

REF 300500 NeuMoDx™ HIV-1 Quant Test Strip

R only

OPREZ: samo za izvoz u SAD

IVD Za *in vitro* dijagnostičku uporabu sa sustavima NeuMoDx 288 i NeuMoDx 96 Molecular SystemZa ažurirane upute posjetite stranicu: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Detaljnije upute potražite u korisničkom priručniku za sustav NeuMoDx 288 Molecular System; br. dijela 40600108

Detaljnije upute potražite u korisničkom priručniku za sustav NeuMoDx 96 Molecular System; br. dijela 40600317

NAMJENA

Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, koje se izvodi na sustavu NeuMoDx 96 Molecular System i sustavu NeuMoDx 288 Molecular System (sustav(i) NeuMoDx System), automatizirani je, kvantitativni i kvalitativni *in vitro* dijagnostički test na temelju amplifikacije nukleinske kiseline osmišljen za kvantifikaciju i detekciju RNK virusa humane imunodeficijencije tipa 1 (Human Immunodeficiency Virus type 1, HIV-1) u humanoj plazmi.

Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay namijenjeno je za uporabu u kombinaciji s kliničkom prezentacijom i ostalim laboratorijskim markerima za postavljanje prognoze bolesti kao pomoć u kliničkom zbrinjavanju pacijenata s infekcijom virusom HIV-1 i za praćenje učinka antiretrovirusnog liječenja mjerenog promjenama razina RNK virusa HIV-1 u plazmi. Ispitivanje može kvantificirati RNK virusa HIV-1 u rasponu od 34,2 do 5,0 x 10⁷ IU/ml (1,5 – 7,7 log₁₀ IU/ml). Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay potvrđeno je za kvantifikaciju RNK iz skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG) N, O i P virusa HIV-1.

Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay namijenjeno je za pomoć u postavljanju dijagnoze infekcije virusom HIV-1, uključujući akutnu ili primarnu infekciju. Prisutnost RNK virusa HIV-1 u plazmi pacijenata bez protutijela na HIV-1 pokazatelj je akutne ili primarne infekcije virusom HIV-1. Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay može se upotrebljavati kao dodatni test za ispitke koji imaju ponovljeno reaktivne rezultate s odobrenim imunotestovima za HIV i kao potvrda infekcije virusom HIV-1.

Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay nije namijenjeno za uporabu kao test probira virusa HIV-1 davatelja na prisutnost virusa HIV-1 u krvi ili krvnim pripravcima.

SAŽETAK I OBJAŠNJENJE

Za pripremu plazme može se upotrebljavati humana puna krv prikupljena u sterilne epruvete za prikupljanje krvi koje sadrže etilendiaminetetraoetenu kiselinu (Ethylenediaminetetraacetic Acid, EDTA) ili kiselu citratnu dekstrozu (Acid Citrate-Dextrose, ACD) kao antikoagulacijska sredstva ili u epruvete za pripremu plazme (Plasma Preparation Tube, PPT). Kako bi se pripremila za testiranje, plazma u sekundarnoj epruveti za ispitak ili frakcionirana krv u primarnoj epruveti za ispitak kompatibilnoj sa sustavom NeuMoDx System postavlja se na sustav NeuMoDx System u predviđeni nosač epruveta za ispitke za početak obrade. Za svaki se ispitak alikvot uzorka plazme volumena 600 µl miješa s puferom NeuMoDx Lysis Buffer 3 i sustav NeuMoDx System automatski izvodi sve korake potrebne za ekstrakciju ciljane nukleinske kiseline, pripremu izolirane RNK za lančanu reakciju polimerazom s reverznom transkripcijom (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) u stvarnom vremenu i, ako su prisutni, amplifikaciju i detekciju produkata amplifikacije (segmenti genoma virusa HIV-1 u konzerviranim regijama). Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay uključuje kontrolu obrade uzorka (Sample Process Control, SPC2) RNK za pomoć s praćenjem prisutnosti potencijalno inhibirajućih tvari te pogrešaka sustava NeuMoDx System ili reagensa koje se mogu dogoditi tijekom postupka ekstrakcije i amplifikacije.

Virus humane imunodeficijencije (HIV) etiološki je uzročnik sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) i dijeli se na dva glavna tipa od kojih je najčešći i patogeni HIV tipa 1 (HIV-1). HIV-1 se može prenositi seksualnim kontaktom, izlaganjem inficiranoj krvi ili krvnim pripravcima ili sa zaražene majke na fetus.¹⁻⁴ Akutna infekcija virusom HIV-1, koju karakteriziraju simptomi nalik gripi, razvija se 3 do 5 tjedana nakon početne infekcije i povezana je s visokom razinom viremije. Imunološki odgovor specifičan za HIV-1 može se detektirati 4 do 6 tjedana od pojave simptoma.⁵⁻⁹

Nakon serokonverzije većina pacijenata ulazi u asimptomatsku fazu koja može trajati nekoliko godina. Kvantitativno mjerenje razina RNK virusa HIV-1 u perifernoj krvi značajno je pridonijelo shvaćanju patogeneze infekcije virusom HIV-1 i pokazalo se da je ključni parametar u postavljanju prognoze i liječenju osoba zaraženih virusom HIV-1.¹⁰⁻¹¹ Odluke vezane uz početak ili promjene antiretrovirusnog liječenja donose se na temelju praćenja razina RNK virusa HIV-1 u plazmi (virusno opterećenje), broja CD4+ T-stanica i kliničkog stanja pacijenta.¹²⁻¹⁷ Cilj antiretrovirusnog liječenja jest suzbijanje replikacije virusa HIV-1 na razine ispod onih koje se mogu detektirati na trenutno dostupnim testovima virusnog opterećenja. Razine virusa u perifernoj krvi moguće je kvantificirati mjerenjem antigena p24 HIV-a u serumu, kvantitativnom kulturom HIV-a iz plazme ili izravnim mjerenjem RNK virusa u plazmi primjenom tehnologija amplifikacije nukleinske kiseline ili amplifikacije signala.⁹⁻¹¹ Molekularne tehnike kao što su lančana reakcija polimerazom s reverznom transkripcijom uvelike se upotrebljavaju za amplificiranje nukleinskih kiselina.¹¹ Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay primjenjuje RT-PCR tehnologiju s detekcijom homogenom fluorescencijom u stvarnom vremenu. Ispitivanje obuhvaća amplifikaciju i detekciju dviju ciljnih sekvenci, ciljanje dviju nezavisnih regija genoma virusa HIV-1. Osim toga, dizajn degeneriranog ispitivanja omogućava detekciju različitih podtipova skupine M (A, B, C, D, F, G, H, K), uključujući rekombinantne oblike u krvi, te izolata skupina N, O i P. Rezultati ispitivanja izražavaju se u internacionalnim jedinicama po ml (IU/ml).

NAČELA POSTUPKA

Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay kombinira automatiziranu ekstrakciju RNK i amplifikaciju/detekciju izvođenjem RT-PCR-a u stvarnom vremenu. Ispitci pune krvi prikupljaju se u epruvete s EDTA ili ACD-om ili PPT epruvete radi pripreme plazme. Ispitak primarne (frakcionirane) krvi ili alikvot plazme u kompatibilnoj sekundarnoj epruveti za ispitak označen je crtičnim kodom i postavljen na sustav NeuMoDx System. Sustav NeuMoDx System automatski aspirira alikvot plazme kako bi ga pomiješao s puferom NeuMoDx Lysis Buffer 3 i agensima sadržanim u pločici NeuMoDx Extraction Plate za početak obrade. Sustav NeuMoDx System automatizira i integrira ekstrakciju i koncentraciju RNK, pripremu reagensa i amplifikaciju/detekciju nukleinske kiseline ciljnih sekvenci primjenom RT-PCR-a u stvarnom vremenu. Uključena kontrola obrade uzorka (Sample Process Control, SPC2) pomaže u praćenju prisutnosti inhibirajućih tvari i grešaka sustava, postupka ili reagensa. Jednom kada je ispitak postavljen na sustav NeuMoDx System, intervencija korisnika nije potrebna.

Za automatsko provođenje lize i ekstrakcije RNK te za uklanjanje inhibitora sustav NeuMoDx System upotrebljava se kombinacijom topline, litičkog enzima i ekstrakcijskih reagensa. Paramagnetske čestice hvataju oslobođene nukleinske kiseline. Čestice s vezanom nukleinskom kiselinom postavljaju se u uložak NeuMoDx Cartridge gdje se nevezani elementi ispiru s pomoću reagensa NeuMoDx Wash Reagent. Vezana RNK zatim se eluira s pomoću reagensa NeuMoDx Release Reagent. U sustavu NeuMoDx System eluirana RNK se upotrebljava za rehidraciju patentiranih NeuDry™ reagensa za amplifikaciju koji sadrže sve elemente neophodne za amplifikaciju ciljnih sekvenci virusa HIV-1 i SPC2. To omogućava istovremenu amplifikaciju i detekciju ciljnih sekvenci i kontrolnih RNK sekvenci. Nakon rekonstitucije suhih reagensa za RT-PCR, sustav NeuMoDx System pipetira pripremljenu mješavinu za RT-PCR u jednu PCR komoru (po ispitku) uložka NeuMoDx Cartridge. Reverzna transkripcija, amplifikacija i detekcija kontrolnih i ciljnih sekvenci (ako su prisutne) odvija se u PCR komori. Uložak NeuMoDx Cartridge osmišljen je da zadrži amplikon nakon RT-PCR-a i na taj način praktički ukloni rizik od kontaminacije nakon amplifikacije.

Amplificirane ciljne sekvence detektirane su u stvarnom vremenu s pomoću kemijskog protokola na temelju proba za hidrolizu (obično se naziva TaqMan® kemijski protokol) u kojem se upotrebljavaju fluorogene oligonukleotidne molekularne probe specifične za amplikone odgovarajućih ciljnih sekvenci. TaqMan probe sastoje se od fluorokroma kovalentno vezanog na 5' kraj oligonukleotidne probe i prigušivača na 3' kraju. Dok je proba netaknuta, fluorokrom i prigušivač nalaze se u blizini, zbog čega molekula prigušivača suzbija fluorescenciju koju fluorokrom emitira putem Försterova prijenosa rezonantne energije (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan probe osmišljene su za sparivanje unutar regije DNK amplificirane određenim kompletom početnica. Kako DNK polimeraza Taq produžuje početnicu i sintetizira novi lanac, 5' do 3' egzozonukleazna aktivnost DNK polimeraze Taq degradira probu sparenu s predložkom. Degradacijom probe oslobađa se fluorokrom i prekida se njegova blizina prigušivaču, čime se zbog FRET-a prevladava učinak prigušivanja i omogućava detekcija fluorokroma. Dobiveni fluorescentni signal detektiran u kvantitativnom RT-PCR termocikleru sustava NeuMoDx System izravno je proporcionalan oslobođenom fluorokromu i može se korelirati s količinom prisutne ciljne sekvence.

TaqMan proba označena fluorokromom (pobuda: 490 nm i emisija: 521 nm) na 5' kraju i tamnim prigušivačem na 3' kraju upotrebljava se za detekciju RNK virusa HIV-1. Za detekciju SPC2, TaqMan proba označena je drugom fluorescentnom bojom (pobuda: 535 nm i emisija: 556 nm) na 5' kraju i tamnim prigušivačem na 3' kraju. Softver sustava NeuMoDx System prati fluorescentni signal koji emitiraju TaqMan probe na kraju svakog ciklusa amplifikacije. Kada amplifikacija završi, softver sustava NeuMoDx System analizira podatke i izvještava rezultat (POSITIVE (POZITIVNO) / NEGATIVE (NEGATIVNO) / INDETERMINATE (NEODREĐENO) / UNRESOLVED (NERAZRIJEŠENO)). Ako je rezultat pozitivan i izračunata koncentracija je unutar granica kvantifikacije, softver sustava NeuMoDx System također daje kvantitativnu vrijednost koja se odnosi na uzorak.

REAGENSI / POTROŠNI MATERIJAL

Isporučeni materijal

REF.	Sadržaj	Testova po jedinici	Testova po pakiranju
300500	Testna traka NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip <i>Suhi reagensi za RT-PCR koji sadrže probu i početnice specifične za HIV-1 i SPC2</i>	16	96

Dodatni potrebni materijali (dostupni zasebno)

REF.	Sadržaj
100200	Pločica NeuMoDx Extraction Plate <i>Suhe paramagnetske čestice, litički enzim i kontrole obrade uzorka</i>
800304	Kalibratori NeuMoDx HIV-1 Calibrators <i>Kompleti kalibratora za HIV-1 visoke i niske razine za jednokratnu uporabu za utvrđivanje valjanosti standardne krivulje</i>
900301	Kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls <i>Kompleti pozitivnih i negativnih kontrola za HIV-1 za jednokratnu uporabu</i>
400600	Pufer NeuMoDx Lysis Buffer 3
400100	Reagens NeuMoDx Wash Reagent
400200	Reagens NeuMoDx Release Reagent
100100	Uložak NeuMoDx Cartridge
235903	Vršci s filtrima (300 µl) Hamilton CO-RE / CO-RE II
235905	Vršci s filtrima (1000 µl) Hamilton CO-RE / CO-RE II

Potrebni instrumenti

Sustav **NeuMoDx 288 Molecular System** [REF. 500100] ili sustav **NeuMoDx 96 Molecular System** [REF. 500200]



UPOZORENJA I MJERE OPREZA

- Testna traka NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip namijenjena je samo za *in vitro* dijagnostičku uporabu sa sustavima NeuMoDx Molecular Systems.
- Ne upotrebljavajte reagens ili potrošni materijal nakon navedenog datuma isteka roka trajanja.
- Ne upotrebljavajte reagens ako je zaštitna folija potrgana ili ako je pakiranje oštećeno po dolasku.
- Ne upotrebljavajte potrošni materijal ili reagens ako je zaštitna vrećica otvorena ili oštećena pri dolasku.
- Valjana kalibracija testa (dobivena obradom kalibratora visoke i niske razine iz kompleta kalibratora NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF. 800304]) mora biti dostupna prije dobivanja rezultata testa za kliničke uzorke.
- Vanjske kontrole (iz kompleta kontrola NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301]) moraju se obraditi svaka 24 sata tijekom testiranja s pomoću ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
- Minimalni volumen ispitka sekundarnih alikvota ovisi o veličini epruvete / nosaču epruveta za ispitke kako je navedeno u nastavku. Volumen manji od navedenog minimuma može rezultirati pogreškom „Quantity Not Sufficient” (Nedovoljna količina).
- Uporaba ispitaka koji su se čuvali pri neprikladnim temperaturama ili dulje od navedenog vremena pohrane može dati nevažne ili pogrešne rezultate.
- Izbjegavajte kontaminaciju svih reagensa i potrošnog materijala mikroorganizmima i ribonukleazama (RNaza). Prilikom uporabe sekundarnih epruveta preporučuje se uporaba sterilnih jednokratnih pipeta za prijenos bez RNaze. Za svaki ispitak upotrebljavajte novu pipetu.
- Kako biste izbjegli kontaminaciju, ne rukujte uloškom NeuMoDx Cartridge i ne rastavljajte ga nakon amplifikacije. Nemojte vaditi uloške NeuMoDx Cartridges iz spremnika za biološki opasan otpad (NeuMoDx 288 Molecular System) ili koša za biološki otpad (NeuMoDx 96 Molecular System) ni u kojem slučaju. Uložak NeuMoDx Cartridge osmišljen je za sprječavanje kontaminacije.
- U slučajevima kada se u laboratoriju provode PCR testovi na otvorenim epruvetama, potreban je oprez kako ne bi došlo do kontaminacije testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, dodatnog potrošnog materijala i reagensa potrebnih za testiranje, osobne zaštitne opreme poput rukavica i laboratorijskih kuta te sustava NeuMoDx System.
- Pri rukovanju reagensima i potrošnim materijalom NeuMoDx potrebno je nositi čiste nitrilne rukavice bez pudera. Pazite da ne dodirujete gornju površinu uloška NeuMoDx Cartridge, površinu folije testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip i pločice NeuMoDx Extraction Plate te gornju površinu pufera NeuMoDx Lysis Buffer 3; pri rukovanju potrošnim materijalom i reagensima smiju se dodirivati samo bočne površine.
- Sigurnosno-tehnički listovi (Safety Data Sheets, SDS) dostupni su (prema potrebi) za svaki reagens na www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Nakon izvođenja testa temeljito operite ruke.
- Ne pipetirajte ustima. Ne pušite, ne konzumirajte hranu i piće u područjima u kojima se rukuje ispitcima ili reagensima.
- Ispitcima uvijek rukujte kao da su infektivni te u skladu sa sigurnim laboratorijskim postupcima poput onih opisanih u *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁸ i dokumentu M29-A4 instituta CLSI.¹⁹
- Odložite nekorištene reagens i otpad u skladu s državnim, saveznim, pokrajinskim i lokalnim propisima.



POHRANA, RUKOVANJE I STABILNOST PROIZVODA

- Testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips stabilne su u primarnom pakiranju do datuma isteka roka trajanja navedenog na oznaci proizvoda kada se čuvaju na temperaturi od 15 – 23 °C.
- Testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips isporučuju se u izoliranom spremniku koji sadrži pakete s gelom za rashlađivanje.
- Ne upotrebljavajte potrošni materijal i reagens nakon datuma isteka roka trajanja.
- Ne upotrebljavajte bilo koji proizvod za testiranje ako je primarno ili sekundarno pakiranje vidljivo oštećeno.
- Nemojte ponovno postavljati nikakve proizvode za testiranje koji su prethodno bili postavljeni na drugi sustav NeuMoDx System.
- Nakon postavljanja testna traka NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip može ostati na sustavu NeuMoDx System sedam (7) dana. Softver prati preostali uporabni vijek postavljenih testnih traka i obavještava korisnika u stvarnom vremenu. Sustav će zatražiti uklanjanje testne trake koja se upotrebljava dulje od dopuštenog razdoblja.
- Iako nisu infektivni, NeuMoDx kalibratore i vanjske kontrole nakon uporabe odložite u biološki opasan otpad kako biste smanjili rizik od kontaminacije ciljnom nukleinskom kiselinom koju sadrže.

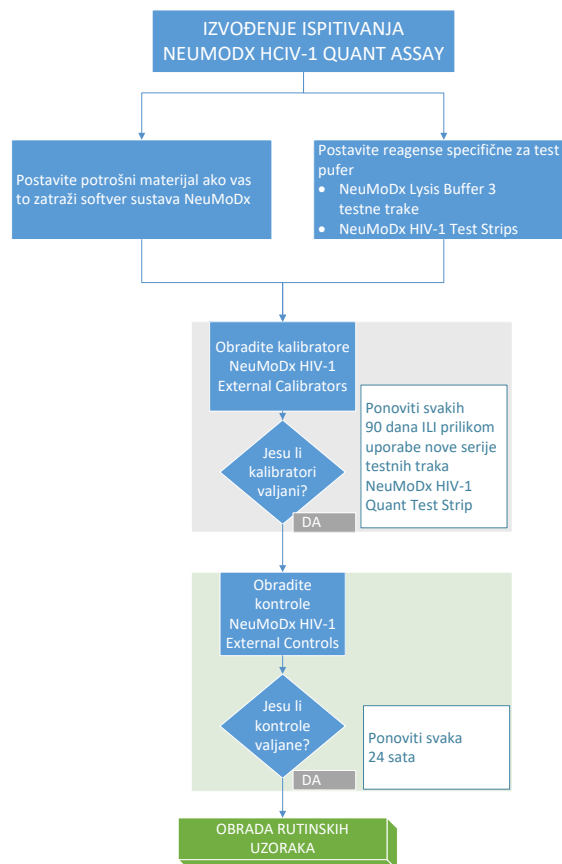
PRIKUPLJANJE, PRIJEVOZ I POHRANA ISPITAKA



1. Rukujte svim ispitcima, kalibratorima i kontrolama kao da mogu prenijeti infektivne agense.
2. Nemojte zamrzavati punu krv ni bilo kakve ispitke pohranjene u primarnim epruvetama.
3. Za pripremu ispitaka plazme punu krv treba prikupiti u sterilne epruvete uz primjenu antikoagulansa EEDTA ili ACD. Slijedite upute proizvođača epruvete za prikupljanje ispitaka o pripremi i pohrani.

4. Ispitci se mogu testirati u primarnim epruvetama za prikupljanje ili sekundarnim epruvetama za ispitke. Preporučeno za testiranje primarnih epruveta: epruveta BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube (BD #368589) ili epruveta BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799).
5. Pripremljeni ispitci plazme mogu biti pohranjeni na sustavu NeuMoDx System do 8 sati prije obrade. Ako je potrebno dodatno vrijeme pohrane, preporučuje se stavljanje ispitaka u hladnjak ili zamrzavanje u obliku sekundarnih alikvota plazme.
6. Pripremljeni ispitci plazme do testiranja moraju biti pohranjeni na temperaturi od 2 do 8 °C najviše 7 dana i na sobnoj temperaturi najviše 8 sati.
7. Pripremljeni ispitci plazme mogu biti pohranjeni na temperaturi od ≤ -20 °C najviše 8 tjedana prije obrade.
 - a. Ako su uzorci zamrznuti, ostavite ih da se u potpunosti odmrznu dok ne dosegnu sobnu temperaturu (15 – 30 °C); promiješajte na vorteks miješalici za dobivanje ravnomjerno raspodijeljenog uzorka.
 - b. Nakon odmrzavanja uzoraka testiranje treba provesti u roku od 8 sati.
 - c. Uzorci plazme ne bi trebali proći više od 4 ciklusa zamrzavanja/odmrzavanja prije uporabe.
8. Ako se ispitci otpremaju, treba ih pakirati i označiti u skladu s primjenjivim državnim i/ili međunarodnim propisima.
9. Jasno označite ispitke i naznačite da su ispitci za testiranje na HIV-1.
10. Nastavite s odjeljkom *Priprema testa*.

Sažetak sveukupnog postupka izvođenja ispitivanja NeuMoDx HIV-1 možete pronaći u nastavku na *slici 1*.



Slika 1: Tijek rada izvođenja ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

UPUTE ZA UPOTREBU

Priprema za test

1. Nalijepite naljepnicu s crtičnim kodom za ispitak na epruvetu za ispitak kompatibilnu sa sustavom NeuMoDx System. Primarna epruveta za prikupljanje krvi može se označiti i postaviti izravno na nosač epruveta za ispitke za 24 ili 32 epruvete nakon centrifugiranja prema uputama proizvođača. Također, alikvot plazme može se prenijeti u sekundarnu epruvetu za obradu na sustavu NeuMoDx System.
2. Ako ispitak testirate u primarnoj epruveti za prikupljanje, postavite epruvetu označenu crtičnim kodom u nosač epruveta za ispitke i pobrinite se da uklonite čep prije postavljanja na sustav NeuMoDx System.

3. Ako upotrebljavate sekundarnu epruvetu, prenesite alikvot plazme u epruvetu za ispitak s crtičnim kodom kompatibilnu sa sustavom NeuMoDx System u skladu s volumenima definiranim u nastavku:

- Nosač epruveta za ispitke (32 epruvete): promjera 11 – 14 mm i visine 60 – 120 mm; minimalni volumen punjenja $\geq 750 \mu\text{l}$
- Nosač epruveta za ispitke (24 epruvete): promjera 14,5 – 18 mm i visine 60 – 120 mm; minimalni volumen punjenja $\geq 1200 \mu\text{l}$
- Nosač epruveta za ispitke malog volumena (32 epruvete): epruveta od 1,5 ml za mikrocentrifugu sa stožastim dnom, minimalni volumen punjenja $\geq 700 \mu\text{l}$.

Rad sustava NeuMoDx System

Detaljnije upute potražite u korisničkim priručnicima za sustave NeuMoDx 288 i 96 Molecular System (br. dijelova 40600108 i 40600317)

1. Popunite jedan ili više nosača NeuMoDx System Test Strip carrier(s) testnim trakama NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip(s) i s pomoću zaslona osjetljivog na dodir postavite nosač/e testnih traka u sustav NeuMoDx System.
2. Ako vas softver sustava NeuMoDx System to zatraži, u nosače potrošnog materijala sustava NeuMoDx System dodajte potreban potrošni materijal i s pomoću zaslona osjetljivog na dodir postavite nosač/e u sustav NeuMoDx System.
3. Ako vas softver sustava NeuMoDx System to zatraži, zamijenite reagense NeuMoDx Wash Reagent i NeuMoDx Release Reagent te prema potrebi ispraznite otpad od ispiranja, spremnik za biološki opasan otpad (samo za sustav NeuMoDx 288 Molecular System), koš za otpad za vrške (samo za sustav NeuMoDx 96 Molecular System) ili koš za biološki otpad (samo za sustav NeuMoDx 96 Molecular System).
4. Ako vas softver sustava NeuMoDx System to zatraži, prema potrebi obradite kalibratore NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF. 800304] i/ili kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF. 900301]. Dodatne informacije o kalibratorima i kontrolama možete pronaći u odjeljku *Obrada rezultata*.
5. Postavite epruvetu/e s ispitkom/kalibratorom/kontrolom u nosač epruveta za ispitke i pobrinite se da uklonite čepove sa svih epruveta.
6. Postavite nosač(e) epruveta za ispitke na policu za automatsko postavljanje i s pomoću zaslona osjetljivog na dodir postavite nosač(e) u sustav NeuMoDx System. To će pokrenuti obradu postavljenih ispitaka za identificirane testove ako u sustavu postoji valjani nalog za test.

OGRANIČENJA

1. Testna traka NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip može se upotrebljavati samo na sustavima NeuMoDx Molecular Systems.
2. Radni učinak testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip utvrđen je za ispitke plazme pripremljene iz pune krvi prikupljene s antikoagulansom EDTA/ACD. Uporaba testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip s drugim izvorima nije procijenjena i radne značajke za ostale vrste ispitaka nisu poznate.
3. Radni učinak testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip utvrđen je za testiranje primarnih epruveta s pomoću epruveta BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA Tubes i BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube.
4. Ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ne smije se upotrebljavati s uzorcima heparinizirane humane krvi.
5. Budući da detekcija virusa HIV-1 ovisi o broju virusnih čestica prisutnih u uzorku, pouzdani rezultati ovise o propisnom prikupljanju, rukovanju i pohrani ispitaka.
6. Kalibratori NeuMoDx HIV-1 Calibrators i kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls moraju se obraditi prema preporukama na uputama proizvođača kada to zatraži sustav NeuMoDx System, prije obrade rutinskih kliničkih uzoraka.
7. Pogrešni rezultati javljaju se zbog nepropisnog prikupljanja, rukovanja i pohrane ispitaka, tehničke pogreške ili zamjene epruveta za ispitke. Dodatno, lažno negativni rezultati javljaju se jer je broj virusnih čestica u uzorku niži od granice detekcije ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
8. Rad na sustavu NeuMoDx System ograničen je na osoblje obučeno za uporabu sustava NeuMoDx System.
9. Ako ne dođe do amplifikacije ciljne sekvence virusa HIV-1 i ciljne sekvence SPC2, prijavljuje se nevažeci rezultat (Indeterminate (Neodređeno) ili Unresolved (Nerazriješeno)) te je potrebno ponoviti test.
10. Ako ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ima rezultat Positive (Pozitivno), ali je vrijednost kvantifikacije izvan granica kvantifikacije, sustav NeuMoDx System prijavit će je li detektirani virus HIV-1 ispod donje granice kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ili iznad gornje granice kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
11. U slučaju da je detektirani HIV-1 ispod donje granice kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ), ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay može se (po želji) ponoviti s drugim alikvotom ispitka.

12. U slučaju da je detektirani HIV-1 iznad gornje granice kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ), ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay može se ponoviti s razrijeđenim alikvotom originalnog ispitka. Preporučuje se razrjeđenje u omjeru 1:100 ili 1:1000 plazmom negativnom na HIV-1 ili diluansom Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Koncentracija originalnog ispitka može se izračunati na sljedeći način:

$$\text{koncentracija originalnog ispitka} = \log_{10}(\text{faktor razrjeđivanja}) + \text{prijavljena koncentracija razrijeđenog uzorka}$$

13. Povremena prisutnost inhibitora PCR-a u plazmi može uzrokovati kvantifikacijsku pogrešku sustava. Ako do toga dođe, preporučuje se ponoviti test s istim ispitkom razrijeđenim diluansom Basematrix u omjeru 1:10 ili 1:100.
14. Pozitivan rezultat ne naznačava nužno prisutnost vijabilnog virusa HIV-1. Međutim, pozitivan rezultat upućuje na vjerojatnu prisutnost RNK virusa HIV-1.
15. Delecije ili mutacije u konzerviranim regijama koje su ciljane ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay mogu utjecati na detekciju ili mogu dovesti do pogrešnih rezultata.
16. Rezultati ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay trebaju se upotrebljavati kao dodatak kliničkim opažanjima i ostalim informacijama koje su liječniku dostupne.
17. Preporučuje se dobra laboratorijska praksa, uključujući mijenjanje rukavica između rukovanja ispitcima pacijenata, kako bi se izbjegla kontaminacija.

OBRADA REZULTATA

Dostupni rezultati mogu se pregledavati ili ispisivati s kartice „Results“ (Rezultati) u prozoru Results (Rezultati) na zaslonu osjetljivom na dodir sustava NeuMoDx System.

Rezultate ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay automatski generira softver sustava NeuMoDx System primjenom algoritma odlučivanja i parametara za obradu rezultata navedenih u datoteci definicije ispitivanja NeuMoDx HIV-1 (HIV-1 Assay Definition File, HIV-1 ADF). Rezultat ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay može se prijaviti kao Negative (Negativno), Positive (Pozitivno) s prijavljenom koncentracijom virusa HIV-1, Positive (Pozitivno) iznad ULoQ-a, Positive (Pozitivno) ispod LLoQ-a, Indeterminate (Neodređeno) ili Unresolved (Nerazriješeno) na temelju statusa amplifikacije ciljne sekvence i kontrole obrade uzorka. Rezultati se prijavljuju na temelju algoritma odlučivanja u ADF-u, koji je sažet u nastavku u tablici 1.

Tablica 1: Sažetak algoritma odlučivanja ispitivanja HIV-1 Quant Assay

REZULTAT*	Ciljna/e sekvenca/e virusa HIV-1	Kontrola obrade uzorka (Sample Process Control, SPC2)
Positive (Pozitivno) s prijavljenom koncentracijom	Amplified (Amplificirano), $1,5 \leq [\text{HIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$	Amplified (Amplificirano) ili Not Amplified (Nije amplificirano)
Positive (Pozitivno), iznad ULoQ-a	Amplified (Amplificirano), $[\text{HIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$	Amplified (Amplificirano) ili Not Amplified (Nije amplificirano)
Positive (Pozitivno), ispod LLoQ-a	Amplified (Amplificirano), $[\text{HIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ IU/ml}$	Amplified (Amplificirano) ili Not Amplified (Nije amplificirano)
Negative (Negativno)	Not Amplified (Nije amplificirano)	Amplified (Amplificirano)
Indeterminate (Neodređeno)	Not Amplified, System Error Detected (Nije amplificirano, Uočena pogreška sustava)	
Unresolved (Nerazriješeno)	Not Amplified (Nije amplificirano), No System Error Detected (Nema uočenih pogrešaka sustava)	

*Raspon kvantifikacije ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay iznosi 1,5 do $7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$. Rezultat POSITIVE (Pozitivno) upućuje na detektiranu RNK virusa HIV-1 i pomaže u postavljanju dijagnoze infekcije virusom HIV-1. Rezultat NEGATIVE (Negativno) upućuje na odsutnost RNK virusa HIV-1 ili na virusno opterećenje ispod granice detekcije. Lažno negativni i lažno niski rezultati virusnog opterećenja mogu biti rezultat nepravilnog prikupljanja ili pohrane ispitaka. Rezultati se moraju tumačiti u kontekstu svih relevantnih kliničkih i laboratorijskih nalaza.

Izračun testa

- Za uzorke unutar raspona kvantifikacije ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay koncentracija RNK virusa HIV-1 u uzorcima izračunata je s pomoću pohranjene standardne krivulje u kombinaciji s koeficijentom kalibracije.
 - Koeficijent kalibracije izračunava se na temelju rezultata dobivenih kalibratorima NeuMoDx HIV-1 Calibrators koji su obrađeni kako bi se utvrdila valjanost standardne krivulje za danu seriju testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip na određenom sustavu NeuMoDx System.
 - Koeficijent kalibracije uključen je u konačno određivanje koncentracije RNK virusa HIV-1.
- Rezultati ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay izraženi su u $\log_{10} \text{ IU/ml}$. Faktor konverzije za ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay iznosi 0,75 kopija/IU.
- Dobivena kvantifikacija nepoznatih uzoraka sljedeća je do kalibriranog referentnog materijala dobivenog od instituta National Institute for Biological Standards and Control.

Kalibracija testa

Valjana kalibracija na temelju standardne krivulje neophodna je za kvantifikaciju RNK virusa HIV-1 u ispitcima. Za dobivanje valjanih rezultata kalibracija testa mora se obaviti s pomoću kalibratora koje isporučuje tvrtka NeuMoDx Molecular, Inc.

kalibratori

1. Kalibratori NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] sadržavaju neinfektivnu enkapsuliranu ciljnu sekvencu virusa HIV-1 pripremljenu u diluensu Basematrix.
2. Komplet kalibratora za HIV-1 treba se obraditi sa svakom novom serijom testnih traka NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips, ako se nova datoteka definicije ispitivanja za HIV-1 učita na sustav NeuMoDx System, ako je trenutno postavljeni komplet kalibratora premašio razdoblje valjanosti (trenutno postavljeno na 90 dana) ili ako je softver sustava NeuMoDx System izmijenjen.
3. Softver sustava NeuMoDx System obavijestit će korisnika kada treba obraditi kalibratore. Nova serija testnih traka ne može se upotrebljavati dok kalibratori nisu uspješno obrađeni.
4. Valjanost kalibracije određuje se na sljedeći način:
 - a) Komplet koji sadrži dva kalibratora – jedan (1) visoke i jedan (1) niske razine – treba obraditi kako bi se utvrdila valjanost.
 - b) Najmanje dva (2) od tri (3) ponavljanja moraju dati rezultate unutar unaprijed definiranih parametara. Nominalna ciljna vrijednost kalibratora niske razine iznosi $3 \log_{10}$ IU/ml, a nominalna ciljna vrijednost kalibratora visoke razine iznosi $5 \log_{10}$ IU/ml.
 - c) Koeficijent kalibracije izračunat je kako bi se ispravila očekivana varijacija između serija testnih traka. Taj koeficijent kalibracije upotrebljava se za određivanje konačne koncentracije virusa HIV-1.
5. Ako provjera valjanosti nije uspjela za jedan ili oba kalibratora, ponovite obradu neuspjelog/ih kalibratora primjenom nove bočice. U slučaju neuspjele provjere valjanosti jednog kalibratora, moguće je ponoviti obradu samo neuspjelog kalibratora jer sustav od korisnika ne zahtijeva ponovnu obradu oba kalibratora.
6. Ako provjera valjanosti kalibratora uzastopno ne uspije, obratite se tvrtki NeuMoDx Molecular, Inc.

Kontrola kvalitete

Lokalni propisi obično navode da je laboratorij odgovoran za postupke kontrole kojima se prati točnost i preciznost cijelog analitičkog postupka te da mora utvrditi broj, vrstu i učestalost primjene materijala za kontrolu testa s pomoću provjerenih specifikacija radnog učinka za nemodificirani, odobreni sustav testa.

Vanjske kontrole

1. Vanjske kontrole NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] sadrže pozitivne kontrole neinfektivne enkapsulirane ciljne sekvence virusa HIV-1 pripremljene u diluensu Basematrix i negativne kontrole isključivo diluensa Basematrix.
2. Pozitivne i negativne vanjske kontrole trebaju se obraditi svaka 24 sata tijekom testiranja s pomoću ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Ako nema rezultata kompleta valjanih vanjskih kontrola, softver sustava NeuMoDx System od korisnika će zatražiti da obradi kontrole prije nego što se mogu iskazati rezultati za uzorak.
3. Valjanost vanjskih kontrola procijenit će se na sustavu NeuMoDx System na temelju očekivanih rezultata. Pozitivna kontrola trebala bi dati rezultat Positive (Pozitivno) na HIV-1, a negativna kontrola trebala bi dati rezultat Negative (Negativno) na HIV-1.
4. U slučaju nepodudarnih rezultata vanjskih kontrola treba postupiti na sljedeći način:
 - a) Rezultat testiranja Positive (Pozitivno) prijavljen za negativan kontrolni uzorak ukazuje na problem kontaminacije ispitka.
 - b) Rezultat testiranja Negative (Negativno) prijavljen za pozitivan kontrolni uzorak može ukazivati na problem povezan s reagensima ili instrumentom.
 - c) U bilo kojem od gore navedenih slučajeva ili u slučaju rezultata Indeterminate (IND) (Neodređeno) ponovite obradu kontrola NeuMoDx HIV-1 External Controls sa svježim bočicama kontrole/a čije testiranje valjanosti nije uspjelo.
 - d) Ako se za pozitivnu kontrolu NeuMoDx HIV-1 External Control i dalje dobiva rezultat Negative (Negativno), obratite se tehničkoj službi tvrtke NeuMoDx.
 - e) Ako se za negativnu kontrolu NeuMoDx HIV-1 External Control i dalje dobiva rezultat Positive (Pozitivno), pokušajte ukloniti sve izvore potencijalne kontaminacije, što uključuje zamjenu svih reagensa, prije nego što se obratite tehničkoj službi tvrtke NeuMoDx.

Kontrole obrade uzorka (unutarnje)

Egzogena kontrola obrade uzorka (Sample Process Control, SPC2) uključena je u pločicu NeuMoDx Extraction Plate i podvrgnuta cijelom postupku ekstrakcije nukleinske kiseline i RT-PCR amplifikacije u stvarnom vremenu sa svakim uzorkom. Početnice i proba specifične za SPC2 također su uključene u svaku testnu traku NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, što omogućuje detekciju SPC2 s ciljnom RNK virusa HIV-1 (ako je prisutna) putem multipleksnog RT-PCR-a. Detekcija amplifikacije SPC2 softveru sustava NeuMoDx System omogućava praćenje učinkovitosti postupaka ekstrakcije RNK i RT-PCR amplifikacije.

Nevažeći rezultati

Ako ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay koje se izvodi na sustavu NeuMoDx System ne uspije dati valjani rezultat, prijavljuje se kao Indeterminate (IND) (Neodređeno) ili Unresolved (UNR) (Nerazriješeno) ovisno o vrsti pogreške koja se pojavila.

Rezultat IND (Neodređeno) prijavljuje se ako se tijekom obrade uzorka detektira pogreška sustava NeuMoDx System. U slučaju da je prijavljen rezultat IND (Neodređeno), preporučuje se ponovno testiranje.

Rezultat UNR (Nerazriješeno) prijavljuje se ako nije detektirana valjana amplifikacija RNK virusa HIV-1 ili SPC2, što ukazuje na moguću pogrešku reagensa ili na prisutnost inhibitora. Ako je prijavljen rezultat UNR (Nerazriješeno), kao prvi korak preporučuje se ponovno testiranje. U slučaju da ponovno testiranje ne uspije, može se upotrijebiti razrjeđenje ispitka kako bi se ublažili učinci inhibicije uzorka.

RADNE ZNAČAJKE

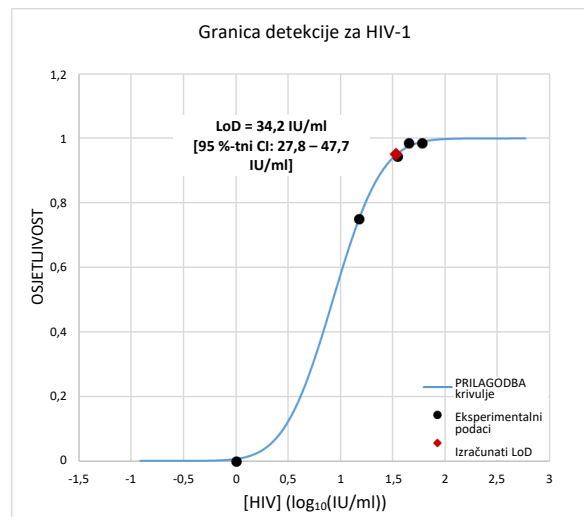
Analitička osjetljivost – granica detekcija

Analitička osjetljivost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay utvrđena je testiranjem serije razrjeđenja sljedivih do 3. međunarodnog standarda za HIV-1 SZO-a u probranoj plazmi s EDTA negativnoj na RNK virusa HIV-1 za određivanje granice detekcije (Limit of Detection, LoD) na sustavima NeuMoDx Systems. LoD je definirana kao najniža ciljna razina detektirana pri stopi od $\geq 95\%$ određena probit analizom. Ispitivanje je provedeno tijekom tri (3) dana s pomoću više sustava, korisnika, obrada i serija reagensa za ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Svaki sustav obradio je 12 ponavljanja svake razine razrjeđivanja dnevno. Stope detekcije prikazane su u *tablici 2*.

Tablica 2: Pozitivne stope detekcije za određivanje LoD-a ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Ciljna koncentracija (IU/ml)	Ciljna koncentracija (\log_{10} IU/ml)	Broj valjanih testova	Broj pozitivnih rezultata	Stopa detekcije (%)
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 %

Kroz probit analizu utvrđeno je da granica detekcije (Limit of Detection, LoD) ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u plazmi za sve genotipove iznosi **34,2 IU/ml (1,5 \log_{10} IU/ml)** s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti (Confidence Interval, CI) od 27,8 do 47,7 IU/ml, (1,4 do -1,7 \log_{10} IU/ml) kada se testira na sustavu NeuMoDx 288 Molecular System [*slika 2*].



Slika 2: Granica detekcije za ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay dobivena probit analizom

Analitička osjetljivost – donja granica kvantifikacije

Donja granica kvantifikacije (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) definira se kao najniža ciljna razina pri kojoj se postiže stopa detekcije $> 95\%$ i ukupna analitička pogreška ≤ 1 . Za određivanje LLoQ-a ukupna analitička pogreška (Total Analytical Error, TAE) izračunata je za svaku ciljnu razinu virusa HIV-1 u sklopu izračuna LoD-a. TAE se definira na sljedeći način:

$$\text{TAE} = \text{odstupanje} + 2 \cdot \text{SD} \quad (\text{Westgardova statistička pravila})$$

gdje je

odstupanje apsolutna vrijednost razlike između prosječne izračunate koncentracije i očekivane koncentracije, a **SD** standardna devijacija od vrijednosti kvantificirane za uzorak

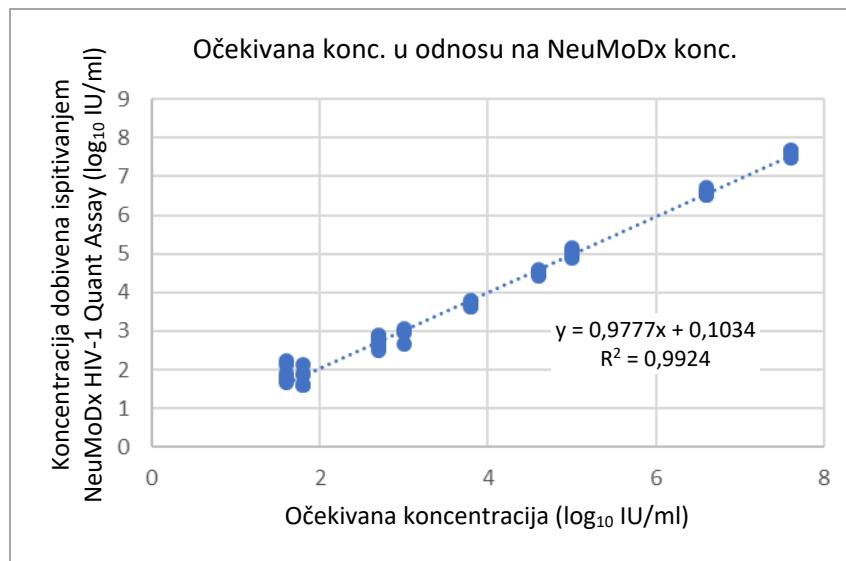
Objedinjeni rezultati za četiri (4) razine ispitaka plazme s virusom HIV-1 koji su se upotrebljavali u ispitivanju LLoQ-a uz primjenu podtipa B prikazani su u *tablici 3*. Budući da je izračunati TAE bio ≤ 1 pri razinama virusa HIV-1 ispod granice detekcije (Limit of Detection, LoD), ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pokazalo je donju granicu kvantifikacije ekvivalentnu granici detekcije: **34,2 IU/ml** (95 %-tni CI 27,8 – 47,7 IU/ml) ili **1,5 log₁₀ IU/ml** (95 %-tni CI 1,4 – 1,7 log₁₀ IU/ml).

Tablica 3: LLoQ ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay s odstupanjem i TAE

Ciljna konc. (IU/ml)	Ciljna konc. (log ₁₀ IU/ml)	Prosječna konc. (log ₁₀ IU/ml)	Detekcija (%)	SD	Odstupanje	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

Analitička osjetljivost – linearnost i određivanje gornje granice kvantifikacije

Linearnost i gornja granica kvantifikacije (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay utvrđene su pripremom serije razrijeđenja virusa HIV-1 prikupljenog od laboratorija The External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (Duke University, NC, USA), kontrole AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control (Seracare, Massachusetts, SAD) i reagensa HIV-1 RNA Working Reagent 2 za NAT ispitivanja (NIBSC). Panel s devet sastavnica pripremljen je u poolu plazme s EDTA negativne na RNK virusa HIV-1 i obuhvaća raspon koncentracije 7,70 – 1,70 log₁₀ IU/ml. Ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay dokazana je mogućnost kvantificiranja virusa HIV-1 u linearnom rasponu od 6 log₁₀ s točnosti od $\pm 0,33$ log₁₀ IU/ml na temelju standardne pogreške izračunate 95 %-tnim intervalom pouzdanosti. Nije bilo značajne koristi od uporabe regresije 2. ili 3. stupnja. S pomoću podataka iz ovog ispitivanja utvrđeno je da ULoQ iznosi **7,7 log₁₀ IU/ml**. Koncentracije ispitivanja za HIV-1 koje je prijavio sustav NeuMoDx System uspoređene s očekivanim vrijednostima prikazane su na *slici 3*.



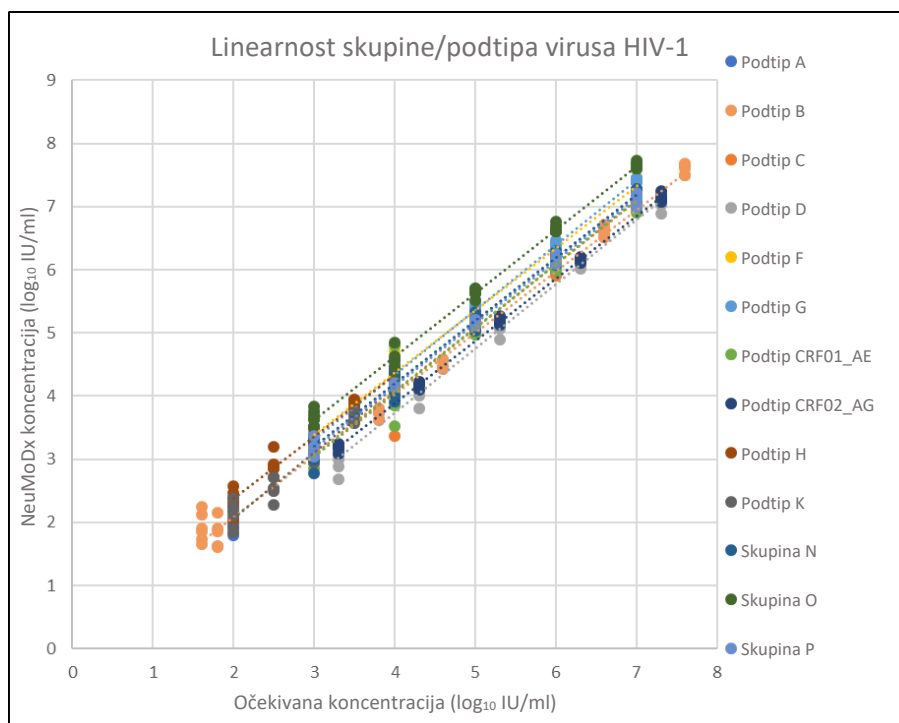
Slika 3: Linearni raspon ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Analitička osjetljivost – linearnost za genotipove

Linearnost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay za skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG), N, O i P virusa HIV-1 utvrđena je testiranjem najmanje pet (5) različitih koncentracija svake skupine/podtipa virusa HIV-1 pripremljenog u poolu plazme s EDTA negativne na RNK virusa HIV-1. Razine ciljne sekvence virusa HIV-1 testirane u ovom ispitivanju ovisile su o koncentraciji izvornog ispitka i stoga su se razlikovale među skupinama/podtipovima. Ispitivanje je za svaku skupinu/podtip provedeno u šest (6) ponavljanja za svaku razinu. Dokazana je linearnost za testirane raspone i prikazana je u *tablici 4* i na *slici 4*.

Tablica 4: Linearnost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay za skupine M, N, O i P

Skupina	Podtip	Jednadžba linearnosti	R ²
		$y = \text{kvantifikacija ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay (log}_{10} \text{ IU/ml)}$ $x = \text{očekivana kvantifikacija (log}_{10} \text{ IU/ml)}$	
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 ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay za podtipove

Analička specifičnost – potencijalno interferirajući kontaminirajući mikroorganizmi

Analička specifičnost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay procijenjena je testiranjem panela mikroorganizama (tablica 5) pripremljenog u plazmi s EDTA negativnoj na RNK virusa HIV-1 pri visokim koncentracijama radi utvrđivanja križne reaktivnosti. Potencijalna interferencija procijenjena je s pomoću istog panela mikroorganizama pripremljenog u EDTA plazmi u koju je dodan HIV-1 pri koncentraciji od 2,02 log₁₀ IU/ml. Nije uočena križna reaktivnost i svi uzorci s mikroorganizmima negativni na HIV-1 dali su negativne rezultate. Svi uzorci s mikroorganizmima pozitivni na HIV-1 dali su pozitivne rezultate, ali nije uočena nikakva značajna interferencija za te uzorke, što je dokazano minimalnom devijacijom u prijavljenoj kvantifikaciji virusa HIV-1 iz kontrolnih ispitaka koji nisu sadržavali nikakve potencijalno interferirajuće mikroorganizme. Daljnja potencijalna križna reaktivnost procijenjena je usporedbom sekvence nukleinske kiseline ciljnih sekvenci ispitivanja NeuMoDx HIV Quant Assay s cijelim genomima 26 dodatnih patogena (tablica 6) primjenom algoritma Basic Local Alignment Search Tool (BLASTn) koji je omogućio Nacionalni centar za biotehnoške informacije (National Center for Biotechnology Information, NCBI). Analiza usporedbe sekvenci nije ukazala na analogiju među ciljnim sekvencama i ispitanim genomima.

Tablica 5: Patogeni za koje je testirana analitička specifičnost

Potencijalno interferirajući mikroorganizmi
Virus hepatitisa A
Virus hepatitisa B
Virus hepatitisa C
Humani T–stanični leukemijski virus tipa 1 (HTLV-1)
Humani T–stanični leukemijski virus tipa 2 (HTLV-2)
Virus humane imunodeficijencije tipa 2 (HIV-2)
Virus majmunske deficijencije (Simian Immunodeficiency Virus, SIV)
Epstein-Barrov virus

Tablica 6: Mikroorganizmi uključeni u analizu poravnanja sekvenci BLASTn

Mikroorganizam	Pristupni broj/evi	Mikroorganizam	Pristupni broj/evi
Adenovirus tipa 12	X73487.1	Humani herpes virus 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
BK poliomavirus	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Humani herpes virus 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Humani herpes virus 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	Humani papiloma virus tipa 18	NC_001357.1 MF288723.1
Virus denge	KR919821.1 KR052012.1	Humani papiloma virus tipa 16	KY549222.1 KY549321.1
Herpes simplex virus tipa 2	Z86099.2	Humani parvovirus B19	KX752821.1 MH201456.1
Humani adenovirus 2	J01917.1 AC_000007.1	Virus gripe A (svi segmenti)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Humani adenovirus 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	JC virus	J02226.1 AB081030.1
Humani adenovirus C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Humani betaherpesvirus 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Humani herpes virus 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Humani herpes virus 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Humani herpes virus 3	DQ479962.1	Virus Zapadnog Nila	M12294.2

KC847290.1

MF797870.1

Analitička specifičnost – potencijalno interferirajuće endogene i egzogene tvari

Za ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay procijenjena je osjetljivost na interferenciju lijekova koji se najčešće propisuju pojedincima zaraženima virusom HIV-1, povišenih razina endogenih tvari i prisutnosti autoimunih bolesti. U probiranu plazmu s EDTA negativnu na RNK virusa HIV-1 dodano je $3 \log_{10}$ IU/ml virusa HIV-1 i albumina (120 mg/ml), bilirubina (0,03 mg/ml), hemoglobina (3,5 mg/ml), triglicerida (5,3 mg/ml) i spojeva lijekova (tablica 7) u koncentracijama tri puta većima od vrijednosti za C_{max} . Plazme pacijenata sa stanjima bolesti vezanima uz sistemski eritemski lupus (Systemic Lupus Erythematosus, SLE), antinuklearno protutijelo (Antinuclear Antibody, ANA) i reumatoidni artritis (Rheumatoid Arthritis, RA) bile su također negativne na probiru i u njih je za testiranje dodano $3 \log_{10}$ IU/ml virusa HIV-1. Nije uočena nikakva značajna interferencija. Sažetak rezultata ispitivanja nalazi se u tablici 8.

Tablica 7: Spojevi lijekova za koje je testirana interferencija

Klasifikacija lijeka	Naziv lijeka
Imunomodulator	Interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, ribavirin
Antagonist receptora CCR5	Maravirok
Farmakokinetički pojačivač	Kobicistat
Nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)	Doravirin, efavirenz, nevirapin, rilpivirin
Inhibitor proteaze (IP)	Darunavir, amprenavir, ritonavir, sakvinavir, simeprevir
Nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) ili inhibitor DNK polimeraze	Cidofovir, lamivudin, ganciklovir, tenofoviridizoproksil, zidovudin, valganciklovir, abakavir sulfat, emtricitabin, entekavir, foskarnet, sofosbuvir
Inhibitor integraze	Raltegravir, dolutegravir
Inhibitor fuzije	Enfuvirtid
Liječenje oportunističkih infekcija	Azitromicin, klaritromicin, flukonazol, sulfametoksazol, trimetoprim

Tablica 8: Sažetak testiranja interferencije – egzogeni i endogeni agensi

Endogeni	Prosjek [HIV-1] (\log_{10} IU/ml)	Odstupanje (\log_{10} IU/ml)
Albumin	3,03	-0,11
Bilirubin	3,04	-0,09
Hemoglobin	3,04	-0,09
Trigliceridi	3,14	0,01
Egzogeni (lijekovi)	Prosjek [HIV-1] (\log_{10} IU/ml)	Odstupanje (\log_{10} IU/ml)
Pool 1: interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, ribavirin, maravirok, kobicistat	3,06	-0,07
Pool 2: raltegravir, dolutegravir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin	3,04	-0,09
Pool 3: doravirin, darunavir, amprenavir, ritonavir, sakvinavir	3,11	-0,02
Pool 4: simeprevir, enfuvirtid, abakavir sulfat, emtricitabin, entekavir, foskarnet	3,12	-0,01
Pool 5: cidofovir, lamivudin, ganciklovir, tenofoviridizoproksil, zidovudin, valganciklovir	3,14	0,01
Pool 6: sofosbuvir, azitromicin, klaritromicin, flukonazol, sulfametoksazol, trimetoprim	3,13	0
Stanje bolesti	Prosjek [HIV-1] (\log_{10} IU/ml)	Odstupanje (\log_{10} IU/ml)
Sistemski eritemski lupus (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)	3,00	-0,13
Antinuklearno protutijelo (Antinuclear Antibody, ANA)	3,10	-0,03
Reumatoidni artritis (Rheumatoid Arthritis, RA)	3,25	0,12

Preciznost

Preciznost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay utvrđena je testiranjem panela uzoraka virusa HIV-1 od četiri sastavnice pripremljenih u plazmi negativnoj na HIV-1 (koji uključuju podtip B virusa HIV-1 i skupinu O virusa HIV-1 laboratorija EQAPOL sa Sveučilišta Duke) na tri (3) sustava NeuMoDx Systems u razdoblju od šest (6) dana. Ukupno 12 obrada provedeno je na svakom sustavu za svaku razinu uzorka, što je sveukupno 216 ponavljanja po razini tijekom cijelog testiranja. Određene su preciznosti unutar obrade, unutar dana i unutar sustava i utvrđena je sveukupna standardna devijacija od $\leq 0,15 \log_{10}$ IU/ml. Nije uočena značajna razlika u radnom učinku na svim sustavima, tijekom svih dana ili tijekom svih obrada kao što je prikazano u *tablici 9*. Preciznost između korisnika nije određena jer korisnik ne igra značajnu ulogu u obradi uzoraka na sustavu NeuMoDx System.

Tablica 9: Preciznost unutar laboratorija – ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay na sustavima NeuMoDx Systems

	Ciljna konc. (\log_{10} IU/ml)	Prosječna konc. (\log_{10} IU/ml)	SD unutar sustava	SD unutar dana	SD unutar obrade	SD unutar laboratorija (sveukupno)
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

Varijacija među serijama

Obnovljivost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay među serijama provjerena je retrospektivnom analizom podataka testiranja kvalitete za tri (3) zasebne serije kritičnih reagensa. Ti podaci dobiveni su funkcionalnim testiranjem reagensa na panelu ciljne sekvence HIV-a od tri sastavnice (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) u plazmi negativnoj na RNK virusa HIV-1, zajedno s negativnim uzorcima plazme. Ukupno 18 pozitivnih i 14 negativnih ponavljanja obrađeno je po seriji testne trake NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip. Varijacije unutar serija i među serijama analizirane su i prikazane u *tablici 10*. Sveukupno apsolutno odstupanje nije premašilo $0,14 \log_{10}$ IU/ml i sveukupna standardna devijacija bila je ispod $0,25 \log_{10}$ IU/ml. Nije uočena značajna razlika u radnom učinku među serijama jer je kvantifikacija svih sastavnica panela bila unutar specifikacije tolerancije.

Tablica 10: Obnovljivost među serijama – ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Ciljna konc. (\log_{10} IU/ml)	Srednja konc. Sveukupno (\log_{10} IU/ml)	Broj valjanih testova	Odstupanje (\log_{10} IU/ml)	SD među serijama	SD unutar serije	Sveukupni 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 obrade uzorka (Sample Process Control, SPC2) uključena je u ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay za prijavljivanje neuspjelih obrada i/ili amplifikacija. Učinkovitost ove unutarnje kontrole testirana je analognim ispitivanjem NeuMoDx HCV Quant Assay pod uvjetima koji predstavljaju ključne neuspjele korake obrade koji bi se potencijalno mogli dogoditi tijekom obrade uzoraka i koje možda nisu detektirali senzori za praćenje radnog učinka sustava NeuMoDx System. Umjereno pozitivni i negativni uzorci obrađeni su kako bi amplificirali unutarnju kontrolu u prisutnosti inhibitora reakcije, bez dovođenja reagensa NeuMoDx Wash Reagent i bez ispuštanja reagensa za ispiranje. Uvjeti koji su imali negativan utjecaj na detekciju ciljne sekvence jednako su se odrazili u detekciji SPC2, kao što je sažeto u *tablici 11* u nastavku. Svi testirani scenariji dokazali su mogućnost kontrole obrade uzorka da učinkovito prati pogreške ili da nedetektirane pogreške nisu imale značajan utjecaj na detekciju i kvantifikaciju ciljne sekvence.

Tablica 11: Sažetak ispitivanja učinkovitosti kontrole obrade uzorka

Simulirani uvjet pogreške	Status amplifikacije SPC2	Status amplifikacije ciljne sekvence	Rezultat ispitivanja
Presence of Inhibitor (Prisutnost inhibitora)	Not Amplified (Nije amplificirano)	Not Amplified (Nije amplificirano)	Unresolved (Nerazriješeno)
No Wash Reagent Delivered (Nije doveden reagens za ispiranje)	Not Amplified (Nije amplificirano)	Not Amplified (Nije amplificirano)	Unresolved (Nerazriješeno)
No Wash Blowout (Nema ispuštanja reagensa za ispiranje)	Amplified (Amplificirano)	Amplified (Amplificirano)	Positive, $\pm 0,3 \log_{10}$ IU/ml of Control (Pozitivno, $\pm 0,3 \log_{10}$ IU/ml kontrole)

Križna kontaminacija

Stopa križne kontaminacije za ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay određena je testiranjem šest (6) obrada izmjenjujućih uzoraka visoko pozitivnih i negativnih na HIV-1. Naizmjenično je obrađeno ukupno 36 negativnih ponavljanja i 36 ponavljanja s visokim titrom virusa HIV-1 pri koncentraciji od 6,0 log₁₀ IU/ml. Sva ponavljanja negativnih uzoraka dala su negativan rezultat, što pokazuje da ne dolazi do nikakve križne kontaminacije tijekom obrade uzoraka na sustavu NeuMoDx System.

Ekvivalentnost matrice ispitka

Testiranje je provedeno kako bi se dokazala ekvivalentnost matrice ispitka između pune krvi prikupljene u epruvetama za prikupljanje s EDTA i ACD-om radi pripreme plazme. Dodatno testiranje je provedeno kako bi se utvrdila ekvivalentnost između svježih i zamrznutih ispitaka plazme (prikupljenih u dvije vrste epruveta). Svježi ispitci čuvali su se na temperaturi od 2 – 4 °C dok u njih nisu dodane četiri razine virusa HIV-1 (uključujući negativnu razinu) u kvantitativnom rasponu ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i dok nije provedeno testiranje ekvivalentnosti. Zatim su uzorci zamrznuti u trajanju od najmanje 24 sata na temperaturi ≤ -20 °C. Nakon tog razdoblja pohrane u zamrznutom stanju ispitci su odmrznuti i ponovno testirani. Rezultati ispitaka plazme s EDTA i ACD-om te svježih i zamrznutih ispitaka plazme uspoređeni su metodom regresijske analize kako bi se utvrdila ekvivalentnost. Rezultati analize podataka linearne regresije nisu ukazali na značajnu razliku dobivenih vrijednosti između plazme s EDTA i ACD-om ili između svježe i zamrznute plazme testirane s pomoću ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.

Provedeno je dodatno testiranje u svrhu dokazivanja ekvivalencije radnog učinka ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay na primarnim ispitcima u odnosu na sekundarne ispitke. Paneli ispitaka davatelja negativnih na HIV-1 u koje je dodana ciljna sekvenca virusa HIV-1 (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) i ispitaka davatelja pozitivnih na HIV-1 najprije su obrađeni iz primarnih epruveta za ispitke. Nakon obrade primarne epruvete preostala plazma iz svakog ispitka podijeljena je u alikvote u sekundarnu epruvetu za ispitak i ponovno je obrađena. Nije zabilježena nikakva značajna razlika dobivenih rezultata obrade između primarne i sekundarne epruvete za plazmu.

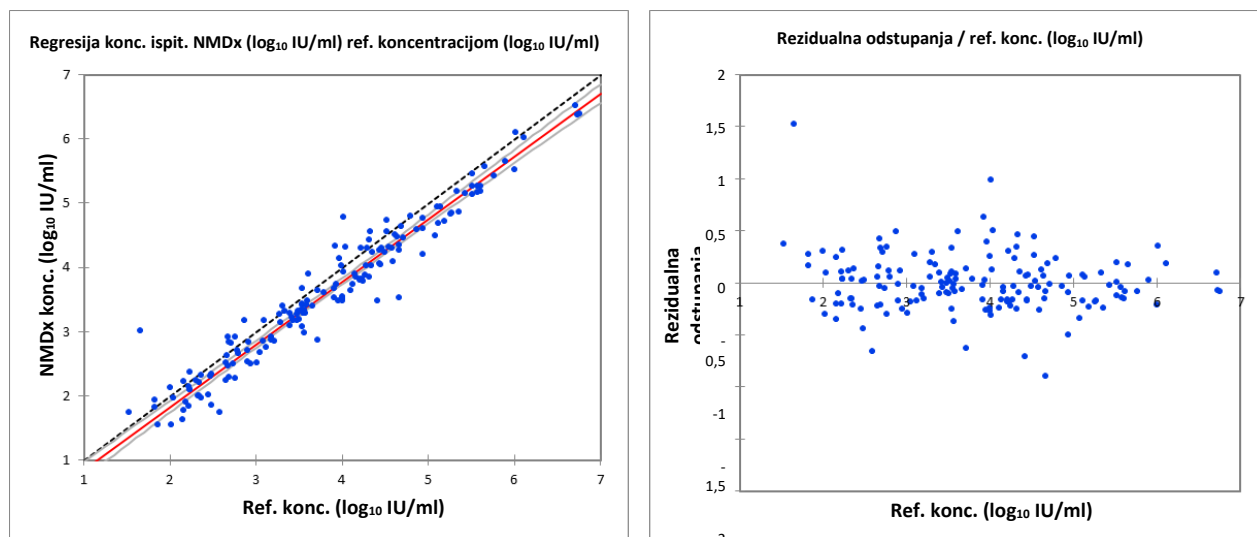
Usporedba kliničkih metoda

Kvalitativni i kvantitativni radni učinak ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay uspoređen je s radnim učinkom komparativnog ispitivanja koje je odobrila FDA/CE-IVD. Interno testiranje provedeno je jednostruko slijepim ispitivanjem deidentificiranih preostalih ispitaka plazme dobivenih od dobavljača registriranog kod agencije FDA. Ukupno 723 ispitaka plazme obrađeno je ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay na više sustava NeuMoDx Systems. Svi uzorci koji su početno dali nevažeći rezultat ponovno su obrađeni uspješno i dali su valjane rezultate za sve ispitke podvrgnute ovom ispitivanju.

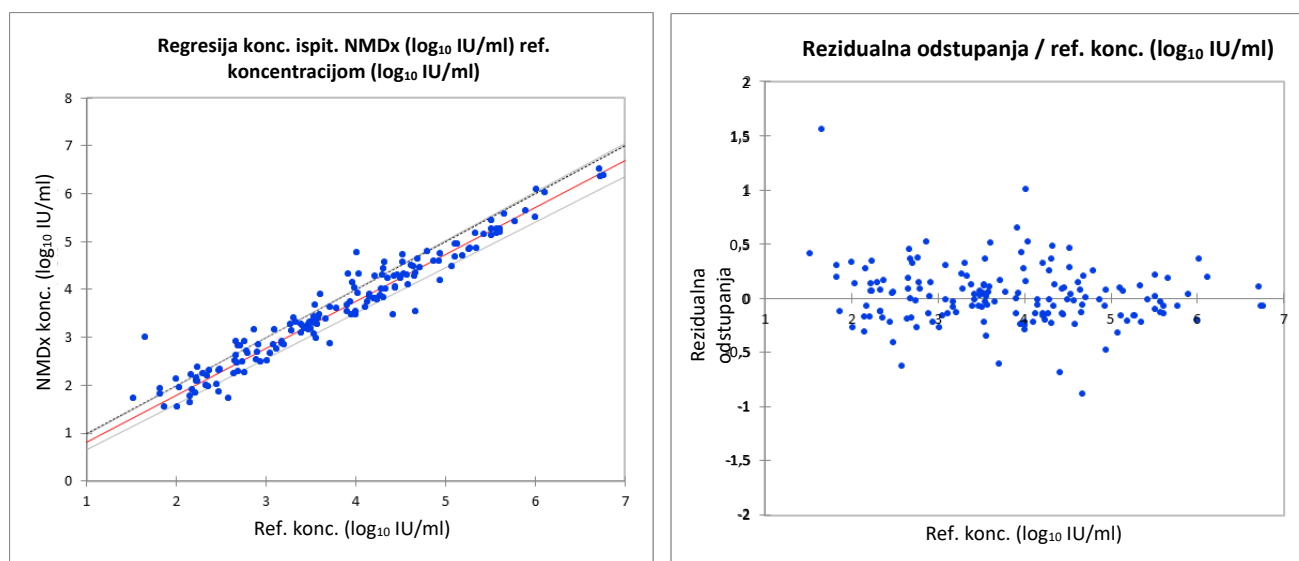
Pogreške obrade i sustava tijekom ispitivanja bile su minimalne i unutar kriterija prihvatljivosti. Ukupno dvanaest (12) neodređenih rezultata (IND) i sedam (7) nerazriješenih rezultata (UNR) daje stopu neodređenog rezultata od 1,48 % (95 %-tni CI: 0,85 – 2,57 %) i stopu nerazriješenog rezultata od 0,86 % (95 %-tni CI: 0,42 – 1,77 %). Utvrđeno je da sveukupna stopa valjanog rezultata iznosi 97,7 % (95 %-tni CI: 96,4 – 98,5 %).

Od 723 dobivena valjana rezultata, za 165 uzoraka prijavljen je pozitivan rezultat ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay s odgovarajućim vrijednostima koncentracije koje su dobivene referentnim testiranjem. Analize Demingove regresije i Passing-Bablokove regresijske provedene su za prikaz korelacije između vrijednosti koncentracija dobivenih ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i vrijednosti dobivenih referentnim testiranjem.

Dijagrami regresije i rezidualnog odstupanja izrađeni su za prikaz korelacije između vrijednosti koncentracija dobivenih ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i referentnim testiranjem za sve uzorke testirane u koncentracijama koje su odredile analize. Dijagrami generirani s pomoću Demingove metode i Passing-Bablokove metode prikazani su na *slici 5 odnosno slici 6*. Kvaliteta prilagodbe Demingovom regresijom ilustrirana je koeficijentom nagiba od 0,975 (95 %-tni CI: 0,939, 1,011) i odsječkom (odstupanjem) od -0,121 (95 %-tni CI: -0,276, 0,033), što pokazuje da rezultati koncentracije dobiveni ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i referentnim testovima imaju visoku korelaciju s prihvatljivim odstupanjem. Kvaliteta prilagodbe linearne regresije Passing-Bablokovom metodom ilustrirana je koeficijentom nagiba od 0,981 (95 %-tni CI: 0,950, 1,012) i odsječkom (odstupanjem) od -0,167 (95 %-tni CI: -0,288, -0,036), što također pokazuje da rezultati koncentracije dobiveni ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i referentnim testovima imaju visoku korelaciju s prihvatljivim odstupanjem. Rezultati analiza Demingovom i Passing-Bablokovom metodom sažeti su u *tablici 12* u nastavku.



Slika 5: Dijagrami ekvivalentnosti (lijevo) i rezidualnog odstupanja (desno) – kumulativna analiza ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u odnosu na referentne testove – Demingova analiza



Slika 6: Dijagrami ekvivalentnosti (lijevo) i rezidualnog odstupanja (desno) – kumulativna analiza ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u odnosu na referentne testove – Passing-Bablokova analiza

Tablica 12: Sažetak linearnih regresijskih analiza Demingovom i Passing-Bablokovom metodom

Demingova analiza		Passing-Bablokova analiza	
Odsječak	Koeficijent nagiba	Odsječak	Koeficijent nagiba
-0,121	0,975	-0,167	0,981
95 %-tni CI (-0,276, 0,033)	95 %-tni CI (0,939, 1,011)	95 %-tni CI (-0,288, -0,036)	95 %-tni CI (0,950, 1,012)

Od 723 valjana rezultata dobivena s pomoću ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, 171 uzorak prijavljen je kao pozitivan na referentnim testovima, a za 552 uzorka prijavljeno je da su negativni. Osjetljivost i specifičnost ispitivanja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay izračunate su prema referentnim testovima i sažete u nastavku u *tablici 13*. Od 171 testiranog pozitivnog uzorka, 165 je prijavljeno kao pozitivno na ispitivanju NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, što pokazuje 96,5 %-tnu osjetljivost (95 %-tni CI: 92,6 – 98,4 %). Od 552 testirana negativna uzorka, 551 je prijavljen kao negativan na ispitivanju NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, što pokazuje 99,8 %-tnu osjetljivost (95 %-tni CI: 99,0 – 100 %).

Tablica 13: Rezultati usporedbe kvalitativnih metoda za ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u odnosu na referentne testove

		Referentni test			
		HIV-1	Positive (Pozitivno)	Negative (Negativno)	Ukupno
NeuMoDx	Positive (Pozitivno)		165	1	166
	Negative (Negativno)		6	551	557
	Ukupno		171	552	723
		Osjetljivost = 96,5 % (95 %-tni CI 92,6 – 98,4 %)			
		Specifičnost = 99,8 % (95 %-tni CI 99,0 – 100 %)			

Nadalje, ukupno 12 komercijalno dostupnih serokonverzijskih panela, uključujući 75 pojedinačnih uzoraka plazme, obrađeno je ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u svrhu dokazivanja detekcije RNK virusa HIV-1 prije detekcije protutijela/antigena komercijalno dostupnim testovima. U analizu su uključene prethodna serokonverzija, rana serokonverzija i sastavnice serokonverzijskog panela. Provedena je analiza u svrhu usporedbe prvo prikupljenih uzoraka krvi u kojima je ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay detektiralo RNK virusa HIV-1 i prvo prikupljenih uzoraka krvi pozitivnih na protutijelo/antigen (Ab/Ag) virusa HIV-1 dobivenih komercijalno dostupnim analizama krvi koje je odobrila FDA/CE-IVD. U svim testiranim panelima ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay detektiralo je RNK virusa HIV-1 za barem jedan ciklus prikupljanja uzoraka krvi ranije od analize krvi za detekciju protutijela/antigena. Sažetak rezultata nalazi se u *tablici 14*.

Tablica 14: Usporedba serokonverzijskog panela – ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u odnosu na analizu krvi za Ab/Ag virusa HIV-1

ID panela	Broj dana prikupljanja krvi s prvim pozitivnim rezultatom	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Analiza krvi za Ab/Ag virusa 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

Provedene su dodatne analize u svrhu usporedbe prvo prikupljenih uzoraka krvi u kojima je ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay detektiralo RNK virusa HIV-1 i prvo prikupljenih uzoraka krvi pozitivnih na RNK virusa HIV-1 dobivenih komercijalno dostupnim NAT testovima koje je odobrila FDA/CE-IVD. U svim testiranim panelima ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay detektiralo je RNK virusa HIV-1 u istom ciklusu prikupljanja uzoraka krvi kao i ostali NAT testovi za detekciju RNK virusa HIV-1. U dva panela je ispitivanjem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay dokazana detekcija RNK virusa HIV-1 jedan ciklus prikupljanja uzoraka krvi ranije od ostalih NAT testova. Sažetak rezultata nalazi se u *tablici 15*.

Tablica 15: Usporedba serokonverzijskog panela – ispitivanje NeuMoDx HIV-1 Quant Assay u odnosu na NAT za RNK virusa HIV-1

ID panela	Broj dana prikupljanja krvi s prvim pozitivnim rezultatom	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Referentni 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.

ZAŠTITNI ZNAKOVI

NeuMoDx™ i NeuDry™ su zaštitni znakovi tvrtke NeuMoDx Molecular, Inc.

AccuPlex™ je zaštitni znak tvrtke SeraCare Life Sciences, Inc.















BD Vacutainer® je registrirani zaštitni znak tvrtke Becton, Dickinson and Company

BD i PPT™ su zaštitni znakovi tvrtke Becton, Dickinson and Company

TaqMan® je registrirani zaštitni znak tvrtke Roche Molecular Systems, Inc.

Svi drugi nazivi proizvoda, zaštitni znakovi i registrirani zaštitni znakovi koji se mogu pojaviti u ovome dokumentu u vlasništvu su svojih vlasnika.

SIMBOLI

SIMBOL	ZNAČENJE
R only	Za uporabu samo uz recept
	Proizvođač
	Medicinski proizvod za <i>in vitro</i> dijagnostiku
	Ovlašteni predstavnik u Europskoj zajednici
	Kataloški broj
	Kód šarže
	Upotrijebiti do
	Temperaturno ograničenje
	Ograničenje vlage
	Nije za ponovnu uporabu
	Sadrži dovoljno za <n> testova
	Pročitajte upute za upotrebu
	Oprez
	Biološke opasnosti
	Oznaka CE

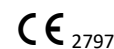


NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

Naručitelj (Australija):
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



Tehnička podrška / izvještaj o kontroli sigurnosti: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents