

REF 300500 NeuMoDx™ HIV-1 Quant Test Strip

R only

POZOR: Samo za izvoz v ZDA

IVD Za diagnostično uporabo *in vitro* s sistemoma NeuMoDx 288 in NeuMoDx 96 Molecular Systems

 Posodobljena navodila najdete na: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Za podrobna navodila glejte Priročnik za uporabo sistema NeuMoDx 288 Molecular System; št. dela 40600108

Za podrobna navodila glejte Priročnik za uporabo sistema NeuMoDx 96 Molecular System; št. dela 40600317

NAMEN UPORABE

Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, izveden na sistemih NeuMoDx 96 Molecular System in NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System(s)), je avtomatiziran, kvantitativni in kvalitativni test *in vitro* diagnostični test amplifikacije nukleinske kisline, zasnovan za kvantifikacijo in zaznavanje RNA virusa človeške imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HI-1) v človeški plazmi.

Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je namenjen uporabi v povezavi s klinično predstavitvijo in drugimi laboratorijskimi označevalci za prognozo bolezni za uporabo kot pripomoček pri klinični obravnavi bolnikov, okuženih s HIV-1, in za spremljanje učinkov protiretrovirusnega zdravljenja, ki se meri s spremembami ravni RNA HIV-1 v plazmi. Test lahko kvantitativno določi RNA HIV-1 v razponu od 34,2 do $5,0 \times 10^7$ IE/ml (1,5-7,7 log₁₀ IE/ml). Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je validiran za kvantifikacijo RNK iz HIV-1 skupin M (podtipi A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG), N, O in P.

Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je namenjen kot pripomoček pri diagnosticiranju okužbe s HIV-1, vključno z akutno ali primarno okužbo. Prisotnost RNA HIV-1 v plazmi bolnikov brez protiteles proti virusu HIV-1 kaže na akutno ali primarno okužbo s HIV-1. Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay se lahko uporablja kot dopolnilni test za primerke, ki imajo ponavljajoče se reaktivne rezultate z odobrenimi imunološkimi testi HIV in za potrditev okužbe s HIV-1.

Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ni namenjen kot presejalni test za HIV-1 prisotnost HIV-1 v krvi ali krvnih produktih.

POVZETEK IN RAZLAGA

Človeška polna kri je zbrana v sterilnih epruvetah za odvzem krvi, ki vsebuje etilendiaminetetraoacetno kislino (Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) ali kislinsko citratno dekstrozo (Acid Citrate-Dextrose, ACD) kot antikoagulant, prav tako se lahko v epruvetah za pripravo plazme (Plasma Preparation Tubes, PPT) uporabljajo za pripravo plazme. Med pripravo na testiranje se plazmo v sekundarni epruveti s primerkom ali frakcionirano krvjo v prvotni epruveti s primerkom, ki je združljiva s sistemom NeuMoDx System, naloži v sistem NeuMoDx System z uporabo namenskega prenosnika za epruvete s primerki za začetek obdelave. Za vsak primerček se zmeša 600 µl alikvota vzorca plazme s pufrom NeuMoDx Lysis Buffer 3, sistem NeuMoDx System pa samodejno izvede vse korake, potrebne za ekstrakcijo ciljne nukleinske kisline, pripravo izolirane RNA za verižno reakcijo polimeraze z reverzno transkripcijo v realnem času (RT-PCR) ter amplifikira in zazna produkte amplifikacije, če so prisotni (deli genoma HIV-1 v ohranjenih regijah). Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay vključuje kontrolo obdelave vzorca (Sample Process Control, SPC2) za RNA za lažje spremljanje prisotnosti morebitnih inhibitornih snovi ter napak sistema NeuMoDx System ali reagentov, do katerih lahko pride med postopoma ekstrakcije in amplifikacije.

Virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) je etiološki povzročitelj sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS) in ga delimo na dve glavni vrsti, od katerih je bolj pogost in patogen virus HIV tipa 1 (HIV-1). HIV-1 se lahko prenaša s spolnim stikom, izpostavljenostjo z okuženo krvjo ali krvnim produktom ali od okužene matere do ploda.¹⁻⁴ Akutna okužba s HIV-1, za katero so značilni gripi podobni simptomi, se razvije 3 do 5 tednov po začetku okužba in je povezana z visokimi ravnmi viremije. Specifičen imunski odziv za virus HIV-1 je možno zaznati v 4 do 6 tednih od pojava simptomov.⁵⁻⁹

Po serokonverziji večina bolnikov vstopi v asimptomatsko fazo, ki lahko traja leta. Kvantitativno merjenje ravni RNA HIV-1 v periferni krvi je močno prispevalo k razumevanju patogeneze okužbe s HIV-1 in se izkazalo kot bistven parameter pri prognozi in obvladovanju posameznikov, okuženih s HIV-1.¹⁰⁻¹¹ Odločitve o začetku ali spremembah protiretrovirusnega zdravljenja temeljijo na spremljanju ravni RNA HIV-1 v plazmi (virusna obremenitev), števila celic CD4 + T in bolnikovega kliničnega stanja.¹²⁻¹⁷ Tarča protiretrovirusne terapije je zatiranje razmnoževanja HIV-1 na nižje zaznavne trenutno razpoložljive teste virusnih obremenitev. Ravni virusa v periferni krvi je mogoče kvantificirati z merjenjem antigena HIV p24 v serumu, s kvantitativno kulturo virusa HIV iz plazme ali z neposrednim merjenjem virusne RNK v plazmi z uporabo tehnologij za amplifikacijo nukleinske kisline ali za povečanje signala.⁹⁻¹¹ Za amplifikacijo nukleinskih kislin se široko uporabljajo molekularne tehnike, kot je verižna reakcija polimeraze z reverzno transkripcijo.¹¹ Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay uporablja tehnologijo RT-PCR s homogenim fluorescenčnim zaznavanjem v realnem času. Test vključuje razširitev in odkrivanje z dvojnimi tarčami, ki ciljata na dve neodvisne regije genoma HIV-1. Poleg tega degenerirana zasnova testa omogoča odkrivanje različnih podtipov skupine M (A, B, C, D, F, G, H, K), vključno s krožnimi rekombinantnimi oblikami, in izolati skupine N, O in P. O rezultatih testa poročajo v mednarodnih enotah na ml (IE/ml).

NAČELA POSTOPKA

Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay združuje avtomatizirano ekstrakcijo in amplifikacijo/zaznavanje RNA z RT-PCR v realnem času. Primerki polne krvi se za pripravo plazme zbirajo v epruvetah EDTA, ACD ali PPT. Prvotni (frakcionirani) primerki krvi ali alikvot plazme v združljivi sekundarni epruveti s primerkom je označen s črtno kodo in nameščen v sistem NeuMoDx System. Sistem NeuMoDx System samodejno aspirira alikvot plazme, da ga zmeša s pufrom za lizo NeuMoDx Lysis Buffer 3 ter z agenti, ki jih vsebuje ekstrakcijska plošča NeuMoDx Extraction Plate, za začetek obdelave. Sistem NeuMoDx System avtomatizira in integrira ekstrakcijo in koncentracijo RNA, pripravo reagentov ter amplifikacijo nukleinske kisline/zaznavanje ciljnih sekvenc z uporabo RT-PCR v realnem času. Vključena kontrola obdelave vzorca (Sample Process Control, SPC2) pomaga nadzirati prisotnost inhibitornih snovi ter napak sistema, postopka ali reagenta. Ko je primerček enkrat naložen v NeuMoDx System, upravljavcu ni več treba posredovati.

Sistem NeuMoDx System uporablja kombinacijo toplote, litičnih encimov in ekstrakcijskih reagentov za samodejno izvedbo lize, ekstrakcije RNA in odstranitev inhibitorjev. Sproščene nukleinske kisline ujamejo paramagnetni delci. Delci z vezano nukleinsko kislino se naložijo v kartušo NeuMoDx Cartridge, kjer se nevezani elementi izperejo s pralnim reagentom NeuMoDx Wash Reagent. Vezana RNA se nato izluži z reagentom za sprostitvev NeuMoDx Release Reagent. NeuMoDx System nato uporabi izluženo RNA za rehidracijo amplifikacijskih lastniških reagentov NeuDry™, ki vsebujejo vse potrebne elemente za amplifikacijo tarč, specifičnih za HIV-1 in SPC2. To omogoči hkratno amplifikacijo in zaznavanje tako ciljnih kot kontrolnih sekvenc RNA. Po rekonstituciji posušenih reagentov RT-PCR sistem NeuMoDx System sprosti pripravljeno mešanico za RT-PCR v eno od komor PCR (na vsak primerek) kartuše NeuMoDx Cartridge. V komori PCR pride do reverzne transkripcije, amplifikacije ter zaznavanja kontrolnih in ciljnih (če so prisotne) sekvenc. NeuMoDx Cartridge je zasnovan tako, da vsebuje ampikon po RT-PCR, tako da praktično odpravlja tveganje onesnaženja za naknadno amplifikacijo.

Amplificirane tarče so zaznane v realnem času s pomočjo kemikalij v šobi za hidrolizo (splošno imenovano kemija TaqMan®) z uporabo fluorogenih oligonukleotidnih molekul šobe, specifičnih za ampikone za svoje zadevne tarče. TaqMan šobe so sestavljene iz fluorofora, ki je kovalentno vezan na 5'-koncu oligonukleotidne šobe in dušilec na 3'-koncu. Dokler je šoba nedotaknjena, sta fluorofor in dušilec v bližini, zaradi česar lahko molekula dušilca zaduši fluorescenco, ki jo fluorofor oddaja prek Försterjevega resonančnega prenosa energije (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

Šobe TaqMan so zasnovane tako, da se prilegajo znotraj regije DNK, ki jo amplificira specifični komplet primerjev. Ko polimeraza DNK Taq razširi primer in sintetizira novo verigo, aktivnost eksonukleaze v smeri 5' proti 3' koncu polimeraze Taq DNA degradira šobo, ki se prilega predlogi. Degradacija šobe sprosti fluorofor in zlomi bližino dušilca ter tako premaga učinek dušenja zaradi FRET ter omogoči zaznavanje fluorofora. Nastali fluorescenčni signal, zaznan v kvantitativnem RT-PCR termopomnoževalniku sistema NeuMoDx System je neposredno proporcionalen s sproščenim fluoroforom in ga je mogoče korelirati s količino prisotne tarče.

Šoba TaqMan, označena s fluoroforom (vzbujanje: 490 nm in emisija: 521 nm) na koncu 5' dušilec na koncu 3' pa se uporablja za zaznavanje RNA HIV-1. Šoba TaqMan je za zaznavo kontrole obdelave vzorca (Sample Process Control, SPC2) označena z drugačnim fluorescentnim barvilom (vzbujanje: 535 nm in emisija: 556 nm) na koncu 5' temnim dušilec na koncu 3'. Programska oprema sistema NeuMoDx System nadzoruje fluorescenčni signal, ki ga oddajajo šobe TaqMan na koncu vsakega amplifikacijskega cikla. Ko je amplifikacija končana, programska oprema sistema NeuMoDx System analizira podatke in sporoči rezultat (POSITIVE (Pozitivno)/NEGATIVE (Negativno)/INDETERMINATE (Nedoločen)/UNRESOLVED (Nerešen)). Če je rezultat pozitiven in izračunana koncentracija v mejah kvantifikacije, programska oprema NeuMoDx System navede tudi kvantitativno vrednost, povezano z vzorcem.

REAGENTI/POTROŠNI MATERIAL

Priloženi materiali

REF.	Vsebina	Testi na enoto	Testi na paket
300500	NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip <i>Posušeni reagenti RT-PCR, ki vsebujejo specifično šobo in primerje TaqMan, specifične za HIV-1 in SPC2</i>	16	96

Dodatni potrebni materiali (na voljo ločeno)

REF.	Vsebina
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Posušeni paramagnetni delci, litični encim in kontrole obdelave vzorca</i>
800304	NeuMoDx HIV-1 Calibrators <i>Kompleti visokih in nizkih kalibratorjev HIV-1 za enkratno uporabo za določanje veljavnosti standardne krivulje</i>
900301	NeuMoDx HIV-1 External Controls <i>Kompleti HIV-1-pozitivnih in negativnih kontrol za enkratno uporabo</i>
400600	NeuMoDx Lysis Buffer 3
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Konice Hamilton CO-RE/CO-RE II (300 µl) s filtri
235905	Konice Hamilton CO-RE/CO-RE II (1000 µl) s filtri

Potrebni instrumenti

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] ali NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]



OPOZORILA IN VARNOSTNI UKREPI

- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip je namenjen samo za diagnostično uporabo *in vitro* s sistemi NeuMoDx Molecular Systems.
- Ne uporabljajte reagentov ali potrošnega materiala po navedenem roku uporabe.
- Ne uporabljajte reagentov, če je varnostni pečat prelomljen oziroma če je embalaža ob prejemu poškodovana.
- Ne uporabljajte potrošnega materiala ali reagentov, če je zaščitna vrečka ob prejemu odprta ali poškodovana.
- Veljavna testna kalibracija (ki se ustvari z obdelavo visokih in nizkih kalibratorjev NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304]) mora obstajati, preden je možno ustvariti testne rezultate za klinične vzorce.
- Zunanje kontrole (NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301]) je treba obdelati vsakih 24 ur med testiranjem s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
- Minimalni volumen primerka sekundarnih alikvotov je odvisen od velikosti epruvete/prenosnika za epruvete s primerki, kot je določeno spodaj. Če je volumen pod navedenim minimumom, se lahko pojavi napaka »Quantity Not Sufficient« (Količina ni zadostna).
- Če so primerki shranjeni pri nepravilnih temperaturah ali dlje od navedenega obdobja shranjevanja, so rezultati lahko neveljavni ali napačni.
- Preprečite kontaminacijo katerega koli reagenta in potrošnega materiala z mikrobi ali ribonukleazo (RNaza). Priporočena je uporaba sterilnih pipet za prenos brez Rnaze pri uporabi sekundarnih epruvet. Za vsak primerek uporabite novo pipeto.
- Kartuše NeuMoDx Cartridge po amplifikaciji ne prijemajte oziroma je ne odlomite, da se izognete kontaminaciji. Kartuš NeuMoDx Cartridge v nobenem primeru ne odstranjujte iz zabojnikov za biološke odpadke (NeuMoDx 288 Molecular System) oziroma koša za biološke odpadke (NeuMoDx 96 Molecular System). Kartuša NeuMoDx Cartridge je zasnovana tako, da preprečuje kontaminacijo.
- V primerih, kjer teste PCR z odprtimi epruvetami izvaja tudi laboratorij, je potrebno zagotoviti, da trakovi NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, dodatni potrošni material in reagenti, potrebni za testiranje, osebna zaščitna oprema kot so rokavice in laboratorijskih plašči ter NeuMoDx System niso kontaminirani.
- Pri ravnanju z reagenti in potrošnim materialom NeuMoDx uporabljajte čiste nitrilne rokavice brez pudra. Bodite previdni, da se ne dotaknete zgornje površine kartuše NeuMoDx Cartridge, tesnilne folije površine trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip in ekstrakcijske plošče NeuMoDx Extraction Plate oziroma zgornje površine NeuMoDx Lysis Buffer 3; s potrošnim materialom in reagenti ravnajte tako, da se dotikate samo stranskih površin.
- Varnostni listi (Safety Data Sheets, SDS) so za vsak reagent (kot je primerno) na voljo na spletni strani www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Po izvedbi testa si temeljito umijte roke.
- Pipete ne uporabljajte z usti. Ne kadite, pijte ali jejte v območjih, kjer ravnate s primerki ali reagenti.
- S primerki vedno ravnajte, kot da so kužni, in v skladu z varnimi postopki v laboratorijih, kot so tisti, opisani v *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁸ in dokumentu CLSI M29-A4.¹⁹
- Neuporabljene reagente in odpadke zavržite v skladu z državnimi, zveznimi, okrajnimi in lokalnimi predpisi.



SHRANJEVANJE, RAVNANJE IN STABILNOST IZDELKA

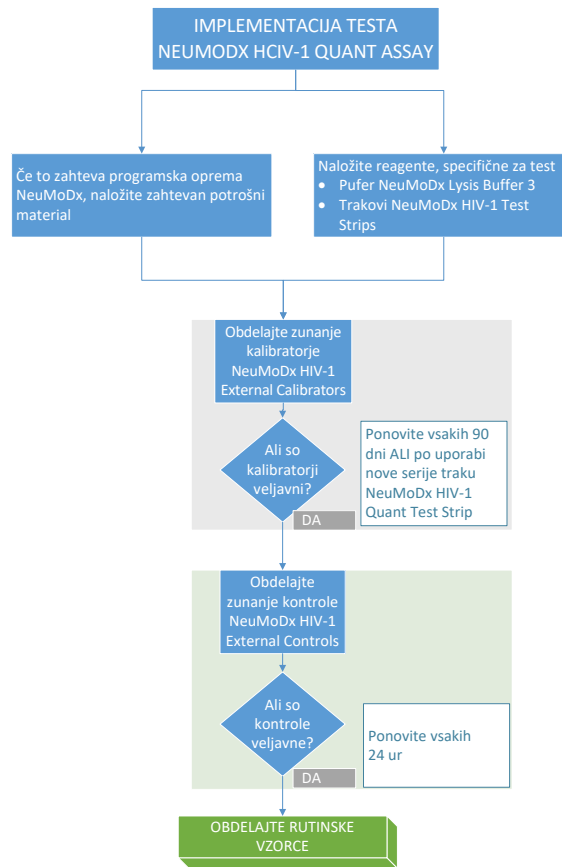
- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips so stabilni v prvotni embalaži do navedenega roka uporabe na oznaki izdelka, ko je le-ta shranjen pri temperaturi od 15 do 23 °C.
- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips se pošiljajo v izolirani posodi, ki vsebuje hladilne pakete z gelom.
- Ne uporabljajte potrošnega materiala in reagentov po poteku roka uporabe.
- Ne uporabljajte nobenih testnih izdelkov, če je primarna ali sekundarna embalaža vidno poškodovana.
- Ne uporabljajte nobenih testnih izdelkov, ki so bili predhodno naloženi na drug sistem NeuMoDx System.
- Ko je naložen, lahko NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip ostane v sistemu NeuMoDx System sedem (7) dni. Programska oprema spremlja preostali rok uporabnosti naloženih testnih trakov in ga sporoča uporabniku v realnem času. Sistem bo pozval k odstranitvi testnega traku, ki je v uporabi dlje, kot je dovoljeno.
- Čeprav niso kužni, po uporabi v laboratorijskih bioloških odpadkov zavržite kalibratorje NeuMoDx in zunanje kontrole, da zmanjšate tveganje kontaminacije s ciljno nukleinsko kislino.

ZBIRANJE, TRANSPORT IN SHRANJEVANJE PRIMERKOV



1. Z vsemi primerki, kalibratorji in kontrolami ravnajte, kot da lahko prenašajo povzročitelje okužb.
2. V primarnih epruvetah ne zamrzujte polne krvi ali katerikoli primerkov.
3. Za pripravo primerkov plazme je treba plazmo zbrati v sterilnih epruvetah, ki za antikoagulate uporabljajo EDTA ali ACD. Upoštevajte navodila proizvajalca epruvete za zbiranje primerkov za pripravo in shranjevanje.
4. Primerke je možno testirati v prvotnih epruvetah za odvzem ali sekundarnih epruvetah s primerkom. Priporočila za testiranje s prvotno epruveto: Epruveta BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube (BD #368589) ali epruveta za pripravo plazme BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799).
5. Pripravljeni primerki plazme se lahko shranjujejo v sistemu NeuMoDx System do 8 ur pred pričetkom obdelave. Če je potreben dodaten čas shranjevanja, priporočamo da se primerki ohladijo ali zamrznejo kot sekundarni alikvoti plazme.

6. Pripravljeni primerki plazme naj bodo shranjeni pri temperaturi od 2 do 8 °C in ne več kot 7 dni pred testiranjem ter največ 8 ur pri sobni temperaturi.
 7. Pripravljeni primerki se lahko hranijo pri ≤ -20 °C do 8 tednov za plazmo pred obdelavo.
 - a. Če so vzorci zamrznjeni, se morajo najprej popolnoma odtaliti pri sobni temperaturi (15–30 °C); zavrtite, da ustvarite enakomerno porazdeljen vzorec.
 - b. Ko so zamrznjeni vzorci odtajani, je testiranje treba izvesti v roku 8 ur.
 - c. Pred uporabo vzorci plazme ne bi smeli biti podvrženi več kot 4 ciklom zamrzovanja/odmrzovanja
 8. Če bodo primerki poslani, jih je treba zapakirati in označiti v skladu z veljavnimi državnimi in/ali mednarodnimi predpisi.
 9. Primerke jasno označite in navedite, da so namenjeni za testiranje HIV-1.
 10. Nadaljujte na razdelek *Priprava testa*.
- Celoten postopek za implementacijo testa NeuMoDx HIV-1 je povzet v nadaljevanju v *Sliki 1*.



Slika 1: Potek dela pri implementaciji testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

NAVODILA ZA UPORABO

Priprava testa

1. Oznako s črtno kodo primerka namestite na epruveto s primerkom, ki je združljiva s sistemom NeuMoDx System. Prvotno epruveto za zbiranje krvi je mogoče označiti in jo postaviti neposredno v prenosnik za epruvete s primerki s 24 ali 32 epruvetami, po centrifugiranju v skladu z navodili proizvajalca. Poleg tega lahko prenesete alikvot plazme v sekundarno epruveto za obdelavo v sistemu NeuMoDx System.
2. Če se testiranje primerka izvaja v primarni epruveti za zbiranje, postavite epruveto, označeno s črtno kodo, v prenosnik za epruvete s primerki in poskrbite, da bo pred nalaganjem v NeuMoDx System odstranjen pokrov.
3. Pri uporabi sekundarne epruvete alikvot plazme prenesite v epruvetu s primerkom s črtno kodo, ki je združljiva s sistemom NeuMoDx System, v skladu s spodaj določenimi volumni:
 - Prenosnik za epruvete s primerki (za 32 epruvet): 11–14 mm premera ter 60–120 mm višine; minimalni volumen polnjenja ≥ 750 μ l
 - Prenosnik za epruvete s primerki (za 24 epruvet): 14,5–18 mm premera ter 60–120 mm višine; minimalni volumen polnjenja ≥ 1200 μ l

- Prenosnik za epruvete s primerki z majhnim volumnom (za 32 epruvet): 1,5-ml epruveta za mikrocentrifugiranje s stožčastim dnom; minimalni volumen polnjenja $\geq 700 \mu\text{l}$

Delovanje sistema NeuMoDx System

Za podrobna navodila glejte Priročnik za uporabo sistemov NeuMoDx 288 in 96 Molecular Systems (št. dela 40600108 in 40600317)

1. Enega ali več prenosnikov testnih trakov NeuMoDx System Test Strip carrier napolnite s testnimi trakovi NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip in uporabite zaslon na dotik, da jih naložite v sistem NeuMoDx System.
2. Če to zahteva programska oprema NeuMoDx System, dodajte potrebno količino potrošnega materiala v vsebnike potrošnega materiala NeuMoDx System in uporabite zaslon na dotik, da prenosnik(e) naložite v NeuMoDx System.
3. Če to zahteva programska oprema NeuMoDx System, zamenjajte NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent, spraznite odpadke pri polnjenju, zabojnik za biološke odpadke (samo pri NeuMoDx 288 Molecular System), koš za odpadne konice (samo NeuMoDx 96 Molecular System) ali koš za biološke odpadke (samo NeuMoDx 96 Molecular System), kot je to potrebno.
4. Če to zahteva programska oprema sistema NeuMoDx System, obdelajte kalibratorje NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] in/ali zunanje kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301]. Dodatne informacije glede kalibratorjev in kontrol so na voljo v razdelku *Obdelava rezultatov*.
5. Epruveto(-e) s primerki/kalibratorjem/kontrolo naložite v prenosnike za epruvete s primerki in poskrbite, da so pokrovi odstranjeni z vseh epruvet.
6. Prenosnike za epruvete s primerki postavite na polico samodejnega nalagalnika in uporabite zaslon na dotik, da naložite prenosnike v NeuMoDx System. To bo sprožilo obdelavo naloženih primerkov za opredeljene teste, če je v sistemu predhodno nastavljen veljaven vrstni red testiranja.

OMEJITVE

1. Trak NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip se lahko uporablja samo v sistemih NeuMoDx Systems.
2. Delovanje traku NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip je bilo potrjeno za primerke plazme, pripravljene iz polne krvi, ki je bila odvzeta z antikoagulantom EDTA/ACD. Uporaba testnega traku NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip z drugimi viri ni bila ocenjena, zato karakteristike delovanja za druge tipe primerkov niso znane.
3. Delovanje traku NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip je bilo potrjena za testiranje prvotnih epruvet z uporabo epruvet BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA in epruvet BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube.
4. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay se ne sme uporabljati z vzorci hepariniziranih ljudi.
5. Ker je zaznavanje HIV-1 odvisno od števila prisotnih virusnih delcev v vzorcu, so zanesljivi rezultati odvisni od ustreznega odvzema, obravnave in shranjevanja primerkov.
6. Kalibratorji NeuMoDx HIV-1 Calibrators in zunanje kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls morajo biti obdelani po priporočilih v priloženih navodilih in zahtevah programske opreme NeuMoDx System pred obdelavo rutinskih kliničnih vzorcev.
7. Do napačnih rezultatov lahko pride zaradi nepravilnega odvzema, obravnave ali shranjevanja primerkov, tehnične napake ali zamenjave epruvet s primerki. Poleg tega se lahko pojavijo lažni negativni vzorci, če je število virusnih delcev v vzorcu pod mejo zaznave testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
8. Sistem NeuMoDx System lahko uporablja izključno osebje, ki je bilo usposobljeno za uporabo sistema NeuMoDx System.
9. Če se ne amplificira niti tarča HIV-1 niti tarča SPC2, bo javljen neveljaven rezultat (Indeterminate (Nedoločen) ali Unresolved (Nerešeno)), test pa bo potrebno ponoviti.
10. Če je rezultat testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pozitiven, kvantifikacijska vrednost pa je pod mejo kvantifikacije, bo NeuMoDx System javil, ali je bil zaznan HIV-1 pod spodnjo mejo kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ali nad zgornjo mejo kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
11. Če je bil zaznan HIV-1 pod spodnjo mejo kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ), je možno test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ponoviti (po želji) z drugim alikvotom primerka.
12. Če je bil zaznan HIV-1 nad zgornjo mejo kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ), je možno test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ponoviti z razredčenim alikvotom prvotnega primerka. Priporočena je raztopina 1:100 ali 1:1000 v HIV-1-negativni plazmi ali redčilu Basematrix 53 (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Koncentracijo prvotnega primerka je možno izračunati po naslednjem postopku:
$$\text{koncentracija prvotnega primerka} = \log_{10}(\text{faktor redčenja}) + \text{dobljena koncentracija razredčenega vzorca}$$
13. Občasna prisotnost inhibitorjev PCR v plazmi lahko povzroči napako kvantifikacije sistema. Če se to zgodi, priporočamo, da se test ponovi z istim primerkom, razredčenim v Basematrix v razmerju 1 : 10 ali 1 : 100.
14. Pozitiven rezultat ne pomeni nujno prisotnosti živega HIV-1. Vseeno pa pozitiven rezultat predvideva prisotnost RNA HIV-1.

15. Izbrisi ali mutacije v ohranjenih regijah, ki so tarča testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, lahko vplivajo na zaznavo oziroma lahko privedejo do napačnih rezultatov.
16. Rezultati testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay se lahko uporabljajo kot dodatek h kliničnim opazovanjem in drugim razpoložljivim informacijam, ki jih ima na voljo zdravnik.
17. Priporočene so dobre laboratorijske prakse, vključno z menjavo rokavic med ravnanjem s primerki pacientov, da preprečite kontaminacijo.

OBDELAVA REZULTATOV

Razpoložljive rezultate si je mogoče ogledati oziroma natisniti na zavihku »Results« (Rezultati) v oknu Results (Rezultati) na zaslonu na dotik sistema NeuMoDx System.

Rezultate testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay samodejno ustvari programska oprema NeuMoDx System z uporabo algoritma za odločanje in parametrov za obdelavo rezultatov, navedenih v definicijski datoteki testa NeuMoDx HIV-1 Assay Definition File (HIV-1 ADF). Rezultat testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je lahko Negative (Negativno), Positive (Pozitivno) s sporočeno koncentracijo HIV-1, Positive (Pozitivno) nad ULoQ, Positive (Pozitivno) pod LLoQ, Indeterminate (Nedoločen) ali Unresolved (Nerešen), na podlagi statusa amplifikacije tarče in kontrole obdelave vzorca. Rezultati so sporočeni na podlagi algoritma odločanja ADF in povzeti spodaj v preglednici 1.

Preglednica 1: Povzetek algoritma za odločanje HIV-1 Quant Assay

REZULTAT*	Tarča(-e) HIV-1	Kontrola obdelave vzorca (Sample Process Control, SPC2)
Positive (Pozitivno) s prijavljeno koncentracijo	Amplified (Amplificirano), $1,5 \leq [\text{HIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (Amplificirano) ali Not Amplified (Ni amplificirano)
Positive (Pozitivno), nad zgornjo mejo kvantifikacije	Amplified (Amplificirano), $[\text{HIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (Amplificirano) ali Not Amplified (Ni amplificirano)
Positive (Pozitivno), pod spodnjo mejo kvantifikacije	Amplified (Amplificirano), $[\text{HIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (Amplificirano) ali Not Amplified (Ni amplificirano)
Negative (Negativno)	Not Amplified (Ni amplificirano)	Amplified (Amplificirano)
Indeterminate (Nedoločen)	Not Amplified, System Error Detected (Ni amplificirano, Zaznana je napaka sistema)	
Unresolved (Nerešeno)	Not Amplified, No System Error Detected (Ni amplificirano, ni zaznane napake sistema)	

*Kvantifikacijski razpon za test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je od $1,5$ do $7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$. POSITIVE (Pozitivno) rezultat kaže, da je zaznan RNA HIV-1 in pomaga pri diagnozi okužbe s HIV-1. NEGATIVE (Negativno) rezultat kaže na odsotnost RNA HIV-1 ali na to, da je virusna obremenitev pod mejo odkrivanja. Lažno negativen rezultat ali rezultat lažno nizke virusne obremenitve lahko povzroči nepravilno zbiranje ali shranjevanje primerkov. Rezultati morajo biti interpretirani v kontekstu vseh relevantnih kliničnih in laboratorijskih ugotovitev.

Testna kalkulacija

1. Za vzorce znotraj obsega kvantifikacije testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je koncentracija RNA HIV-1 v vzorcih izračunana z uporabo shranjene standardne krivulje, skupaj s koeficientom kalibracije.
 - a. Koeficient kalibracije je izračunan na podlagi rezultatov NeuMoDx HIV-1 Calibrators, ki so bili obdelani za vzpostavitev veljavnost standardne krivulje, za posebno serijo testnega traku NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, na določenem sistemu NeuMoDx System.
 - b. Koeficient kalibracije je vključen v končno določitev koncentracije RNA HIV-1.
2. Rezultati testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay so izraženi v $\log_{10} \text{ IE/ml}$. Faktor pretvorbe za test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay znaša $0,75 \text{ kopija/IE}$.
3. Tako pridobljena kvantifikacija neznanih vzorcev je sledljiva do umerjenega referenčnega materiala, pridobljenega od Nacionalnega inštituta za biološke standarde in nadzor.

Testna kalibracija

Za kvantifikacijo RNA HIV-1 v primerkih je potrebna veljavna kalibracija, ki temelji na standardni krivulji. Za ustvarjanje veljavnih rezultatov je potrebno dokončati testno kalibracijo z uporabo kalibratorjev, ki jih zagotavlja podjetje NeuMoDx Molecular, Inc.

Kalibratorji

1. NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] vsebujejo tarče HIV-1 v kapsulah, ki niso kužne, in so pripravljene v redčilu Basematrix.
2. Z vsako novo serijo NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips je potrebno obdelati komplet kalibratorjev HIV-1, ali če je v sistem NeuMoDx System naložena nova definicijska datoteka testa HIV-1, oziroma če je trenutnemu kompletu kalibratorjev potekel rok veljavnosti (trenutno nastavljen na 90 dni), če je bila programska oprema NeuMoDx System spremenjena.

- Programska oprema NeuMoDx System bo uporabnika obvestila, ko je treba obdelati kalibratorje. Nove serije testnih trakov ni možno uporabiti, dokler kalibratorji niso uspešno obdelani.
- Veljavnost kalibracije je določena na naslednji način:
 - Za določanje veljavnosti mora biti obdelan komplet dveh kalibratorjev – enega (1) visokega in enega (1) nizkega.
 - Vsaj dva (2) od treh (3) ponovljenih vzorcev morata prikazati rezultate znotraj vnaprej določenih parametrov. Nazivna tarča nizkega kalibratorja je $3 \log_{10}$ IE/ml in nazivna tarča visokega kalibratorja je $5 \log_{10}$ IE/ml.
 - Kalibracijski koeficient se izračuna tako, da se upošteva pričakovano odstopanje med serijami testnega traku. Ta kalibracijski koeficient se uporablja pri določanju končne koncentracije HIV-1.
- Če sta en ali oba kalibratorja neuspešna pri preverjanju veljavnosti, ponovite obdelavo neuspešnega kalibratorja/neuspešnih kalibratorjev z novo vialo. Če en kalibrator ne prestane veljavnosti, je možno ponoviti samo neuspešen kalibrator, saj sistem od uporabnika ne zahteva ponovne izvedbe obeh kalibratorjev.
- Če kalibrator(-ji) večkrat zaporedoma ne prestane(jo) testa veljavnosti, se obrnite na NeuMoDx Molecular, Inc.

Nadzor kakovosti

Lokalni predpisi običajno določajo, da je laboratorij odgovoren za nadzorne postopke, ki spremljajo točnost in preciznost celotnega analitičnega postopka, in mora določiti število, vrsto in pogostost preskušanja kontrolnih materialov z uporabo preverjenih specifikacij učinkovitosti za nespremenjen, odobren testni sistem.

Zunanje kontrole

- NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] vsebujejo pozitivne kontrole nekužne tarče HIV-1 v kapsulah, pripravljene samo v redčilu Basematrix, in samo negativne kontrole redčila Basematrix.
- Pozitivne in negativne zunanje kontrole je treba obdelati vsakih 24 ur med testiranjem s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Če komplet veljavnih zunanjih kontrol ne obstaja, bo programska oprema sistema NeuMoDx System uporabnika poznavala, naj obdelava kontrole, preden bo lahko sporočil rezultate vzorca.
- Veljavnost zunanjih kontrol bo sistem NeuMoDx System ocenil na podlagi pričakovanega rezultata. Pozitivna kontrola bi morala imeti HIV-1 Positive (Pozitivno) rezultat, negativna kontrola pa HIV-1 Negative (Negativno) rezultat.
- Odstopajoče rezultate glede zunanjih kontrol je treba obravnavati na naslednji način:
 - Positive (Pozitivno) rezultat testa pri negativnem kontrolnem vzorcu nakazuje težavo s kontaminacijo primerka.
 - Negative (Negativno) rezultat testa za pozitivni kontrolni vzorec lahko kaže na težavo z reagentom ali instrumentom.
 - V katerem koli od zgornjih primerov ali v primeru rezultata Indeterminate (Nedoločen) (IND) ponovite zunanje kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls s svežimi vialami s kontrolami, ki niso prestale testa veljavnosti.
 - Če pozitivna zunanja kontrola NeuMoDx HIV-1 External Control še naprej javlja Negative (Negativno) rezultat, se obrnite na tehnično službo podjetja NeuMoDx.
 - Če negativna NeuMoDx HIV-1 External Control še naprej javlja Positive (Pozitivno) rezultat, skušajte izločiti vse vire morebitne kontaminacije, vključno z menjavo vseh reagentov, preden se obrnete na službo za stranke podjetja NeuMoDx.

(Notranje) kontrole obdelave vzorca

Eksogena kontrola obdelave vzorca (Sample Process Control, SPC2) je vključena v ekstrakcijsko ploščo NeuMoDx Extraction Plate in je del celotnega postopka ekstrakcije nukleinske kisline ter amplifikacije RT-PCR v realnem času z vsakim vzorcem. Primerji in šoba, specifični za SPC2, so prav tako vključeni v vsak trak NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, ki omogoča zaznavanje prisotnosti SPC2, poleg ciljne RNA HIV-1 (če je prisotna) preko hkratne RT-PCR. Zaznava amplifikacije SPC2 omogoča programski opremi sistema NeuMoDx System, da nadzira učinkovitost ekstrakcije RNA in postopka amplifikacije RT-PCR.

Neveljavni rezultati

Če test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay na NeuMoDx System ne ustvari veljavnega rezultata, bo na podlagi tipa napake, ki se je pojavila, poročan kot Indeterminate (IND; nedoločen) ali Unresolved (Nerešeno) (UNR).

Rezultat IND (Nedoločen) bo javljen, če je med obdelavo vzorca zaznana napaka sistema NeuMoDx System. V primeru, da je sporočen rezultat IND (Nedoločen), je priporočen ponovni test.

Rezultat UNR (Nerešeno) bo javljen, če ni zaznana veljavna amplifikacija RNA HIV-1 ali SPC2, kar nakazuje morebitno napako reagenta ali prisotnost inhibitorjev. Če je sporočen rezultat UNR, je za prvi korak priporočen ponovni test. Če ponovni test ni uspešen, lahko uporabite razredčen primerek, da ublažite učinke oviranja kateregakoli vzorca.

KARAKTERISTIKE DELOVANJA

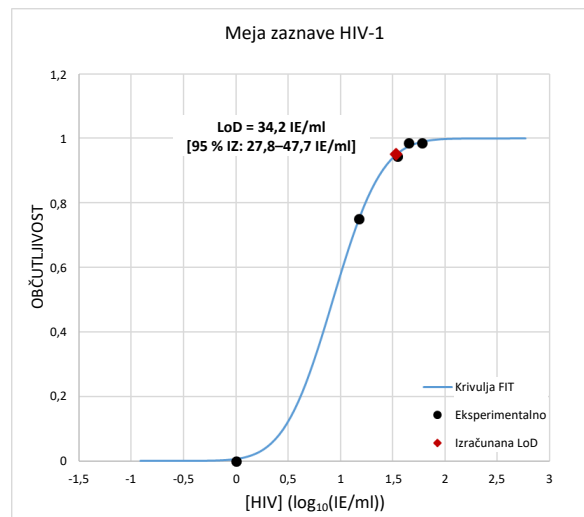
Analitična občutljivost – meja zaznave

Analitična občutljivost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je določena s testiranjem serije razredčevanja 3. mednarodnega standarda WHO HIV-1 v presejani RNA HIV-1-negativni EDTA plazmi za določanje meje zaznave (Limit of Detection, LoD) na sistemih NeuMoDx Systems. LoD je definirana kot najnižja stopnja tarče, zaznana pri stopnji $\geq 95\%$, kot je bilo določeno z analizo Probit. Študija je bila izvedena v obdobju treh (3) dni na več sistemih, z več upravljavci, izvajanji in serijami reagentov za test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Vsak sistem je obdelal 12 ponovljenih vzorcev na dan pri vsaki stopnji razredčenja. Stopnje zaznave so prikazane v *preglednici 2*.

Preglednica 2: Pozitivne stopnje zaznavanja za določanje LoD testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Ciljna koncentracija (IE/ml)	Ciljna koncentracija (\log_{10} IE/ml)	Število veljavnih testov	Število pozitivnih	Stopnja zaznavanja (%)
60	1,78	72	71	98,6 %
45	1,65	72	71	98,6 %
35	1,54	72	68	94,4 %
15	1,18	72	54	75,0 %
0	-	72	0	0 %

S pomočjo analize Probit je bilo ugotovljeno, da je LoD testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v plazmi po vseh genotipih **34,2 IE/ml (1,5 \log_{10} IE/ml)** s 95 % intervalom zaupanja (IZ) od 27,8 do 47,7 IE/ml (1,41–1,7 \log_{10} IE/ml), kot je bilo testirano na sistemu NeuMoDx 288 Molecular System [*slika 2*].



Slika 2: Analiza Probit za določanje meje zaznavanja testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Analitična občutljivost – spodnja meja kvantifikacije

Spodnja meja kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) je definirana kot najnižja stopnja tarče, pri kateri je dosežena $> 95\%$ zaznava in kjer je skupna analitična napaka ≤ 1 . Za določanje spodnje meje kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) je bila izračunana skupna analitična napaka (Total Analytical Error, TAE) za vsako od ciljnih stopenj HIV-1, kot del izračuna meje zaznave (Limit of Detection, LoD). TAE je opredeljena na naslednji način:

$$\text{TAE} = \text{odstopanje} + 2 \cdot \text{SD} \quad (\text{Westgard Statistic})$$

kjer

odstopanje je absolutna vrednost razlike med povprečjem izračunane koncentracije in pričakovano koncentracijo
SD se nanaša na standardno deviacijo kvantificirane vrednosti vzorca

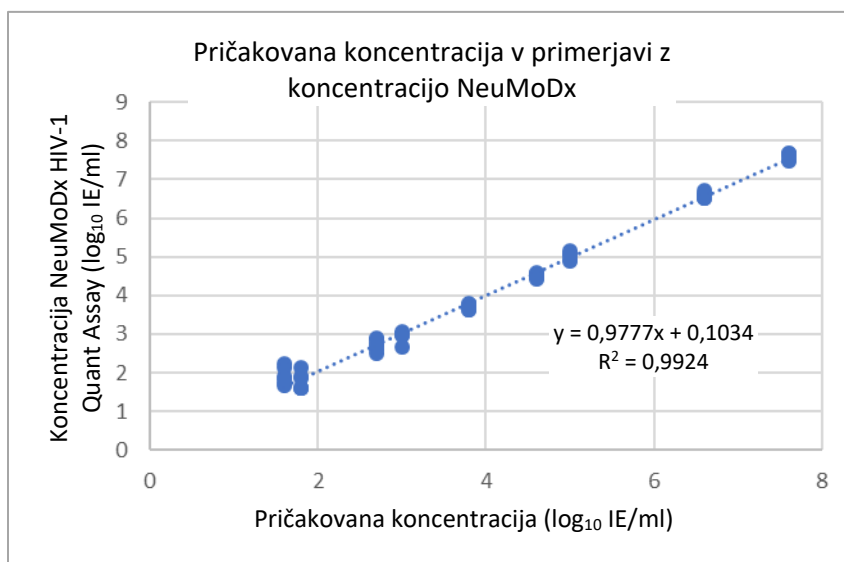
Združeni rezultati za štiri (4) stopnje primerkov plazme HIV-1, uporabljenih v študiji spodnje meje kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) z uporabo podtipa B so prikazani v *preglednici 3*. Ker je bila izračunana skupna analitična napaka (Total Analytical Error, TAE) ≤ 1 pri ravneh HIV-1 pod spodnjo mejo zaznavanja (Limit of Detection, LoD), je test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pokazal spodnjo mejo kvantifikacije, ki je enaka meji zaznave: **34,2 IE/ml** (95 % IZ 27,8–47,7 IE/ml) ali **1,5 \log_{10} IE/ml** (95 % IZ 1,4–1,7 \log_{10} IE/ml).

Preglednica 3: Spodnja meja kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, z odstopanjem in TAE

Ciljna konc. (IE/ml)	Ciljna konc. (log ₁₀ IE/ml)	Povprečna konc. (log ₁₀ IE/ml)	Zaznava (%)	SD	Odstopanje	TAE
60	1,78	1,76	99	0,28	0,02	0,59
45	1,65	1,82	99	0,30	0,17	0,78
35	1,54	1,69	94	0,39	0,15	0,93
15	1,18	1,52	75	0,54	0,34	1,44

Analitična občutljivost – linearnost in določitev zgornje meje kvantifikacije

Linearnost in zgornja meja kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay sta bili določeni s pripravo serije redčenja HIV-1, pridobljenega v External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (Duke University, NC, USA), AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control (Seracare, MA, USA) in HIV-1 RNA Working Reagent 2 za teste NAT (NIBSC). Devet-članska plošča je bila pripravljena v skupni negativni RNA HIV-1 plazmi EDTA za ustvarjanje razpona koncentracije 7,70–1,70 log₁₀ IE/ml. Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je prikazal sposobnost kvantificiranja HIV-1 čez linearni razpon 6 log₁₀ z natančnostjo ± 0,33 log₁₀ IE/ml na podlagi standardne napake, kot je bila izračunana pri 95 % intervalu zaupanja. Pri uporabi 2. ali 3. regresije ni bila pridobljena nobena pomembna korist. Zgornja meja kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) je bil določen z uporabo podatkov iz te študije, in sicer pri **7,7 log₁₀ IE/ml**. Koncentracije testa HIV-1, ki jih poroča NeuMoDx System v primerjavi s pričakovanimi vrednostmi, so predstavljene v *Sliki 3*.



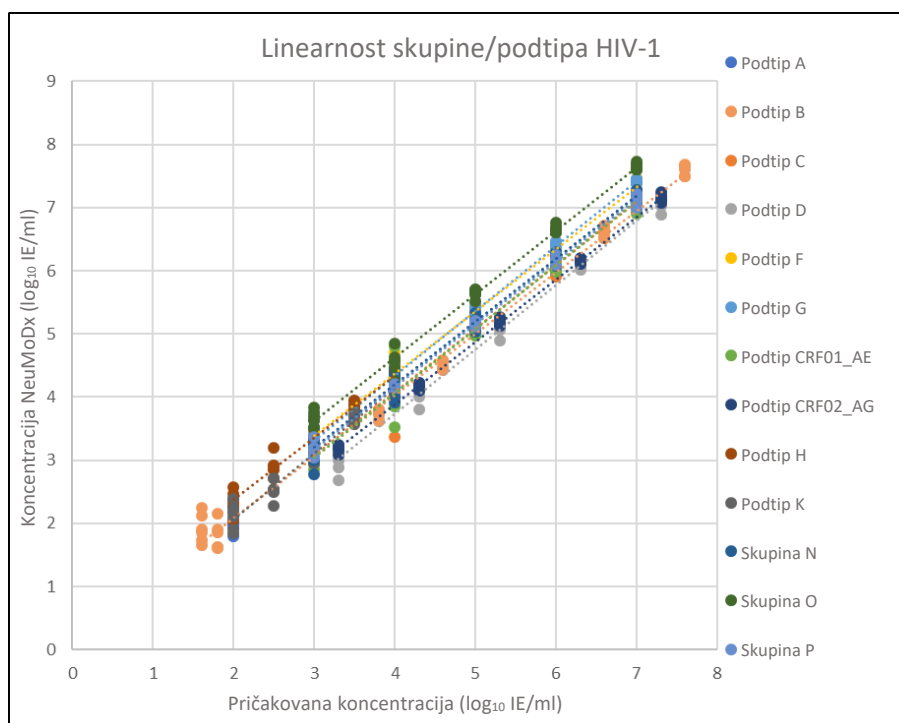
Slika 3: Linearni razpon testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Analitična občutljivost – linearnost po genotipih

Linearnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v skupinah M HIV-1 (podtipi A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG), N, O in P je bila značilna pri testiranjih na najmanj pet (5) različnih koncentracijah vsake skupine/podtipa virusa HIV-1, pripravljenih v skupni RNA HIV-1-negativni plazmi EDTA. Stopnje tarč HIV-1, testirane v tej študiji, so bile odvisne od koncentracije izvornega primerka in so se zato razlikovale med skupinami/podtipi. Študija je bila izvedena z vsako skupino/podtipom, na vsaki stopnji je bilo uporabljenih šest (6) ponovljenih vzorcev. Linearnost je bila dokazana v vseh preizkušanih razponih in je predstavljena v *preglednici 4* in *Sliki 4*.

Preglednica 4: Linearnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v skupinah M, N, O, in P

Skupina	Podtip	Enačba linearnosti		R ²
		$y =$ kvantifikacija testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay (\log_{10} IE/ml)	$x =$ pričakovana kvantifikacija (\log_{10} IE/ml)	
M	A	$y = 1,0217x - 0,008$		0,9953
	B	$y = 0,9715x + 0,1442$		0,9933
	C	$y = 1,0055x + 0,0658$		0,9879
	D	$y = 1,0203x - 0,3554$		0,9941
	F	$y = 0,9872x + 0,4278$		0,9955
	G	$y = 1,0282x + 0,2223$		0,9970
	CRF01_AE	$y = 1,0163x - 0,0053$		0,9824
	CRF02_AG	$y = 0,99x - 0,0783$		0,9989
	H	$y = 0,9803x + 0,4187$		0,9730
	K	$y = 1,0441x - 0,0223$		0,9684
N		$y = 0,996x + 0,2117$		0,9876
O		$y = 1,0043x + 0,6167$		0,9942
P		$y = 0,9927x + 0,1903$		0,9974


Slika 4: Linearnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay med podtipi

Analitična specifičnost – potencialno moteči mikrobní onesnaževalci

Analitična specifičnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je bila ocenjena s testiranjem skupine mikroorganizmov (preglednica 5), pripravljenih v RNA HIV-1-negativni plazmi z EDTA v visokih koncentracijah za navzkrižno reaktivnost. Potencialne interference smo ocenili z uporabo iste plošče mikroorganizmov, pripravljenih v plazmi z EDTA, obogateni z virusom HIV-1 pri 2,02 \log_{10} IE/ml. Navzkrižna reaktivnost ni bila opažena, saj so vsi HIV-1-negativni mikrobiološki vzorci dali negativne rezultate. Vsi HIV-1-pozitivni mikrobní vzorci so dali pozitivne rezultate, pri teh vzorcih pa ni bilo opaziti pomembnih motenj, kar dokazuje minimalen odklon v poročani kvantifikaciji HIV-1 od kontrolnih primerkov, ki ne vsebujejo motečih mikroorganizmov. Nadaljnja potencialna navzkrižna reaktivnost je bila ocenjena s primerjavo nukleotidnih zaporedij ciljne sekvence testa NeuMoDx HIV Quant Assay s celotnimi genomi 26 dodatnih patogenov (preglednica 6) z uporabo osnovnega lokalnega orodja za iskanje poravnave (Basic Local Alignment Search Tool, BLASTn), ki je na voljo v Nacionalnem centru za biotehnoško informacijo (NCBI). Analiza primerjave sekvence ni pokazala nobene analogije med ciljnim sekvencami in preučeni genomi.

Preglednica 5: Patogeni testirani ta analitično specifičnost

Potencialno moteč mikroorganizem
Virus hepatitis A
Virus hepatitis B
Virus hepatitis C
Človeški virus T-celične levkemije tipa 1 (HTLV-1)
Človeški virus T-celične levkemije tipa 2 (HTLV-2)
Virus človeške imunske pomanjkljivosti tipa 2 (HIV-2)
Virus opičje imunske pomanjkljivosti (Simian Immunodeficiency Virus, SIV)
Virus Epstein-Barr

Preglednica 6: Mikroorganizmi, vključeni v analizo poravnave zaporedja osnovnega lokalnega orodja za iskanje poravnave (Basic Local Alignment Search Tool, BLASTn)

Mikroorganizem	Pristopna številka/pristopne številke	Mikroorganizem	Pristopna številka/pristopne številke
Adenovirus tipa 12	X73487.1	Človeški herpesvirus 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
Poliomavirus (virus BK)	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Človeški herpesvirus 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Človeški herpesvirus 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	Človeški papilomavirus tipa 18	NC_001357.1 MF288723.1
Virus denge	KR919821.1 KR052012.1	Človeški papilomavirus tipa 16	KY549222.1 KY549321.1
Virus Herpes Simplex tipa 2	Z86099.2	Človeški parvovirus B19	KX752821.1 MH201456.1
Človeški adenovirus 2	J01917.1 AC_000007.1	Gripa A (vsi segmenti)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Človeški adenovirus 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	Virus JC	J02226.1 AB081030.1
Človeški adenovirus C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Človeški beta herpesvirus 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Človeški herpesvirus 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Človeški herpesvirus 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Človeški herpesvirus 3	DQ479962.1 KC847290.1	Virus zahodnega Nila	M12294.2 MF797870.1

Analitična specifičnost – Potencialno moteče endogene in eksogene snovi

Test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je bil ovrednoten zaradi dovzetnosti na motnje z zdravili, ki se običajno predpisujejo posameznikom, okuženim s HIV-1, povišane ravni endogenih snovi in prisotnosti avtoimunskih bolezni. Presejana RNA HIV-1-negativna plazma EDTA je bila obogatena z $3 \log_{10}$ IE/ml HIV-1 in albuminom (120 mg/ml), bilirubinom (0,03 mg/ml), hemoglobinom (3,5 mg/ml), trigliceridi (5,3 mg/ml), in spojinami zdravil (Preglednica 7) pri trikratni vrednosti C_{max} . Plazma z bolezenskim stanjem za sistemski eritematozni lupus (Systemic Lupus Erythematosus, SLE), antinuklearno protitelo (Antinuclear antibody, ANA) in revmatoidni artritis (Rheumatoid Arthritis, RA) je bila prav tako presejana negativno in za testiranje obogatena z $3 \log_{10}$ IE/ml HIV-1. Občutne motnje niso bile opažene. Rezultati študije so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 7: Spojine zdravil, testirane glede motenj

Razvrstitev zdravil	Ime zdravila
Modulator imunosti	Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirin
CCR5 antagonist	Maravirok
Farmakokinetični ojačevalec	Kobicistat
Ne-nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)	Doravirin, Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin
Inhibitor proteaze (Protease Inhibitor, PI)	Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir, Simeprevir
Nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) ali inhibitor DNK polimeraze	Cidofovir, Lamivudin, Ganciklovir, Tenofovir dizoproksil, Zidovudin, Valganciklovir, Abakavir sulfat, Emtricitabin, Entekavir, Foscarnet, Sofosbuvir
Inhibitor integraze	Raltegravir, Dolutegravir
Inhibitor fuzije	Enfuvirtid
Priložnostno zdravljenje okužbe	Azitromicin, Klaritromicin, Flukonazol, Sulfametoksazol, Trimetoprim

Preglednica 8: Povzetek testiranja motenj - endogene in eksogene snovi

Endogena	Povprečje [HIV-1] (\log_{10} IE/ml)	Odstopanje (\log_{10} IE/ml)
Albumin	3,03	-0,11
Bilirubin	3,04	-0,09
Hemoglobin	3,04	-0,09
Trigliceridi	3,14	0,01
Eksogena (zdravila)	Povprečje [HIV-1] (\log_{10} IE/ml)	Odstopanje (\log_{10} IE/ml)
Skupina 1: Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirin, Maravirok, Kobicistat	3,06	-0,07
Skupina 2: Raltegravir, Dolutegravir, Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin	3,04	-0,09
Skupina 3: Doravirin, Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Sakvinavir	3,11	-0,02
Skupina 4: Simeprevir, Enfuvirtid, Abakavir sulfat, Emtricitabin, Entekavir, Foscarnet	3,12	-0,01
Skupina 5: Cidofovir, Lamivudin, Ganciklovir, Tenofovir dizoproksil, Zidovudin, Valganciklovir	3,14	0,01
Skupina 6: Sofosbuvir, Azitromicin, Klaritromicin, Flukonazol, Sulfametoksazol, Trimetoprim	3,13	0
Stanje bolezni	Povprečje [HIV-1] (\log_{10} IE/ml)	Odstopanje (\log_{10} IE/ml)
Sistemski eritematozni lupus (SLE)	3,00	-0,13
Antinuklearno protitelo (Antinuclear Antibody, ANA)	3,10	-0,03
Revmatoidni artritis (RA)	3,25	0,12

Natančnost

Natančnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je bila določena s testiranjem štiričlanske skupine vzorcev HIV-1, pripravljenih v HIV-1-negativni plazmi (vključno s HIV-1 podtipom B in skupino O iz EQAPOL, univerza Duke) na treh (3) sistemih NeuMoDx System v šestih (6) dneh. Za vsako stopnjo vzorca je bilo v vsakem sistemu opravljenih 12 postopkov, kar je povzročilo 216 ponovitev na stopnjo v celotnem obdobju testiranja. Opredeljena je bila natančnost znotraj izvedbe, znotraj dneva in znotraj sistema, skupni standardni odklon pa je bil določen pri $\leq 0,15 \log_{10}$ IE/ml. Pri delovanju med sistemi, dnevi ali izvedbami ni bilo pomembnih razlik, kot je prikazano v preglednici 9. Natančnost med upravljavci ni bila določena, saj upravljavec ne igra pomembne vloge pri obdelavi vzorcev z uporabo sistema NeuMoDx System.

Preglednica 9: Natančnost znotraj laboratorija – test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay na sistemih NeuMoDx System

	Ciljna konc. (log ₁₀ IE/ml)	Povpr. konc. (log ₁₀ IE/ml)	SD znotraj sistema	SD znotraj dneva	SD znotraj izvajanja	SD znotraj laboratorija (skupna)
Podtip B	5,7	5,62	0,09	0,09	0,09	0,10
	3,7	3,62	0,10	0,10	0,10	0,13
Skupina O	4,7	4,65	0,09	0,09	0,09	0,12
	2,7	2,66	0,13	0,13	0,12	0,15

Variacija med serijami

Reproduktivnost med serijami testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je bila potrjena z retrospektivno analizo podatkov kakovosti za tri (3) ločene serije kritičnih reagentov. Ti podatki so bili pridobljeni s funkcionalnim testiranjem reagentov na tričlanski plošči tarče HIV (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) v RNA HIV-1-negativni plazmi skupaj z negativnimi vzorci plazme. Skupno je bilo obdelanih 18 pozitivnih in 14 negativnih ponovljenih vzorcev na serijo testnih trakov NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip. Variacija znotraj in med serijami je bila analizirana in predstavljena v *preglednici 10*. Skupno absolutno odstopanje ni preseglo 0,14 log₁₀ IE/ml in skupno standardno odstopanje je padlo pod 0,25 log₁₀ IE/ml. Pomembne razlike pri delovanju med serijami niso bile odkrite, saj je bila kvantifikacija vseh članov plošče znotraj obsega specifikacije tolerance.

Preglednica 10: Ponovljivost med serijami – test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Ciljna konc. (log ₁₀ IE/ml)	Srednja konc. Skupno (log ₁₀ IE/ml)	Število veljavnih testov	Odstopanje (log ₁₀ IE/ml)	Med SD serijo	SD znotraj serije	Skupna SD
5,00	4,96	18	0,04	0,08	0,08	0,12
3,00	2,86	17	0,14	0,12	0,18	0,22
2,00	1,92	18	0,08	0,17	0,14	0,22

Učinkovitost kontrole

Kontrola obdelave vzorca (Sample Process Control, SPC2) je vključena v NeuMoDx HIV-1 Quant Assay za poročanje o napakah procesa in/ali amplifikacije. Učinkovitost tega notranjega nadzora je bila testirana na analognem testu NeuMoDx HCV Quant Assay v pogojih, ki predstavljajo kritične napake pri korakih obdelave, ki bi se lahko pojavile med obdelavo vzorca in ki jih senzori za nadzor delovanja sistema NeuMoDx System morda ne bi zaznali. Zmerno pozitivni in negativni vzorci so bili obdelani, da so izzvali notranjo kontrolo s prisotnostjo inhibitorjev reakcij, brez dostave reagenta NeuMoDx Wash Reagent in brez pralnega izbruha. Pogoji, ki so škodljivo vplivali na odkrivanje tarč, so se prav tako odrazili v zaznavanju SPC2, kar je povzeto spodaj v *preglednici 11*. Vsi testirani scenariji so pokazali zmožnost kontrole obdelave vzorca za ustrezno spremljanje napak ali za to, da neodkrita napake niso pomembno vplivale na zaznavanje in kvantifikacijo tarč.

Preglednica 11: Povzetek študije učinkovitosti kontrole obdelave vzorca

Simulirano stanje napake	Stanje amplifikacije SPC2	Stanje amplifikacije tarče	Rezultat testa
Presence of Inhibitor (Prisotnost inhibitorja)	Not Amplified (Ni amplificirano)	Not Amplified (Ni amplificirano)	Unresolved (Nerešeno)
No Wash Reagent Delivered (Brez dostavljenega reagenta za spiranje)	Not Amplified (Ni amplificirano)	Not Amplified (Ni amplificirano)	Unresolved (Nerešeno)
No Wash Blowout (Brez izpihovanja po izpiranju)	Amplified (Amplificirano)	Amplified (Amplificirano)	Positive, ± 0,3 log ₁₀ IU/mL of Control (Pozitivno, ± 0,3 log ₁₀ IE/ml kontrole)

Navzkrižna kontaminacija

Stopnja navzkrižne kontaminacije za test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je bila določena s testom šestih (6) analiz izmenjujočih se visoko pozitivnih in negativnih vzorcev HIV-1. Skupno 36 negativnih ponovitev in 36 ponovitev HIV-1 z visokim titrom pri 6,0 log₁₀ IE/ml je bilo obdelanih v konfiguraciji šahovnice. O vseh ponovljenih vzorcih negativnih vzorcev so poročali kot o negativnih, kar dokazuje, da se navzkrižna kontaminacija med obdelavo vzorcev v sistemu NeuMoDx System ni pojavila.

Ekvivalenca matrice primerka

Testiranje je bilo izvedeno za ekvivalenco matrice primerka med polno krvjo, zbrano za pripravo plazme v epruvetah tako z EDTA in ACD. Izvedeno je bilo dodatno testiranje, s katerim je bila določena ekvivalenca med svežimi in zamrznjenimi primerki plazme (zbrane v dveh tipih epruвет). Sveži primerki so bili shranjeni pri 2–4 °C, nato pa so bili obogateni s štirimi stopnjami virusa HIV-1 (vključno z negativno stopnjo), ki obsegajo kvantitativni razpon testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in so bili testirani glede enakovrednosti. Nato so bili vzorci zamrznjeni najmanj 24 ur pri ≤ -20 °C. Po tem obdobju zamrzovanja so bili primerki odmrznjeni in ponovno testirani. Rezultati EDTA v primerjavi z rezultati ACD in sveži primerki plazme v primerjavi z zamrznjenimi primerki plazme so bili primerjani glede enakovrednosti z analizo regresije. Rezultati analize linearnih regresijskih podatkov niso pokazali pomembne razlike v sporočenih vrednostih med EDTA in ACD ali med svežimi in zamrznjenimi pogoji shranjevanja plazme, ki je bila testirana s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.

Izvedeno je bilo dodatno testiranje, da se je pokazala enakovrednost uspešnosti testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay na prvotnih primerkih v primerjavi s sekundarnimi primerki. Plošče primerkov HIV-1-negativnih darovalcev, ki so bili obogateni s tarčo HIV-1 (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) in primerkov HIV-1-pozitivnih darovalcev so bile najprej obdelane iz prvotnih epruвет s primerkom. Po obdelavi primarne epruветe s primerkom je bila preostala plazma iz vsakega primerka razdeljena v sekundarno epruветo s primerkom in ponovno obdelana. Pri ugotovljenih rezultatih med obdelavo prvotne in sekundarne epruветe s plazmo ni bilo ugotovljene bistvene razlike.

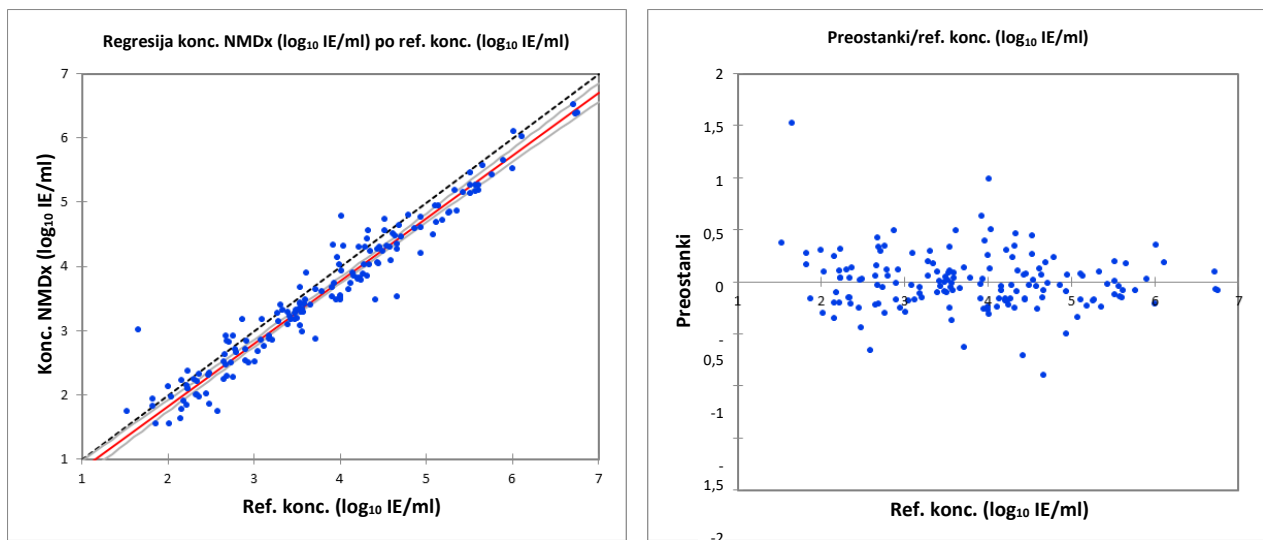
Primerjava klinične metode

Kvalitativna in kvantitativna uspešnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay je bila primerjana z uspešnostjo primerjalnega testa, odobrenega s strani FDA/CE-IVD. Interno testiranje je bilo izvedeno z eno slepo študijo de-identificiranih, preostalih primerkov plazme, pridobljenih pri registriranem ponudniku FDA. Skupno 723 primerkov plazme je bilo obdelanih s pomočjo testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v več sistemih NeuMoDx System. Vsi vzorci, ki so sprva dali neveljaven rezultat, so bili ponovno uspešno obdelani, kar je dalo veljavne rezultate za vse primerke, ki so bili predmet te študije.

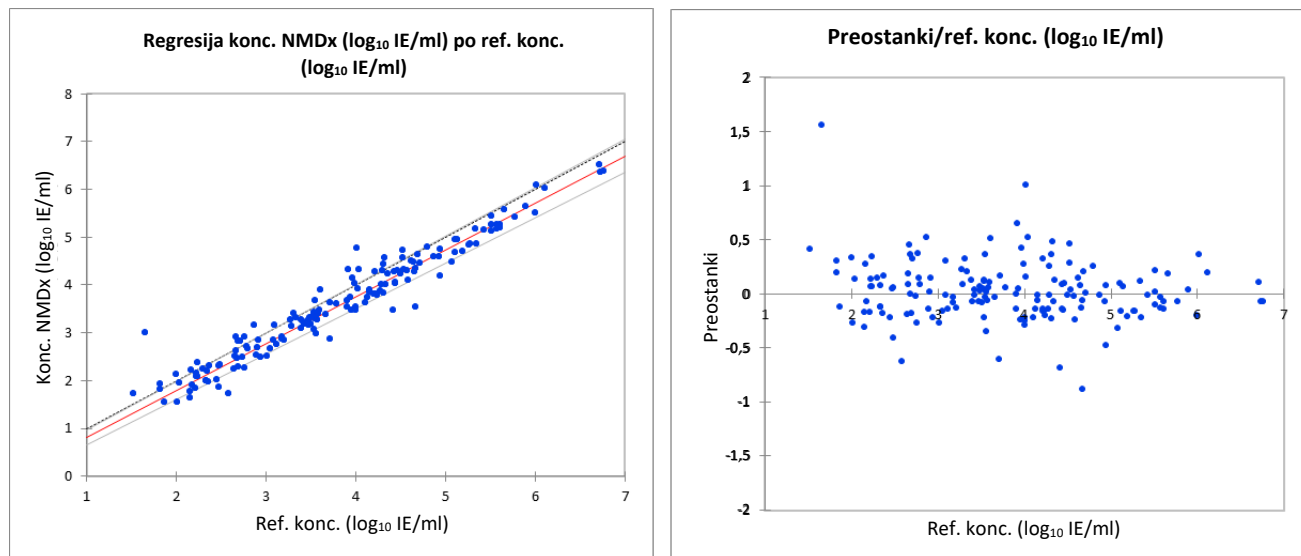
Napake pri obdelavi in sistemske napake, ki so se pojavile med testiranjem, so bile minimalne in so bile v skladu z merili sprejemljivosti. Skupno dvanajst (12) nedoločenih (IND) rezultatov in sedem (7) nerešenih (UNR) rezultatov daje nedoločen rezultat 1,48 % (95 % IZ: 0,85–2,57 %) in nerešena stopnja rezultata 0,86 % (95 % IZ: 0,42–1,77 %). Ugotovljeno je bilo, da skupna veljavna stopnja rezultatov znaša 97,7 % (95 % IZ: 96,4–98,5 %).

Od 723 veljavnih dobljenih rezultatov je bilo s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay javljenih 165 pozitivnih z ustreznimi vrednostmi koncentracije, določenimi z referenčnim testiranjem. Analizi Demingove regresije in Passing-Bablok sta bili ustvarjeni za korelacijo med sporočenimi vrednostmi koncentracije testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in referenčnimi testiranimi vrednostmi.

Grafični prikazi regresije in preostankov so bili ustvarjeni za predstavitev korelacije med koncentracijami testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in vrednostmi koncentracij pri referenčnih testih za vse vzorce, testirane s koncentracijo, ki jo določata obe vrednosti. Grafični prikazi ustvarjeni z analizo metode Demingove regresije in metodo Passing-Bablok sta prikazani na *Sliki 5 in 6*. Kakovost prileganja Demingove regresije je ponazorjena s koeficientom naklona 0,975 (95 % IZ: 0,939, 1,011) in prestrezanjem (odstopanje) -0,121 (95 % IZ: -0,276, 0,033), prikazujejo, da rezultati koncentracije, dobljeni s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in referenčnimi testi, zelo korelirajo s sprejemljivim odstopanjem. Kakovost linearnega prileganja Passing-Bablok je ponazorjena s koeficientom naklona 0,981 (95 % IZ: 0,950, 1,012) in prestrezanjem (odstopanje) -0,167 (95 % IZ: -0,288, -0,036), prav tako prikazujejo, da rezultati koncentracije, dobljeni s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay in referenčnimi testi, zelo korelirajo s sprejemljivim odstopanjem. Rezultati analiz Deming in Passing-Bablok so povzeti spodaj v *preglednici 12*.



Slika 5: Grafični prikazi za ekvivalentnost (levo) in preostanke (desno) – kumulativna analiza testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v primerjavi z referenčnimi testi – analiza Deminga



Slika 6: Grafični prikazi za ekvivalentnost (levo) in preostanke (desno) – kumulativna analiza testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v primerjavi z referenčnimi testi – analiza Passing-Bablok

Preglednica 12: Povzetek analize linearne regresije Deming in Passing-Bablok

Demingova analiza		Analiza Passing-Bablok	
Prestrežanje	Koeficient naklona	Prestrežanje	Koeficient naklona
-0,121	0,975	-0,167	0,981
95 % IZ (-0,276, 0,033)	95 % IZ (0,939, 1,011)	95 % IZ (-0,288, -0,036)	95 % IZ (0,950, 1,012)

Od 723 veljavnih rezultatov, dobljenih s testom NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, so jih referenčni testi 171 potrdili kot pozitivne in 552 jih je bilo negativnih. Občutljivost in specifičnost testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay sta bili izračunani glede na referenčne teste in sta povzeti spodaj v *preglednici 13*. Od 171 pozitivnih testiranih vzorcev jih je test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay 165 označil kot pozitivne, kar prikazuje občutljivost s 96,5 % (95 % IZ: 92,6–98,4 %). Od 552 negativnih testiranih vzorcev jih je test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay 551 označil kot negativne, kar prikazuje občutljivost 99,8 % (95 % IZ: 99,0–100 %).

Preglednica 13: Rezultati primerjave kvalitativne metode za test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v primerjavi z referenčnimi testi

		Referenčni test		
		Positive (Pozitivno)	Negative (Negativno)	Skupaj
NeuMoDx	HIV-1 Positive (Pozitivno)	165	1	166
	HIV-1 Negative (Negativno)	6	551	557
	Skupaj	171	552	723
Občutljivost = 96,5 % (95 % IZ 92,6–98,4 %)				
Specifičnost = 99,8 % (95 % IZ 99,0–100 %)				

Poleg tega je bilo s pomočjo testa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay obdelanih skupno 12 komercialnih serokonverzijskih plošč, vključno s 75 posameznimi vzorci plazme, da bi pokazali zaznavanje RNA HIV-1 pred odkrivanjem protiteles/antigenov s pomočjo komercialno dostopnih testov. V analizo so bili vključeni člani plošče predserokonverzije, zgodnje serokonverzije in serokonverzije. Analiza je bila izvedena za primerjavo prve krvavitve, pri kateri test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay zazna RNA HIV-1 s prvo krvavitvijo, pozitivno na protitelo/antigen HIV-1 (antibody/antigen, Ab/Ag), kot so poročali komercialno dostopni krvni testi, odobreni s strani FDA/CE-IVD. Za vse testirane plošče je test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay zaznal RNA HIV-1 vsaj eno krvavitev prej kot krvni testi za zaznavanje protiteles/antigena. Rezultati so povzeti v *preglednici 14*.

Preglednica 14: Primerjava serokonverzijske plošče – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v primerjavi s krvnimi testi za protitelo/antigen HIV-1

Dan krvavitve s prvim pozitivnim rezultatom		
ID plošče	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Krvni test za protitelo/antigen HIV-1
PRB969	4	7
PRB968	5	7
0600-0230	2	4
0600-0270	2	3
0600-0258	2	3
0600-0244 (PRB962)	3	5
0600-0272	3	4
PRB967	2	4
PRB964	3	6
PRB963	4	6
0600-0263	5	7
PRB956	2	4

Dodatne analize so bile izvedene za primerjavo prve krvavitve, pri kateri test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay zazna RNA HIV-1 s prvo krvavitvijo, pozitivno na RNA HIV-1, kot je bilo razkrito s komercialno dostopnimi NAT testi, odobrenimi s strani FDA/CE-IVD. Za vse testirane plošče je test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay zaznal RNA HIV-1 vsaj eno krvavitev prej kot NAT testi za zaznavanje RNA HIV-1. Na dveh ploščah je test NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pokazal, da zazna RNA HIV-1 eno krvavitev prej, kot drugi NAT testi. Rezultati so povzeti v *preglednici 15*.

Preglednica 15: Primerjava serokonverzijske plošče – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay v primerjavi z NAT za RNA HIV-1

Dan krvavitve s prvim pozitivnim rezultatom		
ID plošče	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Referenčni NAT
PRB969	4	4
PRB968	5	5
0600-0230	2	2
0600-0270	2	2
0600-0258	2	2
0600-0244 (PRB962)	3	3
0600-0272	3	3
PRB967	2	2
PRB964	3	4
PRB963	4	5
0600-0263	5	5
PRB956	2	2

REFERENCE

1. Barré-sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):877-83.
2. Piot P, Plummer FA, Mhalu FS, Lamboray JL, Chin J, Mann JM. AIDS: an international perspective. *Science.* 1988;239(4840):573-9.
3. Acheson ED. AIDS: a challenge for the public health. *Lancet.* 1986;1(8482):662-6.
4. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS.* 2012;26(10):1205-13.
5. Gaines H, Von sydow MA, Von stedingk LV, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1990;4(10):995-9.
6. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328(5):327-35.
7. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324(14):961-4.
8. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324(14):954-60.
9. Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;321(24):1626-31.
10. Horsburgh CR, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet.* 1989;2(8664):637-40.
11. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science.* 1993;259(5102):1749-54.
12. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007;297(21):2349-50.
13. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Updated December 18, 2019.
14. Cohen MS, Chen YQ, Mccauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505.
15. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):123-6.
16. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):117-22.
17. Dimitrov DS, Martin MA. HIV results in the frame. CD4+ cell turnover. *Nature.* 1995;375(6528):194-5.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

BLAGOVNE ZNAMKE

NeuMoDx™ in NeuDry™ sta blagovni znamki podjetja NeuMoDx Molecular, Inc.

AccuPlex™ je blagovna znamka podjetja SeraCare Life Sciences, Inc.



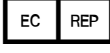











BD Vacutainer® je zaščitena blagovna znamka podjetja Becton, Dickinson and Company

BD in PPT™ sta blagovni znamki podjetja Becton, Dickinson in Company

TaqMan® je registrirana blagovna znamka družbe Roche Molecular Systems, Inc.

Vsa druga imena proizvodov, blagovnih znamk in registriranih blagovnih znamk, ki se morda pojavijo v tem dokumentu, so last njihovih zadevnih lastnikov.

SIMBOLI

SIMBOL	POMEN
R only	Samo na recept
	Proizvajalec
	Diagnostični medicinski pripomoček <i>in vitro</i>
	Pooblaščen predstavnik v Evropski skupnosti
	Kataloška številka
	Koda serije
	Rok uporabnosti
	Temperaturna meja
	Omejitev vlažnosti
	Ne uporabljajte ponovno
	Vsebuje zadostno količino za $<n>$ testov
	Glejte navodila za uporabo
	Pozor
	Biološka tveganja
	Oznaka CE



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

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



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



Tehnična podpora/poročanje v okviru vigilance: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents