuMoDx HCV External Controls -kontrollit on käsiteltävä tuoteselosteen ohjeiden ja NeuMoDx System -järjestelmän ohjelman kehotteiden mukaisesti ennen rutiininomaisten kliinisten näytteiden käsittelyä.
10. Näytteiden virheellinen ottaminen, käsittely, säilytys, tekninen virhe tai näyteputkien sekaantuminen voivat aiheuttaa virheellisiä testituloksia. Vääriä negatiivisia testituloksia voidaan saada myös silloin, kun näytteessä olevien virushiukkasten määrä on NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tunnistusrajan alapuolella.
11. NeuMoDx System -järjestelmää saa käyttää ainoastaan NeuMoDx System -järjestelmän käyttökoulutusta saanut henkilöstö.
12. Jos sekä HCV-kohde tai SPC2-kohde eivät kumpikaan monistu, järjestelmä raportoi epäkelvollisen tuloksen (Indeterminate [Epäselvä], No Result [Ei tulosta] tai Unresolved [Ratkaisematon]), ja testi on toistettava.
13. Jos NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tulos on Positive (Positiivinen), mutta kvantifiointiarvo on kvantifiointirajojen ulkopuolella, NeuMoDx System -järjestelmä raportoi, oliko havaittu HCV *alle* kvantifioinnin alarajan (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) vai *yli* kvantifioinnin ylärajan (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
14. Mikäli havaittu HCV on *alle* LLoQ-rajaa, NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys voidaan toistaa (tarvittaessa) toisella näytealiquootilla.
15. Mikäli havaittu HCV oli *yli* ULoQ-rajaa, NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys voidaan toistaa laimennetulla alkuperäisellä näytealiquootilla. HCV-negatiivisen plasman tai Basematrix 53:n laimennus (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA) 1:100 tai 1:1 000 on suositeltavaa. Alkuperäisen näytteen pitoisuus lasketaan seuraavasti:
$$\text{alkuperäisen näytteen pitoisuus} = \log_{10}(\text{laimennuskerroin}) + \text{laimennetun näytteen ilmoitettu pitoisuus}$$
16. Ajoittainen PCR-estäjien esiintyminen plasmassa ja seerumissa voi johtaa kvantifiointivirheeseen järjestelmässä. Jos näin käy, suositellaan testin toistamista samalla näytteellä, joka laimennetaan Basematrix-aineella suhteessa 1:10 tai 1:100.
17. Positiivinen tulos ei välttämättä tarkoita, että näytteessä on elinkelpoisia organismeja. Positiivinen tulos kuitenkin on syy olettaa hepatiitti C -viruksen RNA:n läsnäoloa.
18. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen konservoituneiden alueiden deleetiot tai mutaatiot voivat vaikuttaa tunnistukseen tai johtaa virheelliseen tulokseen käytettäessä NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskaa.
19. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tuloksia tulisi käyttää kliinisten havaintojen ja muiden lääkäriin käytettävissä olevien tietojen ohella. Testiä ei ole tarkoitettu infektion diagnosointiin.
20. Kontaminoitumisen välttäminen edellyttää hyvän laboratoriotäytännön noudattamista, kuten käsineiden käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.

TULOSTEN KÄSITTELEMINEN

Tuloksia voidaan katsella ja tulostaa NeuMoDx System -järjestelmän kosketusnäytöstä, Results (Tulokset) -ikkunan Results (Tulokset) -välilehdessä. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma generoi NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tulokset automaattisesti käyttämällä ratkaisualgoritmia ja NeuMoDx HCV -testin määrittämistiedoston (HCV ADF) sisältämiä käsittelyparametreja. Tulos voi olla Negative (Negatiivinen), Positive (Positiivinen) ja ilmoitettu HCV-pitoisuus, Positive (Positiivinen) ULoQ-rajaa yläpuolella, Positive (Positiivinen) LLoQ-rajaa alapuolella, Indeterminate (IND) (Epäselvä), Unresolved (UNR) (Ratkaisematon) tai No Result (NR) (Ei tulosta) kohteen monistustilan ja näytteen käsittelykontrollin perusteella. Tulokset raportoidaan ADF-ratkaisualgoritmin perusteella ja niistä on yhteenveto *taulukossa 1*.

Taulukko 1. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen ratkaisualgoritmin yhteenveto

TULOS	HCV-kohte	Näytteen prosessikontrolli (Sample Process Control, SPC2)	Tulosten tulkinta
Positive (Positiivinen) ja raportoitu pitoisuus	Amplified (Monistettu) 0,9 ≤ [HCV] ≤ 8,2 log ₁₀ IU/ml (550 µl:n työnkulku) 1,5 ≤ [HCV] ≤ 8,2 log ₁₀ IU/ml (200 µl:n työnkulku)	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)	HCV:n RNA:ta havaittu kvantitatiivisen alueen puitteissa
Positive (Positiivinen), ULoQ-rajaa yläpuolella	Amplified (Monistettu) [HCV] > 8,2 log ₁₀ IU/ml	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)	HCV:n RNA:ta havaittu yli kvantitatiivisen rajan
Positive (Positiivinen), LLoQ-rajaa alapuolella	Amplified (Monistettu) [HCV] < 0,9 log ₁₀ IU/ml (550 µl:n työnkulku) [HCV] < 1,5 log ₁₀ IU/ml (200 µl:n työnkulku)	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)	HCV:n RNA:ta havaittu alle kvantitatiivisen rajan
Negative (Negatiivinen)	Not Amplified (Ei monistettu)	Amplified (Monistettu)	HCV:n RNA:ta ei havaittu
Indeterminate (Epäselvä)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näyte käsitelty)		Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen†
No Result* (Ei tulosta)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näytteen käsittely keskeytetty)		Näytteen käsittely keskeytettiin, testaa näyte uudelleen†
Unresolved (Ratkaisematon)	Not Amplified, No System Error Detected (Ei monistettu, ei järjestelmävirhettä)		Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen†

* No Result (Ei tulosta) -merkintä näkyy vain NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmistoversiossa 1.8 ja sitä uudemmissa versioissa.

† NeuMoDx System -järjestelmässä on automaattinen Rerun (Uusinta-ajo) / Repeat (Toisto) -ominaisuus, jota käyttäjä voi päättää käyttäen varmistamaan, että IND (Epäselvä) / UNR (Ratkaisematon) / NR (Ei tulosta) -tulos käsitellään automaattisesti uudelleen tulosten raportoinnin viiveiden minimoimista varten.

Testilaskenta

- NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen kvantifiointialueella olevien näytteiden HCV RNA:n pitoisuus lasketaan käyttämällä tallennettua standardikäyrää ja kalibrointikerrointa sekä näyttemäärää.
 - Kalibrointikerroin lasketaan käsiteltyjen NeuMoDx HCV Calibrators -kalibraattoreiden tulosten perusteella, jotta voidaan määrittää standardikäyrän validiteetti tietyn NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskaerän osalta käytetyssä NeuMoDx System -järjestelmässä.
 - Kalibrointikerroin on sisällytetty HCV:n RNA:n pitoisuuden lopulliseen määritykseen.
 - NeuMoDx-ohjelmisto huomioi näytteen lähtömäärän määrittäessään HCV:n RNA:n pitoisuutta näytteen ml:a kohti.
- NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tulokset ilmoitetaan arvoina log₁₀ IU/ml.
- Tuntemattomien näytteiden saatu kvantifiointi on jäljitettävissä Maailman terveysjärjestön (World Health Organization, WHO) 5. kansainväliseen HCV-standardiin.

Testin kalibrointi

Standardikäyrään perustuva validi kalibrointi on tarpeen näytteiden HCV:n RNA:n kvantifioinnissa. Hyväksyttävien tulosten saaminen edellyttää testikalibroinnin tekemistä NeuMoDx Molecular Inc. -yhtiön toimittamilla ulkoisilla kalibraattoreilla.

Kalibraattorit

1. NeuMoDx HCV Calibrators -kalibraattorisetti on käsiteltävä kunkin uuden NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskaerän yhteydessä tai jos uusi HCV-testin määrittystiedosto ladataan NeuMoDx System -järjestelmään, jos nykyinen kalibraattorisetti on validiteettiajan (parhaillaan määritetty 90 päivään) ulkopuolella tai jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmaa on muokattu.
2. NeuMoDx System -järjestelmäohjelmisto ilmoittaa käyttäjälle, milloin kalibraattorit on käsiteltävä. Uutta testiliuskaerää ei voi käyttää testaamiseen, ennen kuin kalibraattorit on käsitelty onnistuneesti.
3. Kalibraation validiteetti määritetään seuraavasti:
 - a) Validiteetin määrittäminen edellyttää kahden kalibraattorin – yhden (1) korkean ja yhden (1) matalan – käsittelemistä.
 - b) Ainakin kahden (2) kolmesta (3) replikaatista täytyy tuottaa tuloksia, jotka ovat esimääritettyjen parametrien sisällä. Matalan kalibraattorin nimellinen tavoite on $3 \log_{10}$ IU/ml, ja korkean kalibraattorin nimellinen tavoite on $5 \log_{10}$ IU/ml.
 - c) Kalibroitikerroin lasketaan testiliuskaerien välistä odotettua vaihtelua varten. Tätä kalibroitikerrointa käytetään lopullisen HCV-pitoisuuden määrittämisessä.
4. Jos toinen tai molemmat kalibraattorit eivät läpäise validiteettitarkistusta, toista hylätyn kalibraattorin käsittely uudella putkella. Mikäli toisen kalibraattorin validiteettia ei pystytä varmistamaan, on mahdollista toistaa vain tämän kalibraattorin testi, koska järjestelmä ei edellytä molempien kalibraattorien ajamista uudelleen.
5. Jos kalibraattori(t) eivät läpäise validiteettitarkistusta peräkkäisillä kerroilla, ota yhteyttä NeuMoDx Molecular, Inc. -yhtiöön.

Laadunvarmistus

Paikallisissa säädöksissä määritetään yleensä, että laboratorio vastaa sellaisten kontrollimenetelmien käytöstä, joilla valvotaan koko analysointiprosessin virheettömyyttä ja tarkkuutta. Laboratorion on määritettävä myös kontrollimateriaalien testauksen toistoväli, tyyppi ja määrä käyttämällä muuttamattoman, hyväksytyt testijärjestelmän verifioituja suoritustasotietoja.

Ulkoiset kontrollit

1. Positiivinen ja negatiivinen ulkoinen kontrolli on käsiteltävä aina 24 tunnin välein NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittäyksillä tehtävien testausten aikana. Jos hyväksytyt ulkoisten kontrollien tuloksia ei ole, NeuMoDx System -järjestelmäohjelmisto kehottaa käyttäjää käsittelemään kontrollit, ennen kuin näytteistä voidaan raportoida tuloksia.
2. NeuMoDx System arvioi ulkoisten kontrollien validiteetin odotetun tuloksen perusteella. Positiivisen kontrollin pitäisi antaa HCV Positive (Positiivinen) -tulos ja HCV Negative (Negatiivinen) -tulos.
3. Ulkoisten kontrollien ristiriitaisia tuloksia on käsiteltävä seuraavasti:
 - a) Jos negatiivisella kontrollinäytteellä on raportissa Positive (Positiivinen) -testitulos, näyte voi olla kontaminoitunut.
 - b) Jos positiivisella kontrollinäytteellä on raportissa Negative (Negatiivinen) -testitulos, reagenssiin tai laitteeseen saattaa liittyä ongelmia.
 - c) Kummassakin tapauksessa tai jos tulokseksi saadaan Indeterminate (Epäselvä) (IND) tai No Result (Ei tulosta) (NR), siirrä kontrollit, joita ei voitu validoida, uusiin putkiin ja toista NeuMoDx HCV External Controls -kontrollien käsittelyä.
 - d) Jos positiivinen NeuMoDx HCV External Control -kontrolli tuottaa jatkuvasti negatiivisen tuloksen, ota yhteyttä NeuMoDx-yhtiön tekniseen asiakaspalveluun.
 - e) Jos negatiivinen NeuMoDx HCV External Control -kontrolli tuottaa jatkuvasti positiivisen tuloksen, yritä poistaa kaikki mahdollisen kontaminaation lähteet ja vaihda kaikki reagenssit, ennen kuin otat yhteyttä NeuMoDx-yhtiön tekniseen asiakaspalveluun.

Näytteen käsittelyn (sisäiset) kontrollit

Eksogeeninen näytteenkäsittelykontrolli (Sample Process Control 2, SPC2) sisältyy NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyyn ja käy läpi koko prosessin nukleiinihappojen eristyksessä reaaliaikaiseen RT-PCR-monistukseen jokaisen näytteen osalta. SPC2-spesifiset alukkeet ja koettimet sisältyvät myös jokaiseen NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskaan, joka mahdollistaa SPC2:n ja kohde-HCV RNA:n (jos sitä on) läsnäolon tunnistuksen moninkertaisen reaaliaikaisen RT-PCR:n avulla. SPC2:n monistuksen tunnistuksen avulla NeuMoDx System -järjestelmä voi valvoa RNA:n eristämisen ja RT-PCR:n monistamisprosessien tehokkuutta.

Epäkelvolliset tulokset

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehdystä NeuMoDx HCV Quant Assay -testistä ei saada hyväksyttäviä tuloksia, sen kohdalla lukee raportissa Indeterminate (Epäselvä, IND), No Result (Ei tulosta, NR) tai Unresolved (Ratkaisematon, UNR) virhetyypin mukaan.

Raportissa on tuloksena IND (Epäselvä), jos NeuMoDx System -järjestelmä huomaa näytteen käsittelyn aikana järjestelmävirheen. Jos raportissa on IND (Epäselvä) -tulos, uusintatestausta suositellaan.

UNR (Ratkaisematon) -tulos saadaan, jos hyväksyttävää HCV:n RNA:n tai SPC2:n monistusta ei havaita, mikä osoittaa mahdollisen reagenssivirheen tai häiritsevien aineiden läsnäolon. Jos raportissa on UNR (Ratkaisematon) -tulos, uusintatestausta suositellaan ensimmäisenä toimena. Jos uusintatestaus epäonnistuu, laimennetulla näytteellä voidaan lieventää näytteen inhibition vaikutuksia.

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehty NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittäminen ei tuota hyväksyttävää tulosta ja näytteen käsittely keskeytetään, ajon tulokseksi tulee No Result (Ei tulosta, NR). Jos raportissa on NR (Ei tulosta) -tulos, uusintatestausta suositellaan.

SUORITUSKYKYMINAISUUDET

Analyttinen herkkyys – havaitsemisraja WHO:n standardin perusteella

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen analyttinen herkkyys määritettiin testaamalla negatiivisia näytteitä ja WHO:n 5. kansainvälisen standardin (genotyyppi 1) mukaista laimennussarjaa seulottuun negatiiviseen ihmisen plasmaan ja seerumiin, jotta voitiin määrittää havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) NeuMoDx System -järjestelmissä. LoD:ksi määritettiin matalin kohdetaso, joka havaittiin 95-prosenttisesti Probit-tyyppisen analyysin mukaan. Tutkimus tehtiin kolmena päivänä useilla järjestelmillä ja useilla NeuMoDx-reagenssierillä. Kullakin järjestelmällä (N288 ja N96) käsiteltiin 18 replikaattia kullakin laimennustasolla päivittäin. *Taulukko 2* sisältää havaitsemisasteet. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen LoD 200 µl:n näytteen työnkululle varmistettiin lisätutkimuksella. Sen tulokset on esitetty *taulukossa 3*.

Taulukko 2. Positiivisten tulosten havaitsemisasteet LoD-ajan määritystä varten
NeuMoDx HCV Quant Assay -testillä – 550 µl:n työnkulku

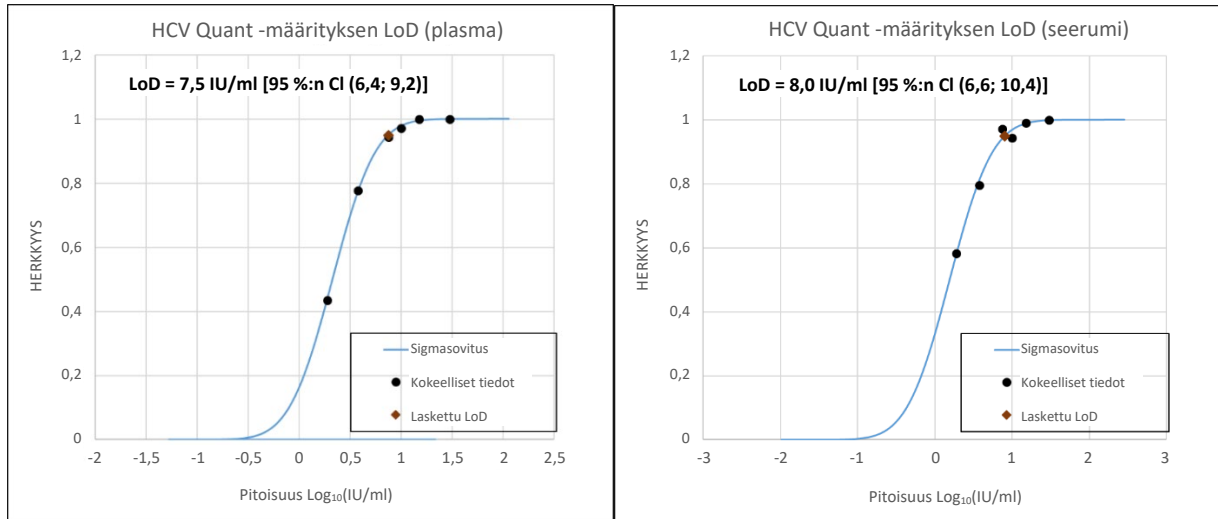
Tavoitepitoisuus [IU/ml]	Tavoitepitoisuus [\log_{10} IU/ml]	PLASMA			SEERUMI		
		Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste	Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste
30	1,48	108	108	100 %	108	108	100 %
15	1,18	108	108	100 %	108	107	99 %
10	1,00	108	105	97 %	108	102	94 %
7,5	0,88	108	102	94 %	108	105	97 %
3,75	0,57	108	84	78 %	108	86	80 %
1,875	0,27	108	47	44 %	108	63	58 %
NEG	0	108	0	0 %	107	1	0,93 %

Taulukko 3. Positiivisten tulosten havaitsemisasteet LoD-ajan määritystä varten
NeuMoDx HCV Quant Assay -testillä – 200 µl:n työnkulku

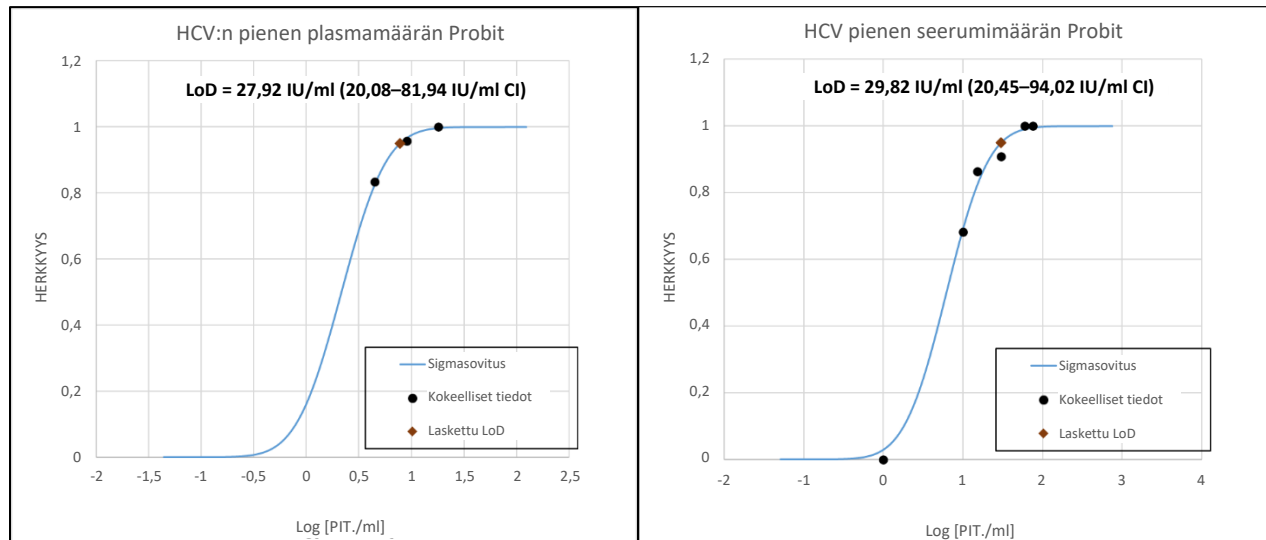
Tavoitepitoisuus [IU/ml]	Tavoitepitoisuus [\log_{10} IU/ml]	PLASMA			SEERUMI		
		Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste	Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste
75	1,88	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	22	22	100 %
60	1,78	22	22	100 %	22	22	100 %
30	1,48	22	21	95,5 %	22	20	90,9 %
15	1,18	22	17	77,3 %	22	19	86,4 %
10	1,00	22	13	59,1 %	22	15	68,2 %
NEG	0	22	0	0 %	22	0	0 %

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) plasmassa kaikkien genotyyppien osalta määritettiin olevan 7,5 IU/ml (95 %:n CI 6,4–9,2 IU/ml) [(0,9 \log_{10} IU/ml) (95 %:n CI 0,8–1,0 \log_{10} IU/ml)] testattuna NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmällä käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulkua (*kuva 2*). NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) seeruminäytteissä määritettiin olevan 8,0 IU/ml (95 %:n CI 6,6–10,4 IU/ml) [(0,9 \log_{10} IU/ml) (95 %:n CI 0,8–1,0 \log_{10} IU/ml)] käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulkua (*kuva 2*); kummankin näytetyypin LoD-väite käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulkua on **8,0 IU/ml (0,9 \log_{10} IU/ml)**.

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) käytettäessä 200 µl:n näytemäärän työnkulkua oli 27,9 IU/ml (95 %:n CI 20,1–81,9) plasmanäytteissä ja 29,8 IU/ml (95 %:n CI 20,5–94,0) seeruminäytteissä (*kuva 3*); kummankin näytetyypin LoD-väite käytettäessä 200 µl:n näytemäärän työnkulkua on **30,0 IU/ml (1,5 \log_{10} IU/ml)**.



Kuva 2: Probit-tyyppisellä analyysillä määritettiin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) plasmalle (vasen) ja seerumille (oikea) – 550 µl:n työnkulku



Kuva 3: Probit-tyyppisellä analyysillä määritettiin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) plasmalle (vasen) ja seerumille (oikea) – 200 µl:n työnkulku

Analyttinen herkkyys – kvantifointiraja – kvantifoinnin alaraja (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) WHO:n standardin mukaan

Kvantifoinnin alaraja (LLoQ) on määritelmän mukaan matalin kohdetaso, jolla >95 %:n tunnistus saavutetaan JA TAE on $\leq 1,0$. LLoQ-rajaa määrittämiseksi laskettiin analyttinen kokonaisvirhe (Total Analytical Error, TAE) kustakin HCV-kohdetasosta, jolla todettiin > 95 %:n tunnistaminen osana LoD-laskentaa. TAE:n määritelmä on seuraava:

$$TAE = \text{vinouma} + 2 \cdot SD$$

[Westgard-tilasto]

Vinouma on lasketun ja odotetun pitoisuuden välinen ero absoluuttisena arvona. SD tarkoittaa näytteen kvantifioidun arvon keskijajontaa.

Kootut tulokset kuudesta LLoQ-tutkimuksessa testatusta HCV-plasma- ja seeruminäytetasoista genotyyppistä 1 käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulkua on esitetty *taulukossa 4*. Tulokset lisätestauksesta käytettäessä 200 µl:n näytemäärän työnkulkua on esitetty *taulukossa 5*.

Taulukko 4. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen LLoQ sekä vinouma ja TAE – 550 µl:n työnkulku

Tavoitepit. [IU/ml]	Tavoitepit. [\log_{10} IU/ml]	Plasma					Seerumi				
		Keskimmääräinen pit. [\log_{10} IU/ml]	Havaitsemisen (%)	SD	Vinouma	TAE	Keskimmääräinen pit. [\log_{10} IU/ml]	Havaitsemisen (%)	SD	Vinouma	TAE
30,00	1,48	1,41	100	0,32	0,07	0,71	1,39	100	0,30	0,08	0,69
15,00	1,18	1,24	100	0,36	0,06	0,79	1,23	99	0,32	0,06	0,70
10,00	1,00	1,07	97	0,35	0,07	0,77	1,14	94	0,36	0,14	0,85
7,50	0,88	1,01	94	0,44	0,13	1,02	1,12	97	0,25	0,25	1,09
3,75	0,57	1,08	78	0,43	0,51	1,38	1,17	80	0,58	0,59	1,76
1,88	0,27	1,11	44	0,36	0,83	1,55	1,11	58	0,69	0,84	2,22

Taulukko 5. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen LLoQ sekä vinouma ja TAE – 200 µl:n työnkulku

Tavoitepit. [IU/ml]	Tavoitepit. [\log_{10} IU/ml]	Plasma					Seerumi				
		Keskimmääräinen pit. [\log_{10} IU/ml]	Havaitsemisen (%)	SD	Vinouma	TAE	Keskimmääräinen pit. [\log_{10} IU/ml]	Havaitsemisen (%)	SD	Vinouma	TAE
75	1,88	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	1,56	100	0,23	0,32	0,78
60	1,78	1,93	100	0,39	0,15	0,93	1,56	100	0,27	0,22	0,76
30	1,48	1,35	96	0,44	0,11	0,99	1,45	91	0,41	0,03	0,85
15	1,18	1,37	77	0,42	0,18	1,03	1,36	86	0,53	0,18	1,25
10	1,00	1,26	59	0,56	0,25	1,36	1,15	68	0,53	0,15	1,21

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen kvantifiointin alaraja (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) on 7,7 IU/ml (0,9 \log_{10} IU/ml) plasman osalta ja 8,4 IU/ml (0,9 \log_{10} IU/ml) seerumin osalta käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulkua; LLoQ:n on määritetty sekä plasman että seerumin osalta olevan **8,4 IU/ml (0,9 \log_{10} IU/ml)** käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulkua.

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen LLoQ WHO:n standardin mukaan on 30,0 IU/ml (1,5 \log_{10} IU/ml) plasman osalta ja 29,8 IU/ml (1,37 \log_{10} IU/ml) seerumin osalta käytettäessä 200 µl:n näytemäärän työnkulkua; LLoQ:n on määritetty sekä plasman että seerumin osalta olevan **30,0 IU/ml (0,9 \log_{10} IU/ml)** käytettäessä 200 µl:n näytemäärän työnkulkua.

Analyttinen herkkyys – LoD ja LLoQ HCV-genotyypeissä

LoD määritettiin alun perin genotyypille 1 (5. WHO:n kansainvälinen standardi) ja sen jälkeen lisätästä tehtiin määritetyn LoD:n ympärillä käyttämällä kaikkia muita viittä (5) genotyyppiä. 36 replikaattia tasoilla, jotka vastasivat 2 x, 1 x ja 0,5 x 95 %:n CI:tä LoD:n ylärajasta, testattiin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksellä käyttämällä plasmaa 550 µl:n näytemäärän työnkulkua. Kunkin genotyypin positiivisten tulosten prosenttiaste kullakin testatulla tasolla lisättiin taulukkoon ja arvojen avulla laskettiin LoD Probit-tyyppisellä analyysillä.

Lisäksi laskettiin analyttinen kokonaisvirhe näillä tasoilla. Genotyypin LLoQ-arvoksi katsottiin jälleen matalin taso 95 %:n positiivisten tulosten tunnistuksella ja lasketun TAE:n ollessa $\leq 1,0$. Nämä tulokset vahvistavat, että NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksellä on erinomainen ja vastaava havaitsemiskyky kaikissa kuudessa genotyypissä alueella 4,5–7,5 IU/ml, mukaan lukien WHO:n 5. kansainvälisen standardin mukaan saadut tulokset (genotyyppi 1). NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen yleinen LoD eri genotyypeissä määritettiin arvoon 7,5 IU/ml (0,88 \log_{10} IU/ml) ja LLoQ:n määritettiin olevan korkein arvo, joka on 7,7 IU/ml (0,9 \log_{10} IU/ml), kuten WHO:n 5. kansainvälisen standardin mukaan raportoitii (genotyyppi 1 edellä). *Taulukossa 6* on esitetty eri HCV-genotyypin LoD- ja LLoQ-tulokset testattuna plasmasta.

Taulukko 6. Plasmalla testatut HCV-genotyypit käytettäessä 550 µl:n näytemäärän työnkulku

GENOTYYPPI	LoD [IU/ml]	LLoQ [IU/ml]
1	7,5	7,7
2	4,5	5,2
3	7,5	7,5
4	6,0	6,0
5	4,8	5,5
6	4,5	6,7

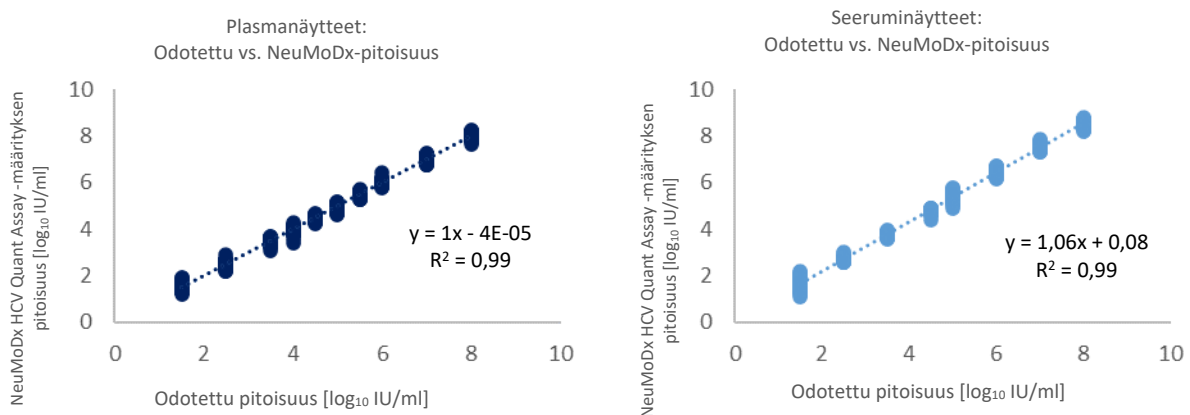
Edellä mainittujen tutkimusten tulosten perusteella NeuMoDx väittää NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittelyn **LoD:n olevan 8,0 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml)** ja **LLOQ:n olevan 8,4 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml) plasmasta ja seerumista** käytettäessä **550 µl:n näytemäärän** työnkulkua.

Kummankin näytetyypin (plasma ja seerumi) väitetty Lod ja LLoQ NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittelykselle 200 µl:n näytemäärän työnkulussa on 30,0 IU/ml (1,5 log₁₀ IU/ml).

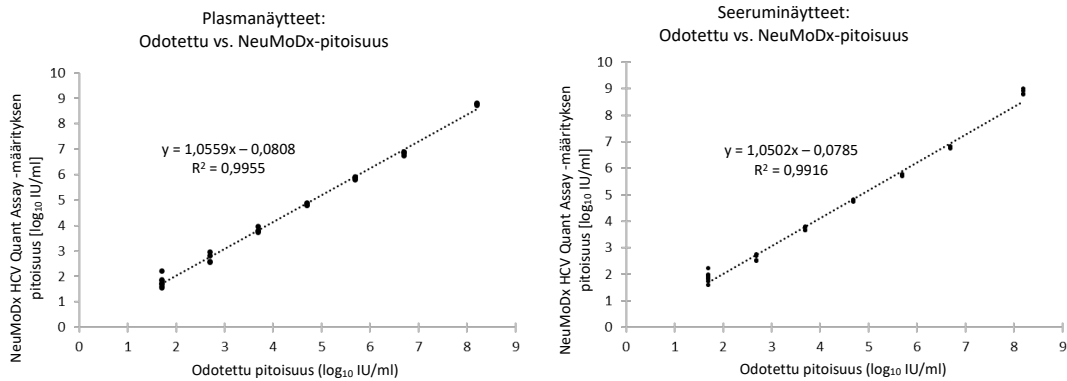
Analyttinen herkkyys- kvantifiointin ylärajan (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) lineaarisuus ja määrittely

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittelyn lineaarisuus ja kvantifiointin yläraja (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) määritettiin plasman osalta valmistelemalla laimennussarja HCV Armored RNA[®] (Asuragen Inc., Austin, TX)- ja AcroMetrix™ High Control HCV (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) -liuoksista, jotka olivat jäljitettävissä Maailman terveysjärjestön 5. kansainväliseen standardiin. 11-osainen paneeli valmisteltiin yhdistetystä HCV-negatiivisesta plasmasta paneeliksi, joka kattoi pitoisuusalueen 8,2–1,5 log₁₀ IU/ml. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittelyn osalta osoitettiin sen kyky kvantifioida HCV:tä 8 log₁₀ -lineaarialueella tarkkuudella ± 0,3 log₁₀ IU/ml standardivirheen perusteella laskettuna 95 %:n luottamusväillä. Merkittävää etua ei saavutettu käyttämällä 2. ja 3. suuruusluokan regressiosovituksia. Plasman ULoQ oli 8,2 log₁₀ IU/ml. Matriisin ekvivalenssin osoittamiseksi tehtiin uusi tutkimus, ja analyysissa verrattiin NeuMoDx HCV:n kvantitatiivisia tuloksia plasma- ja seeruminäytteisiin käyttämällä kahta eri regressiosovitusmallia, MS Excelin regressiotyökalua ja Passing-Bablok -menetelmää. Tulokset osoittivat voimakkaan korrelaation, kun kulmakertoimen ja leikkauspiste-erot olivat hyvin lähellä 1,00:ä ja 0,00:a ja R²-arvo oli 0,99 (MS Excelin regressiotyökalu) tai p-arvo 0,600 (Passing-Bablok). NeuMoDx System -järjestelmän ilmoittamat HCV-määrittelyn pitoisuudet verrattuna odotettuihin arvoihin on esitetty kuvassa 4.

Lineaarisuus ja ULoQ arvioitiin sitten 200 µl:n näytemäärän työnkululla. NeuMoDx-ohjelmiston 200 µl:n ja 550 µl:n näytemäärille raportoimille pitoisuuksille tehtiin ekvivalenssivertailu. Demingin ja Passing-Bablokin regressioanalyysit osoittivat erinomaisen korrelaation ja kulmakertoimen lähellä 1:tä sekä vähäisen leikkauksen (vinouma) sekä plasma- että seeruminäytteistä raportoiduille pitoisuuksille koko lineaarisella alueella. Bland-Altman-vertailu 200 µl:n näytemäärän työnkulun raportoidun pitoisuuden ja sekä 200 µl:n että 550 µl:n näytemäärän työnkulkujen raportoidun keskipitoisuuden välillä osoitti vähäistä vinoumaa, jota pidettiin 200 µl:n työnkulun tulosten generointiin käytetyn algoritmin aiheuttamana. Lisäksi yksinkertainen lineaarinen regressio, jossa verrattiin odotettua pitoisuutta 200 µl:n työnkulun raportoitua pitoisuuteen, antoi tulokseksi kulmakertoimen lähellä 1:tä ja osoitti näin erinomaisen korrelaation (Kuva 5). Yhdessä nämä vertailut todistavat tarkan HCV:n kvantifiointin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittelyn lineaarisella alueella 200 µl:n näytemäärän työnkulussa.



Kuva 4: NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittelyn lineaarinen alue plasman (vasen) ja seerumin (oikea) osalta – 550 µl:n työnkulku



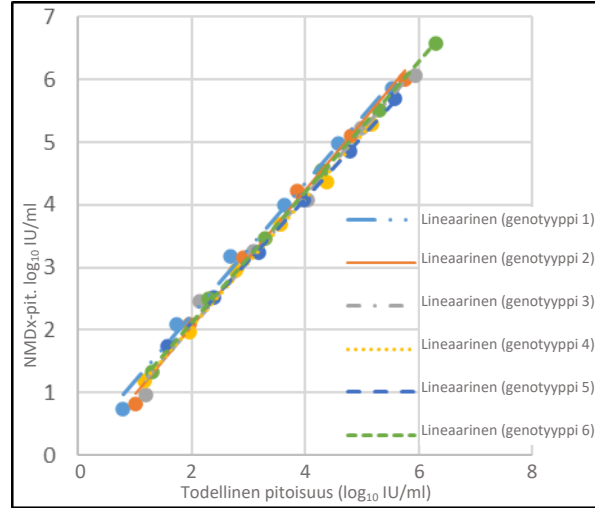
Kuva 5: NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen lineaarinen alue plasman (vasen) ja seerumin (oikea) osalta – 200 µl:n työnkulku

Analyttinen herkkyys – genotyyppien lineaarisuus

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen lineaarisuutta kuuden HCV-genotyypin osalta plasmanäytteissä tutkittiin testaamalla ainakin neljä (4) erilaista pitoisuutta kutakin HCV-genotyyppiä, jotka oli valmistettu yhdistetystä HCV-negatiivisesta plasmasta. Tässä tutkimuksessa testatut HCV-tavoitetasot olivat riippuvaisia lähdenäytteen pitoisuudesta ja sen vuoksi ne olivat erilaisia eri genotyyppien osalta. Kukin genotyyppi testattiin kuudella (6) replikaatilla per taso. Kuuden HCV-genotyypin lineaarisuus on esitetty in *taulukossa 7* ja *kuvassa 6*.

Taulukko 7. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen lineaarisuus eri genotyypeissä

Genotyyppi	Lineaarisuusyhtälö $y = \text{NeuMoDx HCV Assay -määrityksen kvantifiointi}$ $x = \text{odotettu kvantifiointi}$	R ²
1	$y = 1,054x + 0,1325$	0,979
2	$y = 1,0792x - 0,0748$	0,985
3	$y = 1,0423x - 0,0439$	0,981
4	$y = 1,0158x + 0,0292$	0,973
5	$y = 0,9873x + 0,1524$	0,994
6	$y = 1,0393x + 0,0396$	0,997



Kuva 6: NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen lineaarisuus eri genotyypeissä

Analyttinen spesifisyys – ristireaktiivisuus

Analyttinen spesifisyys määritettiin seulomalla ristireaktiiviteettiä 33 organismilta, joita löytyy yleisesti veri-/plasmanäytteistä sekä lajeista, jotka ovat fylogeneettisesti HCV:n kaltaisia. Organismit valmisteltiin 4–6 organismin ryhmissä ja testattiin suurella pitoisuudella. Testatut organismit esitetään taulukossa 8. Ristireaktiiviteettia ei havaittu testattujen organismien osalta, mikä vahvisti NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen 100 prosentin analyttisen spesifisyyden.

Taulukko 8. Analyttisen spesifisyyden osoittamiseen käytetyt patogeenit

Ei-kohdeorganismit						
Adenovirus 2	Dengue V1	Hepatiitti A	Ihmisen immuunikatovirus-2	Ihmisen T-lymfotrooppinen virus 1	Propionibacterium acnes	Länsi-Niilin virus
Adenovirus 5	Dengue V2	Hepatiitti B	Ihmisen papilloomavirus 16	Ihmisen T-lymfotrooppinen virus 2	Rubella	Keltakuume
Candida albicans	Dengue V3	Herpes simplex -virus (HSV) 1	Ihmisen papilloomavirus 18	Influenssa A	St. Louisin enkefaliitti	Zikavirus
Chlamydia trachomatis	Dengue V4	Herpes simplex -virus (HSV) 2	Ihmisen herpesvirus 6b	Neisseria gonorrhoeae	Staphylococcus aureus	
Sytomegalovirus	Epstein-Barr-virus	Ihmisen immuunikatovirus-1	Ihmisen herpesvirus 8	Parvovirus B19	Staphylococcus epidermidis	

Analyttinen spesifisyys – häiritsevät aineet, kommensaaliset organismit

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksestä arvioitiin interferenssi ei-kohde-organismien esiintyessä näytteessä. Arvioinnissa käytettiin samoja organismiryhmiä kuin ristireaktiiviteetin testauksessa (katso edellä oleva taulukko 8. Negatiiviseen HCV-plasmaan lisättiin organismit, jotka oli yhdistetty ryhmiin 4–6, sekä HCV-positiivista kontrollia, jonka pitoisuus oli 1,4 log₁₀ IU/ml. Merkittäviä häiriöitä ei havaittu näiden kommensaalisten organismien läsnä ollessa, minkä osoitti minimaalinen kvantifiointipointikeama kontrollinäytteistä, joissa häiritseviä aineita ei ollut.

Analyttinen spesifisyys – häiritsevät aineet, endogeeniset ja eksogeeniset aineet

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen suorituskyky arvioitiin sellaisten eksogeenisten ja endogeenisten häiritsevien aineiden läsnäollessa, joita tyypillisesti löytyy kliinisistä HCV-plasmanäytteistä. Näitä olivat esimerkiksi epänormaalin suuret pitoisuudet veren komponentteja sekä yleiset antiviruseräkkeet, jotka on luokiteltu taulukossa 9. Kutakin ainetta lisättiin seulottuun HCV-negatiiviseen ihmisen plasmaan, johon oli lisätty 1,7 log₁₀ IU/ml HCV:tä, ja näytteiden interferenssi analysoitiin. Lisäksi hepatiitti C -infektioon liittyvät yleiset sairaustilat testattiin plasmasta mahdollisten häiriöiden varalta. Kaikkien testattujen aineiden keskimääräinen pitoisuus ja vinouma on esitetty taulukossa 10. Mikään eksogeeninen tai endogeeninen aine ei vaikuttanut NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen spesifisyyteen.

Taulukko 9. Häiriöiden testaus – eksogeeniset aineet (lääkeluokitukset)

	Tuote	Luokitus		Tuote	Luokitus
Ryhmä 1	Sofosbuviri	Suoravaikutteinen HCV-viruslääke	Ryhmä 2	Paritapreviiri	HCV NS3/4A -proteasainestäjä
	Ledipasviiri	HCV-inhibiittori		Ombitasviiri	HCV-antiviruslääke
	Velpatasviiri	HCV NS5A -estäjä		Ritonaviiri	HIV-proteasainestäjä
	Klaritromysiini	Antibiootti		Abakaviirisulfaatti	Käänteistranskriptaasin estäjä
	Interferoni alfa-2a	Immuunimodulaattori		Ribaviriini	Immuunimodulaattori
Ryhmä 3	Gratsopreviiri	HCV NS3/4A -proteasainestäjä	Ryhmä 4	Efavirentsi	Käänteistranskriptaasin estäjä
	Elbasviiri	HCV NS5A -estäjä		Lopinaviiri	Proteasain estäjä
	Tenofoviiridisoproksiili	HBV-/HIV-antiviruslääke		Atsitromysiini	Antibiootti
	Lamivudiini	HBV-/HIV-antiviruslääke		Dolutegraviiri	HIV-antiviruslääke
	Valgansikloviiri	CMV-antiviruslääke		Simepreviiri	HCV NS3/4A -proteasainestäjä
Ryhmä 5	Emtrisitabiini	HIV-antiviruslääke			
	Raltegraviiri	HIV-antiviruslääke			
	Amoksisilliini	Antibiootti			
	Rilpiviiriini	HIV-antiviruslääke			
	Dasabuviri	Suoravaikutteinen HCV-antiviruslääke			
	Glekapreviiri	HCV NS3/4A -proteasainestäjä			

Taulukko 10. Häiritsevien aineiden testaus – eksogeeniset ja endogeeniset aineet

Endogeeninen	Keskimääräinen pit. log ₁₀ IU/ml	Vinouma log ₁₀ IU/ml
Hemoglobiini	1,61	0,28
Triglyseridit	1,31	-0,02
Bilirubiini	1,47	0,14
Albumiini	1,47	0,14
Eksogeeniset (lääkkeet)	Keskimääräinen pit. log ₁₀ IU/ml	Vinouma log ₁₀ IU/ml
Ryhmä 1: Tsidovudiini (ZDV), sakinaviiri, ritonaviiri, klaritromysiini, interferoni alfa-2a, interferoni alfa-2b	1,48	0,15
Ryhmä 2: Abakaviirisulfaatti, amprenaviiri, ribaviriini, entekaviiri, fluoksetiini, valasykloviirihydrokloridi	1,40	0,07
Ryhmä 3: Tenofoviiridisoproksiili, lamivudiini, gansikloviiri, valgansikloviiri, nevirapiini	1,40	0,07
Ryhmä 4: Efavirentsi, lopinaviiri, enfuvirtidi, siprofloksasiini, paroksetiini,	1,51	0,18
Ryhmä 5: Adefoviiri (dipivoksiili), atsitromysiini, indinaviirisulfaatti, sertraliini	1,40	0,07
Sairaustila	Keskimääräinen pit. log ₁₀ IU/ml	Vinouma log ₁₀ IU/ml
Tumavasta-aine (Antinuclear Antibody, ANA)	1,53	0,18
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)	1,29	-0,06
Nivelreuma	1,39	0,04
HBV-vasta-aineet	1,45	0,10
Alkoholikirroosi	1,43	0,08
Reumatekijä	1,43	0,08
Ei-alkoholiperäinen steatohepatiitti (NASH)	1,32	-0,03

Laboratorion tarkkuus

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tarkkuus määritettiin testaamalla 7-osainen paneeli HCV-näytteitä, jotka sisälsivät sekä HCV Armored RNA- että AcroMetrix HCV Control -kontrollia ja valmisteltiin kolmessa NeuMoDx System -järjestelmässä 12 päivänä. Ajon, päivän ja järjestelmän sisäiset tarkkuudet luokiteltiin, ja keskihajonta yhteensä oli $\leq 0,26 \log_{10}$ IU/ml. Merkittävää eroa ei havaittu järjestelmien, päivien ja ajojen välisessä suorituskyvyssä, kuten on kuvattu *taulukossa 11*. Käyttäjien välistä tarkkuutta ei luokiteltu, koska käyttäjällä ei ole merkittävää roolia näytteiden käsittelemisessä NeuMoDx System -järjestelmällä.

Taulukko 11. Tarkkuus laboratorion sisällä – NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys NeuMoDx System -järjestelmillä

	Tavoitepit. [log ₁₀ IU/ml]	Keskimääräinen pit. [log ₁₀ IU/ml]	SD järjestelmän sisällä	SD päivän sisällä	SD ajon sisällä	SD laboratorion sisällä (yhteensä)
ARMORED	6	5,95	0,17	0,13	0,10	0,17
	5	4,87	0,20	0,14	0,12	0,20
	3	2,89	0,19	0,17	0,17	0,19
ACROMETRIX	4,4	4,45	0,12	0,10	0,08	0,13
	3,4	3,45	0,12	0,12	0,11	0,13
	2,4	2,41	0,17	0,15	0,15	0,17
	1,4	1,40	0,26	0,25	0,25	0,24

Erienvälinen uusittavuus

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen erienvälinen uusittavuus määritettiin käyttämällä kolmea eri avainreagenssierää – NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuri, NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyjä ja NeuMoDx HCV Quant Test Strip -testiliuskoja. Suorituskyky arvioitiin 7-osaisella HCV-paneelilla (joka sisälsi sekä HCV Armored RNA:ta että AcroMetrix HCV Control -kontrollia). Testaus tehtiin käyttämällä kolmea reagenssierää kolmessa järjestelmässä kuutena (6) päivänä. Variaatio erien sisällä ja välillä analysoidiin ja tulokset on esitetty *taulukossa 12*. Enimmäisvinouma oli yhteensä $0,24 \log_{10}$ IU/ml ja enimmäiskeskihajonta yhteensä $0,33 \log_{10}$ IU/ml. Merkittävää eroa ei havaittu suorituskyvyssä erien välillä, sillä kaikkien paneelin osien kvantifiointi oli toleranssimääritysten sisällä.

Taulukko 12. Erien välinen toistettavuus – NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys

	Tavoitepit. [log ₁₀ IU/ml]	Keskim. pit. YHTEENSÄ [log ₁₀ IU/ml]	n (hyväksyttävää tuloksia per erä)	ABS:N VINOUMA	SD erien välillä	SD erän sisällä	SD yhteensä
ARMORED	6	5,76	36	0,24	0,35	0,13	0,37
	5	4,84	36	0,16	0,16	0,22	0,27
	3	2,81	36	0,19	0,31	0,16	0,35
ACROMETRIX	4,4	4,35	36	0,05	0,21	0,11	0,24
	3,4	3,31	36	0,09	0,17	0,11	0,20
	2,4	2,33	36	0,07	0,24	0,13	0,27
	1,4	1,38	36	0,02	0,23	0,13	0,33

Kontrollin teho

SPC2 on sisällytetty NeuMoDx HCV Quant Assay -määritykseen, jotta voidaan ilmoittaa määrityksen suorituskykyyn vaikuttavista prosessivaiheen virheistä tai estymisestä. Tehokkuutta testattiin olosuhteissa, jotka vastasivat prosessin kriittisten vaiheiden epäonnistumisia, joita voi tapahtua näytteenkäsittelyn aikana ja joita NeuMoDx System -järjestelmän toimintaa valvovat anturit *eivät välttämättä havaitse*. Positiiviset (pitoisuus $3 \log_{10}$ IU/ml) ja negatiiviset näytteet testattiin kontrollin läsnäollessa seuraavissa olosuhteissa: estäjän läsnäolo, ei puresagenssin käyttöä eikä pesun tyhjennystä. Prosessin epätehoja, joilla oli haitallinen vaikutus HCV:n havaitsemiseen/kvantifiointiin, heijasti SPC2-kohteen suorituskyky, kuten *taulukossa 13* on esitetty. Kaikissa testatuissa tapauksissa osoitettiin, että joko näytteen prosessikontrolli tarkkaili prosessin epätehoja ja inhibiittorien läsnäoloa riittävästi tai odotetulla prosessin epätehoilla ei ole merkittävää haittavaikutusta SPC2:n havaitsemiseen eikä HCV:n havaitsemiseen ja kvantifiointiin. Siksi SPC2 osoittautui onnistuneesti seuraavan määrityksen toimintaa NeuMoDx System -järjestelmässä.

Taulukko 13. Näytteen prosessikontrollin tehokkuus

Prosessin vaiheen testattu virhe	Näytteen prosessikontrollin monistustila	HCV-kohteen monistuksen tila	Määrittystulos
Presence of Inhibitor (Estäjän läsnäolo)	Not Amplified (Ei monistettu)	Not Amplified (Ei monistettu)	Unresolved (Ratkaisematon)
No Wash Delivered (Pesua ei tehty)	Not Amplified (Ei monistettu)	Not Amplified (Ei monistettu)	Unresolved (Ratkaisematon)
No Wash Blowout (Ei pesun tyhjennystä)	Amplified (Monistettu)	Amplified (Monistettu)	Positive with Quantitation within 0.2 Log ₁₀ IU/mL of Control (Positiivinen ja kontrollin kvantifiointi arvon 0,3 log ₁₀ IU/ml sisällä)

Hyväksyttävien tulosten aste

Retrospektiivinen analyysi tiedoista, jotka saatiin arvioitaessa NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen suorituskykyä NeuMoDx System -järjestelmissä, oli perusta hyväksyttävien tulosten prosenttiosuudelle. Hyväksyttäviä testituloksia kutsutaan nimillä Positive (Positiivinen) tai Negative (Negatiivinen). Virheelliset testitulokset voivat olla joko Indeterminate (IND, Epäselvä) tai Unresolved (UNR, Ratkaisematon) kohteen monistustilan ja näytteen prosessin hallinnan perusteella. IND-päätöksen aiheuttaa yleensä laitteen virhe, joka aiheuttaa virheen monistuksen kohteessa ja/tai sisäisessä prosessikontrollissa. UNR-päätös määräytyy näytteille, kun sekä kohde että sisäinen prosessikontrolli eivät pysty monistumaan havaitun laitevirheen puuttuessa. Yksittäisiä NeuMoDx HCV Quant Assay -määrittystuloksia oli 1962, jotka sisällytettiin retrospektiiviseen analyysiin. Analyysiin otettiin tiedot sekä seerumi- ja plasmanäytteistä sekä NeuMoDx 288- että NeuMoDx 96 System -järjestelmillä. UNR-asteeksi määritettiin 0,61 % (12/1962) ja IND-asteeksi 0,41 % (8/1962), mikä täytti analyysin hyväksyntäkriteerit. Siksi NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen validi tulosaste eri kliinisissä matriiseissa ja NeuMoDx System -järjestelmissä oli 99,0 % 95 %-n CI:llä (98,4–99,3).

Ristikontaminaatio

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen ristikontaminaatioaste määritettiin testaamalla kolme HCV-näyteryhmää, jotka sisälsivät vaihtelevasti erittäin positiivisia ja negatiivisia näytteitä. Tämä sisälsi yhteensä 144 HCV-negatiivisen ihmisen näytteen replikaattia ja 144 korkean titterin HCV-näytereplikaattia, joiden konsentraatio oli 8,2 log₁₀ IU/ml. Negatiivisen näytteen kaikki 144 replikaattia raportoitettiin negatiivisiksi, mikä osoittaa, että ristikontaminaatiota ei tapahtunut NeuMoDx System -järjestelmässä näytteenkäsittelyn aikana.

Näytematriisin ekvivalenssi

Testauksella pyrittiin osoittamaan näytematriisin ekvivalenssi etyleenediamiinitetraetikkahappoputkiin (Ethylenediamiinetetraacetic Acid, EDTA) ja happositraattidekstroosiputkiin (Acid Citrate Dextrose, ACD) otetun kokoverinäytteen välillä plasman valmistelussa. Lisätestauksella määritettiin tuoreiden ja pakastettujen plasmanäytteiden (otettu kahteen putkityyppiin) sekä tuoreiden ja pakastettujen seeruminäytteiden välinen ekvivalenssi. Tuoreita näytteitä säilytettiin 4 °C:ssa, kunnes niihin lisättiin neljä HCV-tasoa, ja niiden ekvivalenssi testattiin. Seuraavaksi näytteet pakastettiin vähintään 24 tunniksi –20 °C:ssa. Tämän pakastevarastointijakson jälkeen näytteet sulatettiin ja testattiin uudelleen. Tuoreiden ja pakastettujen seerumi- ja plasmanäytteiden sekä EDTA- ja ACD-plasmanäytteiden tulosten vastaavuutta verrattiin regressioanalyysillä. Tiedot osoittivat erinomaista ekvivalenssia EDTA- ja ACD-plasmanäytteiden, tuoreiden ja pakastettujen plasmanäytteiden sekä tuoreiden ja pakastettujen seeruminäytteiden välillä.

Lisätestauksella määritettiin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen suorituskyvyn ekvivalenssi ensisijaisten ja toissijaisten näytteiden välillä. Ensisijaisissa näyteputkissa testattiin ensin testipaneelit, joihin kuului HCV-negatiivisia luovutettuja näytteitä, joihin lisättiin HCV-kohdetta (rekombinantti AccuPlex™ Recombinant HCV Control -kontrolli) ja luovutettuja HCV-positiivisia näytteitä. Ensisijaisten putkien käsittelyn jälkeen kustakin näytteestä jäljelle jääneestä plasmasta tai seerumista tehtiin alikvootit toissijaisiin näyteputkiin, ja nämä alikvootit testattiin. Ensisijaisissa ja toissijaisissa näyteputkissa testattujen näytteiden tuloksissa ei havaittu merkitsevää eroa.

Kliinisen menetelmän vertailu

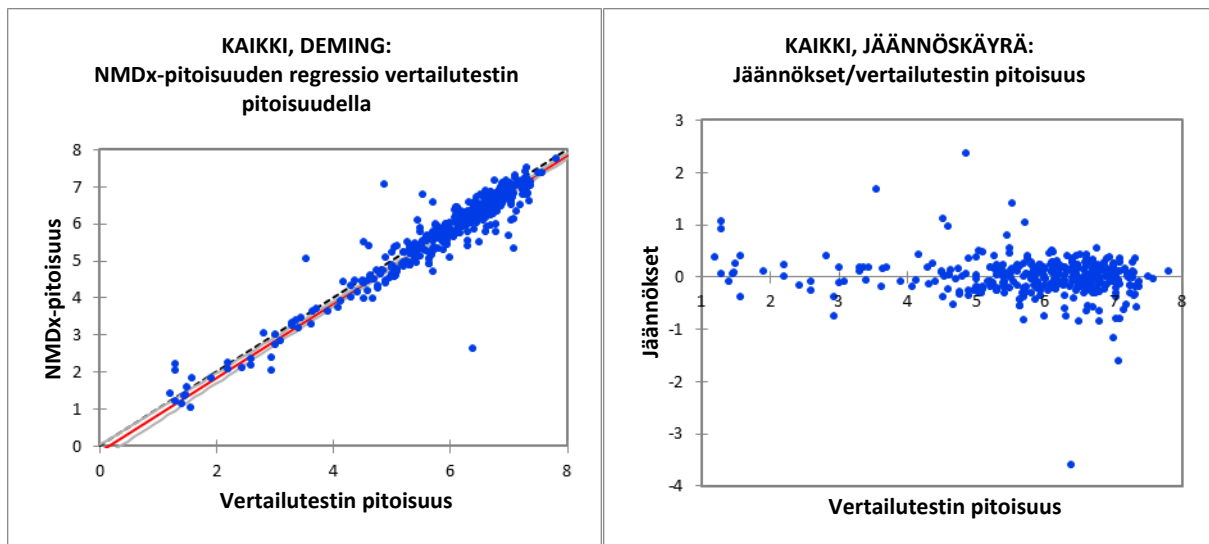
NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen suorituskyky arvioitiin vertaamalla sitä FDA:n hyväksymään / CE-hyväksytyyn vertailumääritykseen testaamalla laimentamattomia kliinisiä näytteitä HCV-infektioituneilta potilailta. Testaus tehtiin sisäisesti NeuMoDx-yhtiön tiloissa yksöissokkotutkimuksella, jossa käytettiin kuudesta (6) erillisestä vertailulaboratoriosta saatua nimettömiksi tehtyjä kliinisiä jäännösnäytteitä. Yhteensä 323 plasmanäytettä ja 336 seeruminäytettä käsiteltiin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksellä (yksöis-) sokkoutetusti useilla NeuMoDx Molecular System -järjestelmillä. Näistä näytteistä 35 plasmanäytettä ja 13 seeruminäytettä käsiteltiin MOLEMMILLA, NeuMoDx 288- ja 96 Molecular System -järjestelmällä. Joitakin näytteistä, joista saatiin INVALID (EPÄKELVOLLINEN) -tulos, ei voitu käsitellä uudelleen riittävän näytemäärän puuttumisen vuoksi.

NeuMoDx Molecular System -järjestelmillä saadut käsittely- ja järjestelmävirheet olivat minimaalisia ja täyttivät kriteerit. Yhteensä neljä Indeterminate (IND, Epäselvä) -tulosta saatiin aluksi plasmanäytteistä ja neljä IND-tulosta seeruminäytteistä, mikä tuotti alussa IND-asteeksi yhteensä 1 % (95 %-n CI 0,5–3 %) plasman osalta ja 1 % (95 %-n CI 0,4–3 %) seerumin osalta. Yhteensä kolme UNRESOLVED (UNR, Ratkaisematon) -tulosta saatiin aluksi plasmanäytteistä ja viisi UNR-tulosta seeruminäytteistä, mikä tuotti UNR-asteeksi yhteensä 1 % (95 %-n CI 0,2–3 %) plasmalle ja 1 % (95 %-n CI 0,6–4 %) seerumille.

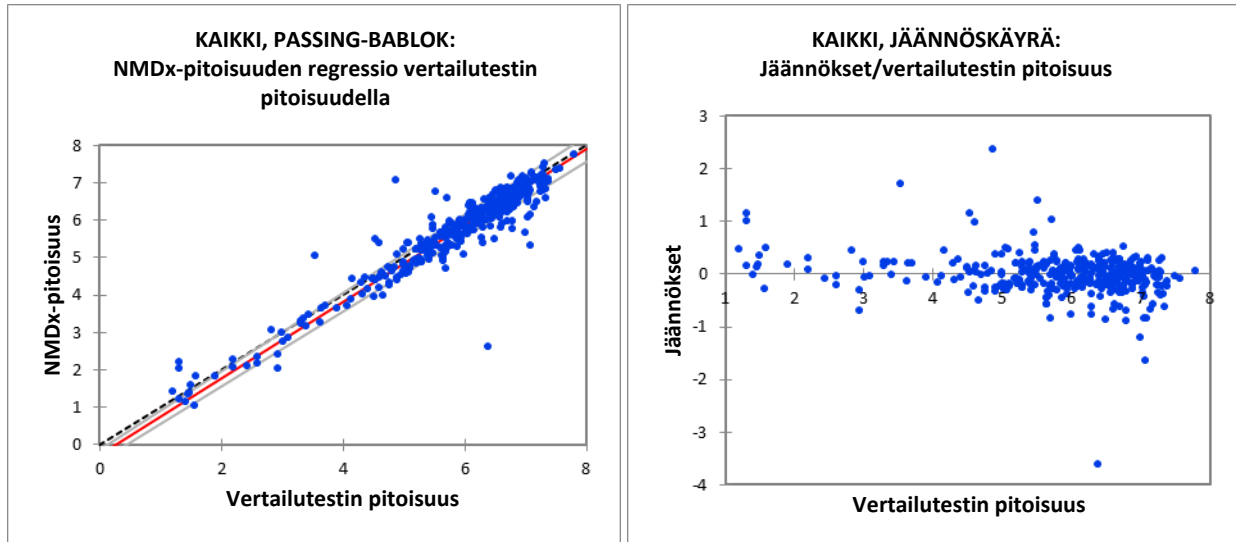
Epäkelvollisia tuloksia (IND/UNR) tai Quantitation Error (Kvantifiointivirhe) -tuloksen tuottaneet näytteet testattiin uudelleen, kun riittävä määrä näytettä oli jäljellä; joillekin näytteille tehtiin laimennus, jotta voitiin saada hyväksyttäviä tuloksia. Niistä 13 näytteestä, joita oli riittävä määrä toistuvaan testaukseen (laimennettuna tai laimentamattomana), saatiin hyväksyttävä tulos.

321 hyväksyttävästä plasmanäytetuloksesta ja 334 hyväksyttävästä seeruminäytetuloksesta NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys tulkitsti positiivisiksi (POSITIVE [Positiivinen]) 206 plasmanäytettä ja 154 seeruminäytettä, joiden pitoisuusarvo määritettiin vertailutesteillä. Deming Regression- ja Passing-Bablok Regression -analyysillä korreloitiin NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen pitoisuusarvot ja vertailutestien ilmoittamat arvot sekä plasma- että seeruminäytteiden osalta.

Generoiduilla ekvivalenssikäyrillä esitettiin korrelaatio NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen pitoisuuksien ja vertailutestien pitoisuusarvojen välillä kaikkien testattujen näytteiden osalta käyttämällä Deming-regressiosovitusta ja Passing-Bablok-sovitusta. Ne on esitetty *kuvassa 7 ja 8*. Deming-regressiosovituksen laatu on esitetty kulmakertoimella 1,00 ja 95 %:n CI:llä (0,97; 1,03) ja poikkileikkauksella (vinoumalla) -0,16 95 %:n CI:llä (-0,37; 0,06), mikä osoittaa, että NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksellä ja vertailutesteillä saadut pitoisuustulokset ovat erittäin korreloivia ja hyväksyttävän vinouman sisällä. Passing-Bablok -linearisovituksen laatu on esitetty kulmakertoimella 1,02 ja 95 %:n CI:llä (0,99; 1,05) ja poikkileikkauksella (vinoumalla) -0,28 95 %:n CI:llä (-0,43; -0,14), mikä osoittaa, että NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksellä ja vertailutesteillä saadut pitoisuustulokset ovat erittäin korreloivia ja hyväksyttävän vinouman sisällä, kuten *taulukossa 14* on esitetty.



Kuva 7: Ekvivalenssikaavio (vasen) ja jäännöskäavio (oikea) – kumulatiivinen analyysi NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tuloksista (molemmilla NeuMoDx System -järjestelmillä) verrattuna vertailutestin tuloksiin KAIKISTA näytteistä Deming-regressioanalyysin perusteella.



Kuva 8: Ekvivalenssikaavio (vasen) ja jäännöskäyriä (oikea) – kumulatiivinen analyysi NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen tuloksista (molemmilla NeuMoDx System -järjestelmillä) verrattuna vertailutestin tuloksiin KAIKISTA näytteistä Passing-Bablokin regressioanalyysin perusteella.

Taulukko 14. Demingin ja Passing-Bablokin lineaarisen regressioanalyysin yhteenveto

	Deming-analyysi		Passing-Bablok-analyysi	
	Leikkaus	Kulmakerroin	Leikkaus	Kulmakerroin
KUMULATIIVINEN (Kaikki plasma + seerumi)	-0,16 95 %:n CI (-0,37;0,06)	1,00 95 %:n CI (0,97;1,03)	-0,28 95 %:n CI (-0,43;-0,14)	1,02 95 %:n CI (0,99;1,05)

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen mukaan 655 validista plasma- ja seeruminäytteestä 361 oli positiivista HCV-vertailutestin mukaan ja 294 oli negatiivista. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen herkkyys ja spesifisyys laskettiin käyttämällä tietoja kaikista valideista kliinisistä näytteistä verrattuna vertailutestiin. Tiedot on koottu *taulukkoon 15*. NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksessä todettiin 361 testatusta positiivisesta näytteestä positiivisiksi 360, jolloin herkkyudeksi saatiin 99,7 % (95 %:n CI 98,2–100 %). 294 testatusta negatiivisesta näytteestä myös NeuMoDx HCV Quant Assay ilmoitti 271 näytettä negatiivisiksi, mikä tuotti 92,2 %:n spesifisyyden 95 %:n CI:llä (88,3–94,9 %).

NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen ekvivalenssi osoitettiin erittäin korreloivilla määrityksen tuloksilla NeuMoDx 288 Molecular System-, NeuMoDx 96 Molecular System- ja vertailutestin välillä sekä plasma- että seeruminäytteiden osalta.

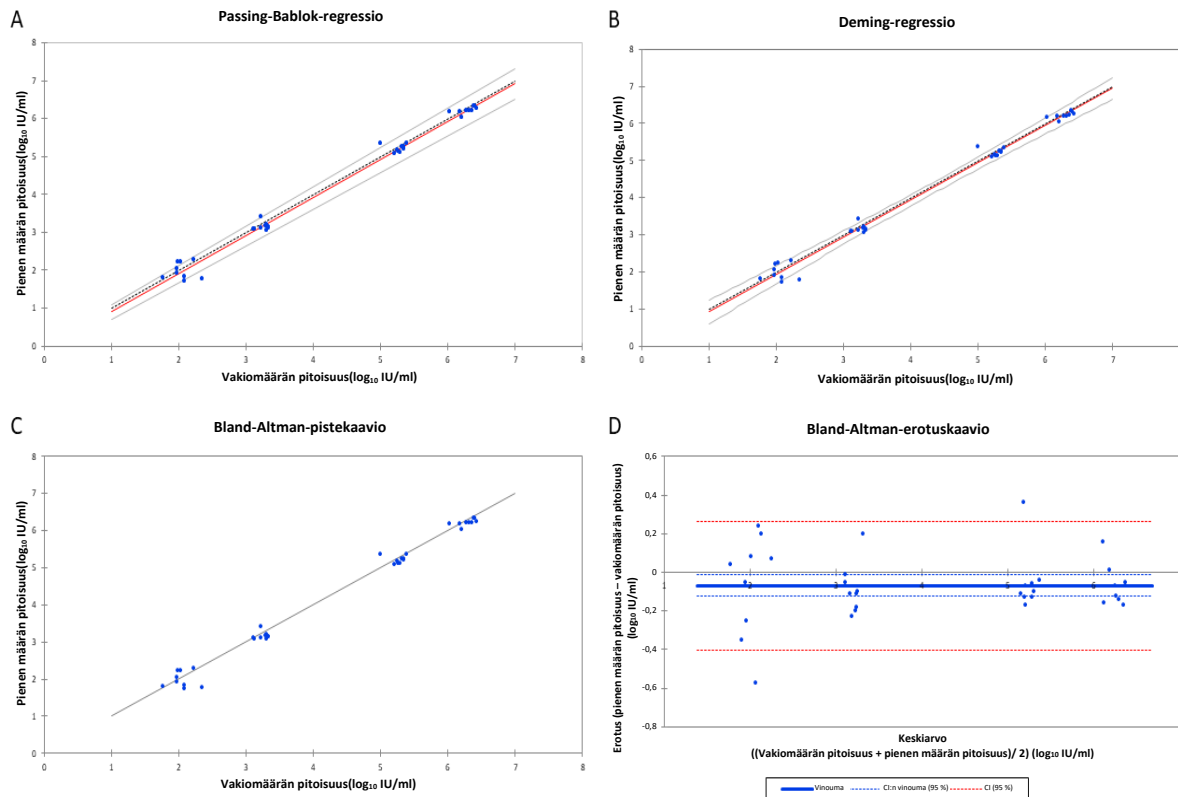
Taulukko 15. Kvalitatiiviset menetelmänvertailutulokset NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksestä verrattuna vertailutesteihin – plasma ja seerumi

	Vertailumääritys (POS)	Vertailumääritys (NEG)	YHTEENSÄ
NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys (POS)	360	23	383
NeuMoDx HCV Quant Assay -määritys (NEG)	1	271	272
YHTEENSÄ	361	294	655
HERKKEYS = 99,7 % 95 %:n CI (98,2–100 %)			
* SPESIFISYYS = 92,2 % 95 %:n CI (88,3–94,9 %)			

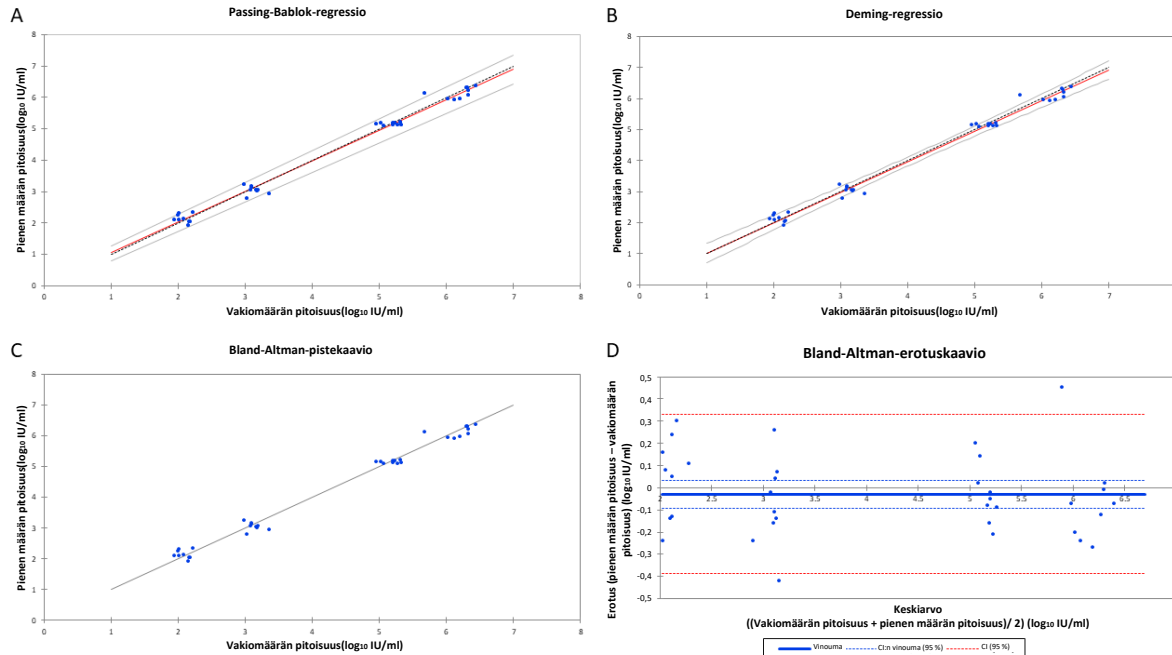
***HUOMAUTUS:** NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen LLoQ on 0,9 Log₁₀ IU/ml, mikä on matalampi kuin vertailutestinä käytetyssä vertailumäärityksessä. Myöhemmissä analyysissä jätettiin pois 9 näytettä, joissa NeuMoDx havaitsi HCV:tä, mutta jotka vertailumääritys raportoi negatiivisiksi. Kun nämä 9 näytettä jätettiin pois, NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen spesifisyys laskettiin uudelleen olevan 95,1 % 95 %:n CI:llä (91,7–97,2).

Keinotekoisien näytteiden testaus – 200 µl:n näytemäärän työnkulku

Kvantitatiivinen korrelaatio 200 µl:n ja 550 µl:n näytemäärien työnkulkujen välillä vahvistettiin käyttämällä paneelia, johon sisältyi yksittäisiä HCV-negatiivisia plasma- ja seeruminäytteitä, joihin lisättiin neljällä tunnetulla tasolla Accuplex HCV -kontrollimateriaalia (jäljitettävissä WHO:n HCV RNA -nukleiinihappotestauksesta annetun 5. kansainvälisen standardin mukaisesti). Nämä yksittäiset plasma- ja seeruminäytteet käsiteltiin 550 µl:n ja 200 µl:n näytemäärien työnkulussa, yhteensä 324 testiä tehtiin. NeuMoDx -ohjelmiston raportoima pitoisuuksien vastaavuusvertailu 200 µl:n ja 550 µl:n näytemäärien työnkuluille tehtiin tälle keinotekoiselle paneelille yksittäisiin näytteisiin perustuen. Demingin ja Passing-Bablokin regressioanalyysien kulmakertoimet olivat 1,003 ja 1,000 poikkileikkauksilla $-0,082$ ja $-0,085$ plasmanäytteille ja vastaavasti $0,974$ ja $0,984$ poikkileikkauksilla $0,086$ ja $0,037$ seeruminäytteille. Nämä tulokset osoittavat käsiteltävien näytemäärien työnkulkujen HCV-quantifioinnin erinomaisen yhtäpitävyyden. Bland-Altman -vertailu paljasti työnkulkujen välillä olevan erittäin pienen vinouman. Lisäksi yksinkertaisissa lineaarisissa regressioanalyysissä 200 µl:n työnkulun kulmakertoimen oli $1,0432$ ja korrelaatiokerroin $0,994$ plasmalle. Vastaavat arvot seerumille olivat $1,0007$ ja $0,993$. Nämä tulokset tukevat entisestään havaintoa NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksen erinomaisesta suorituskyvystä 200 µl:n näytemäärän työnkululle. Näiden tutkimusten tulokset on koottu yhteen alla (kuva 9 ja kuva 10).



Kuva 9: 200 µl:n näytemäärän työnkulun raportoitujen pitoisuuksien ja 550 µl:n näytemäärän työnkulun raportoitujen pitoisuuksien ekvivalenssikaavioiden vertailu. A) Passing-Bablok-regressio. B) Deming-regressio C) Bland-Altman-pistekaavio D) Bland-Altman-erotuskaavio – plasmanäytteet



Kuva 10: 200 µl:n näytemäärän työnkulun raportoitujen pitoisuuksien ja 550 µl:n näytemäärän työnkulun raportoitujen pitoisuuksien ekvivalenssikaavioiden vertailu. A) Passing-Bablok-regressio. B) Deming-regressio C) Bland-Altman-pistekaavio D) Bland-Altman-erotuskaavio – seeruminäytteet

LÄHDEVIITTEET










1. Rachel H. Westbrook, Geoffrey Dusheiko. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology Update: Hepatitis C*, Volume 61, Issue 1, Supplement, November 2014, Pgs S58-S68.
2. Annual Epidemiological Report for 2016, Hepatitis C, European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. (<https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2016surveillance/pdfs/2016HepSurveillanceRpt.pdf>)
3. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161–76.
4. Surveillance for Viral Hepatitis – United States, 2016, CDC. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2016surveillance/index.htm>
5. Diagnosis and management of hepatitis C virus-infected children. J Haveri R. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(11):983 – 985.
6. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) and Infectious Disease Society of America (IDSA), HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, Sept 21, 2017. (www.hcvguidelines.org)
7. Centers for Disease Control (CDC), Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians Recommendations and Reports MMWR / Vol. 62 / May 7, 2013.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014

TAVARAMERKIT

NeuMoDx™ ja NeuDry™ ovat NeuMoDx Molecular, Inc:n tavaramerkkejä.
 AcroMatrix™ on Thermo Fisher Scientificin tavaramerkki.
 Armored RNA® on Asuragen, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.
 BD Vacutainer® on Becton, Dickinson and Companyn rekisteröity tavaramerkki.
 BD, PPT™ ja SST™ ovat Becton, Dickinson and Companyn tavaramerkkejä.
 TaqMan® on Roche Molecular Systems, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.

Kaikki muut tuotenimet, tavaramerkit ja rekisteröidyt tavaramerkit, joita mahdollisesti tässä asiakirjassa mainitaan, ovat omien omistajiansa omaisuutta.

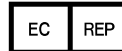
SYMBOLIEN SELITYKSET

R only	Vain lääkärin määräyksestä		Lämpötilarajoitus
	Valmistaja		Ei saa käyttää uudelleen
IVD	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinnällinen laite		Sisältö riittää <n> testiin
	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä		Lue käyttöohjeet
REF	Luettelonumero		Huomio
LOT	Eräkoodi		Biologiset vaarat
	Viimeinen käyttöpäivämäärä	CE	CE-merkki



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

Toimeksiantaja (AUS):
QIAGEN Pty Ltd
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148
Australia



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Tekninen tuki / haittatapahtumaraportointi: support@qiagen.com

Patentti: www.neumodx.com/patents