



### 201800 NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip

**HUOMIO:** Vain vietäväksi Yhdysvaltojen ulkopuolelle



*In vitro* -diagnostiseen käyttöön NeuMoDx™ 288 Molecular System- ja NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmien kanssa



*Tämä pakkausseloste on luettava huolellisesti ennen tuotteen käyttöä. Pakkausselosteessa annettuja ohjeita täytyy noudattaa. Määrityksen tulosten luotettavuutta ei voida taata, jos pakkausselosteessa annetuista ohjeista poiketaan. Lisätietoja on NeuMoDx™ 288 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600108. Lisätietoja on NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600317*



### KÄYTTÖTARKOITUS

NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määritys on automaattinen nukleinihappojen *in vitro* -monistustesti BK-viruksen (BKV) havaitsemiseen ja kvantifointiin ihmisen plasmasta/seerumista ja virtsasta eristettyjen näytteiden DNA:sta. NeuMoDx™ 288 Molecular System- ja NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmissä (NeuMoDx™ System -järjestelmät) käytettävä NeuMoDx BKV Assay -määritys sisältää DNA:n automaattisen eristämisen, jossa eristetään kohdenukleinihappo näytteestä, sekä reaaliaikaisen polymeerasiketjureaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR), joka kohdistuu BKV-genomin sekvensseihin.

NeuMoDx BKV Quant Assay -määritys on tarkoitettu BK-viruksen aiheuttaman infektion diagnosoinnin ja seurannan tueksi käytettäväksi yhdessä muiden kliinisten löydösten ja laboratoriolöydösten kanssa.

### YHTEENVETO JA SELITYKSET

Ihmisen kokoverta, joka on otettu EDTA:ta antikoagulanttina sisältäviin steriileihin verinäyteputkiin tai plasmanvalmisteluputkiin (Plasma Preparation Tubes, PPT), voidaan käyttää plasman valmisteluun, kun taas seerumi on otettava seeruminkeräysputkiin tai erotteluputkiin (Serum Separation Tubes, SST). Virtsanäytteen testaamista varten virtsanäyte otetaan tavalliseen näyteastiaan, jossa ei ole säilytys- ja lisäaineita. Testin valmisteluvaiheessa plasma/seerumi tai virtsa annostellaan NeuMoDx™ System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan ensisijaiseen tai toissijaiseen näyteputkeen ja asetetaan NeuMoDx™ System -järjestelmän näytetelineeseen, jotta automaattinen käsittely voidaan aloittaa. Plasma-/seeruminäytteiden testaamista varten näytteen 550 µl:n alikvootti sekoitetaan laitteen NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 -lyysauspuskuriin tai vaihtoehtoisesti plasma-/seeruminäytteen 100 µl:n alikvootti sekoitetaan NeuMoDx™ Lysis Buffer 5 -lyysauspuskuriin. Virtsanäytteitä testattaessa näytteen 550 µl:n alikvootti sekoitetaan laitteen NeuMoDx™ Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuriin. NeuMoDx™ System -järjestelmä suorittaa kaikki vaiheet automaattisesti: se eristää kohdenukleinihapon, tekee eristetyn DNA:n valmistelut reaaliaikaisen PCR:n monistusvaihetta varten sekä monistaa ja tunnistaa monistamisen tuotteet, jos niitä on näytteessä. NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määritys sisältää DNA-näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 1, SPC1), jolla valvotaan mahdollisia estäviä aineita sekä NeuMoDx™ System -järjestelmän tai reagenssien toimintahäiriöitä eristämisen ja monistamisprosessien aikana.

BK-polyoomavirus (BKV) kuuluu Polyomaviridae-heimo, jonka viruksilla on kaksisäikeinen DNA (double-stranded DNA, dsDNA). BKV aiheuttaa yleisen lapsuusaikaisen infektion, jolla ei ole merkittäviä kliinisiä jälkiseurauksia, ja > 80 % aikuisista on BKV-seropositiivisia.<sup>1</sup> Tämän dsDNA-viruksen ensi-infektio on yleensä oireeton ja tapahtuu lapsuusiässä. Jos oireita havaitaan, tavallisimpia oireita ovat kuume ja epäspesifinen ylähengitystieinfektio.<sup>2</sup> Ensi-infektion jälkeen virus voi jäädä piileväksi moniin eri kehon osiin, erityisesti munuaiseen. Tartunta voi tapahtua ruumiinnesteille altistumisen yhteydessä. Jos henkilöllä on suhteellinen tai absoluuttinen soluvälitteinen immuunivajavuus, virus voi aktivoitua uudelleen ja aiheuttaa taudin.<sup>2</sup>

PCR-pohjainen viruskuorman kvantointi plasmasta/seerumista ja virtsasta on kliininen vakioytökalu BK-viruksen uuden aktivoitumisen seurannassa. Kvantitatiivisia BK-viruksen PCR-tuloksia raportoineet tutkimukset osoittavat, että suurempien viruskuormien ja BK-viruksen aiheuttaman nefropatian (BKV-Associated Nephropathy, BKVAN) kehittymisen todennäköisyyden kasvamisen välillä on positiivinen korrelaatio.<sup>1</sup> Virtsan BKV-aggregaatin kuvaamiseen käytetään myös elektronimikroskopiaa, joka kuvaa BKV-aggregaatteja kolmiulotteisesti. Määritys ei kuitenkaan sovellu kliiniseen rutiinikäyttöön elektronimikroskopian kustannusten ja rajallisen saatavuuden vuoksi.<sup>1</sup>

### MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE

NeuMoDx™ System -järjestelmässä NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määritys käyttää analyysin tekemiseen NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaa, NeuMoDx™ BKV Calibrator Kit -kalibraattorisarjaa, NeuMoDx™ BKV External Control Kit -sarjaa, NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 -lyysauspuskuria, NeuMoDx™ Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuria, NeuMoDx™ Lysis Buffer 5 -lyysauspuskuria ja NeuMoDx™ -järjestelmän yleiskäyttöisiä reagensseja. Reagenssien säilytyslämpötila on +15/+30 °C.

NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksessä yhdistyvät automaattinen DNA:n eristys, monistus ja tunnistus reaaliaikaisen PCR:n avulla NeuMoDx™ System -yhteensopivassa ensisijaisissa tai toissijaisissa näyteputkissa olevat plasma-/seerumi- tai virtsanäytteet asetetaan näyteputkelineeseen, joka asetetaan NeuMoDx™ System -järjestelmään käsittelyä varten. Muita käyttäjän toimia ei tarvita.

NeuMoDx™ System -järjestelmät käyttävät lämmön, hajottavan entsyymien ja eristysreagenssien yhdistelmää solujen automaattisessa hajotuksessa, DNA:n eristämiseksi ja estäjien poistamiseksi. Vapautuneet nukleinihapot tarttuvat paramagneettisiin hiukkasiin. Hiukkaset ja niihin sitoutuneet nukleinihapot siirretään NeuMoDx™ Cartridge -kasettiin, jossa sitoutumattomat, muut kuin DNA:n osat pestään pois NeuMoDx™ Wash Reagent -pesureagenssilla ja sitoutunut DNA eluoidaan NeuMoDx™ Release Reagent -irrotusreagenssilla. Eluoidun DNA:n avulla NeuMoDx™ System -järjestelmät rehydroivat omistusoikeudelliset kylmäkuivatut Sentinel CH -monistusreagenssit (STAT-NAT™-teknologia), jotka sisältävät kaikki BKV-spesifisten kohteiden ja SPC1-kohteiden PCR-monistamiseen tarvittavat osat. Kun lyofilisoidut PCR-reagenssit on valmisteltu, NeuMoDx™ System -järjestelmä annostelee PCR-ajoa varten valmiin seoksen NeuMoDx™ Cartridge -kasettiin. Kontrolli- ja kohde-DNA-sekvenssit (jos niitä on) monistetaan ja tunnistetaan NeuMoDx™ Cartridge -kasetin PCR-kammiossa. NeuMoDx™ Cartridge -kasetti sisältää reaaliaikaisen PCR:n jälkeisen amplikonin, mikä käytännössä katsoen eliminoi monistuksen jälkeisen kontaminaation vaaran.

Monistetut kohteet tunnistetaan reaaliaikaisesti hydrolyysikoettimien avulla eli TaqMan®-tekniikalla, jossa käytetään amplikonikohtaisia fluoresoivia oligonukleotidikoettimien molekyylejä.

TaqMan®-koettimet koostuvat fluoresoivasta aineesta, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt oligonukleotidikoettimen 5'-päähen ja sammuttajan 3'-päähen. Koettimen ollessa ehjä fluoresoivan aineen ja sammuttajamolekyylin läheisyys tukahduttaa fluoresoivan aineen lähettämän fluoresenssin Förster-tyyppisellä energiansiirrolla (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

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

TaqMan®-koettimia, jotka on leimattu fluoresoivilla aineilla 5'-päästä ja sammuttajilla 3'-päästä, käytetään BK-viruksen DNA:n ja SPC1-kontrollin DNA:n havaitsemiseen. NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelmisto valvoo TaqMan-koettimien lähettämää fluoresenssisignaalia jokaisen monistamissyklin lopussa. Monistumisen päätyttyä NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelmisto analysoi tiedot ja laatii raportin lopullisista tuloksista (POSITIVE [Positiivinen] / NEGATIVE [Negatiivinen] / INDETERMINATE [Epäselvä] / UNRESOLVED [Ratkaisematon] / NO RESULT [Ei tulosta]). Jos tulos on positiivinen ja laskettu pitoisuus on kvantifiointirajojen sisällä, NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto tuo näkyviin myös näytteeseen liittyvän kvantitatiivisen arvon.

### REAGENSIT/TARVIKKEET

#### Toimitetut materiaalit

REF	Sisältö	Yksikköjä/pakkaus	Testejä/yksikkö	Testejä/pakkaus
201800	<b>NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip</b> <i>Kylmäkuivatut PCR-reagenssit, jotka sisältävät BKV-spesifiset TaqMan®-koettimet ja alukkeet sekä SPC1-spesifisen TaqMan®-koettimen ja alukkeet.</i>	6	16	96

#### Tarvittavat reagenssit ja tarvikkeet, jotka eivät sisälly toimitukseen (saatavilla erikseen NeuMoDx-yhtiöltä)

REF	Sisältö
100200	<b>NeuMoDx™ Extraction Plate</b> <i>Kuivatut paramagneettiset hiukkaset, lyysausentsyymi ja näytteiden prosessikontrollit</i>
800600	<b>NeuMoDx™ BKV Calibrator Kit</b> <i>Kertakäyttöiset BK-viruksen kuivatut vahvan ja heikon kalibraattorin setit standardikäyrän validiteetin määrittämiseen</i>
900601	<b>NeuMoDx™ BKV External Control Kit</b> <i>Kertakäyttöiset setit, BKV-positiiviset kuivatut kontrollit ja negatiiviset kontrollit NeuMoDx BKV Quant Assay -määrityksen päivittämisen validiteetin määrittämiseen</i>
400400	<b>NeuMoDx™ Lysis Buffer 1</b>
400500	<b>NeuMoDx™ Lysis Buffer 2</b>
400900	<b>NeuMoDx™ Lysis Buffer 5</b>
400100	<b>NeuMoDx™ Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx™ Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx™ Cartridge</b>
235903	<b>Hamilton CO-RE -kärkiä (300 µl), joissa suodatin</b>
235905	<b>Hamilton CO-RE -kärkiä (1000 µl), joissa suodatin</b>

#### Tarvittavat laitteet

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

### VAROITUKSET JA VAROTOIMET

- NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuska on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiikkaan vain NeuMoDx™ System -järjestelmällä.
- Lue kaikki sarjan pakkausselosteesta annetut ohjeet ennen testin suorittamista.
- Älä käytä reagensseja tai tarvikkeita viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Reagensseja ei saa käyttää, jos suoja- tai tiivistys on rikki tai pakkaus on vahingoittunut vastaanotettaessa.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja, jos suoja- tai tiivistys on avautunut tai rikki vastaanotettaessa.
- Älä sekoita monistusta varten reagensseja muista kaupallisista sarjoista.
- Ei saa käyttää uudelleen.
- Pidä kaikki NeuMoDx™ BKV Quant Test Strips -testiliuskat suojattuna valolta ja kosteudelta alumiinikuorissaan.
- Kelvollisen testikalibroinnin (jonka generoi NeuMoDx™ BKV Calibrator Kit -sarjan vahvan ja heikon kalibraattorin [REF 800600] käsittely) täytyy olla käytettävissä, ennen kuin kliinisistä näytteistä voidaan saada testituloksia.
- NeuMoDx™ BKV External Control Kit -sarja (REF 900601) on käsiteltävä aina 24 tunnin välein testaamalla ne NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksillä.
- Näytteen vähimmäismäärä riippuu näyteputken koosta, näytetelineestä ja näytemäärän työnkulusta, kuten jäljempänä on kuvattu. Määritettyä minimiä pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
- BKV-määrityksen tekeminen näytteille, joita on säilytetty väärässä lämpötilassa tai määritettyjä varastointiaikoja pidempään, voi tuottaa epäkelvollisia tai virheellisiä tuloksia käytettäessä NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaa.
- Vältä kaikkien reagenssien ja tarvikkeiden mikrobi- ja deoksiribonukleasi (DNAasi) -kontaminaatiota. Steriilien DNAasittomien kertakäyttösiirtopipettien käyttö on suositeltavaa, jos käytetään toissijaisia näyteputkia. Käytä jokaiselle näytteelle uutta pipettiä.
- Vältä kontaminaatio: älä käsittele äläkä irrota NeuMoDx™ Cartridge -kasettia monistamisen jälkeen. Älä missään tapauksessa ota NeuMoDx™ Cartridge -kasetteja biovaarallisen jätteen säiliöstä (NeuMoDx™ 288 Molecular System -järjestelmässä) tai biovaarallisen jätteen astiasta (NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmässä). NeuMoDx™ Cartridge -kasetti on suunniteltu estämään kontaminaatiota.
- Jos laboratoriossa tehdään PCR-testejä myös avoimella putkella, on varottava, etteivät NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuska, muut testissä tarvittavat tarvikkeet ja reagenssit, suojaruosteet, kuten käsineet ja laboratoriotakit, ja NeuMoDx™ System -järjestelmä kontaminoidu.
- NeuMoDx™-reagensseja ja -tarvikkeita käsiteltäessä on käytettävä puhtaita, puuterittomia nitrilikäsineitä. Varo, ettet kosketa NeuMoDx™ Cartridge -kasetin yläpintaa, NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan tai NeuMoDx™ Extraction Plate -eristyslevyn foliitiivistepintaa tai NeuMoDx™ Lysis Buffer 1, 2 ja 5 -lyysauspuskurisäiliöiden yläpintaa. Tarvikkeita ja reagensseja käsiteltäessä saa koskea vain sivupintoihin.
- Jokaiselle reagenssille on saatavissa käyttöturvallisuustiedote (Safety Data Sheet, SDS) osoitteessa [www.neumodx.com/client-resources](http://www.neumodx.com/client-resources).
- Pystyviiva tekstin marginaalissa osoittaa, että tekstiin on tehty muutoksia edelliseen käyttöohjeversioon verrattuna.
- Pese kädet huolellisesti testin jälkeen.
- Älä pipetoi suun avulla. Älä tupakoi, syö tai juo tiloissa, joissa käsitellään näytteitä tai reagensseja.
- Käsittele näytteitä aina kuten tartuntavaarallisia aineita ja noudata laboratorion turvaohjeita: ohjeistuksia OSHA Standard on Bloodborne Pathogens<sup>4</sup>, Biosafety Level 2<sup>5</sup> ja muita soveltuvia bioturvallisuuskäytäntöjä<sup>6,7</sup> tulisi noudattaa mahdollisesti tarttuvien aineiden sisältävien materiaalien käsittelyssä.
- Hävitä käyttämättömät reagenssit ja jäte paikallisten, alueellisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.
- NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen tuloksia on tulkittava yhdessä muiden kliinisten löydösten ja laboratoriolöydösten kanssa.
- Kuten muidenkaan testien, tämän määrityksen negatiiviset tulokset eivät sulje pois BKV-infektion mahdollisuutta.

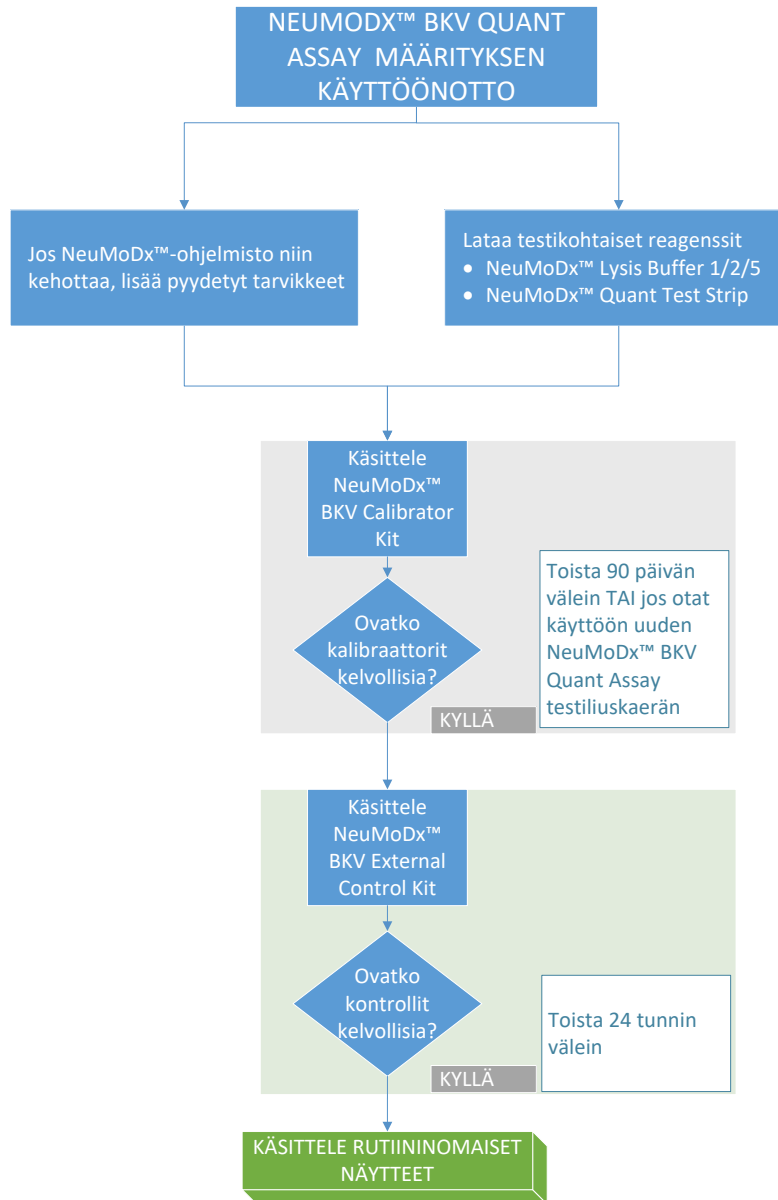
### TUOTTEEN SÄILYTYS, KÄSITTELY JA VAKAUS

- NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskat ovat vakaita sisäpakkauksessaan 15–30 °C:n lämpötilassa tuotteen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti.
- NeuMoDx™ System -järjestelmään asetettu NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuska pysyy vakaana 32 päivää. NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelma pyytää käyttäjää poistamaan järjestelmässä yli 32 päivää käytössä olleet testiliuskat, jolloin uudet NeuMoDx™ BKV Quant Test Strips -testiliuskat on avattava (poista liuskat pussista) ja lisättävä NeuMoDx System -järjestelmään. Älä poista alumiinifoliota liuskoista, kun lisäät liuskoja NeuMoDx System -järjestelmään.
- Vaikka NeuMoDx™-kalibraattorit ja -kontrollit eivät ole tartuntavaarallisia, ne on hävitettävä biovaarallisen jätteen mukana. Järjestelmässä tehdyn prosessoinnin jälkeen ne sisältävät kohdemateriaalia, joka voi aiheuttaa kontaminaation, jos sitä ei käsitellä oikein.

### NÄYTTEIDEN KERUU, KULJETUS JA SÄILYTYS

1. Käsittele kaikkia näytteitä kuin ne pystyisivät siirtämään eteenpäin tarttuvia taudinaiheuttajia.
2. Älä pakasta ensisijaisissa putkissa olevia kokoveri- tai plasma-/seeruminäytteitä.
3. Plasmanäytteiden valmistelua varten kokoveri on otettava steriileihin putkiin, joissa käytetään EDTA:ta antikoagulanttina. Seeruminäytteet on valmisteltava seeruminerotteluputkissa. Virtsanäytteet on otettava steriileihin putkiin tai purkkeihin. Noudata näytteenottoputken valmistajan ohjeita.
4. Edellä mainituilla laitteilla otetut kokoverinäytteet voidaan säilyttää ja/tai kuljettaa 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ennen plasman/seerumin valmistelua. Näytteiden valmistelu on tehtävä valmistajan ohjeiden mukaisesti.
5. Tuoretta käsittelemätöntä virtsaa saa säilyttää huoneenlämmössä vain mahdollisimman lyhyitä aikoja, sillä matala pH ja suuri ureapitoisuus denaturoivat DNA:n nopeasti erityisesti, jos lämpötila on 25 °C tai korkeampi.
6. Valmisteltuja plasma-/seerumi- ja virtsanäytteitä voidaan säilyttää NeuMoDx™ System -järjestelmässä enintään 24 tuntia ennen käsittelyä. Jos tarvitaan pidempi säilytysaika, on suositeltavaa asettaa näytteet joko jääkaappiin tai pakastimeen toissijaisina alikvotteina.
7. Valmisteltuja plasma-/seerumi- ja virtsanäytteitä saa säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 8 päivää ennen testausta ja enintään 24 tuntia huoneenlämmössä.
8. Valmisteltuja plasmanäytteitä voidaan säilyttää <math>-20\text{ °C}</math>:ssa enintään 8 viikkoa ja seeruminäytteitä enintään 2 viikkoa ennen käsittelyä. Kumpiakaan, plasma- tai seeruminäytteitä, ei saa pakastaa/sulatata enempää kuin kaksi kertaa ennen käyttöä.
  - a. Jos näytteet on pakastettu, niiden on annettava sulaa kokonaan huoneenlämmössä (15–30 °C). Käytä näytteitä vortex-laitteessa, jotta ne jakautuvat tasaisesti.
  - b. Kun pakastetut näytteet on sulatettu, testaus on tehtävä 24 tunnin sisällä.
  - c. Plasman/seerumin pakastamista ensisijaisissa putkissa ei suositella.
9. Kun virtsanäytteet on käsitelty, niitä voi säilyttää 2–8 °C:ssa.
10. Jos näytteitä kuljetetaan, ne on pakattava ja merkittävä sovellettavien maakohtaisten ja/tai kansainvälisten säädösten mukaisesti.
11. Merkitse näytteet selvästi ja ilmoita, että näytteet ovat BKV-testaukseen.
12. Jatka vaiheeseen *Testin valmistelut*.

Ohessa on yhteenveto NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen yleisestä käyttöönottoprosessista (Kuva 1).



Kuva 1: NeuMoDx BKV Quant Assay -määrityksen käyttöönoton työnkulku

### KÄYTTÖOHJEET

#### Testin valmistelut

Plasma-/seeruminäytteiden NeuMoDx BKV Quant Assay -määritys voidaan tehdä suoraan ensisijaisista verinäyteputkista tai toissijaisissa putkissa olevista näytealivooteista. Käsitely aloitetaan valitsemalla toinen näytemäärän mukaan määritetyistä työnkuluista – 550 µl:n näytemäärän työnkulku tai 100 µl:n näytemäärän työnkulku. Virtsanäytteiden kanssa käytetään vain 550 µl:n näytemäärän työnkulkua.

- Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx™ System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Ensisijainen verinäyteputki voidaan valmistajan ohjeiden mukaisen sentrifugissa käytön jälkeen merkitä ja asettaa suoraan 32-paikkaiseen näyteputkitelineeseen.
- Jos plasma-/seeruminäyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa, aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkitelineeseen ja varmista, että korkki on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään. Geeli-/valkosolukerroksen **yläpuolella** olevat vähimmäismäärät on ilmoitettu alla ja ne toteutuvat, jos näytteet kerätään ja käsitellään putken valmistajan ohjeiden mukaan. Määrityksen suorituskyky ei taata virheellisesti kerättyjen näytteiden käsittelyssä.

Verinäytteen ottaminen Putkityyppi	Vaadittu vähimmäisnäytemäärä	
	550 µl:n työnkulku	100 µl:n työnkulku
SST – 3,5 ml	1550 µl	1150 µl
PPT/SST – 5,0 ml	1800 µl	1400 µl
PPT/SST – 8,5 ml	2500 µl	2150 µl
K <sub>2</sub> EDTA/seerumi – 4,0 ml	1050 µl	650 µl
K <sub>2</sub> EDTA/seerumi – 6,0 ml	1250 µl	850 µl
K <sub>2</sub> EDTA/seerumi – 10,0 ml	1600 µl	1200 µl

- Jos testissä käytetään virtsanäytteitä tai toissijaisissa putkissa olevia plasma-/seeruminäytteitä, siirrä alivootti viivakooditarrolla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Täyttömäärät on esitetty alla:

Näyteputkiteline	Putken koko	Vaadittu vähimmäisnäytemäärä	
		550 µl:n työnkulku	100 µl:n työnkulku (vain plasma/seerumi)
32-Tube Specimen Tube Carrier (32 putken teline)	halkaisija 11–14 mm, korkeus 60–120 mm	700 µl	350 µl
24-Tube Specimen Tube Carrier (24 putken teline)	halkaisija 14,5-18 mm, korkeus 60–120 mm	1100 µl	750 µl
Low Volume Specimen Tube Carrier (Pienen tilavuuden näyteputkiteline)	1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki	650 µl	250 µl

#### NeuMoDx System -järjestelmän käyttö

Lisätietoja NeuMoDx™ 288 Molecular System- ja NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmien käyttöoppaissa (osanumerot 40600108 ja 40600317).

- Lataa testitilaus NeuMoDx System -järjestelmään halutun näytetyypin ja putkityypin mukaisesti:
  - 550 µl:n näytteet testataan määrittämällä näytetyypiksi **Plasma, Serum** (Seerumi) tai **Urine** (Virtsa).
  - 100 µl:n näytteet testataan määrittämällä näytetyypiksi **Plasma2** tai **Serum2** (Seerumi2).
  - Plasma**-näytetyypille on oletusasetuksena **Secondary Tube** (Toissijainen putki), jos testitilauksessa ei ole määritetty toisin.
- Leikkaa NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskojen alumiinipussit sivulovin merkitystä kohdasta.
- Ota liuskat pusseista vasta juuri ennen käyttöä.
- Ennen kuin käytät pusseja, muista aina varmistaa, että ne on tiukasti suljettu ja kuivausainepussi on vielä sisällä. Käytä vain ehjiä pakkauksia.
- Hävitä alumiinipussit sisältöineen, jos kuivausainepussi muuttuu oranssista vihreäksi.
- Aseta vähintään yhteen NeuMoDx™ System -testiliuskatelineeseen NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskoja ja lisää testiliuskatelineet NeuMoDx™ System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
- Jos NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelma pyytää lisäämään tarvikkeita, lisää tarvittavat tarvikkeet NeuMoDx™ System -järjestelmän tarviketelineisiin ja lisää telineet NeuMoDx™ System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.

8. Jos NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, vaihda NeuMoDx™ Wash Reagent -pesureagenssi, NeuMoDx™ Release Reagent -irrotusreagenssi, tyhjennä esitäytön jäte, biovaarallisen jätteen säiliö (vain NeuMoDx 288 Molecular System), kärkien jäteastia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) tai biovaarallisen jätteen astia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) kehotteen mukaan.
9. Jos NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, käsittele Calibrators (REF 800600) ja/tai External Controls (REF 900601) tarpeen mukaan. Lisätietoa kalibraattoreista ja kontrolloista on *Tulosten käsitleminen* -osassa.
10. Aseta näyte-/kalibraattori-/kontrolliputket vakiomalliseen 32 putken telineeseen ja varmista, että kaikkien putkien korkeus on poistettu.
11. Aseta näyteputkeline automaattilataimen hyllyn avoimeen paikkaan ja lisää teline NeuMoDx™ System -järjestelmään kosketusnäytön avulla. Tämä käynnistää lisättyjen näytteiden käsittelyn määrityksessä testeissä, kunhan järjestelmässä on voimassa oleva testitilaus.

### RAJOITUKSET

- NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaa voidaan käyttää vain NeuMoDx™ System -järjestelmissä.
- NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan suorituskyky on määritetty kokoverestä valmistettujen, EDTA:ta antikoagulanttina käyttävien plasma- ja seeruminäytteiden osalta sekä virtsanäytteiden osalta. NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan käyttöä muiden kliinisten näytetyyppien kanssa ei ole arvioitu, eikä tämän testin suorituskykyominaisuuksia muilla näytetyypeillä tunneta.
- NeuMoDx BKV Quant Assay -määrityksen havaitsemisrajassa ja kvantifioinnin alarajassa havaittiin pientä kasvua, kun käytettiin 100 µl:n näytemäärälle tarkoitettua työntekijää.
- NeuMoDx BKV Quant Assay -määritystä ei saa käyttää veren hyytymistä estäviä aineita saaneilta ihmisiltä otettujen näytteiden käsittelyyn.
- Koska näytteessä olevien organismien määrä vaikuttaa BK-viruksen tunnistamiseen, näytteiden oikeanlainen kerääminen, käsittely ja säilytys vaikuttavat tulosten luotettavuuteen.
- Kalibraattorit ja ulkoiset kontrollit on käsiteltävä pakkausselosteen ohjeiden ja NeuMoDx™ System -ohjelman mahdollisten kehoitteiden mukaisesti ennen rutiininomaisten kliinisten näytteiden käsittelyä.
- Näytteiden virheellinen kerääminen, käsittely, säilytys, tekninen virhe tai näyteputkien sekaantuminen voivat aiheuttaa virheellisiä testituloksia. Vääriä negatiivisia testituloksia voidaan saada myös silloin, kun näytteessä olevien virushiukkasten määrä on NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen havaitsemisrajan alapuolella.
- NeuMoDx™ System -järjestelmää saa käyttää ainoastaan NeuMoDx™ System -järjestelmän käyttökoulutusta saanut henkilöstö.
- Jos BKV-kohde tai SPC1-kohde eivät kumpikaan monistu, järjestelmä raportoi epäkelvollisen tuloksen (Indeterminate [Epäselvä], No Result [Ei tulosta] tai Unresolved [Ratkaisematon]), ja testi on toistettava.
- Jos NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen tulos on Positive (Positiivinen), mutta kvantitointiarvo on kvantitointirajojen ulkopuolella, NeuMoDx™ System -järjestelmä raportoi, oliko havaittu BKV alle kvantitoinnin alarajan (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) vai yli kvantitoinnin ylärajan (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Mikäli havaittu BKV oli alle LLoQ-rajaa, NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määritys voidaan toistaa (tarvittaessa) toisella näytealikkuvootilla.
- Mikäli havaittu BKV oli yli ULoQ-rajaa, NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määritys voidaan toistaa laimennetulla alkuperäisellä näytealikkuvootilla. Laimennus BKV-negatiivisella plasmalla tai BaseMatrix 53 Diluent (BaseMatrix) (SeraCare, Milford, MA) -liuoksella suhteessa 1:1000 on suositeltavaa. Alkuperäisen näytteen pitoisuus voidaan laskea seuraavasti:

$$\text{Alkuperäisen näytteen pitoisuus} = \log_{10}(\text{laimennuskertoimen}) + \text{laimennettun näytteen ilmoitettu pitoisuus.}$$

- Ajoittainen PCR-inhibiittorien esiintyminen plasmassa/seerumissa tai virtsassa voi aiheuttaa järjestelmässä kvantitointivirheen. Jos näin käy, on suositeltavaa toistaa testi samalla näytteellä, joka on laimennettu BaseMatrix-aineella 1:10 tai 1:100.
- Positiivinen tulos ei välttämättä tarkoita, että näytteessä on elinkelpoisia organismeja. Positiivinen tulos kuitenkin viittaa BK-viruksen DNA:n todennäköiseen läsnäoloon.
- NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen konservoituneiden kohdealueiden deleetit tai mutaatiot voivat vaikuttaa tunnistukseen tai johtaa virheelliseen tulokseen käytettäessä NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaa.
- NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen tuloksia tulisi käyttää kliinisten havaintojen ja muiden lääkärin käytettävissä olevien tietojen ohella. Testiä ei ole tarkoitettu infektion diagnosointiin.
- Kontaminoitumisen välttäminen edellyttää hyvän laboratoriokäytännön noudattamista, kuten käsineiden käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.

### TULOSTEN KÄSITTELEMINEN

Tuloksia voidaan katsella ja tulostaa NeuMoDx™ System -järjestelmän kosketusnäytöstä, Results (Tulokset) -ikkunan Results (Tulokset) -välilehdestä.

NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelma generoi NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen tulokset automaattisesti käyttämällä ratkaisualgoritmia ja NeuMoDx™ BKV -määritystiedoston (BKV Assay Definition File, BKV ADF) sisältämiä käsittelyparametreja. NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen tulos voi olla Negative (Negatiivinen), Positive (Positiivinen) ja ilmoitettu BKV-pitoisuus, Positive (Positiivinen) ULoQ-ajan yläpuolella, Positive (Positiivinen) LLoQ-ajan alapuolella, Indeterminate (IND) (Epäselvä), Unresolved (UNR) (Ratkaisematon) tai No Result (NR) (Ei tulosta) kohteen monistustilan ja näytteen käsittelykontrollin perusteella. Tulokset raportoidaan ratkaisualgoritmin perusteella, katso yhteenveto (taulukko 1).

**Taulukko 1:** NeuMoDx BKV Quant Assay -määrityksen ratkaisualgoritmin yhteenveto

Tulos	BKV	Näytteen prosessikontrolli (SPC1)	Tulosten tulkinta
<b>Positive (Positiivinen) ja raportoitu pitoisuus</b>	Amplified (Monistettu) $1,3 \leq [BKV] \leq 8,0 \log_{10} \text{ IU/ml}$ (550 µl:n työnkulku)* $2,3 \leq [BKV] \leq 8,0 \log_{10} \text{ IU/ml}$ (100 µl:n työnkulku)*	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)	BK-viruksen DNA:ta havaittu kvantitatiivisen alueen puitteissa
<b>Positive (Positiivinen), kvantitoinnin ylärajan yläpuolella [Upper Limit of Quantitation, ULoQ]</b>	Amplified (Monistettu) [BKV] > 8,0 $\log_{10}$ IU/ml	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)	BK-viruksen DNA:ta havaittu yli kvantitatiivisen rajan
<b>Positive (Positiivinen), alle kvantitoinnin alarajan [Lower Limit of Quantitation, LLoQ]</b>	Amplified (Monistettu) [BKV] < 1,3 $\log_{10}$ IU/ml (550 µl:n työnkulku)* [BKV] < 2,3 $\log_{10}$ IU/ml (100 µl:n työnkulku)*	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)	BK-viruksen DNA:ta havaittu alle kvantitatiivisen rajan
<b>Negative (Negatiivinen)</b>	Not Amplified (Ei monistettu)	Amplified (Monistettu)	BK-viruksen DNA:ta ei havaittu
<b>Indeterminate (Epäselvä)</b>	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näyte käsitelty)		Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen†
<b>No Result (Ei tulosta)</b>	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näytteen käsittely keskeytetty)		Näytteen käsittely keskeytettiin, testaa näyte uudelleen†
<b>Unresolved (Ratkaisematon)</b>	Not Amplified, No System Error Detected (Ei monistettu, järjestelmävirhettä ei havaittu)		Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen†

\*550 µl:n työnkulkua käytetään plasma-/seerumi- ja virtsanäytteitä testattaessa. 100 µl:n työnkulkua käytetään vain plasma-/seeruminäytteitä testattaessa.

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

### Testilaskenta

- NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen kvantifiointialueella olevien näytteen BK-viruksen DNA:n pitoisuus lasketaan käyttämällä tallennettua standardikäyrää ja kalibrointikerrointa sekä näytemäärää.
  - Myös kalibrointikerroin lasketaan käsiteltyjen NeuMoDx™ BKV Calibrator Kit -sarjan kalibraattoreiden tulosten perusteella, jotta voidaan määrittää standardikäyrän kelpoisuus tietyn NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaerän osalta tietyssä NeuMoDx™ System -järjestelmässä.
  - Kalibrointikerroin on sisällytetty BK-viruksen DNA:n pitoisuuden lopulliseen määritykseen.
  - NeuMoDx-ohjelmisto huomioi näytteen lähtömäärän määrittäessään BK-viruksen DNA:n pitoisuutta näytteen ml:a kohti.
- NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen tulokset ilmoitetaan arvoina  $\log_{10}$  IU/ml.
- Tuntemattomien näytteen saatu kvantitointi on jäljitettävissä WHO:n (Maailman terveysjärjestön) 1. kansainväliseen BK-virusta (BKV) koskevaan standardiin (14/212)<sup>9</sup>.

### Testin kalibrointi

Standardikäyrään perustuva hyväksyttävä kalibrointi vaaditaan näytteen BK-viruksen DNA:n kvantifoinnissa. Hyväksyttävien tulosten saaminen edellyttää testikalibroinnin tekemistä NeuMoDx™ Molecular, Inc. -yhtiön toimittamien kalibraattoreiden avulla.



### Kalibraattorit

1. NeuMoDx™ BKV Calibrators -sarja (REF 800600) sisältää kuivattuja pellettejä synteettistä BK-viruksen DNA:ta.
2. Yksi setti BKV-kalibraattoreita on käsiteltävä kunkin uuden NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaerän yhteydessä, jos uusi BKV-määrittystiedosto ladataan NeuMoDx™ System -järjestelmään, jos nykyinen kalibraattorisetti on ohittanut validiteettiajan (parhaillaan määritetty 90 päivään) tai jos NeuMoDx™ System -järjestelmän ohjelmaa on muokattu.
3. NeuMoDx™ System -järjestelmäohjelmisto ilmoittaa käyttäjälle, milloin kalibraattorit on käsiteltävä. Uutta testiliuskaerää ei voi käyttää testaukseen, ennen kuin kalibraattorit on käsitelty onnistuneesti.
4. Jos uusi setti BKV-kalibraattoreita täytyy käsitellä, lue kaikki NeuMoDx™ BKV Calibrator Kit -sarjan pakkausselosteen ohjeet, ennen kuin suoritat testin.
5. Kalibraation kelvollisuus määritetään seuraavasti:
  - a) Kelpoisuuden määrittäminen edellyttää kahden kalibraattorin – vahvan ja heikon – käsittelemistä.
  - b) Hyväksyttävien tulosten generoimista varten ainakin kahden (2) kolmesta (3) replikaatista täytyy tuottaa tuloksia, jotka ovat esimääritettyjen parametrien sisällä. Heikon kalibraattorin nimellinen tavoite on  $3 \log_{10}$  IU/ml, ja vahvan kalibraattorin nimellinen tavoite on  $5 \log_{10}$  IU/ml.
  - c) Kalibrintikerroin lasketaan testiliuskaerien välisen variaation ottamiseksi huomioon. Tätä kalibrintikerrointa käytetään lopullisen BKV-pitoisuuden määrittämisessä.
6. Jos toinen tai molemmat kalibraattorit eivät läpäise kelpoisuustarkistusta, toista hylättyjen kalibraattoreiden käsittely uudella putkella. Mikäli toisen kalibraattorin kelpoisuutta ei pystytä varmistamaan, on mahdollista toistaa vain tämän kalibraattorin testi, koska järjestelmä ei edellytä molempien kalibraattorien ajamista uudelleen.

### Laadunvarmistus

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

### Ulkoiset kontrollit

1. NeuMoDx Molecular, Inc. toimittaa ulkoisia BKV-kontrolleja BKV External Control Kit -sarjoissa (REF 900601). Positiiviset kontrollit sisältävät kuivattun pelletin synteettistä BK-viruksen DNA:ta.
2. Positiiviset ja negatiiviset ulkoiset kontrollit on käsiteltävä 24 tunnin välein. Jos hyväksytyt ulkoisia kontrolleja ei ole olemassa, NeuMoDx™ System -järjestelmäohjelmisto kehottaa käyttäjää käsittelemään nämä kontrollit, ennen kuin näytteistä voidaan raportoida tuloksia.
3. Jos ulkoisia kontrolleja tarvitaan, valmistelet positiiviset ja negatiiviset kontrollit NeuMoDx BKV External Control Kit -sarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti ennen testin suorittamista.
4. Aseta positiivisen ja negatiivisen kontrollin putket NeuMoDx™ System -järjestelmään kosketusnäytön ja automaattilataimen hyllylle asetetun näyteputkelineen avulla. NeuMoDx™ System -järjestelmä tunnistaa viivakoodin ja alkaa käsitellä näyteputkia, paitsi jos testissä tarvittavia reagensseja ja tarvikkeita ei ole käytettävissä.
5. NeuMoDx™ System arvioi ulkoisten kontrollien kelpoisuuden odotetun tuloksen perusteella. Positiivisen kontrollin pitäisi antaa BKV Positive (BKV-positiivinen) -tulos ja negatiivisen kontrollin BKV Negative (BKV-negatiivinen) -tulos.
6. Ulkoisten kontrollien ristiriitaisia tuloksia on käsiteltävä seuraavasti:
  - a) Jos negatiivisella kontrollinäytteellä on raportissa Positive (Positiivinen) -testitulos, näyte voi olla kontaminoitunut.
  - b) Jos positiivisella kontrollinäytteellä on raportissa Negative (Negatiivinen) -testitulos, reagenssiin tai laitteeseen saattaa liittyä ongelmia.
  - c) Kummassakin tapauksessa tai jos tulokseksi saadaan Indeterminate (IND) (Epäselvä) tai No Result (NR) (Ei tulosta), toista epäonnistuneet NeuMoDx™ BKV External Controls -kontrollit uusilla pulloilla.
  - d) Jos positiivinen NeuMoDx™ BKV External Control -kontrolli tuottaa jatkuvasti Negative (Negatiivinen) -tuloksen, ota yhteyttä NeuMoDx™-asiakaspalveluun.
  - e) Jos negatiivinen NeuMoDx™ BKV External Control -kontrolli tuottaa jatkuvasti Positive (Positiivisen) -tuloksen, yritä poistaa kaikki mahdollisen kontaminaation lähteet ja vaihda KAIKKI reagenssit, ennen kuin otat yhteyttä NeuMoDx™-asiakaspalveluun.

### Näytteen käsittelyn (sisäiset) kontrollit

Eksogeeninen näytteenkäsittelykontrolli (Sample Process Control 1, SPC1) sisältyy NeuMoDx™ Extraction Plate -eristyslevyyn ja käy läpi koko prosessin nukleinihappojen eristyksessä reaaliaikaiseen PCR-monistukseen jokaisen näytteen osalta. SPC1-spesifiset alukkeet ja koettimet sisältyvät myös jokaiseen NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaan, mikä mahdollistaa SPC1:n ja kohde-BKV:n DNA:n (jos sitä on) läsnäolon tunnituksen moninkertaisen reaaliaikaisen PCR:n avulla. SPC1:n monistuksen tunnituksen avulla NeuMoDx™ System -järjestelmä voi valvoa DNA:n eristämisen ja PCR:n monistamisprosessien tehokkuutta.

### Epäkelvolliset tulokset

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

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

UNR (Ratkaisematon) -tulos saadaan, jos hyväksyttävää BK-viruksen DNA:n tai SPC1:n monistusta ei havaita, mikä osoittaa mahdollisen reagenssin virheen tai estäjien läsnäolon. Jos raportissa on UNR (Ratkaisematon) -tulos, uusintatestausta suositellaan ensimmäisenä toimenpiteenä. Jos uusintatestaus epäonnistuu, laimennetulla näytteellä voidaan lieventää näytteen inhibition vaikutuksia.

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

### SUORITUSKYKYMINAISUUDET

#### Analyttinen herkkyys – havaitsemisraja<sup>12</sup>

NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrittäminen analyttinen herkkyys määritettiin testaamalla EDX BKV Verification Panelin (Exact Diagnostics) laimennussarja, joka oli kalibroitu WHO:n 1. kansainvälisen BK-virusta (BKV) koskevan standardin (14/212) mukaisesti<sup>9</sup>, BKV-negatiivisilla plasma-/seerumi- ja virtsanäytteillä havaitsemisrajan (Limit of Detection, LoD) määrittämiseksi NeuMoDx System -järjestelmissä. Plasmalla/seerumilla (550 µl) ja virtsalla LoD-rajaksi määritettiin lähin kohdetaso, joka oli kokeellisesti määritetty ja Probit-tyyppisellä analyysillä määritetyn pitoisuuden yläpuolella 95 %:n luottamusvälellä (Confidence Interval, CI). Plasmalla/seerumilla (100 µl) yksittäisen näytteen 200 IU/ml:n pitoisuutta tutkittiin osumatarkkuusanalyysillä, ja se validoitiin LoD-rajaksi, jos havaitsemisaste oli yli 95 %. Tutkimus tehtiin kolmena päivänä useilla järjestelmillä ja useilla NeuMoDx™-reagenssierillä. Jokaisella järjestelmällä käsiteltiin päivässä 42 replikaattia jokaisella laimennustasolla (positiiviset näytteet) ja 8 replikaattia negatiivisilla näytteillä. Havaitsemisasteet esitetään kohdissa *taulukko 2 ja 3*.

**Taulukko 2:** Positiivisten tulosten havaitsemisasteet LoD-rajasta määrittämistä varten NeuMoDx BKV Quant Assay -määrittämisellä (550 µl plasmaa/seerumia tai virtsaa)

Tavoitepitoisuus [IU/ml]	Tavoitepitoisuus [log <sub>10</sub> IU/ml]	PLASMAN/SEERUMIN 550 µl:n työnkulku			VIRTSA		
		Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste	Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste
50	1,70	41	41	100%	41	41	100%
20	1,30	42	42	100%	40	39	98%
10	1,00	41	35	85%	41	31	76%
5	0,30	41	16	39%	41	12	29%
NEG	0,00	20	0	0%	24	0	0%

**Taulukko 3:** Positiivisten tulosten havaitsemisasteet LoD-rajasta määrittämistä varten NeuMoDx BKV Quant Assay -määrittämisellä (100 µl plasmaa/seerumia)

Tavoitepitoisuus [IU/ml]	Tavoitepitoisuus [log <sub>10</sub> IU/ml]	PLASMAN/SEERUMIN 100 µl:n työnkulku		
		Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste
200	2,30	89	88	99%

NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrittäminen LoD-rajaksi plasmasta/seerumista (550 µl:n työnkulku) määritettiin 20 IU/ml (1,3 log<sub>10</sub> IU/ml) 95 %:n luottamusvälellä (Confidence Interval, CI) 11,03, virtsaa testattaessa LoD-rajaksi määritettiin olevan 20,0 IU/ml (1,3 log<sub>10</sub> IU/ml) 95 %:n luottamusvälellä (Confidence Interval, CI) 13,09 ja plasmaa/seerumia testattaessa (100 µl:n työnkululla) LoD-rajaksi määritettiin olevan 200 IU/ml (2,3 log<sub>10</sub> IU/ml).

#### Analyttinen herkkyys – kvantitoinnin alaraja (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ja kvantitoinnin yläraja (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)<sup>12</sup>

Kvantitoinnin alaraja (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ja yläraja (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) ovat määrittämisen mukaan matalin ja korkein kohdetaso, jolla > 95 %:n tunnistus saavutetaan JA TAE on ≤ 1,0. LLoQ- ja ULoQ-rajojen määrittämiseksi laskettiin analyttinen kokonaisvirhe (Total Analytical Error, TAE) kustakin BKV-kohdetasosta, jolla todettiin > 95 %:n tunnistaminen. TAE:n määrittäminen on seuraava:

$$TAE = \text{vinouma} + 2 \cdot SD \text{ [Westgard-tilasto]}$$

Vinouma on lasketun ja odotetun pitoisuuden välinen ero absoluuttisena arvona. SD tarkoittaa näytteen kvantitoidun arvon keskijakoa.

Kootut tulokset viidestä BKV-plasma-/seerumi- ja -virtsanäytteiden tasoista, joita käytettiin LLoQ-/ULoQ-tutkimuksessa, on esitetty alla kohdissa *taulukko 4 ja 5*. Tämän datajoukon ja aiemmin määritetyn LoD-rajasta perusteella LLoQ-rajaksi määritettiin 20 IU/ml (1,3 log<sub>10</sub> IU/ml) ja ULoQ-rajaksi 7,58 x 10<sup>7</sup> IU/ml (tässä pyöristettynä arvoon 8 log<sub>10</sub> IU/ml) plasman/seerumin 550 µl:n työnkululla ja virtsalla sekä LLoQ-rajaksi 200 IU/ml (2,3 log<sub>10</sub> IU/ml) plasman/seerumin 100 µl:n työnkululla.

**Taulukko 4:** NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan ULoQ ja LLoQ vinoumalla ja TAE-virheellä (550 µl:n plasma/seerumi ja virtsa)

Tavoitepit. [IU/ml]	Tavoitepit. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Plasman/seerumin 550 µl:n työnkulku					Virtsa				
		Keskimmääräinen pit. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Havaitseminen (%)	SD	Vinouma	TAE	Keskimmääräinen pit. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Havaitseminen (%)	SD	Vinouma	TAE
7,58 x 10 <sup>7</sup>	8	8	100	0,09	0,05	0,23	8	100	0,09	0,10	0,29
50	1,70	1,80	100	0,18	0,10	0,46	1,84	100	0,22	0,14	0,59
20	1,30	1,56	100	0,25	0,26	0,76	1,66	100	0,29	0,36	0,93
10	1,00	1,46	85	0,27	0,46	1,01	1,41	85%	0,41	0,41	1,22
5	0,30	1,27	39	0,48	0,97	1,92	1,31	38%	0,52	1,01	2,04

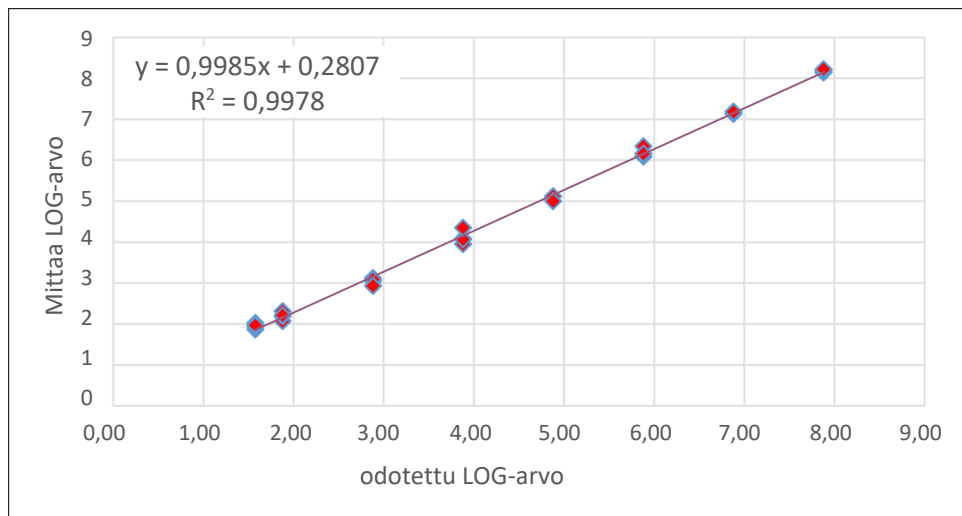
**Taulukko 5:** NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan ULoQ ja LLoQ vinoumalla ja TAE-virheellä (100 µl:n plasma/seerumi)

Tavoitepit. [IU/ml]	Tavoitepit. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Plasman/seerumin 100 µl:n työnkulku				
		Keskimmääräinen pit. [log <sub>10</sub> IU/ml]	Havaitseminen (%)	SD	Vinouma	TAE
7,58 x 10 <sup>7</sup>	8	8	100	0,09	0,07	0,25
200	2,30	2,30	99	0,39	0,003	0,78

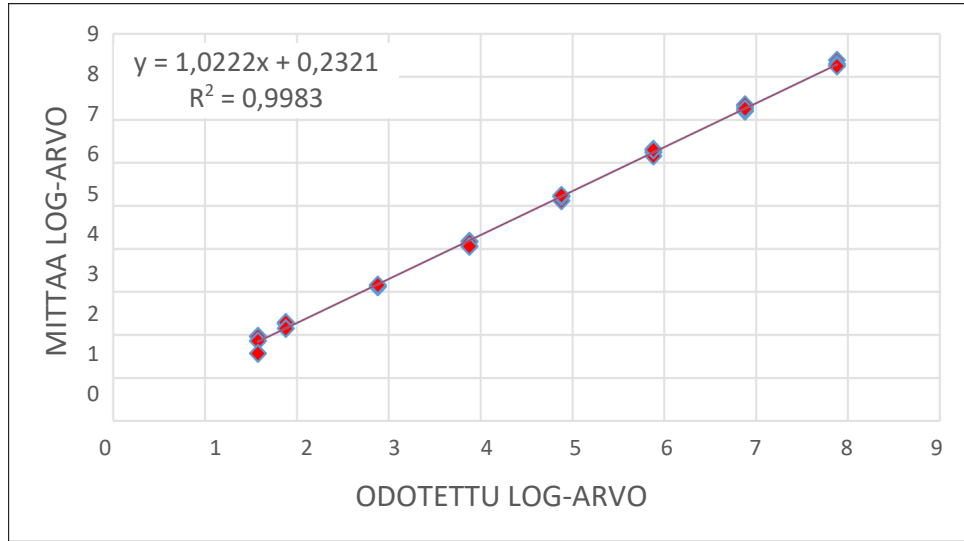
Näiden tutkimusten tulosten perusteella NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen sekä LoD- että LLoQ-rajaksi määritettiin 20 IU/ml (1,3 log<sub>10</sub> IU/ml) plasmalla/seerumilla ja virtsalla 550 µl:n työnkululla ja 200 IU/ml (2,30 log<sub>10</sub> IU/ml) plasmalla/seerumilla 100 µl:n työnkululla. Kaikkien näytetyyppien ULoQ on 7,58x10<sup>7</sup> IU/ml (8 log<sub>10</sub> IU/ml).

#### Lineaarisuus <sup>13</sup>

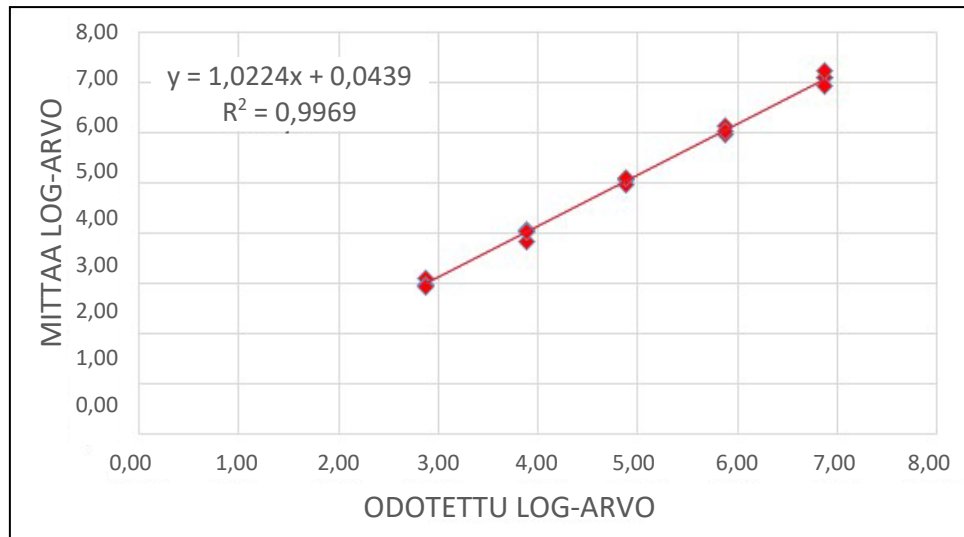
NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan lineaarisuus määritettiin plasmalla/seerumilla ja virtsalla valmistelemalla laimennussarja BKV Synthetic Plasmid -valmisteella (Integrated DNA Technologies), joka on jäljitettävissä WHO:n 1. kansainvälisen BKV-virusta (BKV) koskevan standardin (14/212) mukaisesti<sup>9</sup>. BKV-negatiiviseen BaseMatrix 53 -liuokseen tai yhdistettyyn BKV-negatiiviseen ihmisen virtsanäytteeseen valmistettuja BKV Synthetic Plasmid -valmisteen sarjalaimennoksia tehtiin 11, jolloin saatiin katettua pitoisuusalue 7,88–1,58 log<sub>10</sub> IU/ml plasman/seerumin 550 µl:n työnkulun ja virtsan osalta sekä pitoisuusalue 6,88–2,88 log<sub>10</sub> IU/ml plasman/seerumin 100 µl:n työnkulun osalta. NeuMoDx™ System -järjestelmän ilmoittamat BKV-määrityksen pitoisuudet verrattuna odotettuihin arvoihin on esitetty kohdissa *Kuvat 2, 3 ja 4*.



**Kuva 2:** NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen lineaarisuus plasmalla/seerumilla (550 µl:n työnkulku)



**Kuva 3:** NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan lineaarisuus virtsanäytteillä



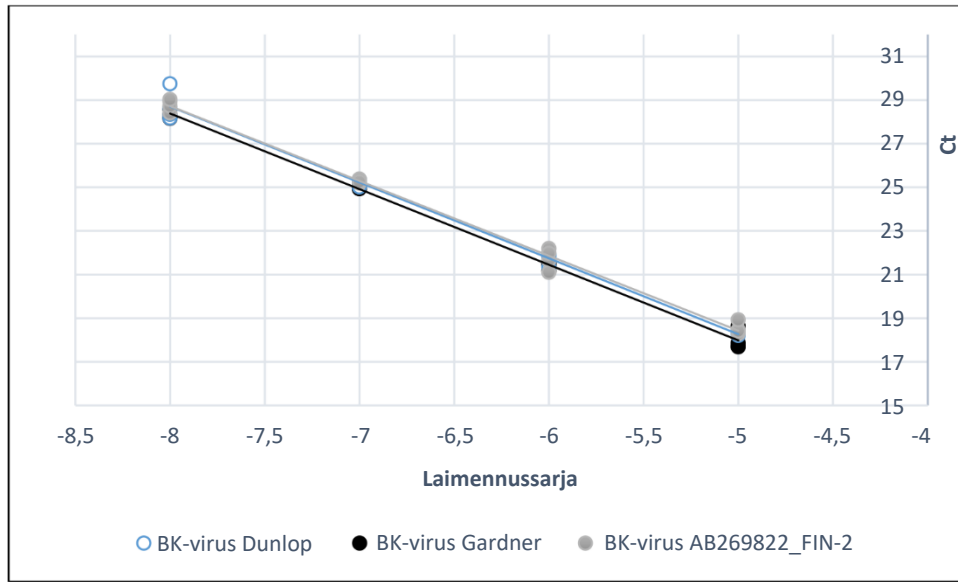
**Kuva 4:** NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan lineaarisuus plasmalla/seerumilla (100 µl:n työnkulku)

### Eri genotyyppien lineaarisuus<sup>16</sup>

NeuMoDx BKV Quant Assay -määrittelyn lineaarisuus kolmella BKV-genotyypillä (BK-virus Dunlop, BK-virus Gardner, BK-virus AB269822\_FIN-2) tutkittiin testaamalla neljä eri pitoisuutta kutakin BKV-genotyyppiä, jotka oli valmisteltu BKV-negatiiviseen BaseMatrix 53 -liuokseen. BK-viruksen genotyypillä S72390 ei ole polymorfismeja NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan kattamalla geenin kohdealueella. Tutkimuksessa testattiin kustakin 3 genotyypistä 4 replikaattia 6 eri pitoisuudessa (10-kertainen laimennussarja). Kolmen BKV-genotyypin lineaarisuus on esitetty kohdissa taulukko 6 ja kuva 5.

**Taulukko 6:** NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan lineaarisuus eri genotyypeissä

Genotyyppi	Lineaarisuusyhtälö y = NeuMoDx BKV Assay -määrittelyn Ct x = laimennussarja	R <sup>2</sup>
BK-virus Dunlop	y = -3,4808x + 0,8595	0,9926
BK-virus Gardner	y = -3,4682x + 0,6395	0,9959
BK-virus AB269822_FIN-2	y = -3,432x + 1,2683	0,9947



Kuva 5: NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan lineaarisuus eri genotyypeissä

### Analyttinen spesifisyys – ristireaktiivisuus <sup>10,11</sup>

Analyttinen spesifisyys määritettiin seulomalla 22:n yleisesti plasma-/seerumi- tai virtsanäytteistä löytyvän organismin sekä fylogeneettisesti BKV:n kaltaisen lajin ristireaktiivisuus. Organismit valmistettiin 5–6 organismin ryhmissä ja testattiin suurella pitoisuudella. Testatut organismit on esitetty kohdassa *taulukko 7*. Ristireaktiivisuutta ei havaittu testattujen organismien osalta, mikä vahvisti NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen 100-prosenttisen analyttisen spesifisyyden.

Taulukko 7: Analyttisen spesifisyyden osoittamiseen käytetyt patogeenit

Ei-kohdeorganismit					
HTLV-1/2	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hepatiitti B -virus	Adenovirus, tyyppi 5	Epstein-Barr-virus	Varicella-zostervirus	Hepatiitti C -virus
Herpes simplex -virus (HSV) 1	Herpes simplex -virus (HSV) 2	Ihmisen herpesvirus 6	Ihmisen herpesvirus 7	Ihmisen herpesvirus 8	Ihmisen immuunivirus 1
Ihmisen immuunivirus-2	JC-virus	SV40	<i>Sytomegalovirus</i>		

### Analyttinen spesifisyys – häiritsevät aineet, kommensaaliorganismit <sup>10,11</sup>

NeuMoDx™ BKV Quant Assay tutkittiin häiriöiden varalta, kun näytteessä oli ei-kohdeorganismeja, käyttämällä samoja organismiryhmiä kuin ristireaktiivisuuden testausta varten (*taulukko 7*). Negatiiviseen BKV-plasmaan lisättiin organismit, jotka oli yhdistetty 5–6 organismin ryhmiksi, sekä BKV-kohdetta pitoisuudella 4 log<sub>10</sub> IU/ml. Merkittäviä häiriöitä ei havaittu näiden kommensaaliorganismien läsnäollessa, minkä osoitti minimaalinen kvantitointipokkeama kontrollinäytteistä, joissa häiritseviä aineita ei ollut.

### Analyttinen spesifisyys – häiritsevät aineet, endogeeniset ja eksoogeeniset aineet <sup>10,11</sup>

NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen suorituskyky arvioitiin sellaisten eksoogeenisten ja endogeenisten häiritsevien aineiden läsnäollessa, joita tyypillisesti löytyy kliinisistä BKV-plasma-/seerumi- ja -virtsanäytteistä. Näitä olivat esimerkiksi epänormaalin suuret pitoisuudet veren tai virtsan komponentteja sekä yleiset antiviruseräkkeet (*taulukko 8*). Kutakin ainetta lisättiin seulottuun BKV-negatiiviseen BaseMatrix 53 -liuokseen tai ihmisen virtsaan, johon oli lisätty 3 log<sub>10</sub> IU/ml BK-virusta, ja näytteiden interferenssi analysoitiin. Kaikkien testattujen aineiden keskimääräinen pitoisuus ja vinouma verrattuna kontrollinäytteisiin, joihin lisättiin vastaava määrä BK-virusta, on esitetty kohdassa *taulukko 9*. Mikään eksoogeeninen tai endogeeninen aine ei vaikuttanut NeuMoDx™ BKV Quant Assay -määrityksen spesifisyyteen.

**Taulukko 8:** Häiriöiden testaus – eksogeeniset aineet (lääkeluokitukset)

Ryhmä	Lääkkeen nimi	Luokitus
Ryhmä 1	Valgansikloviiri	ANTIVIRUSLÄÄKE
	Prednisoni	IMMUNOSUPPRESSANTTI
	Sidofoviiri	ANTIVIRUSLÄÄKE
	Kefotaksiimi	ANTIBIOOTTI
	Mykofenolaattimo fetiili	IMMUNOSUPPRESSANTTI
Ryhmä 2	Vankomysiini	ANTIBIOOTTI
	Takrolimuusi	IMMUNOSUPPRESSANTTI
	Famotidiini	HISTAMIINIANTAGONISTI
	Valasikloviiri	ANTIVIRUSLÄÄKE
	Leflunomidi	IMMUNOSUPPRESSANTTI

**Taulukko 9:** Häiritsevien aineiden testaus – eksogeeniset ja endogeeniset aineet

Endogeeniset (plasma/seerumi)	Keskimääräinen pit.	Vinouma
	log <sub>10</sub> IU/ml	log <sub>10</sub> IU/ml
Triglyseridit (500 mg/dl)	3,09	0,16
Konjugoitunut bilirubiini (0,25 g/l)	3,09	0,16
Konjugoitumaton bilirubiini (0,25 g/l)	3,31	-0,06
Albumiini (58,7 g/l)	3,12	0,13
Hemoglobiini (2,9 g/l)	3,02	0,23
Endogeeniset (virtsa)	Keskimääräinen pit.	Vinouma
	log <sub>10</sub> IU/ml	log <sub>10</sub> IU/ml
Urobilirubiini (> 2 mg/dl)	3,74	-0,09
Glukoosi (1000 mg/dl)	4,00	0,04
Virtsan pH 4	3,75	0,29
Virtsan pH 10	3,77	0,27
Leukosyytit (1E5 solua/ml)	3,68	-0,06
Veri (7 %)	3,42	-0,32
Proteiini (albumiini > 100 mg/dl)	3,96	0,08
Talkkijauhe	3,92	0,12
Eksogeeniset (lääkkeet)	Keskimääräinen pit.	Vinouma
	log <sub>10</sub> IU/ml	log <sub>10</sub> IU/ml
Ryhmä 1: Valgansikloviiri, prednisoni, sidofoviiri, sefotaksiimi, mykofenolaattimofetiili	4,04	-0,06
Ryhmä 2: Vankomysiini, takrolimuusi, famotidiini, valasikloviiri, leflunomidi	4,07	-0,09

### Toistettavuus ja laboratorion sisäinen tarkkuus<sup>14</sup>

NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan tarkkuus määritettiin testaamalla BKV-näytteiden 5-osaisten paneelin 2 replikaattia, jotka valmisteltiin BKV-plasmidilla kahdesti päivässä, käyttämällä yhtä NeuMoDx™ 96 System -järjestelmää 20 päivänä. Ajon ja päivän sisäiset tarkkuudet luokiteltiin, ja keskihajonta yhteensä oli  $\leq 0,30 \log_{10}$  IU/ml. Erinomainen tarkkuus pystyttiin osoittamaan eri päivinä ja eri ajoissa (taulukko 10). Käyttäjien välistä tarkkuutta ei luokiteltu, koska käyttäjällä ei ole merkittävää roolia näytteiden käsittelemisessä NeuMoDx™ System -järjestelmällä.

**Taulukko 10:** Tarkkuus laboratorion sisällä – NeuMoDx BKV Quant Assay -määrittäminen NeuMoDx System -järjestelmällä

Näyte	Päivän sisäinen SD ( $\log_{10}$ IU/ml)	Päivien välinen SD ( $\log_{10}$ IU/ml)	Ajon sisäinen SD ( $\log_{10}$ IU/ml)	Ajojen välinen SD ( $\log_{10}$ IU/ml)	Laboratorion sisäinen SD ( $\log_{10}$ IU/ml)
<b>Plasma-/seeruminäyte (syöte 550 <math>\mu</math>l)</b>					
RISppHIGH	0,10	0,08	0,10	0,01	0,13
RISppMIDDLE	0,14	0,10	0,11	0,06	0,17
RISppMLOW	0,22	0,12	0,21	0,02	0,25
RISppLOW	0,21	0,03	0,18	0,10	0,21
RISppNEG	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Virtsanäyte</b>					
RISpuHIGH	0,16	0,10	0,11	0,12	0,20
RISpuMIDDLE	0,21	0,09	0,16	0,13	0,23
RISpuMLOW	0,14	0,12	0,13	0,02	0,18
RISpuLOW	0,29	0,05	0,25	0,13	0,30
RISpuNEG	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

### Erienvälinen uusittavuus<sup>14</sup>

NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan erienvälinen uusittavuus määritettiin käyttämällä kolmea eri NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskaerää. Suorituskyky arvioitiin käyttämällä BKV-plasmidiin valmistettua BKV-näytteiden 5-osaista paneelia yhdellä NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmällä 3 erillisellä ajolla. Erien sisäinen ja erienvälinen variaatio analysoitiin, ja tulokset ilmoitettiin absoluuttisena kvantifiointivoumana erien välillä, katso kohta *taulukko 11*. Suurin kokonaisvoinoma oli  $0,27 \log_{10}$  IU/mL. Samanveroinen suorituskyky osoitettiin erien välillä, sillä kaikkien paneelin osien kvantitointi oli toleranssimääritysten sisällä.

**Taulukko 11:** Erienvälinen uusittavuus – NeuMoDx BKV Quant Assay -määrittäminen

Näyte	Absoluuttinen voinoma erän 1 ja erän 2 välillä ( $\log_{10}$ IU/ml)	Absoluuttinen voinoma erän 1 ja erän 3 välillä ( $\log_{10}$ IU/ml)	Absoluuttinen voinoma erän 2 ja erän 3 välillä ( $\log_{10}$ IU/ml)
<b>Plasma-/seeruminäyte (550 <math>\mu</math>l)</b>			
7 $\log_{10}$ IU/ml	0,05	0,10	0,05
4 $\log_{10}$ IU/ml	0,02	0,03	0,05
3 $\log_{10}$ IU/ml	0,20	0,05	0,15
2 $\log_{10}$ IU/ml	0,02	0,24	0,26
0 $\log_{10}$ IU/ml	0,00	0,00	0,00
<b>Virtsanäyte (550 <math>\mu</math>l)</b>			
7 $\log_{10}$ IU/ml	0,09	0,27	0,19
4 $\log_{10}$ IU/ml	0,25	0,06	0,19
3 $\log_{10}$ IU/ml	0,06	0,08	0,14
2 $\log_{10}$ IU/ml	0,03	0,11	0,14
0 $\log_{10}$ IU/ml	0,00	0,00	0,00

### Laitteiden välinen uusittavuus<sup>14</sup>

NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuskan laitteiden välinen uusittavuus määritettiin käyttämällä kolmea eri järjestelmää (kahta NeuMoDx™ 288 Molecular System -järjestelmää ja yhtä NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmää). Suorituskyky arvioitiin testaamalla 5-osainen paneeli BKV-plasmidiin valmisteltuja BKV-näytteitä. Testaus tehtiin järjestelmillä rinnakkain 5 päivänä. Päivän sisäinen ja järjestelmien välinen vaihtelu luokiteltiin, ja keskihajonta yhteensä oli  $\leq 0,30 \log_{10}$  IU/ml. Samanveroinen suorituskyky osoitettiin järjestelmien välillä, sillä kaikkien paneelin osien kvantitoinnin keskihajonta (SD) oli toleranssimääritysten sisällä (taulukko 12).

**Taulukko 12:** Laitteiden välinen uusittavuus – NeuMoDx™ BKV Quant Test Strip -testiliuska

Näyte	Luettavuuden SD (log <sub>10</sub> IU/ml)	Päivien välinen SD (log <sub>10</sub> IU/ml)	Laitteen sisäinen SD (log <sub>10</sub> IU/ml)	Laitteiden välinen SD (log <sub>10</sub> IU/ml)	Toistettavuuden SD (log <sub>10</sub> IU/ml)
<b>Plasma-/seeruminäyte (syöte 550 µl)</b>					
RISppHIGH	0,10	0,05	0,11	0,06	0,12
RISppMIDDLE	0,13	0,05	0,13	0,04	0,13
RISppMLOW	0,10	0,06	0,12	0,04	0,12
RISppLOW	0,12	0,05	0,13	0,04	0,13
RISppNEG	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Virtsanäyte</b>					
RISpuHIGH	0,11	0,05	0,12	0,06	0,14
RISpuMIDDLE	0,10	0,01	0,10	0,05	0,11
RISpuMLOW	0,09	0,04	0,10	0,07	0,12
RISpuLOW	0,15	0,02	0,15	0,05	0,16
RISpuNEG	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00



### LÄHDEVIITTEET

1. Ambalathingal R, Francis R S *et al.*. 2017. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev* 30(2):503-528.
2. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. 2001 *Clin Infect Dis.* 15;33(2):191-202.
3. Navarro E, Serrano-Heras G *et al.*. 2015. Real-time PCR Detection Chemistry. *Clin Chim Acta.*15;439:231-50.
4. 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>
5. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Ed. Washington, DC: US Government Printing Office, December 2009.
6. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
7. CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline — Fourth Edition (M29-A4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
8. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline—First Edition CLSI Document MM13-A. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005
9. Sheila Govind, Jason Hockley, Clare Morris, Neil Almond, Collaborative Study Group. 2019. The Development and Establishment of the 1st WHO BKV International Standard for Nucleic Acid Based Techniques. *Biologicals*; 60:75-84.
10. CLSI. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document MM03. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
11. CLSI. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document MM06-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2010.
12. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.
13. 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.
14. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2014.
15. CLSI. Metrological Traceability and Its Implementation; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Report EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2006.

### TAVARAMERKIT















NeuMoDx™ on NeuMoDx Molecular, Inc:n tavaramerkki.

TaqMan® on Roche Molecular Systems, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.

STAT-NAT® on SENTINEL CH S.p.A:n rekisteröity tavaramerkki .

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

### SYMBOLIT

SYMBOLI	MERKITYS
	Vain lääkärin määräyksestä
	Valmistaja
	Jälleenmyyjä
	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinnällinen laite
	Luettelonumero
	Eräkoodi
	Lue käyttöohjeet
	Huomio, tutustu mukana toimitettuihin asiakirjoihin
	Lämpötilarajoitus
	Suojattava kosteudelta
	Ei saa käyttää uudelleen
	Ei saa altistaa valolle
	Sisältö riittää <n> testiin
	Viimeinen käyttöpäivämäärä



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

[www.sentinel diagnostics.com](http://www.sentinel diagnostics.com)



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

+1 888 301 NMDX (6639)  
[techsupport@neumodx.com](mailto:techsupport@neumodx.com)

Haittatapahtumaraportointi: [www.neumodx.com/contact-us](http://www.neumodx.com/contact-us)

Patentti: [www.neumodx.com/patents](http://www.neumodx.com/patents)