

REF 300300 juostelė „NeuMoDx™ HCV Quant Test Strip“
R only

DĖMESIO. Skirta tik JAV eksportui

IVD Skirta *in vitro* diagnostikai naudojant sistemas „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“

Informacinių lapelių atnaujinimai pateikiami svetainėje: www.qiagen.com/neumodx-ifu
Išsamias instrukcijas žr. „NeuMoDx 288 Molecular System“ operatoriaus vadove; leid. Nr. 40600108
Išsamias instrukcijas žr. „NeuMoDx 96 Molecular System“ operatoriaus vadove; leid. Nr. 40600317
PASKIRTIS

„NeuMoDx HCV Quant Assay“ yra automatizuotas *in vitro* nukleorūgščių amplifikacijos tyrimas, skirtas hepatito C viruso (HCV) RNR kiekybiškai nustatyti, tiriant teigiamus antikūnus prieš HCV 1–6 genotipus žmogaus plazmos ir serumo mėginiuose, paimtuose iš HCV užsikrėtusių asmenų. Tyrime „NeuMoDx HCV Quant Assay“, atliekamame sistemomis „NeuMoDx 288 Molecular System“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“ („NeuMoDx System“) naudojamas automatizuotas RNR ekstrahavimas, skirtas taikinio nukleorūgščiai izoliuoti iš mėginio, ir realiojo laiko atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininė reakcija (AT-PGR), kuria tiriamos itin konservatyvios hepatito C viruso genomo sekos.

„NeuMoDx HCV Quant Assay“ skirtas naudoti kaip pagalbinė HCV užsikrėtusių pacientų priežiūros priemonė. Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ rezultatus būtina aiškinti atsižvelgiant į visų susijusių klinikinių ir laboratorinių tyrimų rezultatus. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ neturėtų būti naudojamas kaip atrankinis kraujo ar kraujo produktų patikros tyrimas arba kaip priemonė klinicinei HCV infekcijos būklei diagnozuoti.

SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS

Žmogaus kraują, surinktą į sterilius kraujo paėmimo mėgintuvėlius su etilendiaminetetraacetato rūgšties (Ethylendiaminetetraacetic Acid, EDTA) arba rūgšties citrato deksrozės (Acid Citrate-Dextrose, ACD) antikoaguliantu arba į plazmos paruošimo mėgintuvėlius (Plasma Preparation Tube, PPT), galima naudoti plazmai paruošti, o serumą reikia surinkti į serumo paėmimo arba serumo atskyrimo mėgintuvėlius (Serum Separation Tube, SST). Ruošiantis tyrimui, su sistema „NeuMoDx System“ suderinamame antriniame mėginio mėgintuvėlyje esanti plazma ar serumas arba pirminiame mėginio mėgintuvėlyje esantis frakcionuotas kraujas įkeliamas į sistemą „NeuMoDx System“ naudojant tam skirtą mėgintuvėlių laikiklį. Kiekviename mėginyje plazmos / serumo ėminio alikvotinė dalis sumaišoma su lizės buferiniu tirpalu „NeuMoDx Lysis Buffer 3“ ir sistema „NeuMoDx System“ automatiškai atlieka visus veiksmus, reikiamus norint ekstrahuoti taikinio nukleorūgštį, paruošti izoliuotą RNR realiojo laiko AT-PGR amplifikavimui ir, jei yra, amplifikuoti bei aptikti amplifikacijos produktus. Norint padidinti tyrimo patikimumą, tyrime „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tiriamos dvi itin konservatyvios HCV genomo sritys. Tyrime „NeuMoDx HCV Quant Assay“ yra RNR ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control 2, SPC2), padedanti stebėti potencialiai slopinančias medžiagas ir sistemas „NeuMoDx System“ ar reagentų triktis, kurios gali atsirasti ekstrahavimo ir amplifikacijos proceso metu.

HCV yra RNR vienos plius grandinės virusas, galintis sukelti ūminę ir lėtinę infekciją.¹ Šiuo metu vakcinos nuo hepatito C nėra. Nors ūminė infekcija paprastai yra besimptomė ir labai retai siejama su gyvybei pavojinga liga, daugiau nei pusei užsikrėtusiųjų HCV gali išsivystyti lėtinė infekcija. Lėtinė HCV infekcija sergantiems asmenims rizika susirgti kepenų ciroze per 20 metų laikotarpį yra 15–30 %. Apskaičiuota, kad visame pasaulyje 71 mln. asmenų gali sirgti lėtinė HCV infekcija. Numatoma, kad didelei daliai šių asmenų išsivystys cirozė ar kepenų vėžys.^{2–4} Kaip per kraują plintantis virusas, HCV pirmiausia perduodamas per kraują ir kraujo produktus. Pradėjus plačiai taikyti atrankines kraujo patikros tyrimus, žymiai sumažėjo per paaukotą kraują perduodamų infekcijų skaičius.¹

Atliekant antikūnų prieš HCV nustatymą, negalima atskirti, kurios infekcijos yra aktyvios, o kurios ne. Todėl pagal HCV laboratorinių tyrimų algoritmus, prieš pradėdant gydymą (jei jo reikia), asmenims, kurių kraujyje yra antikūnų, reikia diagnozuoti aktyvias HCV infekcijas. Tai galima padaryti plazmoje ar serume aptikus HCV RNR. HCV RNR (viruso koncentracijos) kiekybinis nustatymas yra dažnai naudojamas nustatant ir stebint sėkmingą HCV gydymą.

Pagal dabartines HCV sergančių asmenų priežiūros ir gydymo rekomendacijas kiekybinį HCV RNR tyrimą patariama atlikti prieš pradėdant antivirusinį gydymą, kad būtų galima nustatyti pradinį lygį, ir praėjus 12 savaitių ar daugiau po gydymo pabaigos. Kartais kiekybinį nustatymą gali būti patariama atlikti dažniau. HCV gydymo tikslas yra ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA). Jis apibrėžiamas kaip po gydymo neaptinkama HCV RNR (atliekant tyrimą, kurio nustatymo riba yra < 25 IU/ml).^{5–7} Naujausiose kepenų ligas nagrinėjančios Amerikos asociacijos (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) rekomendacijose siūloma HCV RNR tirti ne tik prieš gydymą, bet ir periodiškai gydymo metu (t. y. kas 4 savaites) ir praėjus 12 savaitių po gydymo pabaigos. HCV RNR nustatymo tyrimai kartu su serologiniais tyrimais yra naudojami aktyviai HCV infekcijai nustatyti.⁶

PROCEDŪROS PRINCIPAI

Tyrimas „NeuMoDx HCV Quant Assay“ apima automatizuotą RNR ekstrahavimą, amplifikavimą ir aptikimą realiojo laiko AT-PGR metodu. Ruošiant plazmą visos sudėties kraujo mėginiai imami į EDTA, ACD ar PPT mėgintuvėlius ir (arba) į SST mėgintuvėlius ruošiant serumą. Suderinamame antriniame mėgintuvėlyje esantis pirminis (frakcionuotas) kraujo mėginys arba plazmos / serumo alikvotinė dalis pažymimi brūkšninio kodu ir įdedami į sistemą „NeuMoDx System“. „NeuMoDx System“ automatiškai išsiurbia plazmos /serumo alikvotinę dalį, kad sumaišytų ją su lizės buferiniu tirpalu „NeuMoDx Lysis Buffer 3“ ir plokštelėje „NeuMoDx Extraction Plate“ esančiomis medžiagomis bei pradėtų apdorojimą. „NeuMoDx System“ naudodama realiojo laiko AT-PGR metodą automatizuoja ir integruoja RNR ekstrahavimą ir koncentravimą, reagento paruošimą ir tikslinių sekų nukleorūgščių amplifikaciją / aptikimą. Naudojant pridėtą ėminio apdorojimo kontrolinę medžiagą (Sample Process Control 2, SPC2), galima stebėti slopinančias medžiagas ir su sistema, apdorojimu ar reagentu susijusias triktis. Įkėlus mėginį į sistemą „NeuMoDx System“, operatoriui jokių papildomų veiksmų atlikti nereikia.

Sistemoje „NeuMoDx System“ naudojant kaitinimo, lizės fermento ir ekstrahavimo reagentų derinį, automatiškai atliekama lizė, RNR ekstrahavimas ir inhibitorių pašalinimas. Išsiskyrusias nukleorūgštis sulaukia paramagnetinės dalelės. Dalelės su prijungtomis nukleorūgštimis įkeliamos į kasetę „NeuMoDx Cartridge“, kurioje neprijungti komponentai išplaukami plovimo reagentu „NeuMoDx Wash Reagent“. Tada prijungta RNR eliuuojama naudojant reagentą „NeuMoDx Release Reagent“. Eliuota RNR naudojama sistemoje „NeuMoDx System“, kad galima būtų rehidrinti patentuotus „NeuDry™“ amplifikavimo reagentus, kuriuose yra visi elementai, reikalingi HCV ir SPC2 taikiniams amplifikuoti. Tokiu būdu tuo pačiu metu galima

amplifikuoti ir aptikti tiek taikinio, tiek kontrolinės medžiagos RNR sekas. Atkūrus sausus AT-PGR reagentus, sistema „NeuMoDx System“ paruoštą AT-PGR mišinį išpilsto į vieną kasetės „NeuMoDx Cartridge“ PGR kamerą (vienam mėginiui). PGR kameroje vyksta kontrolinės medžiagos ir taikinių sekų (jei jos yra) atvirkštinė transkripcija, amplifikacija ir aptikimas. Kasetė „NeuMoDx Cartridge“ pagaminta taip, kad po PGR amplikonas liktų joje, taip iš esmės pašalinant užteršimo po amplifikacijos riziką.

Amplifikuoti taikiniai nustatomi realiuoju laiku naudojant hidrolizės zondų chemiją (paprastai vadinamą „TaqMan[®]“ chemija) ir fluorogeninių oligonukleotidų zondų molekules, būdingas atitinkamų jų taikinių amplikonams. „TaqMan“ zondai sudaryti iš fluoroforo, kovalentiškai prisijungusio prie oligonukleotido zondo 5' galo, ir slopiklio ties 3' galu. Kol zondas yra nepažeistas, fluoroforas ir slopiklis yra arti, todėl slopiklio molekulė dėl Försterio rezonansinės energijos pernašos (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) slopina fluorescenciją, kurią skleidžia fluoroforas.

„TaqMan“ zondai sukurti taip, kad jie galėtų susijungti DNR srityje, amplifikuotoje specifiniu pradmenų rinkiniu. Kai Taq DNR polimerazė ilgina pradmenį ir sintetina naują grandinę, Taq DNR polimerazės 5'–3' egzozonukleazės aktyvumas skaido prie matricos prisijungusį zondą. Zondo skilimas išlaisvina fluoroforą ir padidina atstumą iki slopiklio, todėl įveikiamas slopinamasis poveikis dėl FRET ir galima aptikti fluoroforą. Gautas fluorescencinis signalas, aptiktas sistemos „NeuMoDx System“ kiekybinės AT-PGR termocikleriu, yra tiesiogiai proporcingas išlaisvintam fluoroforui ir gali būti siejamas su esamo taikinio kiekiu.

„TaqMan“ zondas, 5' gale pažymėtas fluoroforu (sužadinimas: 490 nm, emisija: 521 nm), o 3' gale – tamsiuoju slopikliu (angl. *dark quencher*), yra naudojamas HCV RNR aptikti. Norint aptikti SPC2, „TaqMan“ zondas 5' gale pažymimas alternatyviu fluorescenciniu dažikliu (sužadinimas: 535 nm, emisija: 556 nm), o 3' gale – tamsiuoju slopikliu (angl. *dark quencher*). Sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga stebi „TaqMan“ zondų sklaidžiamą fluorescencinį signalą kiekvieno amplifikavimo ciklo pabaigoje. Atlikus amplifikaciją, sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga analizuoja duomenis ir pateikia galutinį rezultatą („POSITIVE“ (TEIGIAMA) / „NEGATIVE“ (NEIGIAMA) / „INDETERMINATE“ (NEAIŠKU) / „UNRESOLVED“ (NEIŠSPREŠTA) / „NO RESULT“ (NĖRA REZULTATO). Jei rezultatas yra teigiamas ir apskaičiuota koncentracija neviršija kiekybinio nustatymo ribų, „NeuMoDx System“ programinė įranga taip pat pateikia su ėiminiu susietą kiekybinę vertę.



REAGENTAI / EKSPLOATACINIAI REIKMENYS

Pateikiamos medžiagos

NUOR.	Turinys	Vienetų pakuotėje	Tyrimų skaičius vienete	Tyrimų pakuotėje
300300	„NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ Sausi RT-PGR reagentai, kuriuose yra HCV ir SPC2 specifiniai „TaqMan“ zondai ir pradmenys	6	16	96

Reikalingos, bet netiekiamos medžiagos (galima įsigyti iš „NeuMoDx“ atskirai)

NUOR.	Turinys
100200	„NeuMoDx Extraction Plate“ ekstrahavimo plokštelė Sausos paramagnetinės dalelės, lizės fermentas ir ėminių apdorojimo kontrolinės medžiagos
800200 arba 800202	„NeuMoDx HCV Calibrators“ Vienkartinio naudojimo HCV aukštos ir žemos koncentracijų kalibravimo medžiagų rinkiniai, skirti kalibracinės kreivės tinkamumui nustatyti
900201 arba 900202	„NeuMoDx HCV External Controls“ Vienkartinio naudojimo HCV teigiamų ir neigiamų kontrolinių medžiagų rinkiniai
400600	„NeuMoDx Lysis Buffer 3“
400100	„NeuMoDx Wash Reagent“
400200	„NeuMoDx Release Reagent“
100100	„NeuMoDx Cartridge“
235903	„Hamilton CO-RE / CO-RE II“ antgaliai (300 µl) su filtrais
235905	„Hamilton CO-RE / CO-RE II“ antgaliai (1000 µl) su filtrais

Reikalingi prietaisai

„NeuMoDx 288 Molecular System“ [nuor. Nr. 500100] ar „NeuMoDx 96 Molecular System“ [nuor. Nr. 500200]



PERSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

- „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ skirta *in vitro* diagnostikai ir turėtų būti naudojama tik sistemose „NeuMoDx System“.
- Nenaudokite reagentų ar eksploatacinių reikmenų pasibaigus nurodytam tinkamumo laikui.
- Nenaudokite reagentų, jeigu apsauginė plomba arba gauta pakuotė yra pažeista.
- Nenaudokite eksploatacinių reikmenų arba reagentų, jeigu gautas apsauginis maišelis yra atidarytas arba pažeistas.

- Norint gauti klinikinių ėminių tyrimo rezultatus, reikalinga tinkama tyrimo kalibracija (sukurta apdorojus „NeuMoDx HCV Calibrator“ aukštos ir žemos koncentracijos kalibravimo medžiagas).
- Atliekant tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“, išorinės kontrolinės medžiagos „NeuMoDx HCV External Control“ turi būti apdorojamos kas 24 valandas.
- Minimalus antrinių alikvotinių dalių mėginio tūris priklauso nuo mėgintuvėlio dydžio, mėginių mėgintuvėlių laikiklio ir mėginio tūrio apdoravimo (kaip apibrėžta toliau). Jei tūris nesiekia nustatytos minimalios vertės, gali būti rodoma klaida „Quantity Not Sufficient“ (nepakankamas kiekis).
- Naudojant mėginius, laikytus netinkamoje temperatūroje ar ilgiau nei numatytą saugojimo laiką, gali būti gauti negaliojantys arba klaidingi rezultatai.
- Reagentų ir eksploatacinių reikmenų niekada neužterškite mikrobais ir ribonukleaze (RNaze). Dirbant su antriniais mėgintuvėliais, rekomenduojama naudoti sterilius (be RNazės) vienkartinės perkėlimo pipetes. Kiekvienam mėginiui naudokite naują pipetę.
- Norėdami išvengti užteršimo, po amplifikacijos nenaudokite ir nelaužykite kasečių „NeuMoDx Cartridge“. Jokiomis aplinkybėmis neimkite kasečių „NeuMoDx Cartridge“ iš biologiškai pavojingų atliekų talpyklos („NeuMoDx 288 Molecular System“) ar biologiškai pavojingų atliekų dėžės („NeuMoDx 96 Molecular System“). „NeuMoDx Cartridge“ yra sukurta taip, kad apsaugotų nuo užteršimo.
- Tais atvejais, kai laboratorija taip pat atlieka atvirų mėgintuvėlių PGR tyrimus, reikia pasirūpinti, kad tyrimo juostelė „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“, papildomi eksploataciniai reikmenys ir reagentai, reikalingi tyrimams atlikti, asmeninės apsaugos priemonės, tokios kaip pirštinės ir laboratoriniai chalatai, ir sistema „NeuMoDx System“ nebūtų užteršti.
- Dirbant su „NeuMoDx“ reagentais ir eksploataciniais reikmenimis būtina mūvėti švarias nitrilines pirštines be talko. Reikia stengtis neliesti viršutinio kasetės „NeuMoDx Cartridge“ paviršiaus, juostelės „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ ir plokštelės „NeuMoDx Extraction Plate“ folijos plėvelės paviršiaus arba viršutinio lizės buferinio tirpalo „NeuMoDx Lysis Buffer 3“ paviršiaus. Naudojant eksploatacinius reikmenis ir reagentus, galima liesti tik šoninius paviršius.
- Kiekvieno reagento (kai taikytina) saugos duomenų lapai (SDL) pateikiami svetainėje www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Atlikę tyrimą kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Nesiurbkite į pipetę burna. Nerūkykite, negerkite ir nevalgykite tose vietose, kur apdorojami mėginiai arba reagentai.
- Su mėginiais visada elkitės kaip su infekcinėmis medžiagomis ir laikykitės saugių laboratorinių procedūrų, pvz., aprašytų „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“⁶ ir CLSI dokumente M29-A4.⁹
- Išmeskite nepanaudotus reagentus ir atliekas laikydamiesi šalies, federalinių, provincijos, valstijos ir vietos teisės aktų.
- Nenaudoti pakartotinai.



PRODUKTO LAIKYMAS, NAUDOJIMAS IR STABILUMAS

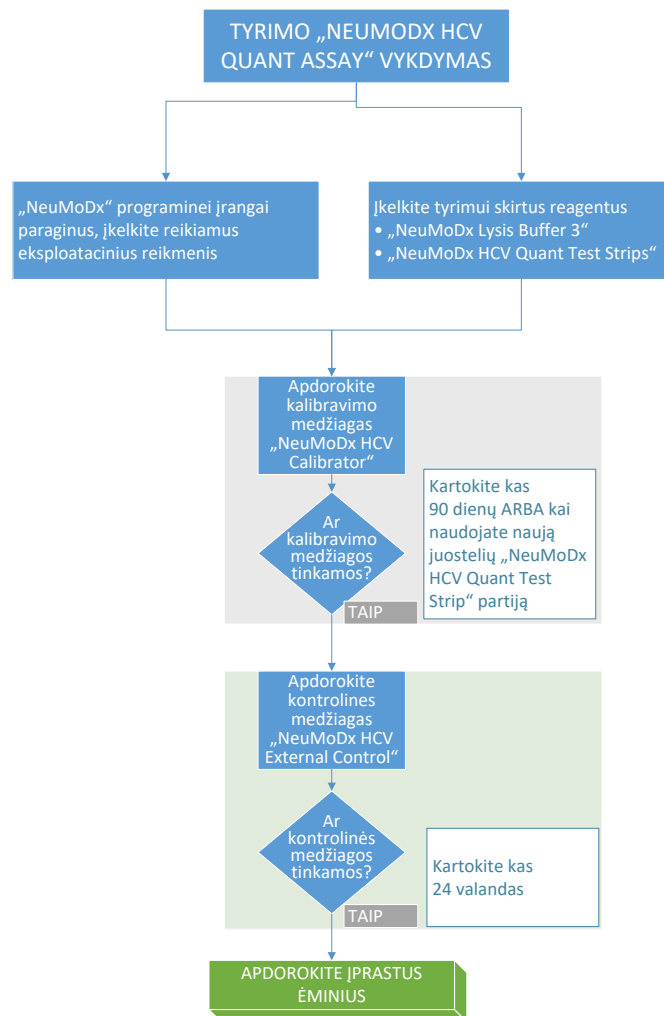
- Juostelės „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ yra stabilios pirminėje pakuotėje visą produkto etiketėje nurodytą tinkamumo laiką, laikant 4–28 °C temperatūroje.
- Nenaudokite eksploatacinių reikmenų ir reagentų pasibaigus nurodytam tinkamumo laikui.
- Nenaudokite jokio tyrimo produkto, jei pirminė ar antrinė pakuotė vizualiai pažeista.
- Iš naujo nekelkite jokio į kitą sistemą „NeuMoDx System“ anksčiau įkelto tyrimo produkto.
- „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ gali būti laikoma įkelta į sistemą „NeuMoDx System“ iki 14 dienų. Programinė įranga stebi likusią įkeltų tyrimo juostelių laikymo trukmę ir praneša ją naudotojui realiuoju laiku. Sistema paragins, kai reikės išimti per ilgai naudotą tyrimo juostelę.

MĖGINIO PAĖMIMAS, GABENIMAS IR LAIKYMAS

1. Visus mėginius, kalibravimo ir kontrolines medžiagas tvarkykite taip, lyg juose yra infekcinių medžiagų.
2. Neužšaldykite pirminiuose mėgintuvėliuose laikomo visos sudėties kraujo ir kitų mėginių.
3. Norėdami paruošti plazmos mėginius, visos sudėties kraują imkite į sterilius mėgintuvėlius, kuriuose EDTA ar ACD naudojami kaip antikoagulantai, arba į plazmos paruošimo mėgintuvėlius (plasma preparation tube, PPT). Laikykitės paruošimo ir laikymo instrukcijų, kurias pateikė mėginių paėmimo mėgintuvėlių gamintojas.
4. Norėdami paruošti serumo mėginius, visos sudėties kraują imkite į serumo ar SST mėgintuvėlius. Laikykitės paruošimo ir laikymo instrukcijų, kurias pateikė mėginių paėmimo mėgintuvėlių gamintojas.
5. Mėginiai turi būti tiriami pirminiuose paėmimo mėgintuvėliuose arba antriniuose mėginių mėgintuvėliuose. Pirminiam mėgintuvėlių tyrimui rekomenduojama naudoti:
 - a. Plazmos mėginiai: „BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube“ (BD Nr. 368589) ar „BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube“ (BD Nr. 362799).
 - b. Serumo mėginiai: „BD Vacutainer Plus Plastic Serum Tube“ (BD Nr. 367820) ar „BD Vacutainer SST™ Tube“ (BD Nr. 367988).
6. Prieš apdorojant, paruošti mėginiai gali būti laikomi sistemoje „NeuMoDx System“ iki 8 valandų. Jei juos reikia laikyti ilgiau, patartina mėginius padėti į šaldytuvą arba užšaldyti kaip antrines alikvotines dalis.

7. Paruošti mėginiai prieš tyrimą turi būti laikomi 2–8 °C temperatūroje ne ilgiau nei 7 dienas arba kambario temperatūroje ne ilgiau nei 8 valandas.
8. Paruošti mėginiai prieš apdorojimą gali būti laikomi antriniuose mėgintuvėliuose ≤ –20 °C temperatūroje iki 24 savaičių. Prieš naudojimą galima atlikti ne daugiau nei du (2) užšaldytų mėginių užšaldymo / atitirpinimo ciklus.
 - a. Užšaldyti plazmos mėginiai, kuriems atliktas vienas (1) užšaldymo-atitirpinimo ciklas, gali būti laiko sistemoje dar 8 valandas.
 - b. Užšaldyti plazmos mėginiai, kuriems atlikti du (2) užšaldymo-atitirpinimo ciklai, negali būti laikomi sistemoje ilgiau nei 4 valandas.
 - c. Užšaldyti serumo mėginiai, kuriems atliktas vienas (1) arba du (2) užšaldymo-atitirpinimo ciklai, turėtų būti tiriami iš karto po atitirpinimo.
 - d. Jei ėminiai užšaldomi, leiskite jiems visiškai atitirpti kambario temperatūroje (15–30 °C), tada kratydami sumaišykite juos, kad ėminys tolygiai pasiskirstytų.
 - e. Nerekomenduojama plazmos / serumo užšaldyti pirminiuose paėmimo mėgintuvėliuose.
9. Gabenami mėginiai turėtų būti supakuoti ir pažymėti etiketėmis pagal galiojančius šalies ir (arba) tarptautinius reikalavimus.
10. Aiškiai pažymėkite mėginius ir nurodykite, kad jie yra skirti HCV tyrimams.
11. Daugiau informacijos pateikta skirsnyje „Pasiruošimas tyrimui“.

Bendra tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ vykdymo eiga aprašyta toliau nurodytame 1 pav.



1 pav. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ vykdymo darbo eiga

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

Pasiruošimas tyrimui

Tyrimas „NeuMoDx HCV Quant Assay“ gali būti vykdomas tiesiogiai naudojant pirminius kraujo paėmimo mėgintuvėlius arba antriniuose mėgintuvėliuose esančias mėginių alikvotines dalis. Apdorojimas gali būti atliekamas naudojant vieną iš dviejų mėginio tūrio apdoravimo darbo eigų – 550 µl ar 200 µl mėginio tūrio darbo eigą.

1. Ant mėginio mėgintuvėlio, suderinamo su sistema „NeuMoDx System“, užklijuokite mėginio brūkšninio kodo etiketę. Po centrifugavimo laikantis gamintojo nurodymų, pirminį kraujo surinkimo mėgintuvėlį galima pažymėti etikete ir įstatyti tiesiai į 32 mėginių mėgintuvėlių laikiklį. Arba plazmos alikvotinė dalis gali būti perkelta į antrinį mėgintuvėlį ir apdorota sistema „NeuMoDx System“.
2. Tirdami mėginį pirminiame paėmimo mėgintuvėlyje, įdėkite brūkšninio kodu pažymėtą mėgintuvėlį į mėginių mėgintuvėlių laikiklį ir prieš įkeldami jį į sistemą „NeuMoDx System“ nuimkite dangtelį. Minimalūs tūriai **virš** leukocitų-trombocitų sluoksnio yra apibrėžti toliau ir išlaikomi, jei mėginiai imami ir apdorojami laikantis mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų. Netinkamai paimtų mėginių gali nepavykti iširti.

Mėgintuvėlio tipas	Minimalus reikiamas mėginio tūris	
	550 µl darbo eiga	200 µl darbo eiga
SST – 3,5 ml	1550 µl	1200 µl
PPT / SST – 5,0 ml	1800 µl	1450 µl
PPT / SST – 8,5 ml	2500 µl	2200 µl
K ₂ EDTA / serumas – 4,0 ml	1050 µl	700 µl
K ₂ EDTA / serumas – 6,0 ml	1250 µl	900 µl
K ₂ EDTA / serumas – 10,0 ml	1600 µl	1250 µl

3. Naudojant antrinį mėgintuvėlį
 - a. Švelniai kratydami sumaišykite mėginį, kad medžiaga tolygiai pasiskirstytų
 - b. Kiekvienam mėginiui naudodami naują perkėlimo pipetę ir atsižvelgdami į toliau nurodytus tūrius, perkeltkite plazmos / serumo alikvotinę dalį į brūkšninio kodu pažymėtą mėgintuvėlį, suderinamą su „NeuMoDx System“.

Mėginių mėgintuvėlių laikiklis	Mėgintuvėlio dydis	Minimalus reikiamas mėginio tūris	
		550 µl darbo eiga	200 µl darbo eiga
„32-Tube Specimen Tube Carrier“ (32 mėginių mėgintuvėlių laikiklis)	11–14 mm skersmuo ir 60–120 mm aukštis	700 µl	400 µl
24-Tube Specimen Tube Carrier (24 mėginių mėgintuvėlių laikiklis)	14,5–18 mm skersmuo ir 60–120 mm aukštis	1100 µl	800 µl
Low Volume Specimen Tube Carrier (mažo tūrio mėginių mėgintuvėlių laikiklis)	1,5 ml kūgio formos dugno mikrocentrifugavimo mėgintuvėlis	650 µl	300 µl

- c. Elkitės atsargiai, kad iš ėminio į mėgintuvėlį neperkeltumėte krešulų.

Sistemos „NeuMoDx System“ naudojimas

Išsamios informacijos rasite „NeuMoDx 288 Molecular System“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“ operatoriaus vadovuose (leid. Nr. 40600108 ir 40600317).

1. Įkelkite tyrimo nurodymą į sistemą „NeuMoDx System“, atsižvelgdami į norimo mėginio tūrio darbo eigą ir mėgintuvėlio tipą.
 - 550 µl mėginio tūris tiriamas nurodant mėginio tipą kaip „Plasma“ (plazma) arba „Serum“ (serumas)
 - 200 µl mėginio tūris tiriamas nurodant mėginio tipą kaip „Plasma2“ (2 plazma) arba „Serum2“ (2 serumas)
 - Neapibrėžus tipo tyrimo nurodyme, **Secondary Tube** (antriniame mėgintuvėlyje) kaip numatytasis bus naudojamas mėginio tipas **Plasma** (plazma).
2. Užpildykite vieną ar daugiau „NeuMoDx System“ tyrimo juostelių laikiklių juostelėmis „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite tyrimo juostelių laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“.
3. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, į „NeuMoDx System“ eksploatacinių reikmenų laikiklius įdėkite reikiamus eksploatacinius reikmenis ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“.
4. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, atitinkamai pakeiskite „NeuMoDx Wash Reagent“, „NeuMoDx Release Reagent“ ir ištuštinkite užpildymo atliekas, biologiškai pavojingų atliekų talpyklą (tik sistemoje „NeuMoDx 288 Molecular System“), antgalių atliekų dėžę (tik sistemoje „NeuMoDx 96 Molecular System“) arba biologiškai pavojingų atliekų dėžę (tik sistemoje „NeuMoDx 96 Molecular System“).

5. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, apdorokite kalibravimo medžiagas „NeuMoDx HCV Calibrator“ ir (arba) išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HCV External Control“. Daugiau informacijos apie kalibravimo ir kontrolines medžiagas pateikta skirsnyje „Rezultatų apdorojimas“.
6. Įkelkite mėginio / kalibravimo medžiagos / kontrolinės medžiagos mėgintuvėlį (-ius) į mėginių mėgintuvėlių laikiklį ir įsitikinkite, kad nuo visų mėgintuvėlių nuimti dangteliai.
7. Įstatykite mėginių mėgintuvėlių laikiklį (-ius) į automatinio įkėliklio lentyną ir naudodamiesi jutikliniu ekranu įkelkite laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“. Jei sistemoje nustatytas tinkamas tyrimo nurodymas, bus pradėtas įkeltų mėginių apdorojimas nurodytiems tyrimams.

APRIBOJIMAI

1. Juostele „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ galima naudoti tik sistemose „NeuMoDx System“.
2. Juostelės „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ efektyvumas buvo nustatytas tiriant plazmos mėginius, paruoštus EDTA / ACD naudojant kaip antikoagulantą, arba serumo mėginius, paruoštus serumo atskyrimo mėgintuvėliuose. „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ naudojimas su kitomis medžiagomis nebuvo įvertintas. Efektyvumo charakteristikos tiriant kitus mėginių tipus yra nežinomos.
3. „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ efektyvumas tiriant pirminius mėgintuvėlius buvo nustatytas naudojant mėgintuvėlius „BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA Tube“, „BD Vacutainer PPT Plasma Preparation Tube“, „BD Vacutainer Plus Plastic Serum Tube“ ir „BD Vacutainer SST Tube“.
4. Naudojant mėginius netinkamomis sąlygomis, gali būti neigiamai paveiktas kiekybinis tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tikslumas. Mažiau tikėtina, kad bus paveiktas kokybinis (teigiamų / neigiamų rezultatų nustatymo) rodiklis.
5. Laikant sistemoje serumo mėginius, kurie buvo ilgą laiką užšaldyti arba du kartus užšaldyti-atitirpinti, ir iš karto neatliekant tyrimo, gali būti neigiamai paveiktas kiekybinis tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tikslumas.
6. Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ nedidelis aptikimo ribos ir apatinės kiekybinio nustatymo ribos padidėjimas buvo stebėtas naudojant 200 µl mėginio tūrio darbo eigą.
7. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ negali būti naudojamas tiriant mėginius, paimitus iš heparinizuotų žmogaus ėminių.
8. Kadangi HCV nustatymui įtakos turi ėminyje esančių taikinio RNR viruso dalelių skaičius, patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamo mėginio paėmimo, naudojimo ir laikymo.
9. Prieš apdorojant įprastus klinikinius ėminius, kalibravimo medžiagos „NeuMoDx HCV Calibrator“ ir išorinės kontrolinės medžiagos „NeuMoDx HCV External Control“, paraginus „NeuMoDx System“ programinei įrangai, turi būti apdorotos pagal informaciniuose lapeliuose pateiktas rekomendacijas.
10. Dėl netinkamo mėginių paėmimo, naudojimo, laikymo, techninės klaidos ar mėginių mėgintuvėlių supainiojimo gali būti gauti klaidingi rezultatai. Jei viruso dalelių skaičius ėminyje yra mažesnis nei „NeuMoDx HCV Quant Assay“ aptikimo riba, taip pat gali būti gauti klaidingai neigiami rezultatai.
11. Sistemą „NeuMoDx System“ gali naudoti tik darbuotojai, kurie yra išmokyti dirbti su sistema „NeuMoDx System“.
12. Jeigu HCV taikiny ir SPC2 taikiny neamplifikuojami, bus pateiktas negaliojantis rezultatas („Indeterminate“ (neaišku), „No Result“ (nėra rezultato) arba „Unresolved“ (neišspręsta) ir tyrimą reikės pakartoti.
13. Jei tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ rezultatas yra „Positive“ (teigiama), tačiau kiekybinio nustatymo vertė viršija kiekybinio nustatymo ribas, sistema „NeuMoDx System“ praneš, ar aptikta HCV vertė yra *mažesnė* už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (Lower Limit of Quantitation, LLoQ), ar *didesnė* už viršutinę kiekybinio nustatymo ribą (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
14. Jeigu aptikta HCV vertė yra *mažesnė* už LLoQ, tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“ galima pakartoti (jei reikia), naudojant kitą mėginio alikvotinę dalį.
15. Jei aptikta HCV vertė yra *didesnė* už ULoQ, „NeuMoDx HCV Quant Assay“ galima pakartoti, naudojant praskiestą pradinio mėginio alikvotinę dalį. Rekomenduojama skiesti 1:100 arba 1:1000 santykiu HCV neigiamoje plazmoje arba skiediklyje „Basematrix 53 Diluent“ („Basematrix“) („SeraCare“, Milfordas, MA). Pradinio mėginio koncentracija apskaičiuojama šiuo būdu:

$$\text{pradinio mėginio koncentracija} = \log_{10}(\text{skiedimo koeficientas}) + \text{nustatyta praskiesto ėminio koncentracija}$$
16. Dėl plazmoje ir serume retkarčiais atsirandančių PGR inhibitorių gali kilti sistemos kiekybinio nustatymo klaida. Jei taip nutinka, tyrimą rekomenduojama pakartoti naudojant tą patį mėginį, praskiestą skiediklyje „Basematrix“ santykiu 1:10 ar 1:100.
17. „Positive“ (teigiamas) rezultatas nebūtinai reiškia, kad mėginyje yra gyvybingų organizmų. Tačiau teigiamas rezultatas gali reikšti, kad mėginyje yra hepatito C viruso RNR.
18. Konservatyvių sričių, kurios yra tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ taikiny, delecijos ar mutacijos gali turėti įtakos aptikimui ir dėl to naudojant „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ gali būti gautas klaidingas rezultatas.
19. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ rezultatai turėtų būti naudojami kartu su klinikinio stebėjimo duomenimis ir kita gydytojo turima informacija. Tyrimas nėra skirtas infekcijai diagnozuoti.
20. Tvarkant pacientų mėginius rekomenduojama taikyti gerąją laboratorinę praktiką, įskaitant pirštinių keitimą, kad būtų galima išvengti užteršimo.

REZULTATŲ APDOROJIMAS

Prieinamus rezultatus galima peržiūrėti ir spausdinti sistemos „NeuMoDx System“ jutiklinio ekrano lango „Results“ (rezultatai) skirtuke „Results“ (rezultatai). Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ rezultatus automatiškai generuoja sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga, kuri naudoja sprendimų algoritmą ir rezultatų apdorojimo parametrus, nurodytus tyrimo „NeuMoDx HCV“ tyrimo apibrėžimo faile (Assay Definition File, HCV ADF). Remiantis taikinio amplifikacijos būkle ir ėminio apdorojimo kontroline medžiaga, rezultatas gali būti „Negative“ (neigiama), „Positive“ (teigiama) su nustatyta HCV koncentracija, „Positive“ (teigiama), viršija ULoQ, „Positive“ (teigiama) nesiekia LLoQ, „Indeterminate“ (neaišku, IND), „Unresolved“ (neišspręsta) (UNR) arba „No Result“ (nėra rezultato) (NR). Rezultatai pateikiami pagal ADF sprendimų algoritmą, apibendrintą toliau pateiktoje 1 lentelėje.

1 lentelė. Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ sprendimų algoritmo suvestinė

REZULTATAS	HCV taikiny	Ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (SPC2)	Rezultatų aiškinimas
„Positive“ (teigiama) su nustatyta koncentracija	Amplified (Amplifikuota) $0,9 \leq [HCV] \leq 8,2 \log_{10} \text{ IU/ml}$ (550 μl darbo eiga) $1,5 \leq [HCV] \leq 8,2 \log_{10} \text{ IU/ml}$ (200 μl darbo eiga)	„Amplified“ (amplifikuota) ar „Not Amplified“ (neamplifikuota)	HCV RNR aptikta kiekybinio nustatymo intervale
„Positive“ (teigiama), viršija ULoQ	Amplified (Amplifikuota) [HCV] > 8,2 $\log_{10} \text{ IU/ml}$	„Amplified“ (amplifikuota) ar „Not Amplified“ (neamplifikuota)	Aptikta HCV RNR viršija kiekybinį nustatymo intervalą
„Positive“ (teigiama), nesiekia LLoQ	Amplified (Amplifikuota) [HCV] < 0,9 $\log_{10} \text{ IU/ml}$ (550 μl darbo eiga) [HCV] < 1,5 $\log_{10} \text{ IU/ml}$ (200 μl darbo eiga)	„Amplified“ (amplifikuota) ar „Not Amplified“ (neamplifikuota)	HCV RNR aptikta žemiau kiekybinio nustatymo intervalo
Negative (Neigiamas)	Not Amplified (Neamplifikuota)	Amplified (Amplifikuota)	HCV RNR neaptikta
„Indeterminate“ (neaišku)	„Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed“ (neamplifikuota, aptikta sistemos klaida, ėminių apdorojimas užbaigtas)		Visi taikinių rezultatai buvo negaliojantys; pakartotinai ištyrinkite ėminį†
„No Result“ (nėra rezultato)*	„Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted“ (neamplifikuota, aptikta sistemos klaida, ėminių apdorojimas nutrauktas)		Ėminių apdorojimas buvo nutrauktas; pakartotinai ištyrinkite ėminį†
„Unresolved“ (neišspręsta)	„Not Amplified, No System Error Detected“ (neamplifikuota, neaptikta jokios sistemos klaidos)		Visi taikinių rezultatai buvo negaliojantys; pakartotinai ištyrinkite ėminį†

*Žymė „No Result“ (nėra rezultato) pateikiama tik 1.8 ir naujesnės versijos „NeuMoDx System“ programinėje įrangoje.

†Sistemoje „NeuMoDx System“ įdiegta automatinė funkcija „Rerun/Repeat“ (paleisti iš naujo / pakartoti), kurią galutinis naudotojas gali pasirinkti norėdamas užtikrinti, kad IND / UNR / NR rezultatas būtų automatiškai apdorotas iš naujo ir sumažinta rezultatų pateikimo delsa.

Tyrimo skaičiavimas

- Tiriant ėminius, kurie patenka į tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ kiekybinio nustatymo intervalą, HCV RNR koncentracija ėminiuose skaičiuojama naudojant išsaugotą kalibracinę kreivę kartu su kalibravimo koeficientu ir mėginio tūriu.
 - Kalibravimo koeficientas apskaičiuojamas remiantis apdorotų kalibravimo medžiagų „NeuMoDx HCV Calibrator“ rezultatais, norint nustatyti kalibracinės kreivės tinkamumą su konkrečia juostelės „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ partija, konkrečioje sistemoje „NeuMoDx System“.
 - Kalibravimo koeficientas naudojamas nustatant galutinę HCV RNR koncentraciją.
 - Nustatydama HCV RNR koncentraciją mėginio mililitre, „NeuMoDx“ programinė įranga įvertina mėginio įvesties tūrį.
- „NeuMoDx HCV Quant Assay“ rezultatai pateikiami $\log_{10} \text{ IU/ml}$.
- Gautą nežinomų mėginių kiekį galima atsekti pagal PSO 5-ąjį HCV tarptautinį standartą.

Tyrimo kalibracija

Norint nustatyti HCV RNR kiekį mėginiuose, reikalinga pagal kalibracinę kreivę suderinta kalibracija. Siekiant gauti galiojančius rezultatus, tyrimo kalibravimas turi būti atliktas naudojant „NeuMoDx Molecular, Inc.“ pateiktas išorines kalibravimo medžiagas.

Kalibravimo medžiagos

- Kalibravimo medžiagų „NeuMoDx HCV Calibrator“ rinkinį reikia apdoroti su kiekviena nauja juostelių „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“ partija, įkėlus „HCV“ tyrimo apibrėžimo failą į sistemą „NeuMoDx System“, pasibaigus esamo kalibravimo medžiagų rinkinio tinkamumo laikotarpiui (šiuo metu yra nustatytas 90 dienų laikotarpis) arba modifikavus „NeuMoDx System“ programinę įrangą.
- „NeuMoDx System“ programinė įranga praneš naudotojui, kai reikės apdoroti kalibravimo medžiagas. Naują tyrimo juostelių partiją galima naudoti tik sėkmingai apdorojus kalibravimo medžiagas.
- Kalibracijos tinkamumas nustatomas toliau nurodytu būdu.
 - Norint nustatyti tinkamumą, reikia apdoroti dviejų kalibravimo medžiagų rinkinį – vieną (1) aukštos ir vieną (1) žemos koncentracijos.

- b) Bent dviejų (2) iš trijų (3) kartotinių mėginių rezultatai turi atitikti iš anksto nustatytus parametrus. Žemos koncentracijos kalibravimo medžiagos nominali tikslinė vertė yra $3 \log_{10}$ IU/ml, o aukštos koncentracijos kalibravimo medžiagos – $5 \log_{10}$ IU/ml.
 - c) Kalibravimo koeficientas apskaičiuojamas atsižvelgiant į numatomus tyrimo juostelių partijų skirtumus. Šis kalibravimo koeficientas naudojamas nustatant galutinę HCV koncentraciją.
4. Jei patikros metu nustatoma, kad viena ar abi kalibravimo medžiagos yra netinkamos, pakartotinai apdorokite netinkamą (-as) kalibravimo medžiagą (-as) naudodami naują flakoną. Tuo atveju, kai netinkama yra tik viena kalibravimo medžiaga, galima pakartotinai apdoroti tik tą kalibravimo medžiagą, nes sistema nereikalauja vėl apdoroti abiejų kalibravimo medžiagų.
 5. Jei patikros metu kelis kartus iš eilės nustatoma, kad kalibravimo medžiaga (-os) yra netinkama (-os), kreipkitės į „NeuMoDx Molecular, Inc.“.

Kokybės kontrolė

Vietiniuose reikalavimuose dažniausiai nurodoma, kad laboratorija yra atsakinga už kontrolės procedūrų, kuriomis stebimas viso analitinio proceso tikslumas ir glaudumas, vykdymą. Naudodama patvirtintas nemodifikuotas tyrimo sistemos veikimo specifikacijas, laboratorija turi nustatyti kontrolinių medžiagų tyrimų skaičių, tipą ir dažnumą.

Išorinės kontrolinės medžiagos

1. Atliekant tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“, teigiamos ir neigiamos išorinės kontrolinės medžiagos turi būti apdorojamos kas 24 valandas. Jei tinkamų išorinių kontrolinių medžiagų rezultatų rinkinio nėra, prieš pateikiant ėminių rezultatus, „NeuMoDx System“ programinė įranga parągins naudotoją apdoroti kontrolines medžiagas.
2. Išorinių kontrolinių medžiagų tinkamumą sistema „NeuMoDx System“ įvertins pagal numatomą rezultatą. Teigiamos kontrolinės medžiagos rezultatas turi būti HCV teigiamas, neigiamos kontrolinės medžiagos rezultatas – HCV neigiamas.
3. Prieštaringus išorinių kontrolinių medžiagų rezultatus reikia tvarkyti toliau nurodytu būdu.
 - a) „Positive“ (teigiamas) neigiamos kontrolinės medžiagos ėminio tyrimo rezultatas reiškia, kad mėginys yra užterštas.
 - b) „Negative“ (neigiamas) teigiamos kontrolinės medžiagos ėminio tyrimo rezultatas gali reikšti, kad kilo su reagentu ar prietaisu susijusi klaida.
 - c) Bet kuriuo iš pirmiau nurodytų atvejų arba jei rezultatas yra „Indeterminate“ (neaišku) (IND) arba „No Result“ (nėra rezultato) (NR), pakartotinai apdorokite išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HCV External Control“, naudodami naujus kontrolines (-ių) medžiagas (-ų), kuri (-ios) patikros metu buvo nustatyta (-os) kaip netinkama (-os), flakonų.
 - d) Jei apdorodami teigiamas išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HCV External Control“ vis gaunate rezultatą „Negative“ (neigiama), kreipkitės į „NeuMoDx“ techninės pagalbos tarnybą.
 - e) Jei apdorodami neigiamas išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HCV External Control“ vis gaunate rezultatą „Positive“ (teigiama), prieš susisiekdami su „NeuMoDx“ techninės pagalbos tarnyba, pabandykite pašalinti visus galimo užteršimo šaltinius, taip pat pakeiskite visus reagentus.

Ėminių apdoravimo (vidinės) kontrolinės medžiagos

J plokštelę „NeuMoDx Extraction Plate“ yra įtraukta egzogeninė ėminio apdoravimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control 2, SPC2). Ji kartu su kiekvienu ėminiu naudojama nukleorūgščių ekstrahavimo ir realiojo laiko AT-PGR amplifikacijos procese. SPC2 specifiniai pradmenys ir zondai taip pat yra kiekvienoje juostelėje „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“, kad būtų galima aptikti SPC2 kartu su tiksline HCV RNR (jei yra) vykdam AT-PGR. SPC2 amplifikavimo aptikimas leidžia „NeuMoDx System“ programinei įrangai stebėti RNR ekstrahavimo ir AT-PGR amplifikacijos procesų efektyvumą.

Netinkami rezultatai

Jei sistemoje „NeuMoDx System“ atlikus tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“ nepavyksta gauti galiojančio rezultato, pagal įvykusios klaidos tipą rezultatas bus pateikiamas kaip „Indeterminate“ (neaišku) (IND), „No Result“ (nėra rezultato) (NR) arba „Unresolved“ (neišspręsta) (UNR).

Rezultatas IND pateikiamas tuo atveju, kai ėminio apdoravimo metu aptinkama sistemos „NeuMoDx System“ klaida. Gavus rezultatą IND, rekomenduojama pakartotinai atlikti tyrimą.

Rezultatas UNR pateikiamas tuo atveju, jei neaptinkama jokia tinkama HCV RNR ar SPC2 amplifikacija ir nėra jokių sistemos klaidų, o tai reiškia, kad galėjo įvykti su reagentu susijusi triktis ar mėginyje yra inhibitorių. Jeigu pateikiamas rezultatas UNR, rekomenduojama tyrimą pakartotinai atlikti kaip pirmąjį žingsnį. Jei tyrimo nepavyksta pakartotinai atlikti, siekiant sušvelninti ėminio slopinimo poveikį, galima naudoti praskiestą mėginį.

Jeigu tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“, atliekamo sistema „NeuMoDx System“, rezultatas nėra galiojantis ir ėminio apdoravimas nutraukiamas prieš užbaigiant, bus pateiktas rezultatas „No Result“ (nėra rezultato) (NR). Gavus rezultatą NR, rekomenduojama pakartotinai atlikti tyrimą.

EFEKTYVUMO CHARAKTERISTIKOS

Analitinis jautris – aptikimo riba naudojant PSO standartą

Siekiant nustatyti sistemų „NeuMoDx System“ aptikimo ribą (Limit of Detection, LoD), analitinis tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ jautris buvo apibrėžtas atrankiniu būdu patikrintoje neigiamoje žmogaus plazmoje ir serume ištyrus PSO 5-ojo tarptautinio standarto (1 genotipo) neigiamus mėginius ir skiedimo seriją. LoD apibrėžta kaip mažiausia taikinio koncentracija, kurios aptikimo dažnis yra 95 %, kaip nustatyta probito tipo analizės metu. Tyrimas buvo vykdomas 3 dienas keliose sistemose, naudojant kelias „NeuMoDx“ reagentų partijas. Kiekvienoje sistemoje (N288 ir N96) per dieną apdorota 18 kiekvienos skiedimo koncentracijos kartotinių mėginių. Aptikimo dažniai nurodyti 2 lentelėje. Taip pat buvo atliktas papildomas tyrimas, skirtas tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD patvirtinti naudojant 200 μl mėginio tūrio darbo eiga. Šio tyrimo rezultatai pateikti 3 lentelėje.

2 lentelė. Teigiamų rezultatų aptikimo dažnis nustatant tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD – 550 µl darbo eiga

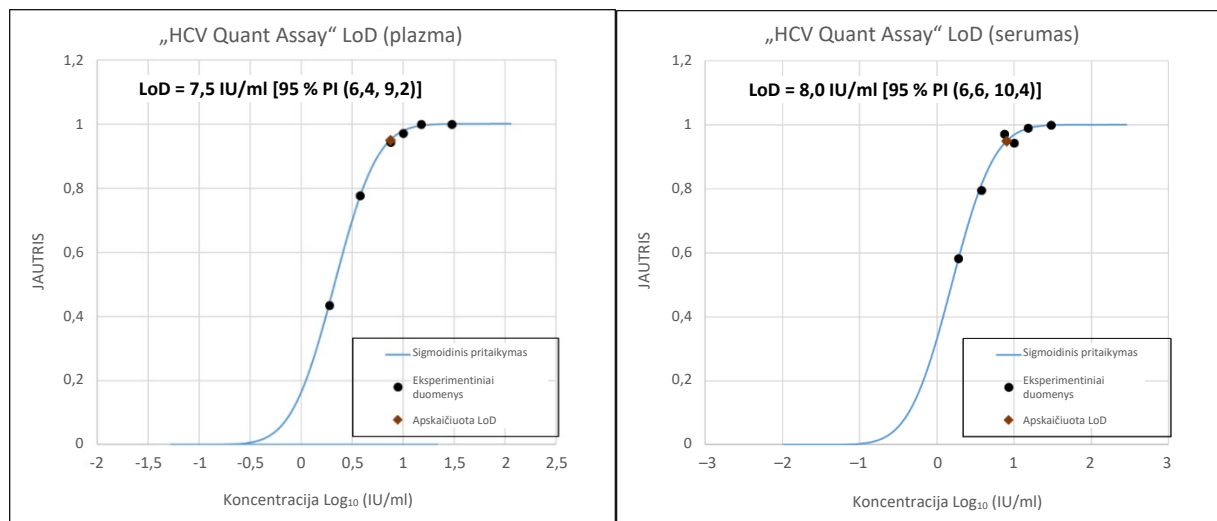
Taikinio koncentracija [IU/ml]	Taikinio koncentracija [log ₁₀ IU/ml]	PLAZMA			SERUMAS		
		Tinkamų tyrimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Aptikimo dažnis	Tinkamų tyrimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Aptikimo dažnis
30	1,48	108	108	100 %	108	108	100 %
15	1,18	108	108	100 %	108	107	99 %
10	1,00	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 %

3 lentelė. Teigiamų rezultatų aptikimo dažnis nustatant tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD – 200 µl darbo eiga

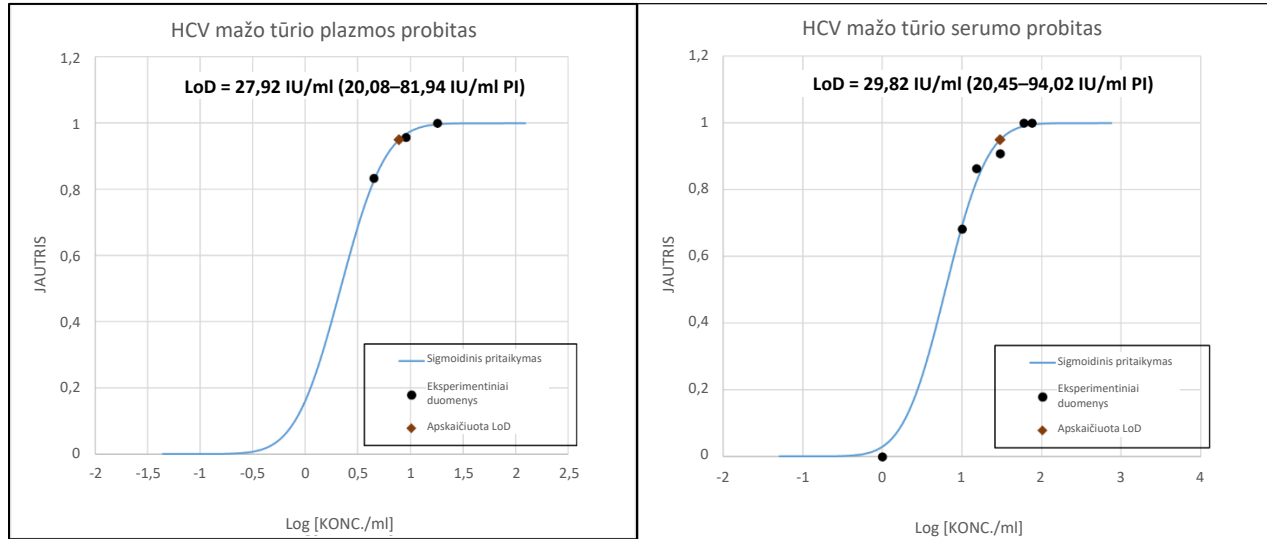
Taikinio koncentracija [IU/ml]	Taikinio koncentracija [log ₁₀ IU/ml]	PLAZMA			SERUMAS		
		Tinkamų tyrimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Aptikimo dažnis	Tinkamų tyrimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Aptikimo dažnis
75	1,88	N/A (Netaikytina)	N/A (Netaikytina)	N/A (Netaikytina)	22	22	100 %
60	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 %

Atlikus tyrimą sistema „NeuMoDx 288 Molecular System“, naudojant 550 µl mėginio tūrio darbo eiga, nustatyta, kad tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD plazmoje tarp visų genotipų yra 7,5 IU/ml (95 % PI 6,4–9,2 IU/ml) [(0,9 log₁₀ IU/ml) (95 % PI 0,8–1,0 log₁₀ IU/ml)] (žr. 2 pav.). Naudojant 550 µl mėginio tūrio darbo eiga, tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD tiriant serumo mėginius yra 8,0 IU/ml (95 % PI 6,6–10,4 IU/ml) [(0,9 log₁₀ IU/ml) (95 % PI 0,8–1,0 log₁₀ IU/ml)] (žr. 2 pav.); tiriant abu mėginių tipus 550 µl mėginio tūrio darbo eiga, LoD yra **8,0 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml)**.

Naudojant 200 µl mėginio tūrio darbo eiga, tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD tiriant plazmos mėginius yra 27,9 IU/ml (95 % PI 20,1–81,9), o tiriant serumo mėginius – 29,8 IU/ml (95 % PI 20,5–94,0) (žr. 3 pav.); tiriant abu mėginių tipus 200 µl mėginio tūrio darbo eiga, LoD yra **30,0 IU/ml (1,5 log₁₀ IU/ml)**.



2 pav. Probito tipo analizė, naudota tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD nustatyti plazmoje (iš kairės) ir serume (iš dešinės) – 550 µl darbo eiga



3 pav. Probito tipo analizė, naudota tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD nustatyti plazmoje (iš kairės) ir serume (iš dešinės) – 200 µl darbo eiga

Analitinis jautris – kiekybinio nustatymo riba – apatinė kiekybinio nustatymo riba (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) naudojant PSO standartą

Apatinė kiekybinio nustatymo riba (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) apibrėžiama kaip mažiausia taikinio koncentracija, kuriai esant aptikimo dažnis yra > 95 % IR TAE siekia ≤ 1,0. Norint nustatyti LLoQ, skaičiuojant LoD buvo apibrėžta bendra kiekvienos HCV taikinio koncentracijos, kuriai esant aptikimo dažnis buvo > 95 %, analitinė paklaida (Total Analytical Error, TAE). TAE apibrėžiama taip:

$$TAE = \text{sisteminioji paklaida} + 2 \cdot SD \quad [\text{Westgardo statistika}]$$

Sisteminioji paklaida yra skirtumo tarp apskaičiuotos koncentracijos vidurkio ir tikėtinos koncentracijos absoliučioji vertė. SD yra standartinis kiekybiškai nustatytos ėminio vertės nuokrypis.

Surinkti 6 koncentracijų HCV plazmos ir serumo mėginių, tirtų LLoQ tyrime naudojant 1 genotipą ir 550 µl mėginio tūrio darbo eiga, rezultatai pateikti 4 lentelėje. Papildomo tyrimo, kuriame naudota 200 µl mėginio tūrio darbo eiga, rezultatai pateikti 5 lentelėje.

4 lentelė. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LLoQ, su sistemingąja paklaida ir TAE – 550 µl darbo eiga

Taikinio konc. [IU/ml]	Taikinio konc. [\log_{10} IU/ml]	Plazma					Serumas				
		Vidutinė konc. [\log_{10} IU/ml]	Aptikimas (%)	SD	Sisteminioji paklaida	TAE	Vidutinė konc. [\log_{10} IU/ml]	Aptikimas (%)	SD	Sisteminioji paklaida	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

5 lentelė. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LLoQ, su sistemingąja paklaida ir TAE – 200 µl darbo eiga

Taikinio konc. [IU/ml]	Taikinio konc. [log ₁₀ IU/ml]	Plazma					Serumas				
		Vidutinė konc. [log ₁₀ IU/ml]	Aptikimas (%)	SD	Sistemingoji paklaida	TAE	Vidutinė konc. [log ₁₀ IU/ml]	Aptikimas (%)	SD	Sistemingoji paklaida	TAE
75	1,88	N/A (Netaikytina)	N/A (Netaikytina)	N/A (Netaikytina)	N/A (Netaikytina)	N/A (Netaikytina)	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

Naudojant 550 µl mėginio tūrio darbo eigą, tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LLoQ tiriant plazmą yra 7,7 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml), o tiriant serumą – 8,4 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml); 550 µl mėginio tūrio darbo eiga tiriant tiek plazmą, tiek serumą, LLoQ yra **8,4 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml)**.

Naudojant PSO standartą ir 200 µl mėginio tūrio darbo eigą, tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LLoQ tiriant plazmą yra 30,0 IU/ml (1,5 log₁₀ IU/ml), o tiriant serumą – 29,8 IU/ml (1,37 log₁₀ IU/ml); 200 µl mėginio tūrio darbo eiga tiriant tiek plazmą, tiek serumą LLoQ yra **30,0 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml)**.

Analitinis jautris – LoD ir LLoQ tarp HCV genotipų

Iš pradžių buvo nustatytas 1 genotipo (5-ojo PSO tarptautinio standarto) LoD, o po to, naudojant nustatytą LoD, buvo atlikti papildomi kitų 5 genotipų tyrimai. Trisdešimt šeši (36) kartotiniai mėginiai, kurių koncentracijos atitiko 2X, 1X ir 0,5X 95 % PI viršutinės LoD ribos, buvo ištirti naudojant tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“, plazmą ir 550 µl mėginio tūrio darbo eigą. Kiekvienos tirtos genotipo koncentracijos teigiamų rezultatų procentinis rodiklis buvo pateiktas lentelėje ir naudotas LoD apskaičiuoti vykdamant probito tipo analizę.

Taip pat buvo apskaičiuota bendra šių tirtų koncentracijų analitinė paklaida. Mažiausia koncentracija, kuriai esant teigiamų rezultatų aptikimo dažnis yra 95 %, ir apskaičiuota ≤ 1,0 TAE vėl buvo laikoma genotipo LLoQ. Šie rezultatai, įskaitant rezultatus, gautus naudojant 5-ąjį PSO tarptautinį standartą (1 genotipo), patvirtina, kad tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ aptikimo efektyvumas tarp visų šešių genotipų 4,5–7,5 IU/ml intervale yra toks pats puikus. Nustatyta, kad tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LoD tarp genotipų yra 7,5 IU/ml (0,88 log₁₀ IU/ml), o LLoQ siekia didžiausią reikšmę – 7,7 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml). Šie rezultatai buvo pateikti 5-ajame PSO tarptautiniame standarte (1 genotipo). *6 lentelėje* LoD ir LLoQ rezultatai, tiriant HCV genotipus plazmoje.

6 lentelė. Plazmoje 550 µl mėginio tūrio darbo eiga tirti HCV genotipai

GENOTIPAS	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

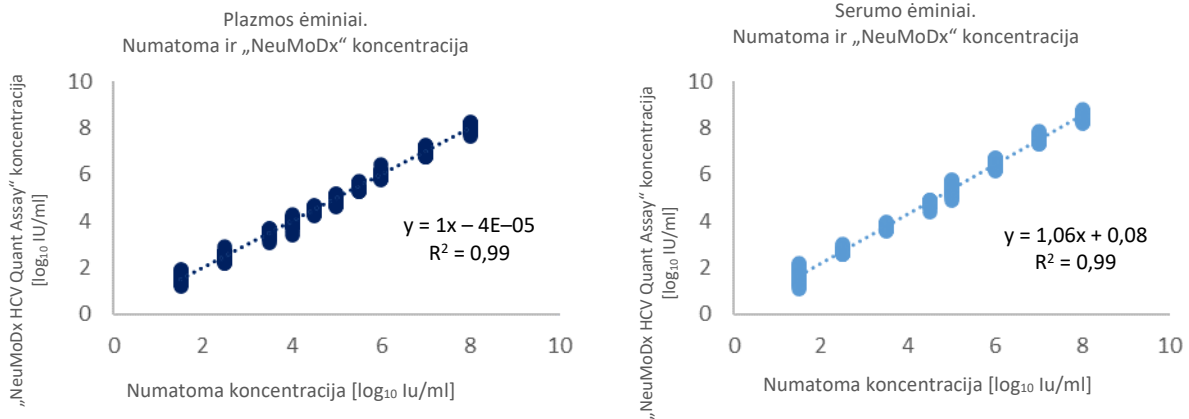
Pagal anksčiau nurodytus tyrimų rezultatus „NeuMoDx“ nustatė, kad tiriant **plazmą ir serumą 550 µl mėginio tūrio darbo eiga**, tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ **LoD yra 8,0 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml)**, o **LLOQ – 8,4 IU/ml (0,9 log₁₀ IU/ml)**.

Nustatytos „NeuMoDx HCV Quant Assay“ **LoD ir LLOQ, tiriant abu mėginių tipus (plazmos ir serumo) ir naudojant 200 µl mėginio tūrio darbo eigą, yra 30,0 IU/ml (1,5 log₁₀ IU/ml)**.

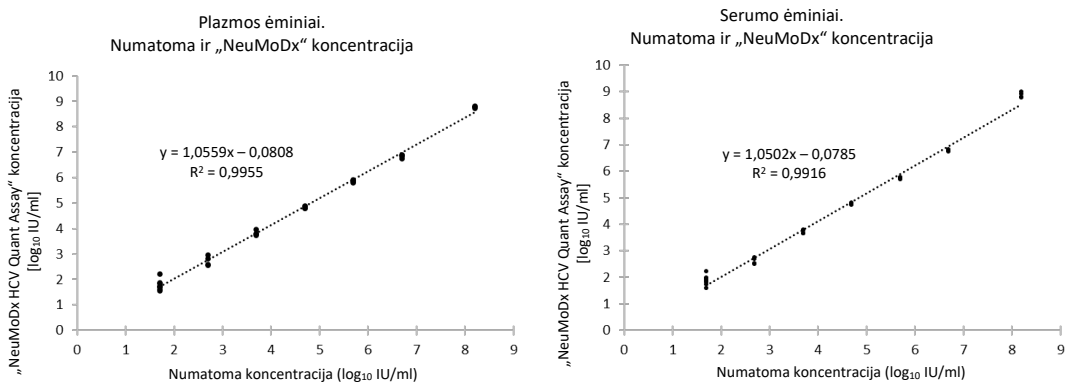
Analitinis jautris – viršutinės kiekybinio nustatymo ribos (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) tiesiškumas ir nustatymas

Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tiesiškumas ir viršutinė kiekybinio nustatymo riba (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) buvo nustatyti plazmoje paruošus skiedimo seriją, naudojant „HCV Armored RNA®“ („Asuragen Inc.“, Ostinas, TX) ir „AcroMetrix™ High Control HCV“ („Thermo Fisher Scientific“, Voltamas, MA), atsekamą pagal 5-ąjį PSO tarptautinį standartą. 11 mėginių grupė buvo parengta sudėtinėje HCV neigiamoje plazmoje, norint sukurti mėginių grupę, kurios koncentracijos būtų 8,2–1,5 log₁₀ IU/ml intervale. Atlikus tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“, nustatyta, kad remiantis standartine paklaida, apskaičiuota pagal 95 % pasiklojimo intervalą, ±0,3 log₁₀ IU/ml tikslumu galima nustatyti HCV kiekį 8 log₁₀ tiesiniame intervale. Naudojant 2-o ir 3-io modelio regresinę analizę, reikšmingos naudos nebuvo. Nustatyta, kad ULoQ plazmoje lygi 8,2 log₁₀ IU/ml. Buvo atliktas tolesnis tyrimas, skirtas matricos ekvivalentiškumui pademonstruoti. Analizės metu, naudojant du skirtingus regresijos pritaikymo modelius, įskaitant „MS Excel“ regresijos įrankį ir Passing-Babloko modelį, buvo palyginti plazmoje ir serume paruoštų ėminių tyrimo „NeuMoDx HCV“ kiekybiniai rezultatai. Rezultatai parodė stiprią koreliaciją, išreikštą nuolydžio ir atkarpos reikšmėmis, atitinkamai beveik prilygstančiomis 1,00 ir 0,00, ir 0,99 R2 reikšme („MS Excel“ regresijos įrankis) arba 0,600 p reikšme (Passingo-Babloko modelis). Su numatomomis vertėmis palygintos sistemos „NeuMoDx System“ pateiktos HCV tyrimo koncentracijos nurodomos *4 pav.*

Tiesiškumas ir ULoQ buvo įvertinti naudojant 200 µl mėginio tūrio darbo eigą. Atliktas „NeuMoDx“ programinės įrangos pateiktų 200 µl ir 550 µl darbo eigų koncentracijų ekvivalentiškumo palyginimas. Demingo ir Passingo-Babloko regresinė analizė parodė stiprią koreliaciją ir 1 beveik prilygstantį nuolydį bei minimalias pateiktų plazmos ir serumo ėminių koncentracijų atkarpas (sisteminę paklaidą) tiesiniame intervale. Pagal Blando ir Altmano metodą atliktas pateiktos 200 µl mėginio tūrio darbo eigos koncentracijos ir vidutinės 200 µl and 550 µl mėginio tūrio darbo eigų koncentracijos palyginimas parodė minimalią sistemingą paklaidą. Tokie rezultatai reiškė, kad 200 µl darbo eigos rezultatams generuoti naudotas algoritmas buvo tikslus. Paprastosios tiesinės regresijos, kuria palyginta numatoma ir pateikta 200 µl darbo eigos koncentracija, nuolydis taip pat beveik prilygo 1 ir parodė stiprią koreliaciją (žr. 5 pav.). Šių palyginimų rezultatai rodo, kad HCV kiekis tiksliai nustatomas tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tiesiniame intervale, naudojant 200 µl mėginio tūrio darbo eigą.



4 pav. Tiesinis tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ intervalas plazmoje (iš kairės) ir serume (iš dešinės) – 550 µl darbo eiga



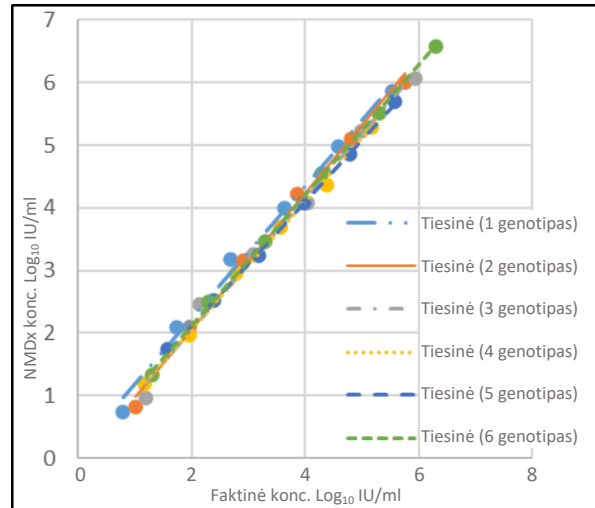
5 pav. Tiesinis tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ intervalas plazmoje (iš kairės) ir serume (iš dešinės) – 200 µl darbo eiga

Analitinis jautris – tiesiškumas tarp genotipų

Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ HCV genotipų tiesiškumas tarp šešių HCV genotipų buvo apibrėžtas ištyrus ne mažiau nei keturias (4) skirtingas kiekvieno sudėtinėje HCV neigiamoje plazmoje paruošto HCV genotipo koncentracijas. Šiame tyrime tirtų HCV taikinių kiekiai priklausė nuo pradinio mėginio koncentracijos, todėl skyrėsi tarp genotipų. Tyrimas buvo atliktas su kiekvienu genotipu, naudojant 6 kiekvienos koncentracijos kartotinius mėginius. Tiesiškumas tarp šešių HCV genotipų pateiktas 7 lentelėje ir 6 pav.

7 lentelė. Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tiesiškumas tarp genotipų

Genotipas	Tiesinė lygtis y = „NeuMoDx HCV Assay“ kiekybinis nustatymas x = numatomas kiekybinis nustatymas	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



6 pav. Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ tiesiškumas tarp genotipų

Analitinis specifiškumas – kryžminis reaktyvumas

Analitinis specifiškumas buvo pademonstruotas atlikus 33 mikroorganizmų, kurie paprastai aptinkami kraujo / plazmos mėginiuose, ir filogenetiškai į HCV panašių rūšių atrankinę patikrą dėl kryžminio reaktyvumo. Organizmai buvo paruošti 4–6 organizmų telkiniuose ir tirti esant aukštai koncentracijai. Tirti organizmai parodyti 8 lentelėje. Nebuvo pastebėta jokio kryžminio reaktyvumo su jokiais tirtais organizmais, tokiu būdu patvirtinant 100 % tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ analitinį specifiškumą.

8 lentelė. Analitiniams specifiškumui pademonstruoti naudoti patogenai

Ne tiksliniai organizmai						
Adenovirusas 2	Dengės virusas V1	Hepatitis A	Žmogaus imunodeficitas virusas 2	Žmogaus T-limfotropinis virusas 1	Propionibacterium acnes	Vakarų Nilo virusas
Adenovirusas 5	Dengės virusas V2	Hepatitis B	Žmogaus papilomos virusas 16	Žmogaus T-limfotropinis virusas 2	Raudonukė	Geltonoji karštligė
Candida albicans	Dengės virusas V3	Herpes simplex virusas (HSV) 1	Žmogaus papilomos virusas 18	A tipo gripas	Sent Luiso encefalitas	Zika virusas
Chlamydia trachomatis	Dengės virusas V4	Herpes simplex virusas (HSV) 2	Žmogaus herpeso virusas 6b	Neisseria gonorrhoeae	Staphylococcus aureus	
Citomegalovirusas	Epšteino-Baro virusas	Žmogaus imunodeficitas virusas 1	Žmogaus herpeso virusas 8	Parvovirusas B19	Staphylococcus epidermidis	

Analitinis specifiškumas – trukdančiosios medžiagos, komensaliniai organizmai

Buvo įvertinta tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ interferencija esant ne tiksliniams organizmams, naudojant tuos pačius, anksčiau 8 lentelėje nurodytus organizmų telkinius, kurie buvo paruošti kryžminiam reaktyvumui tirti. Į HCV neigiamą plazmą buvo pridėta organizmų telkiniais grupėmis po 4–6 ir HCV teigiamos kontrolinės medžiagos 1,4 log₁₀ IU/ml koncentracija. Jokios reikšmingos interferencijos esant šioms komensaliniais organizmams pastebėta nebuvo, nes kiekybinio nustatymo nuokrypis nuo kontrolinių medžiagų mėginių, kuriuose nebuvo interferencinių medžiagų, buvo minimalus.

Analitinis specifiškumas – trukdančiosios medžiagos, endogeninės ir egzogeninės medžiagos

Tyrimas „NeuMoDx HCV Quant Assay“ buvo įvertintas esant tipinėms egzogeninėms ir endogeninėms trukdančiosioms medžiagoms, sutinkamoms HCV klinikiniuose plazmos mėginiuose. Tai buvo neįprastai aukšta kraujo komponentų koncentracija, taip pat dažnai pasitaikantys antivirusiniai vaistai, suklasifikuoti 9 lentelėje. Kiekvienos medžiagos buvo pridėta į atrankinės patikros HCV neigiamą plazmą su 1,7 log₁₀ IU/ml HCV, ir buvo analizuota ėminių interferencija. Taip pat dėl galimos interferencijos buvo tirta dažnų ligų plazma, susijusi su hepatito C infekcija. Vidutinė visų tirtų medžiagų koncentracija ir sistemingoji paklaida nurodytos 10 lentelėje. Nė viena iš egzogeninių ir endogeninių medžiagų neturėjo įtakos tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ specifiškumui.

9 lentelė. Interferencijos tyrimas – egzogeninės medžiagos (vaistų klasifikacija)

	Produktas	Klasifikacija		Produktas	Klasifikacija
1 telkinys	Sofosbuviras	Tiesiogiai veikiantis HCV antivirusinis vaistas	2 telkinys	Paritapreviras	HCV NS3/4A proteazės inhibitorius
	Ledipasviras	HCV inhibitorius		Ombitasviras	HCV antivirusinis vaistas
	Velpatasviras	HCV NS5A inhibitorius		Ritonaviras	ŽIV proteazės inhibitorius
	Klaritromicinas	Antibiotikas		Abakaviro sulfatas	Atvirkštinės transkriptazės inhibitorius
	Interferonas alfa-2a	Imunomodulatorius		Ribavirinas	Imunomodulatorius
3 telkinys	Grazopreviras	HCV NS3/4A proteazės inhibitorius	4 telkinys	Efavirenzas	Atvirkštinės transkriptazės inhibitorius
	Elbasviras	HCV NS5A inhibitorius		Lopinaviras	Proteazės inhibitorius
	Tenofoviro dizoproksilis	HBV / ŽIV antivirusinis vaistas		Azitromicinas	Antibiotikas
	Lamivudinas	HBV / ŽIV antivirusinis vaistas		Dolutegraviras	ŽIV antivirusinis vaistas
	Valgancikloviras	CMV antivirusinis vaistas		Simepreviras	HCV NS3/4A proteazės inhibitorius
5 telkinys	Emtricitabinas	ŽIV antivirusinis vaistas			
	Raltegraviras	ŽIV antivirusinis vaistas			
	Amoksicilinas	Antibiotikas			
	Rilpivirinas	ŽIV antivirusinis vaistas			
	Dasabuviras	HCV tiesiogiai veikiantis antivirusinis vaistas			
	Glekapreviras	HCV NS3/4A proteazės inhibitorius			

10 lentelė. Interferencijos tyrimas – egzogeninės ir endogeninės medžiagos

Endogeninės	Vidutinė konc. log ₁₀ IU/ml	Sisteminioji paklaida log ₁₀ IU/ml
Hemoglobinas	1,61	0,28
Trigliceridai	1,31	-0,02
Bilirubinas	1,47	0,14
Albuminas	1,47	0,14
Egzogeninės (vaistai)	Vidutinė konc. log ₁₀ IU/ml	Sisteminioji paklaida log ₁₀ IU/ml
1 telkinys: zidovudinas (ZDV), sakvinaviras, ritonaviras, klaritromicinas, interferonas alfa-2a, interferonas alfa-2b	1,48	0,15
2 telkinys: abakaviro sulfatas, amprenaviras, ribavirinas, entekaviras, fluoksetinas, valacikloviro hidrochloridas	1,40	0,07
3 telkinys: tenofoviro dizoproksilis, lamivudinas, gancikloviras, valgancikloviras, nevirapinas	1,40	0,07
4 telkinys: efavirenzas, lopinaviras, enfuvirtidas, ciprofloksacinas, paroksetinas	1,51	0,18
5 telkinys: adefoviras (dipivoksilis), azitromicinas, indinaviro sulfatas, sertralinas	1,40	0,07
Liga	Vidutinė konc. log ₁₀ IU/ml	Sisteminioji paklaida log ₁₀ IU/ml
Antinuklearinis antikūnas (ANA)	1,53	0,18
Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV)	1,29	-0,06
Reumatoidinis artritas	1,39	0,04
Antikūnai prieš HBV	1,45	0,10
Alkoholinė kepenų cirozė	1,43	0,08
Reumatoidinis faktorius	1,43	0,08
Nealkoholinis kepenų suriebėjimas (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH)	1,32	-0,03

Glaudumas laboratorijoje

Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ glaudumas buvo nustatytas 12 dienų trimis sistemomis „NeuMoDx System“ tiriant 7 HCV mėginių grupę (paruoštą kartu su „HCV Armored RNA“ ir „AcroMetrix HCV Control“). Buvo apskaičiuotas tyrimo, dienos ir sistemos glaudumas bei $\leq 0,26 \log_{10}$ IU/ml bendras standartinis nuokrypis. Kaip parodyta 11 lentelėje, reikšmingų sistemų, dienų ar tyrimų efektyvumo skirtumų nepastebėta. Glaudumas tarp operatorių nebuvo apibrėžtas, nes operatorius neatlieka svarbaus vaidmens ėminių apdorojimo sistema „NeuMoDx System“ procese.

11 lentelė. Glaudumas laboratorijoje – tyrimas „NeuMoDx HCV Quant Assay“ sistemose „NeuMoDx System“

	Taikinio konc. [log ₁₀ IU/ml]	Vid. konc. [log ₁₀ IU/ml]	Sistemos SD	Dienos SD	Tyrimo SD	Laboratorijos (bendras) SD
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

Atkuriamumas tarp partijų

Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ atkuriamumas tarp partijų buvo nustatytas naudojant tris skirtingas pagrindinių reagentų partijas – „NeuMoDx Lysis Buffer 3“, „NeuMoDx Extraction Plate“ ir „NeuMoDx HCV Quant Test Strip“. Efektyvumui įvertinti buvo naudota 7 HCV mėginių (kuriuose taip pat įtraukta „HCV Armored RNA“ ir „AcroMetrix HCV Control“) grupė. Tyrimas buvo atliekamas 6 dienas, naudojant tris skirtingas reagentų partijas ir tris sistemas. Išanalizuoti partijos ir kelių partijų skirtumai pateikti 12 lentelėje. Didžiausia bendra sistemingoji paklaida buvo $0,24 \log_{10}$ IU/ml, o didžiausias bendras SD – $0,33 \log_{10}$ IU/ml. Reikšmingo efektyvumo skirtumo tarp partijų nepastebėta, nes visų grupės mėginių kiekybinis nustatymas atitiko leistino nuokrypio specifikaciją.

12 lentelė. Atkuriamumas tarp partijų – tyrimas „NeuMoDx HCV Quant Assay“

	Taikinio konc. [log ₁₀ IU/ml]	Vidutinė konc. BENDRA [log ₁₀ IU/ml]	Skaičius (galiojančių rezultatų skaičius partijoje)	ABS SISTEMINGOJI PAKLAIDA	Kelių partijų SD	Partijos SD	Bendras SD
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

Kontrolinės medžiagos efektyvumas

SPC2 yra įtraukta į tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“, kad galima būtų nustatyti apdorojimo etapų triktis arba tyrimo efektyvumui įtakos turintį slopinimą. Efektyvumas buvo tirtas esant sąlygoms, atspindinčioms kritinių apdorojimo etapų triktis, kurios gali atsirasti apdorojant mėginį ir kurių sistemos „NeuMoDx System“ efektyvumo stebėjimo jutikliai gali neaptikti. Teigiami ($3 \log_{10}$ IU/ml) ir neigiami mėginiai buvo išbandyti su kontroline medžiaga tokiomis sąlygomis: su inhibitoriumi, be plovimo reagento ir be plovimo reagento išpūtimo. Apdorojimo triktys, turėjusios neigiamą poveikį HCV aptikimui / kiekybiniam nustatymui, buvo atspindėtos pagal SPC2 taikinio efektyvumą (žr. 13 lentelę). Visais atvejais nustatyta, kad ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga tinkamai stebėjo apdorojimo triktis ar inhibitorių buvimą arba numanoma apdorojimo triktis neturėjo reikšmingo neigiamo poveikio nei SPC2 aptikimui, nei HCV aptikimui ir kiekybiniam nustatymui. Tokiu būdu įrodyta, kad naudojant SPC2 galima sėkmingai stebėti tyrimo efektyvumą sistemoje „NeuMoDx System“.

13 lentelė. Ėminio apdoravimo kontrolinės medžiagos efektyvumas

Tirta apdoravimo eigos triktis	Ėminio apdoravimo kontrolinės medžiagos amplifikacijos būseną	HCV taikino amplifikacijos būseną	Tyrimo rezultatas
„Presence of Inhibitor“ (su inhibitoriumi)	Not Amplified (Neamplifikuota)	Not Amplified (Neamplifikuota)	„Unresolved“ (neišspręsta)
„No Wash Delivered“ (be plovimo reagento)	Not Amplified (Neamplifikuota)	Not Amplified (Neamplifikuota)	„Unresolved“ (neišspręsta)
„No Wash Blowout“ (be plovimo reagento išpūtimo)	Amplified (Amplifikuota)	Amplified (Amplifikuota)	„Positive“ (teigiamas) rezultatas, kai kiekybinis nustatymas yra 0,3 log ₁₀ IU/ml kontrolinės medžiagos intervale

Galiojančių rezultatų rodiklis

Galiojančių rezultatų procentui nustatyti buvo naudota retrospektyvinė duomenų, gautų vertinant sistemomis „NeuMoDx System“ atliekamo tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ efektyvumą. Galiojantys rezultatai bus šie: „Positive“ (teigiama) arba „Negative“ (neigiama); negaliojantys rezultatai gali būti „Indeterminate“ (neaišku) (IND) ar „Unresolved“ (neišspręsta) (UNR), atsižvelgiant į taikinio amplifikacijos būseną ir ėminio apdoravimo kontrolinę medžiagą. Rezultatas IND dažniausiai pateikiamas įvykus prietaiso klaidai, dėl kurios nepavyksta amplifikuoti taikinio ir (arba) vidinės apdoravimo kontrolinės medžiagos. Rezultatas UNR priskiriamas ėminiams, kai nepavyksta amplifikuoti tiek taikinio, tiek vidinės apdoravimo kontrolinės medžiagos ir neaptinkama jokia prietaiso triktis. Į retrospektyvinę analizę buvo įtraukti 1962 atskiri tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ rezultatai, kurie apėmė duomenis, gautus tiriant serumo ir plazmos mėginius sistemomis „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 System“. Nustatyta, kad UNR rodiklis siekia 0,61 % (12 iš 1962), o IND rodiklis – 0,41 % (8 iš 1962). Šie rezultatai atitinka analizės priimtumo kriterijus. Todėl padaryta išvada, kad skirtingose klinikinėse matricose ir sistemose „NeuMoDx System“ tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ galiojančių rezultatų rodiklis yra 99,0 % su 95 % CI (98,4–99,3).

Kryžminė tarša

Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ kryžminės taršos rodiklis buvo nustatytas ištyrus tris HCV mėginių rinkinius, į kuriuos įtraukti pakaitomis naudojami stipriai teigiami ir neigiami mėginiai. Iš viso ištirti 144 HCV neigiamos žmogaus plazmos kartotiniai mėginiai ir 144 didelės HCV koncentracijos (8,2 log₁₀ IU/ml) kartotiniai mėginiai. Visi 144 neigiamų mėginių pakartojimai buvo neigiami. Tokiu būdu nustatyta, kad apdorojant ėminius sistema „NeuMoDx System“ kryžminės taršos nėra.

Mėginių matricos ekvivalentiškumas

Buvo atliktas tyrimas, siekiant parodyti mėginių matricos ekvivalentiškumą, kai ruošiant plazmą visos sudėties kraujas imamas tiek į etilendiamintetraacetato rūgšties (Ethylendiaminetetraacetic Acid, EDTA), tiek į rūgšties citrato dekstrozę (Acid Citrate Dextrose, ACD) paėmimo mėgintuvėlius. Taip pat atlikti papildomi tyrimai, kuriais siekta nustatyti šviežių ir užšaldytų plazmos (surinktos į dviejų tipų mėgintuvėlius) bei serumo mėginių ekvivalentiškumą. Švieži mėginiai buvo laikomi 4 °C temperatūroje, tada pridėta keturių koncentracijų HCV ir ištirtas ekvivalentiškumas. Po to ėminiai buvo laikomi užšaldyti –20 °C temperatūroje ne mažiau nei 24 valandas. Po šio laikotarpio mėginiai buvo atitirpinti ir pakartotinai ištirti. Šviežių ir užšaldytų serumo bei plazmos mėginių, taip pat EDTA ir ACD plazmos mėginių rezultatų ekvivalentiškumas buvo palygintas atlikus regresinę analizę. Duomenys parodė puikų ekvivalentiškumą tarp EDTA ir ACD plazmos mėginių, šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių bei šviežių ir užšaldytų serumo mėginių.

Buvo atliktas papildomas tyrimas, kuriuo siekta parodyti tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ efektyvumo charakteristikų, tiriant pirminius ir antrinius mėginius, ekvivalentiškumą. Į HCV neigiamų donorų mėginių grupes pridėta HCV taikinio („AccuPlex™ Recombinant HCV Control“) ir HCV teigiami donorų mėginiai buvo iš pradžių apdoroti iš pirminių mėginių mėgintuvėlių. Po pirminio mėgintuvėlio apdoravimo iš kiekvieno mėginio likusį plazmą ar serumą buvo išpilstytas alikvotinėmis dalimis į antrinį mėgintuvėlį ir pakartotinai apdorotas. Reikšmingo skirtumo tarp pirminių ir antrinių mėgintuvėlių apdoravimo rezultatų nenustatyta.

Klinikinių metodų palyginimas

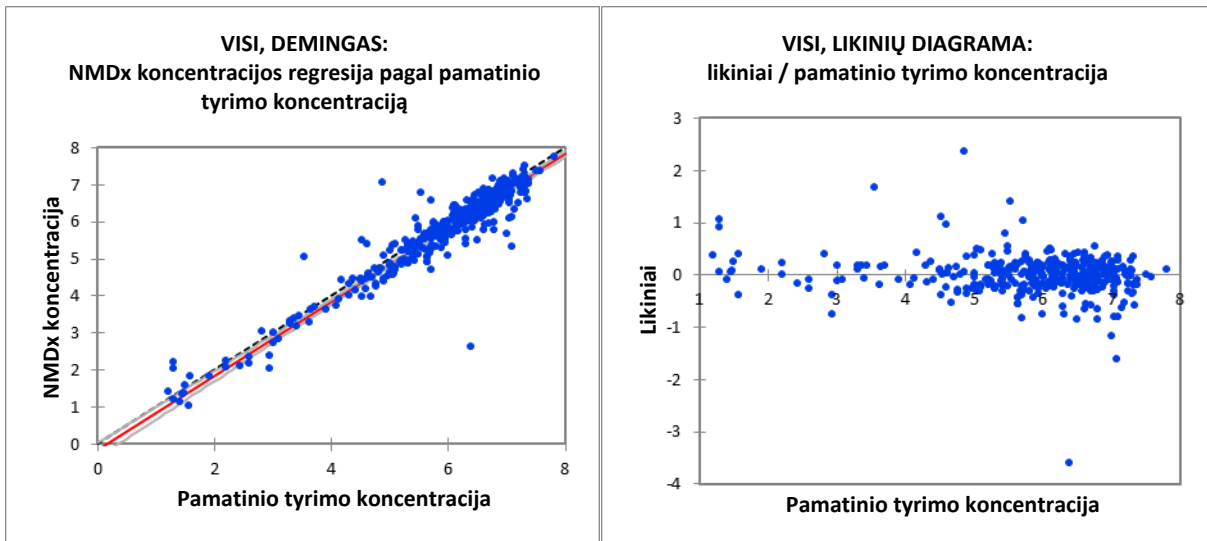
Kokybinis ir kiekybinis tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ efektyvumas buvo įvertintas pagal FDA / CE patvirtintus lyginamuosius tyrimus, tiriant nepraskiestus klinikiškus mėginius, paimtus iš HCV užkrėstų pacientų. Tyrimai buvo atlikti „NeuMoDx“ bendrovės viduje, vykdamas viengubai aklą tyrimą, į kurį įtraukti likę nepažymėti klinikiškieji mėginiai, gauti iš trijų išorinių etaloninių laboratorijų. Naudojant (viengubai) aklą tyrimo būdą ir kelias sistemas „NeuMoDx Molecular System“, tyrimu „NeuMoDx HCV Quant Assay“ iš viso ištirti 323 plazmos mėginiai ir 336 serumo mėginiai. Iš šių ėminių 35 plazmos ėminiai ir 13 serumo ėminių buvo apdoroti ABIEM sistemomis „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“. Kai kurių ėminių, kuriuos tiriant gautas „INVALID“ (NEGALIOJA) rezultatas, nepavyko apdoroti, nes nepakako ėminio.

Sistemose „NeuMoDx Molecular System“ kilusios apdoravimo ir sistemos klaidos buvo minimalios ir atitiko kriterijus. Iš pradžių gauti 4 plazmos ir 4 serumo ėminių rezultatai „Indeterminate“ (neaišku) (IND). Bendras pradinis IND rodiklis buvo 1 % (95 % PI 0,5 %–3 %) tiriant plazmą ir 1 % (95 % PI 0,4 %–3 %) tiriant serumą. Iš pradžių gauti 3 plazmos ir 5 serumo ėminių rezultatai „UNRESOLVED“ (NEIŠSPRĘSTA) (UNR). Bendras rodiklis buvo 1 % (95 % PI 0,2 %–3 %) tiriant plazmą ir 1 % (95 % PI 0,6 %–4 %) tiriant serumą.

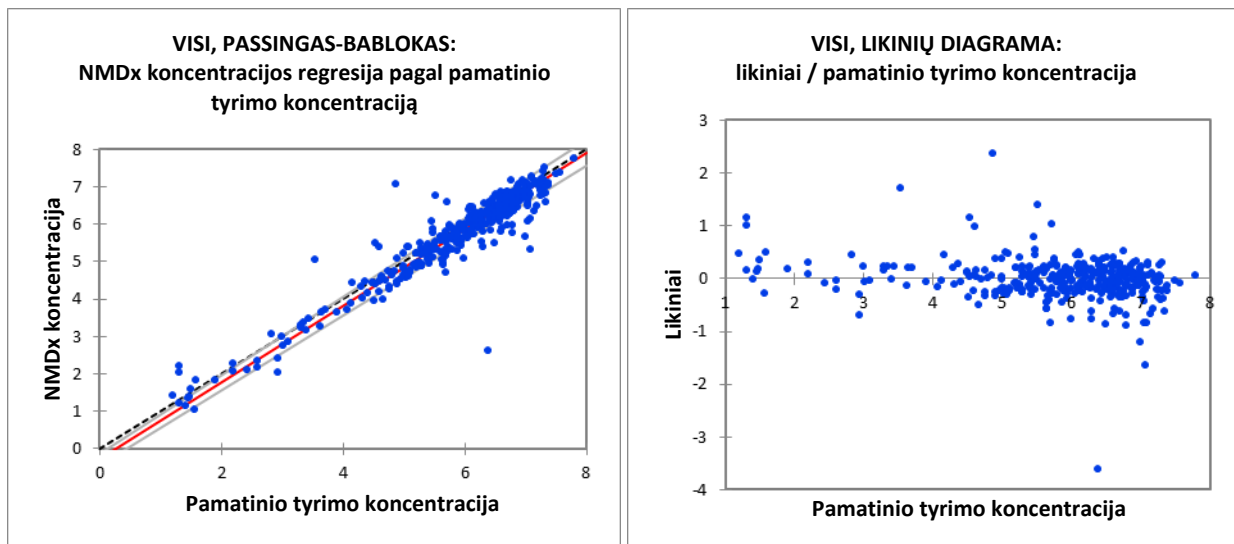
Mėginiai, kuriuos tiriant gauti negaliojantys rezultatai (IND / UNR) ar „Quantitation Error“ (kiekybinio nustatymo klaida), buvo pakartotinai ištirti esant pakankamam tūriui. Norint gauti galiojančius rezultatus, kai kurie ėminiai buvo praskiesti. Ištyrus 13 mėginių, kurių tūris buvo pakankamas tyrimui pakartoti (praskiestas AR grynas), gautas galiojantis rezultatas.

Iš 321 galiojančio rezultato, gauto tiriant plazmos mėginius, ir 334 galiojančių rezultatų, gautų tiriant serumo mėginius, 206 plazmos ir 154 serumo mėiniai buvo patvirtinti kaip „POSITIVE“ (TEIGIAMA) atlikus tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“ su atitinkamomis koncentracijų vertėmis, priskirtomis pamatiniais tyrimais. Demingo ir Passingo-Babloko regresinės analizės buvo naudotos norint nustatyti koreliaciją tarp tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ koncentracijų verčių ir verčių, gautų atliekant pamatinius plazmos ir serumo mėginių tyrimus.

Buvo sugeneruotos ekvivalentiškumo diagramos, siekiant atspindėti koreliaciją tarp tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ koncentracijų ir pamatinio tyrimo koncentracijų verčių, taikomų visiems pagal Demingo regresijos ir Passingo-Babloko pritaikymą tirtiems mėiniams (žr. 7 pav. ir 8 pav.). Demingo regresijos pritaikymo kokybę atvaizduoja 1,00 nuolydžio koeficientas su 95 % PI (0,97, 1,03) ir -0,16 atkarpa (sisteminioji paklaida) su 95 % PI (-0,37, 0,06). Tai parodo, kad koncentracijų rezultatai, gauti atlikus „NeuMoDx HCV Quant Assay“ ir pamatinius tyrimus, yra glaudžiai susiję ir jų sisteminioji paklaida yra priimtina. Passingo-Babloko tiesinės regresijos pritaikymo kokybę atvaizduoja 1,02 nuolydžio koeficientas su 95 % PI (0,99, 1,05) ir -0,28 atkarpa (sisteminioji paklaida) su 95 % PI (-0,43, -0,14). Tai parodo, kad koncentracijų rezultatai, gauti atlikus „NeuMoDx HCV Quant Assay“ ir pamatinius tyrimus, yra glaudžiai susiję ir jų sisteminioji paklaida yra priimtina (žr. 14 lentelę).



7 pav. Ekvivalentiškumo (iš kairės) ir likinių (iš dešinės) diagramos – bendra (abiem sistemomis „NeuMoDx System“ atliktų) „NeuMoDx HCV Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų, kuriuose tirti VISI mėiniai, rezultatų analizė pagal Demingo regresinę analizę.



8 pav. Ekvivalentiškumo (iš kairės) ir likinių (iš dešinės) diagramos – bendra (abiem sistemomis „NeuMoDx System“ atliktų) „NeuMoDx HCV Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų, kuriuose tirti VISI mėiniai, rezultatų analizė pagal Passingo-Babloko regresinę analizę.

14 lentelė. Demingo ir Passingo-Babloko tiesinės regresijos analizės suvestinė

	Demingo analizė		Passingo-Babloko analizė	
	Atkarpa	Nuolydžio koeficientas	Atkarpa	Nuolydžio koeficientas
BENDRA (visa plazma + serumas)	-0,16 95 % PI (-0,37, 0,06)	1,00 95 % PI (0,97, 1,03)	-0,28 95 % PI (-0,43, -0,14)	1,02 95 % PI (0,99, 1,05)

Iš 655 tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ metu gautų galiojančių plazmos ir serumo mėginių rezultatų, 361 buvo teigiamas ištyrus pamatiniais HCV tyrimais, o 294 buvo neigiami. Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ jautris ir specifiškumas buvo apskaičiuoti naudojant visų tinkamų klinikinių ėminių duomenis ir lyginant su pamatiniu tyrimu. Visi duomenys apibendrinti ir pateikti 15 lentelėje. Iš 361 tirtu teigiamu ėminiu 360 taip pat buvo teigiami atlikus tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“. Nustatytas 99,7 % jautris su 95 % PI (98,2 %–100 %). Iš 294 tirtų neigiamų ėminių 271 buvo neigiamas atlikus tyrimą „NeuMoDx HCV Quant Assay“. Nustatytas 92,2 % jautris su 95 % PI (88,3 %–94,9 %).

Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ ekvivalentiškumas pademonstruotas naudojant artimai tarpusavyje susijusius sistemomis „NeuMoDx 288 Molecular System“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“ atlikto ir pamatinio tyrimo, skirto plazmos ir serumo mėginiams tirti, efektyvumo rezultatus.

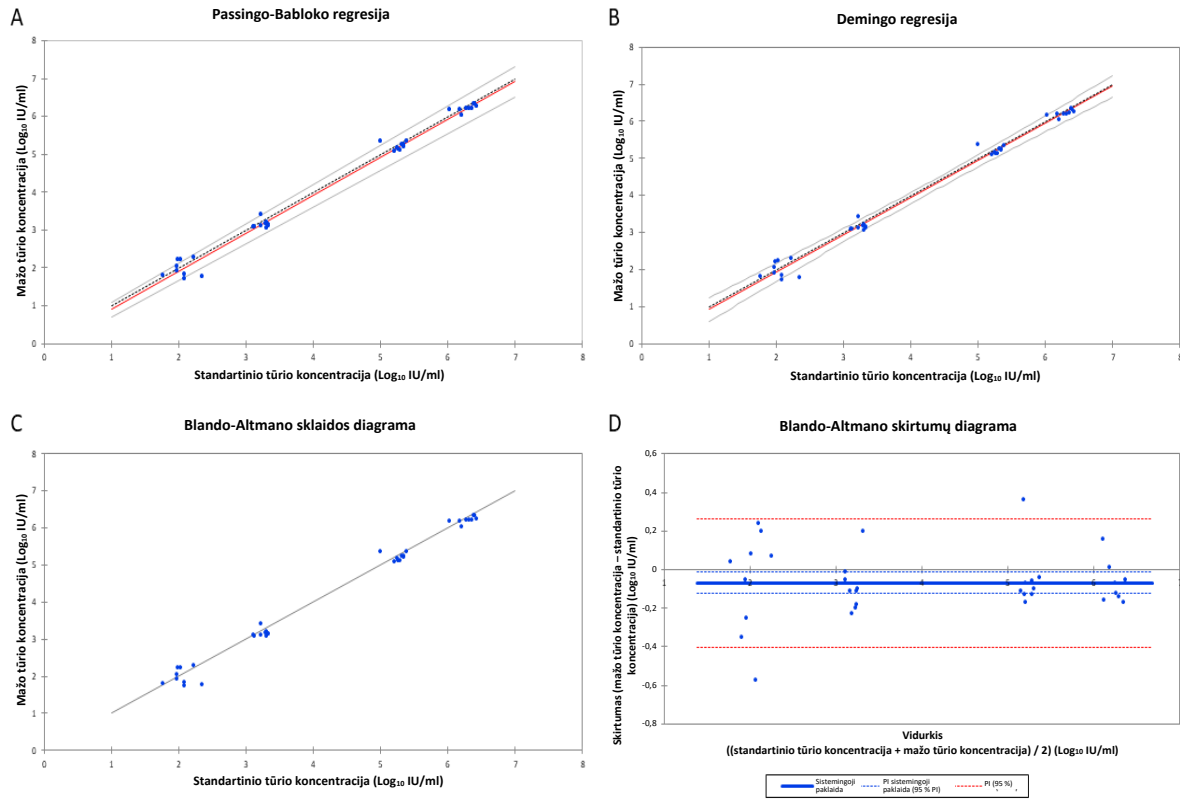
15 lentelė. „NeuMoDx HCV Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų kokybinių metodų palyginimo rezultatai – plazma ir serumas

	Pamatinis tyrimas (POS)	Pamatinis tyrimas (NEG)	IŠ VISO
NeuMoDx HCV Quant Assay (POS)	360	23	383
NeuMoDx HCV Quant Assay (NEG)	1	271	272
IŠ VISO	361	294	655
JAUTRIS = 99,7 % 95 % PI (98,2–100 %)			
*SPECIFIŠKUMAS = 92,2 % 95 % PI (88,3–94,9 %)			

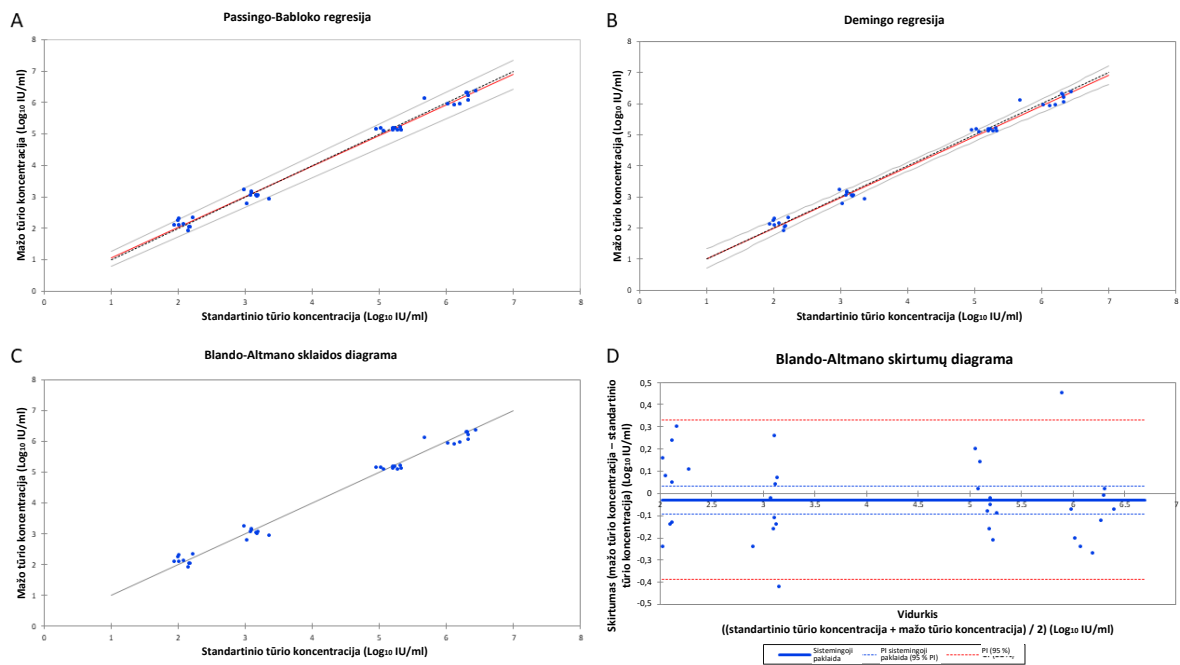
***PASTABA.** Tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ LLoQ yra 0,9 log₁₀ IU/ml. Ši reikšmė yra mažesnė už lyginamojo tyrimo, naudoto kaip pamatinis tyrimas, LLoQ. Tolesnis tyrimas buvo atliktas be 9 ėminių, kuriuose „NeuMoDx“ aptiko HCV, tačiau tiriant juos lyginamuoju tyrimu gautas neigiamas rezultatas. Be šių 9 ėminių perskaičiuotas tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ specifiškumas lygus 95,1 % su 95 % PI (91,7–97,2).

Dirbtinių mėginių tyrimas – 200 µl mėginio tūrio darbo eiga

Kiekybinė koreliacija tarp 200 µl ir 550 µl mėginio tūrio darbo eigų buvo patvirtinta naudojant mėginių grupę, į kurią įtraukti atskiri, HCV neigiamos plazmos ir serumo ėminiai, į kuriuos pridėta keturių žinomų koncentracijų kontrolinės medžiagos „Accuplex HCV Control“ (pagal 5-ąjį PSO tarptautinį standartą, taikomą HCV RNR nukleorūgščių tyrimams). Šie atskiri plazmos ir serumo mėginiai buvo apdoroti naudojant tiek 550 µl, tiek 200 µl mėginio tūrio darbo eigas ir iš viso buvo atlikti 324 tyrimai. „NeuMoDx“ programinės įrangos nustatytų 200 µl and 550 µl mėginio tūrio darbo eigų koncentracijų ir dirbtinės mėginių grupės ekvivalentiškumas buvo palygintas tiriant atskirus ėminius. Tiriant plazmą, Demingo ir Passingo-Babloko regresinės analizės nuolydis buvo 1,003 ir 1,000 su -0,082 ir -0,085 atkarpomis, o tiriant serumą – 0,974 ir 0,984 su 0,086 ir 0,037 atkarpomis. Tai rodo puikų HCV kiekybinių nustatymų atitikimą tarp dviejų apdoravimo tūrių darbo eigų. Atlikus palyginimą pagal Blando ir Altmano metodą, tarp dviejų darbo eigų nustatyta minimali sistemingoji paklaida. Be to, paprastųjų tiesinių analizių, kuriose naudota numatoma koncentracija ir nustatyta 200 µl darbo eigos koncentracija, nuolydis buvo 1,0432 su 0,994 koreliacijos koeficientu (tiriant plazmą) ir 1,0007 su 0,993 (tiriant serumą). Tai patvirtinta, kad tyrimo „NeuMoDx HCV Quant Assay“ efektyvumas naudojant 200 µl mėginio tūrio darbo eigą yra puikus. Šių tyrimų rezultatai apibendrinti toliau pateiktame 9 pav. ir 10 pav.



9 pav. 200 µl ir 550 µl mėginio tūrio darbo eigomis nustatytų koncentracijų ekvivalentiškumo diagramos palyginimai. a) Passingo-Babloko regresija b) Demingo regresija c) Blando-Altmano sklaidos diagrama d) Blando-Altmano skirtumų diagrama – plazmos mėginiai



10 pav. 200 µl ir 550 µl mėginio tūrio darbo eigomis nustatytų koncentracijų ekvivalentiškumo diagramos palyginimai. a) Passingo-Babloko regresija b) Demingo regresija c) Blando-Altmano sklaidos diagrama d) Blando-Altmano skirtumų diagrama – serumo mėginiai

LITERATŪRA















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. Javeri 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

PREKIŲ ŽENKLAI

„NeuMoDx™“ ir „NeuDry™“ yra „NeuMoDx Molecular, Inc.“ prekių ženklai.
 „AcroMetrix™“ yra „Thermo Fisher Scientific“ prekės ženklas.
 „Armored RNA®“ yra registruotasis „Asuragen, Inc.“ prekės ženklas.
 „BD Vacutainer®“ yra „Becton, Dickinson and Company“ prekės ženklas.
 BD, PPT™ ir SST™ yra „Becton, Dickinson and Company“ prekių ženklai.
 „TaqMan®“ yra registruotasis „Roche Molecular Systems, Inc.“ prekės ženklas.

Visi kiti šiame dokumente pateikiami prekių pavadinimai, prekių ženklai ir registruotieji prekių ženklai yra jų atitinkamų savininkų nuosavybė.

SIMBOLIŲ REIKŠMĖS

 R only	Naudoti tik pagal receptą		Temperatūros riba
	Gamintojas		Nenaudoti pakartotinai
	<i>In vitro</i> diagnostikos medicinos priemonė		Pakanka atlikti tyrimų: <n>
	Igaliojimas atstovas Europos Bendrijoje		Žr. naudojimo instrukcijas
	Katalogo numeris		Dėmesio
	Partijos kodas		Biologiniai pavojai
	Tinka naudoti iki		CE ženklas



„NeuMoDx Molecular, Inc.“
 1250 Eisenhower Place
 Ann Arbor, MI 48108, JAV

Rėmėjas (AUS):
 „QIAGEN Pty Ltd“
 Level 2 Chadstone Place
 1341 Dandenong Rd
 Chadstone VIC 3148,
 Australija



„Emergo Europe B.V.“,
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Nyderlandai



Techninė pagalba / budrumo ataskaitų teikimas: support@qiagen.com

Patentas: www.neumodx.com/patents