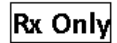


**202400 NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip****LET OP: Voor VS: uitsluitend bestemd voor export****Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik met de NeuMoDx™ 288 en NeuMoDx™ 96 Molecular Systems**

Lees deze bijsluiter aandachtig voordat u het product gebruikt. De instructies in de bijsluiter moeten altijd opgevolgd worden. De betrouwbaarheid van assayresultaten kan niet gegarandeerd worden indien er wordt afgeweken van de instructies in deze bijsluiter.

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx™ 288 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600108

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx™ 96 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600317



BEOOGD GEBRUIK

De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay is een geautomatiseerde, *in-vitro* nucleïnezuur-amplificatietest voor de kwantificering en differentiëring van DNA van het herpes-simplexvirus type 1 (HSV-1, humaan alfa herpesvirus 1) en/of DNA van het herpes-simplexvirus type 2 (HSV-2, humaan alfa herpesvirus 2) in EDTA-plasma van transplantatiepatiënten met immunosuppressies^{1,2}.

De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay, zoals uitgevoerd in het NeuMoDx™ 288 Molecular System en het NeuMoDx™ 96 Molecular System, maakt gebruik van geautomatiseerde DNA-extractie om het doelnucleïnezuur van het monster te isoleren en van realtime PCR om zich te richten op de sterk geconserveerde gebieden in het HSV-1- en HSV-2-genoom.

De assay is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij het monitoren van HSV-1- en/of HSV-2-DNA-gehalten in EDTA-plasma. Deze assay moet in combinatie met het klinische beeld en andere laboratoriummarkers van het ziekteverloop worden gebruikt om HSV-1- en/of HSV-2-infecties klinisch te behandelen en monitoren.

De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay is niet bedoeld voor gebruik als screeningstest die erop gericht is de aanwezigheid van HSV-1-/HSV-2-DNA in bloed of bloedproducten op te sporen.

De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay is bedoeld voor gebruik door getraind klinisch laboratoriumpersoneel dat specifiek geïnstrueerd en getraind is in de technieken van realtime PCR en *in-vitro*diagnostische procedures en/of NeuMoDx™ Molecular Systems. De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay is niet bedoeld voor zelftests of voor gebruik op de plaats van zorgverlening.

SAMENVATTING EN UITLEG

Voor de bereiding van plasma kan menselijk volbloed worden gebruikt, dat verzameld is in steriele bloedafnamebuisjes met EDTA als antistollingsmiddel of in plasma-bereidingsbuisjes (Plasma Preparation Tubes; PPT). Om de test te initiëren, wordt het plasma overgebracht naar een primair of secundair specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx™ System. Dit buisje wordt in een speciale specimen drager in het NeuMoDx™ System geplaatst om de geautomatiseerde verwerking in gang te zetten.

Een aliquot van 550 µl van het plasmaspecimen wordt gemengd met NeuMoDx™ Lysis Buffer 1. Het NeuMoDx™ System voert vervolgens automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor de extractie van het beoogde nucleïnezuur, het voorbereiden van het geïsoleerde DNA voor realtime PCR-amplificatie en, indien aanwezig, het amplificeren en detecteren van de amplificatieproducten. De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay omvat een DNA-monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control; SPC1) als hulpmiddel voor het opsporen van zowel mogelijke remmers als fouten van het NeuMoDx™ System of van reagentia die tijdens het extractie- en het amplificatieproces kunnen optreden.

HSV-1 en HSV-2 zijn wereldwijd veelvoorkomende infecties. In de Verenigde Staten zijn de seroprevalenties van HSV-1 en HSV-2 respectievelijk 58% en 17%. De overdracht van deze virussen vindt plaats door direct contact met de huid of geïnfecteerde afscheidingen. De overdracht kan plaatsvinden tijdens perioden van subklinische virusverspreiding wanneer er geen symptomen waarneembaar zijn^{3,4}.

Bij immunocompetente volwassenen veroorzaakt zowel HSV-1 als HSV-2 een verscheidenheid aan primaire infecties waarbij mucocutane oppervlakken betrokken zijn. De syndromen overlappen elkaar, maar HSV-1 veroorzaakt gewoonlijk orolabiale herpes, terwijl HSV-2 anogenitale aandoeningen veroorzaakt. Beide syndromen worden gekenmerkt door pijnlijke, ulcerende blaasjes op de huid en slijmvliezen van het getroffen gebied. Na de primaire infectie veroorzaken HSV-1 en HSV-2 een latente infectie van de neuronen van de sensorische ganglion. Een heractivatie van latente virussen leidt tot het opnieuw optreden van een mucotane aandoening. Bij immunocompetente volwassenen komen ernstige HSV-1- of HSV-2-aandoeningen niet vaak voor. Belangrijke neurologische syndromen, waaronder de ziekte van Bell, meningitis en encefalitis, kunnen echter plaatsvinden en worden in verband gebracht met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit indien ze niet direct worden behandeld. Patiënten met immunosuppressies en een HSV-aandoening ervaren in de meeste gevallen een van de bovengenoemde mucotane syndromen die voortvloeien uit de heractivatie van een latente infectie^{3,4,5}.

Personen met immunosuppressies lopen ook risico op een lokale verspreiding van de aandoening (bijv. HSV-oesofagitis) en gedissemineerde infectie. Gedissemineerde HSV-infectie waarbij niet-aangrenzende viscerale organen zijn betrokken, wordt in verband gebracht met een zeer hoge mortaliteit, met name in het geval van HSV-hepatitis^{3,4,5}.

UITGANGSPUNT VAN DE PROCEDURE

Voor het uitvoeren van de analyse maakt de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay op het NeuMoDx™ System gebruik van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators, NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls, NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 en reagentia van NeuMoDx™ voor algemeen gebruik. De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay combineert geautomatiseerde extractie, amplificatie en detectie van DNA door realtime PCR. Plasmaspecimens in een primair of secundair specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx™ System wordt overgebracht naar een specimenbuisjesdrager, die vervolgens in het NeuMoDx™ System wordt geplaatst voor verwerking. De bediener hoeft verder niets meer te doen.

De NeuMoDx™ Systems gebruiken een combinatie van hitte, lytisch enzym en extractiereagentia om automatisch cellysis en DNA-extractie uit te voeren en remmers te verwijderen. De vrijgekomen nucleïne-zuren worden opgenomen door magnetische microbolletjes. De microbolletjes met de gebonden nucleïne-zuren worden in de NeuMoDx™ Cartridge geplaatst, waar vervolgens de ongebonden bestanddelen die geen DNA zijn, worden weggewassen met het NeuMoDx™ Wash Reagent en het gebonden DNA wordt geëluëerd met het NeuMoDx™ Release Reagent. De NeuMoDx™ Systems gebruiken het geëluëerde DNA vervolgens om de bedrijfseigen, gevriesdroogde amplificatiereagentia van SENTINEL CH. S.p.A. te rehydrateren, die alle benodigde elementen voor PCR-amplificatie van de HSV-1-/HSV-2-specifieke targets en de SPC1-target bevatten. Na reconstitutie van de gelyofiliseerde PCR-reagentia brengt het NeuMoDx™ System het bereide PCR-mengsel over naar de NeuMoDx™ Cartridge. De amplificatie en detectie van de controle- en doel-DNA-sequenties (indien aanwezig) vinden plaats in de PCR-kamer van de NeuMoDx™ Cartridge. De NeuMoDx™ Cartridge is ook zodanig ontworpen dat hij na realtime PCR het amplicon vasthoudt en zo het risico op besmetting na amplificatie vrijwel elimineert.

De genomische targets voor de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip zijn respectievelijk US6- en UL45-genen voor het HSV-1-virus en US6- en UL30-genen voor het HSV-2-virus. Deze geamplificeerde targets worden in real time gedetecteerd met behulp van hydrolyseprobeverbindingen (meestal aangeduid met TaqMan®-verbindingen) die gebruikmaken van fluorogene, amplificatiespecifieke oligonucleotideprobleemoleculen voor hun respectievelijke doelen. TaqMan®-probes bestaan uit een fluorofoor die covalent is bevestigd aan het 5'-uiteinde van de oligonucleotideprobe en een quencher die is bevestigd aan het 3'-uiteinde. De fluorofoor en de quencher bevinden zich vlak bij elkaar op de intacte probe, waardoor het quenchermolecuul het fluorescent dat wordt uitgestraald door de fluorofoor dooft door middel van Förster-resonantie-energieoverdracht (Förster Resonance Energy Transfer; FRET). TaqMan®-probes zijn zo ontworpen dat ze hybridiseren binnen een DNA-gebied dat is geamplificeerd door een specifieke set primers. Terwijl de Taq-DNA-polymerase de primer verlengt en de nieuwe streng synthetiseert, degradeert de activiteit van de 5'- tot 3'-exonuclease van de Taq-DNA-polymerase de probe die aan de template is gehybridiseerd. Door de degradatie geeft de probe de fluorofoor vrij en wordt de nabijheid met de quencher verbroken, waardoor het dovende effect door middel van FRET wordt doorbroken en fluorescentiedetectie van de fluorofoor mogelijk wordt. Het resulterende fluorescente signaal dat wordt gedetecteerd in de kwantitatieve PCR-thermocycler van het NeuMoDx™ System is recht evenredig aan de vrijgekomen fluorofoor en kan worden gecorreleerd met de hoeveelheid doel-DNA dat aanwezig is⁶.

TaqMan®-probes gemerkt met fluoroforen aan het 5'-uiteinde en quenchers aan het 3'-uiteinde worden gebruikt voor detectie van HSV-1-DNA, HSV-2-DNA en SPC1-DNA. De software van het NeuMoDx™ System meet het fluorescentiesignaal dat aan het einde van elke amplificatiecyclus wordt uitgezonden door de TaqMan®-probes. Wanneer de amplificatie is voltooid, analyseert de software van het NeuMoDx™ System de gegevens en geeft het systeem de einduitslag POSITIVE (Positief), NEGATIVE (Negatief), INDETERMINATE (Onbepaald), UNRESOLVED (Onbekend) of NO RESULT (Geen resultaat). Als een resultaat positief is en de berekende concentratie binnen de limieten van kwantificering ligt, geeft de software van het NeuMoDx™ System ook een kwantitatieve waarde die met het monster wordt geassocieerd en verschijnt er een melding als de berekende concentratie zich buiten het lineaire bereik bevindt.

REAGENTIA/VERBRUIKSARTIKELEN

Meegeleverde materialen

REF	Inhoud	Tests per eenheid	Tests per verpakking
202400	NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip <i>Gevriesdroogde PCR-reagentia met HSV-1-specifieke TaqMan®-probes en -primers, HSV-2-specifieke TaqMan®-probes en -primers en SPC1-specifieke TaqMan®-probe en -primers.</i>	16	96

Reagentia en verbruiksartikelen die benodigd zijn, maar niet worden meegeleverd (afzonderlijk verkrijgbaar via NeuMoDx)

REF	Inhoud
100200	NeuMoDx™ Extraction Plate <i>Gedroogde paramagnetische deeltjes, lytisch enzym en monsterverwerkingscontroles.</i>
800900	NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators <i>Sets met hoog- en laag-gedroogde HSV-1- en HSV-2-kalibrators voor eenmalig gebruik om de standaardcurve vast te stellen.</i>
900901	NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls <i>Sets met HSV-1- en HSV-2-positieve gedroogde controles en negatieve controles voor eenmalig gebruik om dagelijks de validiteit van de NeuMoDx™ HSV-1/2 Quant Assay vast te stellen.</i>
400400	NeuMoDx™ Lysis Buffer 1
400100	NeuMoDx™ Wash Reagent
400200	NeuMoDx™ Release Reagent
100100	NeuMoDx™ Cartridge
235903	Hamilton CO-RE-tips (300 µl) met filters
235905	Hamilton CO-RE-tips (1000 µl) met filters

Voor details van de reagentia en verbruiksartikelen raadpleegt u de gerelateerde bijsluiters

Benodigde instrumenten

NeuMoDx™ 288 Molecular System (REF 500100) of NeuMoDx™ 96 Molecular System (REF 500200).
NeuMoDx System Software versie 1.9.2.6 of hoger.

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip is uitsluitend geschikt voor in-vitrodiagnostisch gebruik in combinatie met NeuMoDx™ Systems.
- Lees alle instructies in de bijsluiter van de kit voordat u de test uitvoert.
- Gebruik de reagentia en de verbruiksartikelen niet na de vermelde houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de reagentia niet als de verzegeling is verbroken of als de verpakking bij aankomst is beschadigd.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet als de beschermhoes bij levering is geopend of beschadigd.
- Meng geen reagentia voor amplificatie uit andere commerciële kits.
- Niet hergebruiken. Bescherm alle NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips tegen licht en vocht in hun aluminium verpakkingen.
- Er moet een geldige testkalibratie beschikbaar zijn, verkregen door het verwerken van hoge en lage kalibrators uit de set NeuMoDx™ HSV-1/2 Calibrators (REF 800900), voordat er testresultaten kunnen worden gegenereerd voor klinische monsters.
- De NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls (REF 900901) moeten om de 24 uur worden verwerkt door het testen met de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip.
- Het minimale specimenvolume is afhankelijk van de grootte van het buisje, de specimendrager en het specimenvolume volgens de onderstaande specificaties. Een volume onder het opgegeven minimum kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
- Het gebruik van specimen die bij ongeschikte temperaturen of langer dan de gespecificeerde opslagtijd zijn bewaard, kan leiden tot ongedigde of foutieve resultaten.
- Voorkom besmetting van reagentia en verbruiksartikelen met microben en deoxyribonuclease (DNase) te allen tijde. Bij het gebruik van secundaire specimenbuisjes wordt aanbevolen steriele DNase-vrije wegwerppipetten te gebruiken. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet.
- Hanteer of demonteer na het amplificatieproces geen NeuMoDx™ Cartridges om contaminatie te voorkomen. Haal onder geen enkele omstandigheid NeuMoDx™ Cartridges uit de container voor biologisch gevaarlijk afval (NeuMoDx™ 288 Molecular System) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (NeuMoDx™ 96 Molecular System). De NeuMoDx™ Cartridge is ontworpen om contaminatie te voorkomen.
- Let goed op dat de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, de aanvullende benodigde verbruiksartikelen en reagentia voor de test, de persoonlijke beschermingsuitrusting zoals handschoenen en een laboratoriumjas, en het NeuMoDx™ System niet worden verontreinigd wanneer er in het laboratorium ook PCR-tests met open buisjes worden uitgevoerd.
- Draag schone, poedervrije handschoenen van nitril bij het hanteren van NeuMoDx™-reagentia en -verbruiksartikelen. Let goed op dat u de bovenkant van de NeuMoDx™ Cartridge, de folielaag van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip of de NeuMoDx™ Extraction Plate, of de bovenkant van het buisje met NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 niet aanraakt; pak de verbruiksartikelen en reagentia alleen bij de zijanten vast.
- Voor elk reagens zijn veiligheidsinformatiebladen (VIB's) beschikbaar (waar van toepassing) via www.neumodx.com/client-resources.
- Een verticale balk in de tekstmarge wijst op wijzigingen in vergelijking met de vorige versie van de bijsluiter.
- Was uw handen grondig na het uitvoeren van de test.
- Pipetteer niet met de mond. Rook, drink of eet niet in ruimten waarin specimen of reagentia worden verwerkt.
- Behandel specimen altijd alsof ze infectieus zijn en volg procedures voor veilig werken in het laboratorium, zoals beschreven in OSHA Standard on Bloodborne Pathogens⁷. Bioveiligheidsniveau 2⁸ of andere praktijken inzake bioveiligheid^{9,10} die moeten worden toegepast voor materialen die infectieuze agentia bevatten of zouden kunnen bevatten.
- Voer ongebruikte reagentia en afval af in overeenstemming met nationale, federale, provinciale en lokale regelgeving. Volg de aanbevelingen in het veiligheidsinformatieblad (VIB).

OPSLAG, HANTERING EN STABILITEIT VAN HET PRODUCT

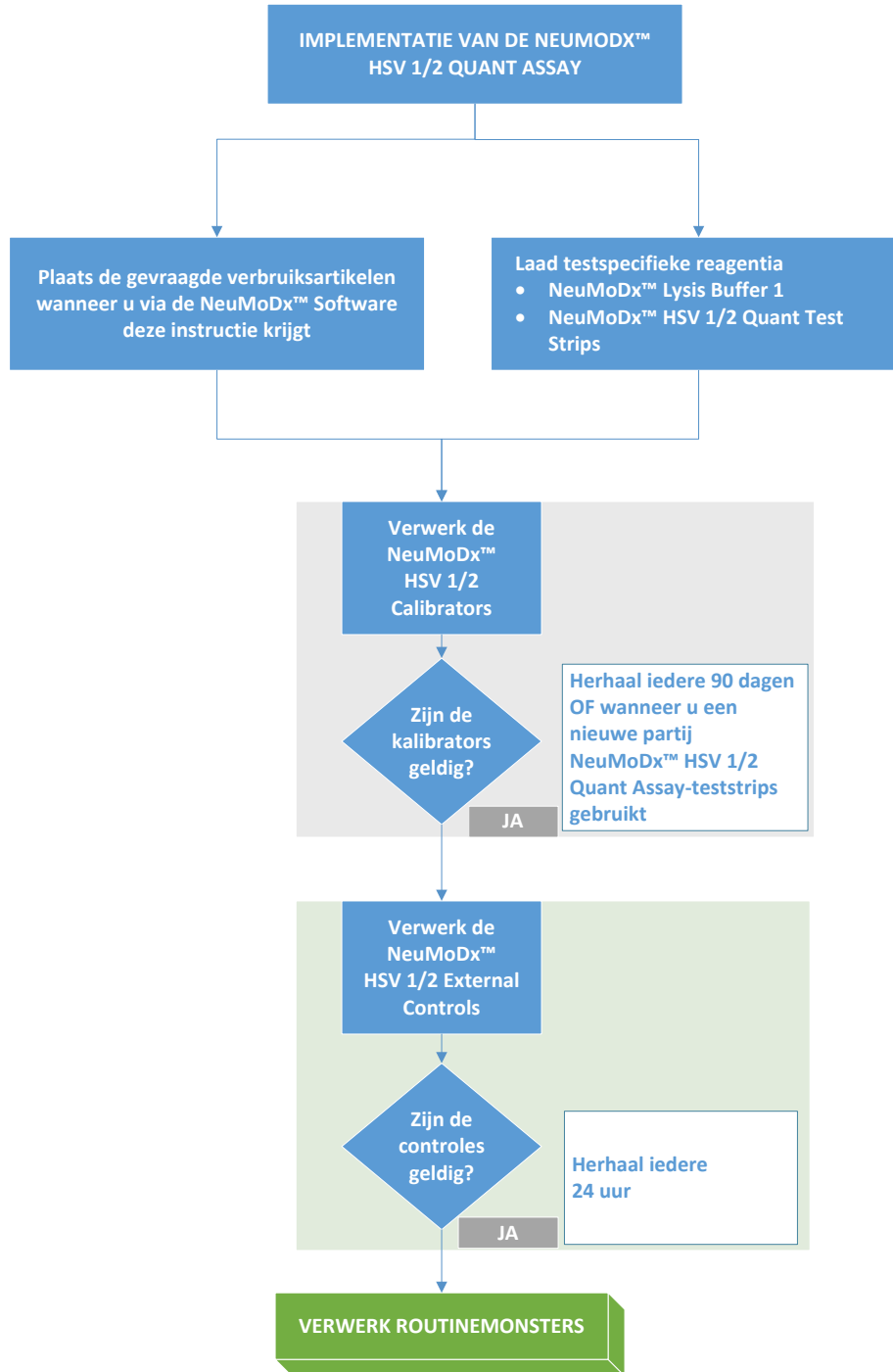
- NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips blijven in de primaire verpakking bij een temperatuur van 15 tot 30 °C tot de op het productlabel vermelde uiterste gebruiksdatum stabiel.
- Een NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip die in het NeuMoDx™ System is geplaatst, is 32 dagen stabiel; de software van het NeuMoDx™ System geeft een melding wanneer gebruikte teststrips langer dan 32 dagen in het NeuMoDx™ System zijn geplaatst en geeft aan dat er nieuwe NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips in het NeuMoDx™ System moeten worden geplaatst (de strips moeten uit de zak worden gehaald). Haal de aluminiumfolie niet van de strip wanneer deze in de teststripdrager wordt geplaatst.
- De NeuMoDx™ HSV1/2-kalibrators en controles zijn niet-infectieus, maar moeten na gebruik worden weggegooid in de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval, omdat ze doelmateriaal bevatten waardoor er besmetting kan plaatsvinden als ze niet correct worden behandeld.

AFNAME, TRANSPORT EN OPSLAG VAN SPECIMENS

1. Hanteer alle specimen alsof ze infectieuze agentia zouden kunnen overdragen.
2. Vries geen volbloed- of plasmaspecimen in die in primaire buisjes worden bewaard.
3. Voor het bereiden van plasmaspecimen moet volbloed worden afgenomen in steriele buisjes met EDTA als antistollingsmiddel. Volg de instructies van de fabrikant van de buisjes voor specimenafname.

4. Volbloed dat is afgenomen met de bovengenoemde hulpmiddelen kan maximaal 24 uur worden bewaard en/of getransporteerd bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C voorafgaand aan het bereiden van het plasma. Monsters moeten worden bereid conform de instructies van de fabrikant.
5. Bereid plasma kan maximaal 24 uur in het NeuMoDx™ System worden bewaard voorafgaand aan de verwerking. Als bijkomende opslagtijd vereist is, wordt aanbevolen dat de specimens worden gekoeld of bevroren als secundaire aliquots.
6. Bewaar bereide plasmaspecimens voorafgaand aan het testen maximaal 8 dagen bij 2 tot 8 °C en maximaal 24 uur bij kamertemperatuur.
7. Bereide specimens kunnen voorafgaand aan verwerking maximaal 8 weken worden bewaard bij een temperatuur van < -20 °C. Monsters dienen niet aan meer dan 2 cycli van invriezen/ontdooien te worden onderworpen voorafgaand aan gebruik:
 - a. Als de monsters bevroren zijn, laat u ze voorafgaand aan het testen bij kamertemperatuur (15-30 °C) volledig ontdooien; vortex om een gelijkmatig verdeeld monster te verkrijgen.
 - b. Zodra de bevroren monsters ontdooit zijn, dienen de tests binnen 24 uur te worden uitgevoerd.
8. Als specimens worden verzonden, moeten ze worden verpakt en gelabeld conform de toepasselijke landelijke en/of internationale regelgeving.
9. Label de specimens duidelijk en geef aan dat ze moeten worden getest op HSV-1 en/of HSV-2.
10. Ga verder met de instructies in de paragraaf *Testvoorbereiding*.

Het volledige implementatieproces van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay is samengevat in *afbeelding 1*.



Afbeelding 1: Workflow voor de toepassing van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

GEBRUIKSAANWIJZING

Testvoorbereiding

Voor plasmamonsters kan de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay rechtstreeks worden uitgevoerd met primaire bloedafnamebuisjes of met specimenaliquots in secundaire buisjes.

1. Breng het barodelabel aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx™ System. Het primaire bloedafnamebuisje kan worden gelabeld en direct in de betreffende specimenbuisjesdrager worden geplaatst, na centrifugatie volgens de richtlijnen van de fabrikant.
2. Als u het plasmaspecimen in het primaire afnamebuisje test, plaatst u het buisje met barcode in een specimenbuisjesdrager. Zorg er daarbij voor dat de dop is verwijderd alvorens het buisje in het NeuMoDx™ System te plaatsen. De minimale volumes **boven** gel/buffy-laag worden hieronder gedefinieerd en er is aan voldaan indien specimens worden verzameld en verwerkt volgens de instructies van de fabrikant van de buisjes. De prestaties worden niet gegarandeerd voor verkeerd verzamelde specimens.
3. Voor plasmamonsters in een secundair buisje brengt u een aliquot van het specimen over naar een specimenbuisje dat voorzien is van een barcode en dat compatibel is met het NeuMoDx™ System (zie hieronder voor het juiste volume):

Specimenbuisjesdrager	Grootte buisje	Minimaal vereist specimenvolume
Specimenbuisjesdrager voor 32 buisjes	Diameter 11–14 mm met hoogte 60–120 mm	750 µl
Specimenbuisjesdrager voor 24 buisjes	Diameter 14,5-18 mm met hoogte 60–120 mm	1100 µl
Specimenbuisjesdrager met laag volume	Microcentrifugebuisje van 1,5 ml met conische bodem	650 µl

Bediening van het NeuMoDx™ System

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de NeuMoDx™ 288 en 96 Molecular Systems (o/n 40600108 en 40600317) voor gedetailleerde instructies.

1. Laad de testopdracht op het NeuMoDx™ System aan de hand van het gewenste type buisje.
2. Snijd de aluminium zakken van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips open aan de ingekeepte kant.
3. Haal de strips onmiddellijk voor gebruik uit de zakken.
4. Voordat u de zakken gebruikt, moet u altijd controleren of ze goed afgedicht zijn en het zakje met droogmiddel er nog in zit. Gebruik uitsluitend zakken die niet beschadigd zijn.
5. Verwijder de aluminium zakken en hun inhoud indien het zakje met droogmiddel van oranje verandert in groen.
6. Plaats NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip(s) in een of meer NeuMoDx™ System-teststripdrager(s) en plaats deze met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx™ System.
7. Plaats de benodigde verbruiksartikelen in de betreffende dragers van het NeuMoDx™ System als de software van het NeuMoDx™ System dat aangeeft. Laad de dragers vervolgens met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx™ System.
8. Vervang het NeuMoDx™ Wash Reagent en het NeuMoDx™ Release Reagent en leeg het primerafval en de container voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 288 Molecular System), de bak voor tipafval (alleen NeuMoDx™ 96 Molecular System) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx™ 96 Molecular System) als u de instructie hiervoor krijgt op het scherm van het NeuMoDx™ System.
9. Verwerk de Calibrators (REF 800900) en/of External Controls (REF 900901) als u de instructie hiervoor krijgt via de software van het NeuMoDx™ System. Meer informatie over kalibrators en controles vindt u terug in de paragraaf Resultaten verwerken.
10. Plaats de kalibrator-/controlebuisjes in een standaarddrager voor 32 buisjes en controleer of alle dopjes van de buisjes zijn verwijderd.
11. Plaats de specimenbuisjesdrager(s) in het autoladerrek en plaats de drager(s) met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx™ System. Omdat er een geldige testopdracht in het systeem aanwezig is, wordt hierdoor de verwerking van de geladen specimens voor de aangegeven test(s) gestart.

BEPERKINGEN

- De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip kan alleen in NeuMoDx™ Systems worden gebruikt.
- De prestaties van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip zijn vastgesteld voor plasmaspecimens die zijn bereid met volbloed dat is afgenomen met EDTA als antistollingsmiddel. Het gebruik van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip met andere specimensoorten is niet beoordeeld en de prestatiekenmerken van de test voor andere soorten specimens zijn onbekend.
- De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay mag niet worden gebruikt met monsters van gehepariniseerde mensen.
- Aangezien detectie van HSV-1- en/of HSV-2-DNA afhankelijk is van het aantal organismen dat in het monster aanwezig is, is de betrouwbaarheid van de resultaten afhankelijk van de manier waarop specimens worden afgenomen, gehanteerd en opgeslagen.
- Foutieve resultaten kunnen worden veroorzaakt door onjuiste afname, hantering of opslag van specimens, door technische fouten of door het door elkaar halen van specimenbuisjes. Bovendien kunnen fout-negatieve resultaten voorkomen wanneer het aantal virusdeeltjes in het monster lager is dan de detectielimiet van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.
- Het bedienen van het NeuMoDx™ System mag alleen worden uitgevoerd door medewerkers die zijn getraind in het gebruik van het NeuMoDx™ System.
- Als de HSV-1-, HSV-2- en SPC1-targets niet geamplificeerd worden, wordt er een ongeldig resultaat (Indeterminate [Onbepaald] of Unresolved [Onbekend]) gerapporteerd en moet de test worden herhaald.
- Als er een systeemfout optreedt voor de monsterverwerking wordt voltooid, wordt 'No Result' (Geen resultaat) gemeld en moet de test worden herhaald.
- Als het resultaat van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay positief is, maar de kwantificeringswaarde niet binnen het kwantificeringsbereik ligt, geeft het NeuMoDx™ System aan of de gedetecteerde waarde van het HSV-1- en/of HSV-2-DNA lager dan de ondergrens voor kwantificering (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) was of hoger dan de bovengrens voor kwantificering (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Als de gedetecteerde waarde van HSV-1- en/of HSV-2-DNA hoger dan de ULoQ was, kan de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay worden herhaald met een verdund aliquot van het oorspronkelijke specimen. Een verdunning van 1:100 of 1:1000 in HSV-1- en HSV-2-DNA-negatief plasma of Basematrix 53 Diluent (Basematrix, SeraCare, Milford, MA) is aanbevolen. Zolang voorafgaand aan herhaling de juiste verdunningsfactor is geselecteerd in de software, berekent het systeem automatisch de concentratie van het oorspronkelijke specimen op de volgende manier: Oorspronkelijke concentratie specimen = $\text{Log}_{10}(\text{verdunningsfactor}) + \text{gerapporteerde concentratie van het verdunde monster}$, mits de verdunningsfactor vooraf herhaling juist in de software is geselecteerd.
- De incidentele aanwezigheid van PCR-remmers in plasma kan resulteren in een kwantificeringsfout in het systeem. Als dat gebeurt, wordt aanbevolen om de test te herhalen met hetzelfde specimen, verdund in Basematrix in een verhouding van 1:10 of 1:100.
- Een positief resultaat is niet altijd een indicatie voor de aanwezigheid van levende organismen. Een positief resultaat duidt echter de aanwezigheid van HSV-1- en/of HSV-2-DNA aan.
- Verwijdering of mutaties in de geconserveerde gebieden waar de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay zich op richt, kunnen gevolgen hebben voor de detectie of kunnen tot een foutief resultaat leiden bij gebruik van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip.
- De resultaten van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay moeten door de arts worden beschouwd als aanvulling op klinische observaties en overige beschikbare informatie. De test is niet bedoeld voor het diagnosticeren van de infectie.
- Gebruik de goede laboratoriumpraktijken, zoals het aantrekken van nieuwe handschoenen bij het hanteren van specimens van verschillende patiënten, om besmetting te voorkomen.

RESULTATEN VERWERKEN

Beschikbare resultaten kunnen worden bekeken of afgedrukt vanuit het tabblad 'Results' (Resultaten) in het venster Results (Resultaten) op het aanraakscherm van het NeuMoDx™ System. De resultaten van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay worden automatisch gegenereerd door de software van het NeuMoDx™ System, dat gebruikmaakt van het beslissingsalgoritme en de resultaatverwerkingsparameters die in het NeuMoDx™ HSV 1/2-assaydefinitiebestand (HSV1/2 ADF versie 4.0.0) worden vermeld. Een NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay-resultaat kan worden gerapporteerd als Negative (Negatief), Positive (Positief) met een gerapporteerde HSV-1- en/of HSV-2-concentratie, Positive (Positief) boven ULoQ, Positive (Positief) onder LLoQ, Indeterminate (Onbepaald; IND), Unresolved (Onbekend; UNR) of No Result (Geen resultaat; NR), afhankelijk van de amplificatiestatus van het doelmateriaal en de monsterverwerkingscontrole. Resultaten worden gerapporteerd op basis van het ADF-algoritme voor verwerking van resultaten, volgens het overzicht in de onderstaande *tabel 1*.

De resultaten van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip moeten worden geïnterpreteerd samen met andere klinische en laboratoriumbevindingen.

Tabel 1: Overzicht van de interpretatie van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay-resultaten

Resultaat	HSV-1/HSV-2	Monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control; SPC1)	Interpretatie van het resultaat
Positive (Positief) met gerapporteerde concentratie	Amplified (Geamplificeerd) $2,05 \leq [\text{HSV-1}] \leq 6,0 \log_{10}$ kopieën/ml	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)	HSV-1-DNA gedetecteerd binnen kwantitatief bereik
	Amplified (Geamplificeerd) $1,78 \leq [\text{HSV-2}] \leq 6,0 \log_{10}$ kopieën/ml	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)	HSV-2-DNA gedetecteerd binnen kwantitatief bereik
Positive (Positief), hoger dan bovengrens voor kwantificering [Upper Limit of Quantitation, ULoQ]	Amplified (Geamplificeerd) $[\text{HSV-1}] > 6,0 \log_{10}$ kopieën/ml	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)	HSV-1-DNA gedetecteerd boven kwantitatief bereik
	Amplified (Geamplificeerd) $[\text{HSV-2}] > 6,0 \log_{10}$ kopieën/ml	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)	HSV-2-DNA gedetecteerd boven kwantitatief bereik
Positive (Positief), lager dan ondergrens voor kwantificering [Lower Limit of Quantitation, LLoQ]	Amplified (Geamplificeerd) $[\text{HSV-1}] < 2,05 \log_{10}$ kopieën/ml	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)	HSV-1-DNA gedetecteerd onder kwantitatief bereik
	Amplified (Geamplificeerd) $[\text{HSV-2}] < 1,78 \log_{10}$ kopieën/ml	Amplified (Geamplificeerd) of Not Amplified (Niet geamplificeerd)	HSV-2-DNA gedetecteerd onder kwantitatief bereik
Negative* (Negatief*)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Amplified (Geamplificeerd)	HSV-1-/HSV-2-DNA niet gedetecteerd
Indeterminate (Onbepaald)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Niet geamplificeerd, Systeemfout gedetecteerd, Monsterverwerking voltooid)		Alle doelresultaten waren ongeldig; test het monster opnieuw†
No Result (Geen resultaat)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Niet geamplificeerd, Systeemfout gedetecteerd, Monsterverwerking afgebroken)		Verwerking van het monster werd afgebroken; test het monster opnieuw†
Unresolved (Onbekend)	Not amplified, No System Error Detected (Niet geamplificeerd, Geen systeemfout gedetecteerd)		Alle doelresultaten waren ongeldig; test het monster opnieuw†

*Zoals bij andere tests sluiten negatieve resultaten een HSV-1- en/of HSV-2-infectie niet uit.

†Het NeuMoDx™ System is uitgerust met een functie voor automatische Rerun (Opnieuw uitvoeren)/Repeat (Herhalen) die de eindgebruiker kan gebruiken om ervoor te zorgen dat een IND (Onbepaald)/NR (Onbekend)/UNR (Geen resultaat) resultaat automatisch opnieuw wordt verwerkt om vertragingen in de resultaatrapportage zoveel mogelijk te beperken.

Testberekening

- Voor monsters binnen het kwantificeringsbereik van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay wordt de concentratie HSV-1-DNA en HSV-2-DNA in de monsters berekend met behulp van de relatieve opgeslagen standaardcurven in combinatie met de kalibratiecoëfficiënten.
 - Een kalibratiecoëfficiënt wordt berekend op basis van de resultaten van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators die zijn verwerkt om de validiteit van de standaardcurve vast te stellen voor een specifieke partij NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips met een specifiek NeuMoDx™ System, voor elke target.
 - De kalibratiecoëfficiënt wordt mee opgenomen in de uiteindelijke bepaling van de concentratie HSV-1-DNA en HSV-2-DNA.
- De resultaten van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay worden gerapporteerd in \log_{10} kopieën/ml en in kopieën/ml.
- De resulterende kwantificering van de onbekende monsters is herleidbaar naar het EDX HSV-1 Verification Panel en het HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics), beide gekwantificeerd door digitale druppel-PCR (digital droplet PCR; ddPCR).

Testkalibratie

Om HSV-1-DNA en/of HSV-2-DNA in de specimens te kunnen kwantificeren, moet er een geldige kalibratie worden uitgevoerd op basis van de standaardcurve. Om geldige resultaten te genereren, moet voor zowel HSV-1 als HSV-2 een testkalibratie worden uitgevoerd met behulp van door NeuMoDx™ Molecular, Inc. geleverde kalibrators.

Kalibrators

1. NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators worden geleverd in een kit (REF 800900) en bestaan uit een gedroogde pallet van synthetisch HSV-1-DNA en HSV-2-DNA, evenals een specifieke buffer.
2. Bij elke nieuwe partij NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips, wanneer een nieuw HSV-1-/HSV-2-assaydefinitiebestand naar het NeuMoDx™ System wordt geüpload, wanneer de validiteitsperiode van de huidige set kalibrators is verstreken (momenteel ingesteld op 90 dagen) of wanneer de software van het NeuMoDx™ System is gewijzigd, moet een set HSV-1-/HSV-2-kalibrators worden verwerkt.
3. De software van het NeuMoDx™ System geeft een melding wanneer de kalibrators moeten worden verwerkt. Er kan geen nieuwe partij teststrips worden gebruikt voor het uitvoeren van tests voordat de kalibrators zijn verwerkt.
4. Indien een nieuwe set van HSV-1-/HSV-2-kalibrators verwerkt moet worden, leest u alle instructies in de bijsluiters van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators voordat u de test uitvoert.
5. De kalibratievaliditeit wordt als volgt vastgesteld:
 - a. Er moeten twee coëfficiënten worden gegenereerd: een voor HSV-1 en een voor HSV-2 door een set van twee kalibrators voor elke target (hoog en laag) te verwerken om geldigheid voor elke curve vast te stellen.
 - b. Om geldige resultaten te genereren, moeten ten minste 2 van de 3 replica's resultaten opleveren die zich binnen de vooraf gedefinieerde parameters bevinden. Voor zowel de HSV-1- als de HSV-2-kalibratorset is het nominale doel voor de lage kalibrator 3,12 log₁₀ kopieën/ml en is het nominale doel voor de hoge kalibrator 5,12 log₁₀ kopieën/ml.
 - c. De kalibratiecoëfficiënt wordt berekend om de verwachte variatie tussen teststrippartijen te verklaren; deze kalibratiecoëfficiënt wordt gebruikt bij het bepalen van de uiteindelijke HSV-1- en/of HSV-2-concentratie.
6. Als één of beide kalibrators ongeldig worden verklaard, herhaalt u de verwerking van de ongeldige kalibrator(s) met een nieuwe flacon. Als één kalibrator de validiteitstest niet heeft doorstaan, kunt u de test ook alleen met de gefaalde kalibrator herhalen, omdat het niet vereist is dat de gebruiker beide kalibrators opnieuw test.
7. Als de kalibrator(s) twee opeenvolgende keren ongeldig worden verklaard, neemt u contact op met de technische diensten van QIAGEN.

Kwaliteitscontrole

Lokale regelgeving stelt meestal dat het laboratorium verantwoordelijk is voor controleprocedures om de nauwkeurigheid en precisie van het gehele analyseproces te bewaken. Ook moet zij het aantal, type en de frequentie van testcontrolemiddelen vaststellen met behulp van geverifieerde werkingsspecificaties voor een niet-gemodificeerd, goedgekeurd testsysteem.

Externe controles

1. HSV-1 en HSV-2 External Controls (REF 900901) worden verstrekt door NeuMoDx™. De positieve controles bevatten een gedroogde pellet van synthetisch HSV-1- en HSV-2-DNA. De negatieve controle is buffer.
2. Positieve en negatieve externe controles moeten iedere 24 uur worden verwerkt. Als er geen set met geldige externe controles bestaat, attendeert de software van het NeuMoDx™ System de gebruiker erop dat deze controles moeten worden verwerkt voordat monsterresultaten kunnen worden gerapporteerd.
3. Indien externe controles vereist zijn, bereidt u de positieve en negatieve controles zoals beschreven in de bijsluiters van de HSV 1/2 External Controls voordat u de test uitvoert.
4. Plaats de positieve en negatieve controle in het NeuMoDx™ System met behulp van het aanraakscherm en een specimenbuisjesdrager die op het autoladerrek is geplaatst. Het NeuMoDx™ System herkent de barcode en begint met de verwerking van de externe controlebuisjes, tenzij de voor de test benodigde reagentia of verbruiksartikelen niet aanwezig zijn.
5. De validiteit van externe controles wordt door het NeuMoDx™ System beoordeeld op basis van het verwachte resultaat. De positieve controle dient een HSV-1 en HSV-2 Positive (Positief) resultaat op te leveren en de negatieve controle een HSV-1 en HSV-2 Negative (Negatief) resultaat.
6. In geval van afwijkende resultaten bij externe controles doet u het volgende:
 - a. Een Positive (Positief) testresultaat dat voor een negatief controlemonster is gerapporteerd, duidt een probleem met betrekking tot specimencontaminatie aan, en de kwaliteitscontroleprocedures van het laboratorium moeten onderzocht worden om een grondoorzaak vast te stellen. Zorg dat u gebruikmaakt van afzonderlijke gebieden voor monsterbereiding, controleverwerking en realtime PCR-opstelling. Raadpleeg de *Gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288/96 Molecular System* voor aanvullende adviezen over probleemoplossing.
 - b. Een Negative (Negatief) testresultaat dat wordt gerapporteerd voor een positieve-controlemonster kan duiden op een probleem met reagentia of het instrument.
 - c. In beide bovengenoemde gevallen of bij een No Result (Geen resultaat; NR), Unresolved (Onbekend; UNR) of Indeterminate (Onbepaald; IND) resultaat herhaalt u de mislukte controle(s) met een nieuwe ontdoode flacon van de controle(s) die de validiteitstest niet heeft/hebben doorstaan.
 - d. Als de positieve NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls een Negative (Negatief) resultaat blijft opleveren, neemt u contact op met de technische ondersteuning van QIAGEN.
 - e. Als de negatieve NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls een Positive (Positief) resultaat blijft opleveren, probeert u alle mogelijke besmettingsbronnen te verwijderen, onder meer door ALLE reagentia te vervangen. Neem contact op met de technische ondersteuning van QIAGEN als het probleem aanhoudt.
7. Indien de externe controles niet de verwachte resultaten leveren, moet een set positieve en negatieve controles worden herhaald. Monsters worden niet verwerkt tot een geldige set externe controles door het systeem wordt verwerkt. In het geval dat monsters worden verwerkt terwijl de externe controles vervallen, vereist het systeem dat er een geldige set externe controles wordt uitgevoerd. Indien de set externe controles geen geldige resultaten levert, worden de monsterresultaten niet gerapporteerd.

(Interne) monsterverwerkingscontroles

Een exogene monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC1) is in de NeuMoDx™ Extraction Plate opgenomen en ondergaat met elk monster/elke controle/elke kalibrator het hele proces van nucleïnezuurextractie en realtime PCR-amplificatie. De SPC1-specifieke primers en probe zijn opgenomen in elke NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, waardoor de aanwezigheid van SPC1 en het doel-HSV-1- en -HSV-2-DNA (indien aanwezig) kan worden gedetecteerd via multiplex realtime PCR. Detectie van SPC1-amplificatie zorgt ervoor dat de software van het NeuMoDx™ System de doeltreffendheid van de DNA-extractie en PCR-amplificatieprocessen kan monitoren.

Ongeldige resultaten

Als een NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay die met het NeuMoDx™ System is uitgevoerd geen geldig resultaat oplevert, wordt dit gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald; IND), No Result (Geen resultaat; NR), Unresolved (Onbekend; UNR), afhankelijk van de fout die is opgetreden. De test moet worden herhaald om een geldig resultaat te leveren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) als er een fout wordt gedetecteerd bij het NeuMoDx™ System tijdens de verwerking van het monster. Wanneer een IND-resultaat wordt gerapporteerd, wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als No Result (Geen resultaat) als er een fout wordt gedetecteerd bij het NeuMoDx System en de verwerking van het monster wordt afgebroken. In het geval van No Result (Geen resultaat) wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als UNR (Unresolved; Onbekend) als er geen doel is gedetecteerd en er geen amplificatie van het HSV-1-DNA, HSV-2-DNA of de SPC1 heeft plaatsgevonden. Dit wijst mogelijk op een reagensdefect of de aanwezigheid van remmers. Als er een UNR-resultaat wordt gerapporteerd, kunt u als eerste proberen om de test opnieuw uit te voeren. Als deze test ook een ongeldig resultaat oplevert, kan een verdund specimen worden gebruikt om de effecten van eventuele monsterremming te verminderen (zie de paragraaf beperkingen voor verdere instructies).

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288 Molecular System (O/N: 40600108) of de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 96 Molecular System (O/N: 40600317) voor een lijst van de foutcodes die kunnen optreden bij Ongeldige resultaten.

PRESTATIEKENMERKEN^{11,12,16}

Analytische gevoeligheid – Detectielimiet¹³

De analytische gevoeligheid van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay werd gekenmerkt door het testen van een verdunningsreeks van het EDX HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) en het HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics) in HSV-1-/HSV-2-negatieve plasmamonsters, om de detectielimiet (Limit of Detection; LoD) in de NeuMoDx™ Systems te bepalen. De LoD werd bepaald als het dichtste doelniveau, experimenteel bepaald, boven de concentratie vastgesteld via een probitanalyse met een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95%. Het onderzoek werd uitgevoerd over een periode van 3 dagen, met meerdere systemen en met meerdere partijen NeuMoDx™-reagentia. Elk systeem verwerkte 42 replica's van elke verdunningsconcentratie (positieve monsters) en 8 replica's voor negatieve monsters per dag. De detectiepercentages zijn weergegeven in tabel 2 en 3.

Tabel 2: Positieve detectiepercentages voor de bepaling van de LoD van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

HSV-1					HSV-2				
Doelconcentratie [kopieën/ml]	Doelconcentratie [log ₁₀ kopieën/ml]	Aantal geldige tests	Aantal positieve	Detectiepercentage	Doelconcentratie [kopieën/ml]	Doelconcentratie [log ₁₀ kopieën/ml]	Aantal geldige tests	Aantal positieve	Detectiepercentage
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%

Aan de hand van probitanalyse werd de LoD van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay vastgesteld op 114 kopieën/ml (2,05 log₁₀ kopieën/ml) (95% betrouwbaarheidsinterval: 93,5 tot 133,7 kopieën/ml) voor HSV-1 en op 56 kopieën/ml (1,75 log₁₀ kopieën/ml) (95% betrouwbaarheidsinterval: 44,7 tot 66,2 kopieën/ml) voor HSV-2.

De LoD-concentratie (114 kopieën/ml) van HSV-1 werd bevestigd door middel van trefpercentage-analyse op isolaten uit verschillende geografische gebieden: Azië, Europa, Afrika en Noord-Amerika (tabel 3).

Tabel 3: Trefpercentage-analyse op verschillende geografische HSV-1-isolaten om de onderste detectielimiet te bevestigen. Getest concentratieniveau: 114 kopieën/ml.

Geografisch gebied van het isolaat	Geldige tests	Gedetecteerde monsters	Detectiepercentage
Noord-Amerika	24	24	100
Europa	24	24	100
Azië	24	24	100
Afrika	24	24	100

Analytische gevoeligheid – Ondergrens voor kwantificering (Lower Limit of Quantitation; LLoQ) en bovengrens voor kwantificering (Upper Limit of Quantitation; ULoQ)¹³

De ondergrens voor kwantificering (Lower Limit of Quantitation; LLoQ) en bovengrens voor kwantificering (Upper Limit of Quantitation; ULoQ) zijn vastgesteld als de laagste en hoogste doelconcentratie waarbij er een detectie is van > 95% EN een TAE van ≤ 1,0. Om de LLoQ en ULoQ te bepalen, werd de totale analytische fout (Total Analytical Error; TAE) berekend voor elke HSV-1- en HSV-2-doelconcentratie waarbij er een detectie van > 95% werd gerapporteerd als onderdeel van de detectielimiettest. TAE wordt als volgt gedefinieerd:

$$TAE = |\text{Bias}| + 2 * SD \text{ [Westgard-statistieken]}$$

De vertekening is de absolute waarde van het verschil tussen het gemiddelde van de berekende concentratie en de verwachte concentratie. SD verwijst naar de standaardafwijking (Standard Deviation) van de gekwantificeerde waarde van het monster.

De verzamelde resultaten voor de 5 niveaus van HSV-1-/HSV-2-plasmaspecimens die bij het LLoQ/ULoQ-onderzoek werden gebruikt, zijn weergegeven in tabel 4 en 5. Op basis van deze gegevensset en de eerder bepaalde LoD werden de LLoQ en ULoQ bepaald op 114 kopieën/ml (2,05 log₁₀ kopieën/ml) en 1,26x10⁶ kopieën/ml (hier afgerond tot 6 log₁₀ kopieën/ml) voor HSV-1 en 60 kopieën/ml (1,78 log₁₀ kopieën/ml) en 1,19x10⁶ kopieën/ml (hier afgerond tot 6 log₁₀ kopieën/ml) voor HSV-2.

Tabel 4: NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip; ULoQ en LLoQ van HSV-1, met vertekening en TAE

Doelconc. [kopieën/ml]	Doelconc. [log ₁₀ kopieën/ml]	Gemiddelde conc. [log ₁₀ kopieën/ml]	Detectie (%)	SD	Vertekening	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

Tabel 5: NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip; ULoQ en LLoQ van HSV-2, met vertekening en TAE

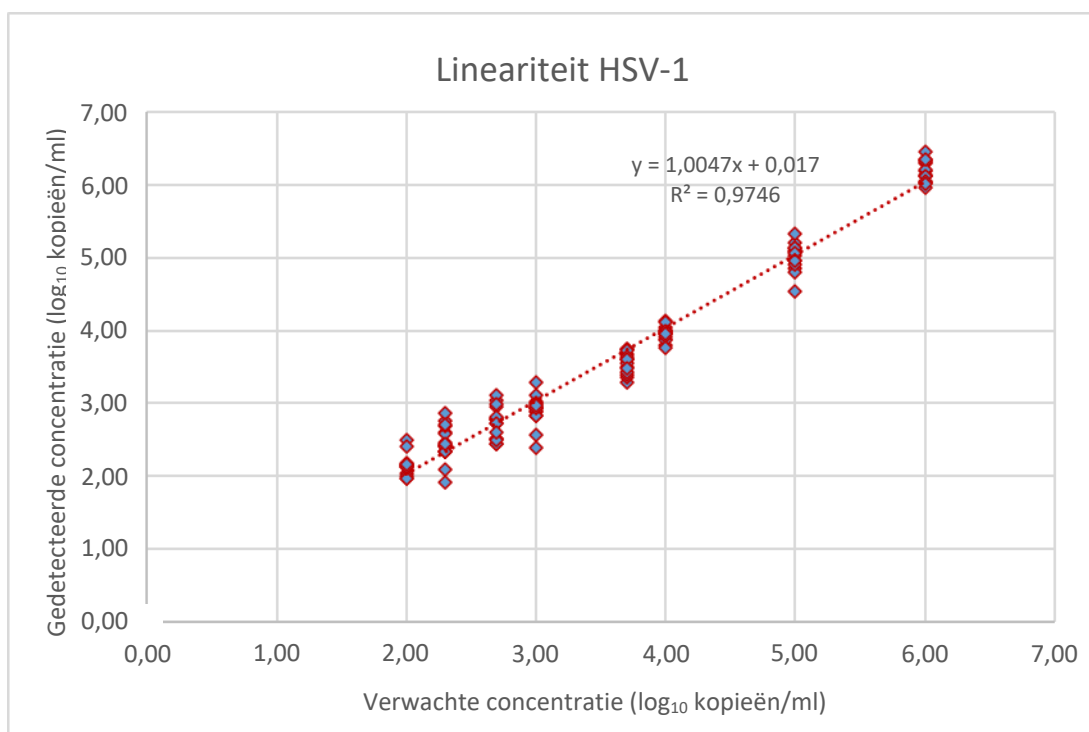
Doelconc. [kopieën/ml]	Doelconc. [log ₁₀ kopieën/ml]	Gemiddelde conc. [log ₁₀ kopieën/ml]	Detectie (%)	SD	Vertekening	TAE
1,19x10 ⁶	6,08	5,95	100	0,07	0,13	0,27
100	2,00	2,29	97,62%	0,20	0,29	0,69
60	1,78	2,21	95,12%	0,21	0,43	0,84
40	1,60	2,21	95,24%	0,21	0,61	1,02
20	1,30	2,00	64,29%	0,27	0,69	1,24

Op basis van het resultaat van deze onderzoeken werd de LLoQ van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay bepaald op 114 kopieën/ml (2,05 log₁₀ kopieën/ml) voor HSV-1 en 60 kopieën/ml (1,78 log₁₀ kopieën/ml) voor HSV-2. De ULoQ voor alle specimentypen is 1,26x10⁶ kopieën/ml (6 log₁₀ kopieën/ml) voor HSV-1 en 1,19x10⁶ kopieën/ml (6 log₁₀ kopieën/ml) voor HSV-2.

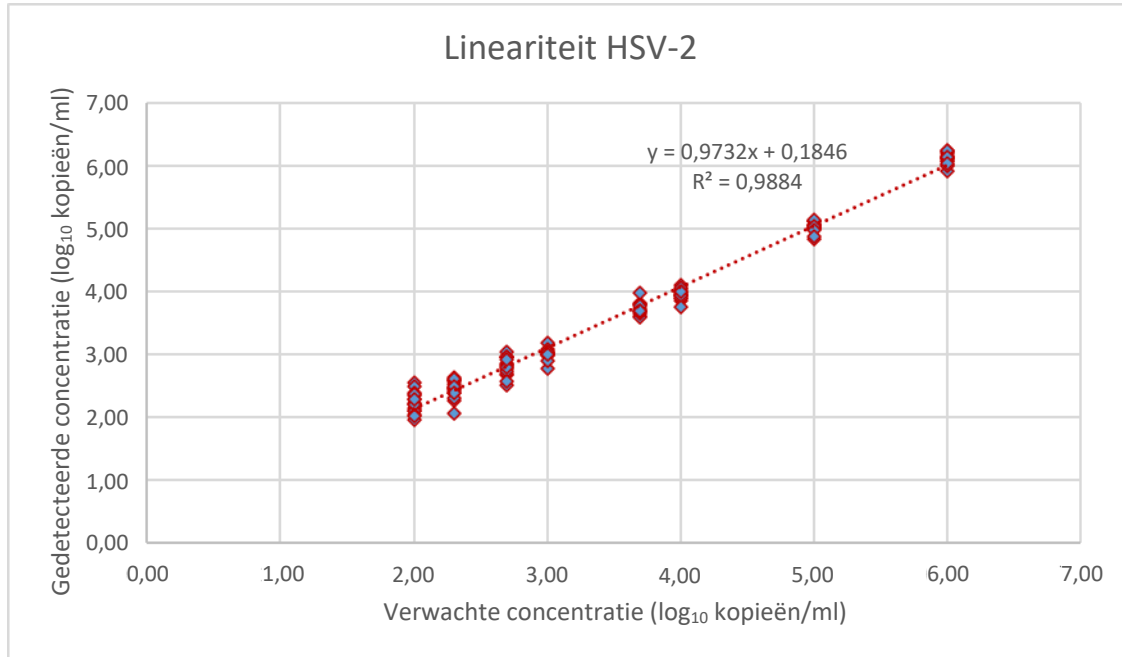
Lineariteit¹⁴

De lineariteit van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip werd bepaald in plasma door een verdunningsreeks te bereiden met behulp van het HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) en het EDX HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics). Acht (8) seriële verdunningen van HSV-1-/HSV-2-panels, bereid in HSV-1-/HSV-2-negatief menselijk plasma, zijn aangemaakt om een concentratiebereik van 6 – 2 log₁₀ kopieën/ml te dekken.

De vergelijking tussen de HSV-1-/HSV-2-assayconcentraties die door het NeuMoDx™ System werden gerapporteerd en de verwachte waarden worden weergegeven in afbeelding 2 en 3.



Afbeelding 2: Lineariteit van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay voor HSV-1



Afbeelding 3: Lineariteit van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay voor HSV-2

Analytische specificiteit – Kruisreactiviteit^{11, 12}

De analytische specificiteit is aangetoond door 22 organismen die vaak voorkomen in plasmaspecimens en soorten die fylogenetisch vergelijkbaar zijn met HSV-1 en HSV-2 te testen op kruisreactiviteit. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 5/6 organismen en getest bij een hoge concentratie. De geteste organismen staan in *tabel 6*. Bij geen enkel getest organisme werd kruisreactiviteit waargenomen, waardoor bevestigd is dat de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay een analytische specificiteit van 100% heeft.

Tabel 6: Gebruikte pathogenen voor het aantonen van analytische specificiteit

Niet-doelorganismen					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Humaan immunodeficiëntievirus-1	Hepatitis B-virus	Adenovirus type 5	Epstein-Barr-virus	Varicella-zostervirus	Enterovirus 68
BK-virus	Humaan herpesvirus type 6	Humaan herpesvirus type 8	Cytomegalovirus	HHV-7	HTVL-1
HTVL-2	JC-virus	SV40	Humaan immunodeficiëntievirus-2		

Analytische specificiteit – Interfererende stoffen, commensale organismen^{11, 12}

De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay werd beoordeeld op interferentie in de aanwezigheid van niet-doelorganismen met behulp van dezelfde organismegroepen die voor de kruisreactiviteitstest waren bereid, zoals hierboven beschreven in *tabel 6*. HSV-1-/HSV-2-negatief plasma werd verrijkt met 4-7 groepen organismen. Daarnaast werd er HSV-1-/HSV-2-doelmateriaal aan toegevoegd met een concentratie van 2,47 log₁₀ kopieën/ml (300 kopieën/ml). Er werd geen significante interferentie waargenomen in de aanwezigheid van deze commensale organismen, wat wordt aangeduid met de minimale afwijking in kwantificering met de controlespecimens die geen interfererend middel bevatten.

Analytische specificiteit – Interfererende stoffen, endogene en exogene stoffen^{11, 12}

De NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay werd beoordeeld in de aanwezigheid van typische exogene en endogene interfererende stoffen die in klinisch HSV-1-/HSV-2-plasma kunnen voorkomen. Dat waren onder meer abnormaal hoge waarden van bloedcomponenten en vaak voorkomende antivirale geneesmiddelen, die zijn geclassificeerd in *tabel 7*. Iedere stof werd toegevoegd aan gescreende HSV-1-/HSV-2-negatieve Basematrix 53 die was verrijkt met 2,47 log₁₀ kopieën/ml (300 kopieën/ml) HSV-1/HSV-2. Vervolgens werden de monsters geanalyseerd op interferentie. De gemiddelde concentratie en vertekening van alle geteste stoffen in vergelijking met de controlemonsters die met dezelfde HSV-1-/HSV-2-concentratie waren verrijkt, zijn weergegeven in *tabel 8*. Geen van de exogene en endogene stoffen had invloed op de specificiteit van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

Tabel 7: Interferentietests - Exogene stoffen (geneesmiddelclassificaties)

Pool	Naam van het geneesmiddel	Classificatie
Pool 1	Valganciclovir	ANTIVIRAAL MIDDEL
	Prednison	IMMUNOSUPPRESSIEF MIDDEL
	Cidofovir	ANTIVIRAAL MIDDEL
	Cefotaxim	ANTIBIOTICUM
	Mycofenolaatmofetil	IMMUNOSUPPRESSIEF MIDDEL
Pool 2	Vancomycine	ANTIBIOTICUM
	Tacrolimus	IMMUNOSUPPRESSIEF MIDDEL
	Famotidine	HISTAMINEANTAGONIST
	Valacyclovir	ANTIVIRAAL MIDDEL
	Leflunomide	IMMUNOSUPPRESSIEF MIDDEL

Tabel 8: Interferentietests - Exogene en endogene stoffen

Endoegen (plasma)	HSV-1		HSV-2	
	Gemiddelde conc.	Vertekening	Gemiddelde conc.	Vertekening
	log ₁₀ kopieën/ml	log ₁₀ kopieën/ml	log ₁₀ kopieën/ml	log ₁₀ kopieën/ml
Triglyceriden 500 (mg/dl)	3,04	-0,19	2,51	0,07
Geconjugeerde bilirubine (0,25 g/l)	3,18	-0,18	2,72	0,15
Ongeconjugeerde bilirubine (0,25 g/l)	3,62	-0,27	2,53	0,24
Albumine (58,7 g/l)	2,88	-0,14	1,99	0,01
Hemoglobine (2,9 g/l)	2,8	-0,07	2,69	-0,01
Exoegen (geneesmiddelen)	Gemiddelde conc.	Vertekening	Gemiddelde conc.	Vertekening
	log ₁₀ kopieën/ml	log ₁₀ kopieën/ml	log ₁₀ kopieën/ml	log ₁₀ kopieën/ml
Pool 1: Valganciclovir, prednison, cidofovir, cefotaxim, mycofenolaatmofetil	2,16	0,33	2,18	0,35
Pool 2: Vancomycine, tacrolimus, famotidine, valacyclovir, leflunomide	2,53	0,32	2,44	0,56

Herhaalbaarheid en precisie binnen het laboratorium¹⁵

De precisie van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip is bepaald door 2 replica's van een panel met 3 leden met HSV-1-/HSV-2-specimens bereid met HSV-1- of HSV-2-plasmide tweemaal per dag te testen, met behulp van één NeuMoDx™ 96 System over 20 dagen. De precisie binnen een run en binnen een dag werd gekenmerkt en de algehele standaardafwijking bedroeg $\leq 0,30 \log_{10}$ kopieën/ml. Er werd een hoge precisie aangetoond binnen verschillende dagen of analyses, zoals weergegeven in *tabel 9*. Het verschil in precisie tussen bedieners is niet gekenmerkt, aangezien de bediener geen significante rol speelt bij het verwerken van monsters met het NeuMoDx™ System.

Tabel 9: Precisie binnen laboratorium – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay op NeuMoDx™ System 96

Monster	Herhaalbaarheid van SD (log ₁₀ kopieën/ml)	SD tussen analyse (log ₁₀ kopieën/ml)	SD binnen een dag (log ₁₀ kopieën/ml)	Tussen dagen (log ₁₀ kopieën/ml)	SD algeheel (binnen laboratorium) (log ₁₀ kopieën/ml)
HSV-1					
5,5 log ₁₀ kopieën/ml	0,18	0,00	0,18	0,10	0,20
4,5 log ₁₀ kopieën/ml	0,16	0,10	0,19	0,00	0,19
3,0 log ₁₀ kopieën/ml	0,19	0,09	0,21	0,10	0,23
HSV-2					
5,7 log ₁₀ kopieën/ml	0,14	0,05	0,15	0,07	0,16
4,7 log ₁₀ kopieën/ml	0,11	0,00	0,11	0,07	0,13
3,1 log ₁₀ kopieën/ml	0,16	0,13	0,20	0,00	0,20

Reproduceerbaarheid van partij tot partij¹⁵

De reproduceerbaarheid van partij tot partij van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip werd bepaald met drie verschillende partijen van NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips. De prestaties zijn beoordeeld met een 4-ledenpanel van HSV-1 en HSV-2, bereid met het HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) of het EDX HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics) op één NeuMoDx™ 96 Molecular System in 5 afzonderlijke runs. De variatie binnen en tussen partijen werd geanalyseerd en de resultaten worden uitgedrukt als standaardafwijking tussen partijen, en weergegeven in *tabel 10*. De grootste maximale standaardafwijking bedroeg 0,26 log₁₀ kopieën/ml. Equivalente prestaties werden aangetoond tussen partijen, aangezien de standaardafwijking van alle panelleden binnen de gespecificeerde tolerantie lag (reproduceerbaarheid SD ≤ 0,3 log₁₀ kopieën/ml).

Tabel 10: Reproduceerbaarheid tussen partijen – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

Monster	Herhaalbaarheid van SD (log ₁₀ kopieën/ml)	SD tussen dagen (log ₁₀ kopieën/ml)	SD binnen een partij (log ₁₀ kopieën/ml)	SD tussen partijen (log ₁₀ kopieën/ml)	Reproduceerbaarheid van SD (log ₁₀ kopieën/ml)
HSV-1					
1,26x10 ⁵ kopieën/ml	0,12	0,22	0,25	0,00	0,25
1,26x10 ⁴ kopieën/ml	0,16	0,19	0,25	0,00	0,25
300 kopieën/ml	0,18	0,17	0,25	0,00	0,25
HSV-2					
1,26x10 ⁵ kopieën/ml	0,13	0,12	0,17	0,00	0,18
1,26x10 ⁴ kopieën/ml	0,77	0,10	0,13	0,00	0,13
300 kopieën/ml	0,21	0,12	0,24	0,00	0,24

Reproduceerbaarheid van instrument tot instrument¹⁵

De reproduceerbaarheid van instrument tot instrument van de NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip werd bepaald met drie verschillende systemen (één NeuMoDx™ 288 Molecular System en twee NeuMoDx™ 96 Molecular Systems). De prestaties zijn beoordeeld met een 4-ledenpanel van HSV-1/HSV-2, bereid met het HSV-1 Verification Panel (Exact Diagnostics) of het EDX HSV-2 Verification Panel (Exact Diagnostics). Het testen op de systemen vond gedurende 5 dagen plaats. De variatie binnen een dag en tussen systemen werd gekenmerkt en de algehele standaardafwijking bedroeg ≤ 0,30 log₁₀ kopieën/ml. Equivalente prestaties werden aangetoond tussen verschillende systemen, aangezien de SD van de kwantificering van alle panelleden binnen de gespecificeerde tolerantie lag (tabel 11).

Tabel 11: Reproduceerbaarheid tussen instrumenten – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip

Monster	Herhaalbaarheid van SD (log ₁₀ kopieën/ml)	SD tussen dagen (log ₁₀ kopieën/ml)	SD binnen een systeem (log ₁₀ kopieën/ml)	SD tussen systemen (log ₁₀ kopieën/ml)	Reproduceerbaarheid van SD (log ₁₀ kopieën/ml)
HSV-1					
1,26x10 ⁵ kopieën/ml	0,25	0,04	0,26	0,13	0,29
1,26x10 ⁴ kopieën/ml	0,26	0,08	0,28	0,07	0,28
300 kopieën/ml	0,19	0,08	0,21	0,08	0,23
HSV-2					
1,26x10 ⁵ kopieën/ml	0,15	0,16	0,22	0,00	0,22
1,26x10 ⁴ kopieën/ml	0,14	0,18	0,23	0,08	0,24
300 kopieën/ml	0,14	0,20	0,25	0,00	0,25

LITERATUUR

- 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, Sepehrvand 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
- CLSI. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document MM03. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
- CLSI. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document MM06-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2010.
- CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.
- 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.
- CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2014.
- CLSI. Metrological Traceability and Its Implementation; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Report EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2006.

HANDELSMERKEN















NeuMoDx™ is een handelsmerk van NeuMoDx Molecular, Inc.

TaqMan® is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Molecular Systems, Inc.

Seracare® is een gedeponeerd handelsmerk van Seracare Life Sciences, Inc.

Alle andere productnamen, handelsmerken en gedeponeerde handelsmerken die in dit document kunnen voorkomen, zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

SYMBOLEN

SYMBOOL	BETEKENIS
	Gebruik uitsluitend op voorschrift
	Fabrikant
	Distributeur
	<i>In-vitro</i> diagnostisch medisch hulpmiddel
	Catalogusnummer
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Voorzichtig, raadpleeg de meegeleverde documentatie
	Temperatuurbepierking
	Droog bewaren
	Niet hergebruiken
	Niet blootstellen aan licht
	Inhoud voldoende voor <n> tests
	Uiterste gebruiksdatum



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

www.sentinel diagnostics.com



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

+1 888 301 NMDX (6639)
Technische ondersteuning: support.qiagen.com
Alertheidsmeldingen: support.qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents