

**200700 NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip****IAKTTAG FÖRSIKTIGHET: Endast för export till USA****För *in vitro*-diagnostisk användning i NeuMoDx™ 288 och NeuMoDx™ 96 Molecular System**

*Den här bipacksedeln måste läsas igenom noggrant innan produkten används. Instruktionerna i bipacksedeln måste följas. Tillförlitligheten för analysresultaten kan inte garanteras vid avvikelser från instruktionerna i den här bipacksedeln. Se operatörshandboken till NeuMoDx™ 288 Molecular System för utförliga anvisningar, art.nr 40600108. Se operatörshandboken till NeuMoDx™ 96 Molecular System för utförliga anvisningar, art.nr 40600317*

**AVSEDD ANVÄNDNING**

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay är ett automatiserat nukleinsyreamplifieringstest *in vitro* för identifiering och kvantifiering av humant adenovirus-DNA (AdV) i prover som extraherats från human plasma/serum och urin. NeuMoDx™ HAdV Quant Assay som tillämpats med NeuMoDx™ 288 Molecular System och NeuMoDx™ 96 Molecular System (NeuMoDx™ System) använder automatisk DNA-extraktion för att isolera målnukleinsyran från prov och använder en realtidspolymeraskedjereaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) för att söka upp sekvenserna i AdV-genomet.

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay är avsett som ett hjälpmedel vid diagnos och övervakning av infektion med AdV tillsammans med andra kliniska fynd och laboratoriefynd.

**SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING**

Humant helblod som samlats in i sterila blodprovtagingsrör som innehåller EDTA som antikoagulationsmedel eller i plasmaberedningsrör (Plasma Preparation Tubes, PPT) får användas för beredning av plasma, medan serum ska samlas i serumuppsamlingsrör eller serumseparationsrör (Serum Separation Tubes, SST). För att testa ett urinprov tas ett urinprov i en standardbägare för urinprov utan tillsatser eller konserveringsmedel. För att förbereda för testning laddas plasma/serum eller urin i ett primärt eller sekundärt provrör som är kompatibelt med NeuMoDx™ System i NeuMoDx™ System med hjälp av en dedikerad provrörscarrier för att påbörja automatiserad bearbetning.

För plasma-/serumprover blandas en 550 µL alikvot av provet med NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 från instrumentet, eller alternativt blandas en 100 µL alikvot med plasma-/serumprovet med NeuMoDx™ Lysis Buffer 5. För urinprover blandas en 550 µL alikvot av provet med NeuMoDx™ Lysis Buffer 2 från instrumentet.

NeuMoDx™ System utför automatiskt alla steg som krävs för att extrahera målnukleinsyra, bereda det isolerade DNA:t för realtids-PCR-amplifiering och, i förekommande fall, amplifiera och detektera amplifieringsprodukterna. NeuMoDx™ HAdV Quant Assay innehåller en DNA-provprocesskontroll (Sample Process Control, SPC1) för att underlätta övervakning beträffande närvaro av potentiella hämmande substanser samt NeuMoDx™ System eller reagensfel som kan uppstå under extraktions- och amplifieringsprocessen.

Adenovirus (AdV) är okapslade, dubbelsträngade DNA-virus som tillhör genuset Mastedenovirus i familjen *Adenoviridae* som är associerad med en rad olika kliniska syndrom hos människor. Humana adenovirustyper och -genotyper (HAdV) är kända och klassificerade i sju arter (A–G).<sup>1</sup> På grund av sin genetiska heterogenitet är tropismen för HAdV ganska mångfaldig, vilket resulterar i infektioner av en rad olika organ och vävnader. AdV:er kan orsaka epidemier med respiratorisk febersjukdom, faryngokonjunktival feber, keratokonjunktivit eller gastroenterit och diarré.<sup>1</sup> Infektion kan ske från exponering för infekterade personer (inandning av droppar i aerosol, konjunktivitinokulation, fekal oral spridning), från exogena källor (t.ex. kuddar, sängkläder, omklädningsrum, vapen) eller från reaktivering. Inkubationstiden sträcker sig från 2 till 14 dagar. Latent AdV kan ligga vilande i lymfvävnad, renalt parenkym eller i andra vävnader i; reaktivering kan inträffa hos allvarligt immunosupprimerade patienter.<sup>1</sup>

Vikten av lämplig diagnostisk HAdV-övervakning understryks av det faktum att morbiditet och mortalitet hos immunkomprometterade patienter med invasiv infektion kan vara mycket hög, både i pediatrika och vuxna fall.<sup>2</sup> Mätningar av kvantitativ viral belastning kan bidra till diagnos av infektion och fungera som surrogat som korrelerar med respons på klinisk behandling. PCR kan vara en effektiv screeningmodalitet för att identifiera asymptomatiska patienter som riskerar progressiv adenovirusassocierad sjukdom.<sup>2</sup>

**PRINCIPER FÖR RUTINEN**

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay på NeuMoDx™ System använder sig av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip, NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit, NeuMoDx™ HAdV External Control Kit, NeuMoDx™ Lysis Buffer 1, NeuMoDx™ Lysis Buffer 2, NeuMoDx™ Lysis Buffer 5 och NeuMoDx™ reagenser för allmänt bruk för att utföra analysen. Förvaringstemperaturen för reagenserna är +15/+30 °C.

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay kombinerar automatisk DNA-extraktion, amplifiering och detektering med realtids-PCR. Prover med plasma/serum eller urin i NeuMoDx™ System-kompatibla primära eller sekundära provrör placeras i en provrörscarrier vilken sedan laddas i NeuMoDx™ System för bearbetning. Inga andra användaråtgärder behövs.

NeuMoDx™ Systems använder en kombination av värme, lytiskt enzym och extraktionsreagenser för automatisk cellysning, DNA-extraktion och avlägsnande av hämmare. De frigjorda nukleinsyrorna fångas upp av paramagnetiska partiklar. Partiklarna med de bundna nukleinsyrorna, laddas i NeuMoDx™ Cartridge där obundna, icke-DNA-komponenter tvättas bort ytterligare med NeuMoDx™ Wash Reagent och den bundna DNA elueras med hjälp av NeuMoDx™ Release Reagent. NeuMoDx™ Systems använder sedan det eluerade DNA:t för att rehydrera Sentinel CH. Patenterade frystorkade amplifieringsreagenser (STAT-NAT®-teknik) som innehåller alla komponenter som behövs för PCR-amplifiering av de AdV-specifika målen och SPC1-målen. Efter rekonstituering av de frystorkade PCR-reagenserna dispenserar NeuMoDx™ System den beredda PCR-klara blandningen i en NeuMoDx™ Cartridge. Amplifiering och detektion av kontroll- och mål-DNA-sekvenser (i förekommande fall) sker i PCR-kammardelen i NeuMoDx™ Cartridge. NeuMoDx™ Cartridge är även utformad som behållare för amplikonen efter realtids-PCR, vilket praktiskt taget eliminerar risken för kontaminering efter amplifiering.

De amplifierade målen detekteras i realtid med hjälp av hydrolyspromkemi (kallas allmänt för TaqMan®-kemi) med hjälp av fluorogen oligonukleotid-probmolekyler som är specifika för amplikon för respektive mål. TaqMan-prober består av en fluoroforen som är kovalent bunden till 5'-ändan av oligonukleotidproben och en quencher vid 3'-ändan. När proben är intakt är fluoroforen och quenchern nära varandra, vilket leder till att quenchemolekylen binder den fluorescens som fluoroforen emitterar via FRET (Förster resonansenergiöverföring). TaqMan-prober är konstruerade så att de hybridiserar inom en DNA-region som är amplifierad av en viss uppsättning primrar. Allteftersom Taq DNA-polymeraset förlänger primern och syntetiserar den nya strängen så degraderar 5' till 3' exonukleasaktiviteten för Taq DNA-polymeraset proben som har fäst till mallen. Degradering av proben frigör fluoroforenen från den och bryter den nära bindningen till quenchern och övervinner dämpningseffekten genom FRET och gör det möjligt att detektera fluoroforens fluorescens. Den resulterande fluorescenssignalen som detekteras i NeuMoDx™ System kvantitativ PCR-termocykler är direkt proportionerlig till den frigjorda fluoroforen och kan korreleras med mängd förekommande mål-DNA.<sup>3</sup>

TaqMan®-prober märkta med fluoroforer vid 5'-ändan och quenchers vid 3'-ändan används för att detektera AdV DNA och SPC1 DNA. NeuMoDx™ System-programvaran övervakar den fluorescens signal som TaqMan-proberna emitterar i slutet av varje amplifieringscykel. Efter avslutad amplifiering analyserar NeuMoDx™ System-programvaran data och rapporterar ett slutresultat (POSITIVE (Positivt) / NEGATIVT (Negativt) / INDETERMINATE (Obestämt) / UNRESOLVED (Olöst) / NO RESULT (Inget resultat)). Om resultatet är positivt och den beräknade koncentrationen ligger inom kvantifieringsgränserna, ger NeuMoDx™ Systems programvara också ett kvantitativt värde som associeras med provet.

### REAGENSER/FÖRBRUKNINGSVAROR

#### Material som medföljer

REF	Innehåll	Tester per enhet	Tester per förpackning
200700	<b>NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip</b> <i>Frystorkade PCR-reagenser med AdV-specifika TaqMan®-prober och -primrar samt SPC1-specifik TaqMan®-prob och -primrar.</i>	16	96

#### Reagenser och förbrukningsvaror som krävs men inte medföljer (tillgängligt separat från NeuMoDx)

REF	Innehåll
100200	<b>NeuMoDx™ Extraction Plate</b> <i>Torkade paramagnetiska partiklar, lytiska enzymer och provprocesskontroller</i>
800801	<b>NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit</b> <i>HAdV höga och låga torkade kalibratorer för engångsbruk, för fastställning av standardkurvas giltighet</i>
900801	<b>NeuMoDx™ HAdV External Control Kit</b> <i>HAdV positiva torkade kontroller och negativa kontroller för engångsbruk, för daglig fastställning av validiteten hos NeuMoDx HAdV Quant Assay</i>
400400	<b>NeuMoDx™ Lysis Buffer 1</b>
400500	<b>NeuMoDx™ Lysis Buffer 2</b>
400900	<b>NeuMoDx™ Lysis Buffer 5</b>
400100	<b>NeuMoDx™ Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx™ Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx™ Cartridge</b>
235903	<b>Hamilton CO-RE-spetsar (300 µL) med filter</b>
235905	<b>Hamilton CO-RE-spetsar (1000 µL) med filter</b>

### Instrument som behövs

NeuMoDx™ 288 Molecular System [REF 500100] eller NeuMoDx™ 96 Molecular System [REF 500200]

### VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- The NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip är enbart avsett för in vitro-diagnostisk användning med NeuMoDx™ Systems.
- Läs alla instruktioner i kitets bipacksedel innan du utför testet.
- Använd inte reagenser eller förbrukningsvaror efter det angivna utgångsdatumet.
- Använd inte reagenser om förseglingen är bruten eller om förpackningen är skadad vid leverans.
- Använd inte förbrukningsvaror eller reagenser om skyddspåsen är öppen eller trasig vid leverans.
- Blanda inte ihop reagenser för amplifiering från andra kommersiella kit.
- Skydda alla NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips från solljus och fukt i deras aluminiumpåsar.
- En giltig testkalibrering (skapas genom bearbetning av höga och låga kalibratorer från NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit REF 800801) måste finnas tillgänglig innan testresultat kan genereras för kliniska prover.
- NeuMoDx™ HAdV External Control Kit (REF 900801) måste bearbetas var 24:e timmer under testning med NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.
- Minsta provvolym är beroende av rörstorlek, provcarrier och provvolymbearbetning i mL enligt nedan. Volym som är mindre än den minsta provvolymen kan leda till felet "Quantity Not Sufficient" (otillräcklig mängd).
- AdV-testning av prover som lagrats i fel temperatur eller längre tid än den föreskrivna kan leda till ogiltiga eller felaktiga resultat om NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip används.
- Undvik kontaminering med mikrober eller deoxyribonukleas (DNase) av alla reagenser och förbrukningsvaror. Användning av sterila, DNase-fria överföringspipetter för engångsbruk rekommenderas vid användning av sekundära provrör. Använd en ny pipett för varje prov.
- Undvik att hantera eller bryta isär någon NeuMoDx™ Cartridge efter amplifiering för att undvika kontamination. Plocka inte upp NeuMoDx™ Cartridges från behållaren för biologiskt avfall (NeuMoDx™ 288 Molecular System) eller behållaren för biologiskt avfall (NeuMoDx™ 96 Molecular System) under några omständigheter. NeuMoDx™ Cartridge är utformad för att förebygga kontaminering.
- Om PCR-tester med öppna rör utförs av laboratoriet ska åtgärder vidtas för att säkerställa att NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip, ytterligare förbrukningsvaror och reagenser som behövs för testning, personlig skyddsutrustning som handskar och labbrockar och NeuMoDx™ System inte kontamineras.
- Rena, puderfria nitrilhandskar ska bäras vid hantering av alla NeuMoDx™-reagenser och förbrukningsvaror. Iakttag försiktighet så att du inte vidrör ovansidan av NeuMoDx™ Cartridge, folieförseglingen till NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip eller NeuMoDx™ Extraction Plate eller ovansidan av behållarna för NeuMoDx™ Lysis Buffer 1, 2 och 5; ta endast i sidorna när förbrukningsvaror och reagenser hanteras.
- Säkerhetsdatablad (Safety Data Sheets, SDS) följer med varje reagens (i förekommande fall) på [www.neumodx.com/client-resources](http://www.neumodx.com/client-resources).
- Tvätta händerna noga när testet har utförts.
- Pipettera inte med munnen. Rök, drick eller ät inte i områden där prover eller reagenser hanteras.
- Hantera alltid prover som om de är smittbärande och i enlighet med säkra laboratorierutiner som de som beskrivs i OSHA Standard on Bloodborne Pathogens<sup>4</sup>, Biosafety Level 2-5 eller andra lämpliga biosäkerhetsrutiner<sup>6,7</sup> bör användas för material som innehåller eller misstänks innehålla potentiella smittbärare.
- Avfallshantera oanvända reagens och avfall i enlighet med nationella, federala, regionala och lokala föreskrifter.
- Resultat från NeuMoDx™ HAdV Quant Assay måste tolkas mot bakgrund av relevanta kliniska resultat och laboratorieresultat.
- Precis som med andra tester så utesluter inte negativa resultat AdV-infektion.
- Det lodräta fältet i textens marginal indikerar ändringar jämfört med tidigare bruksanvisning.
- Får ej återanvändas

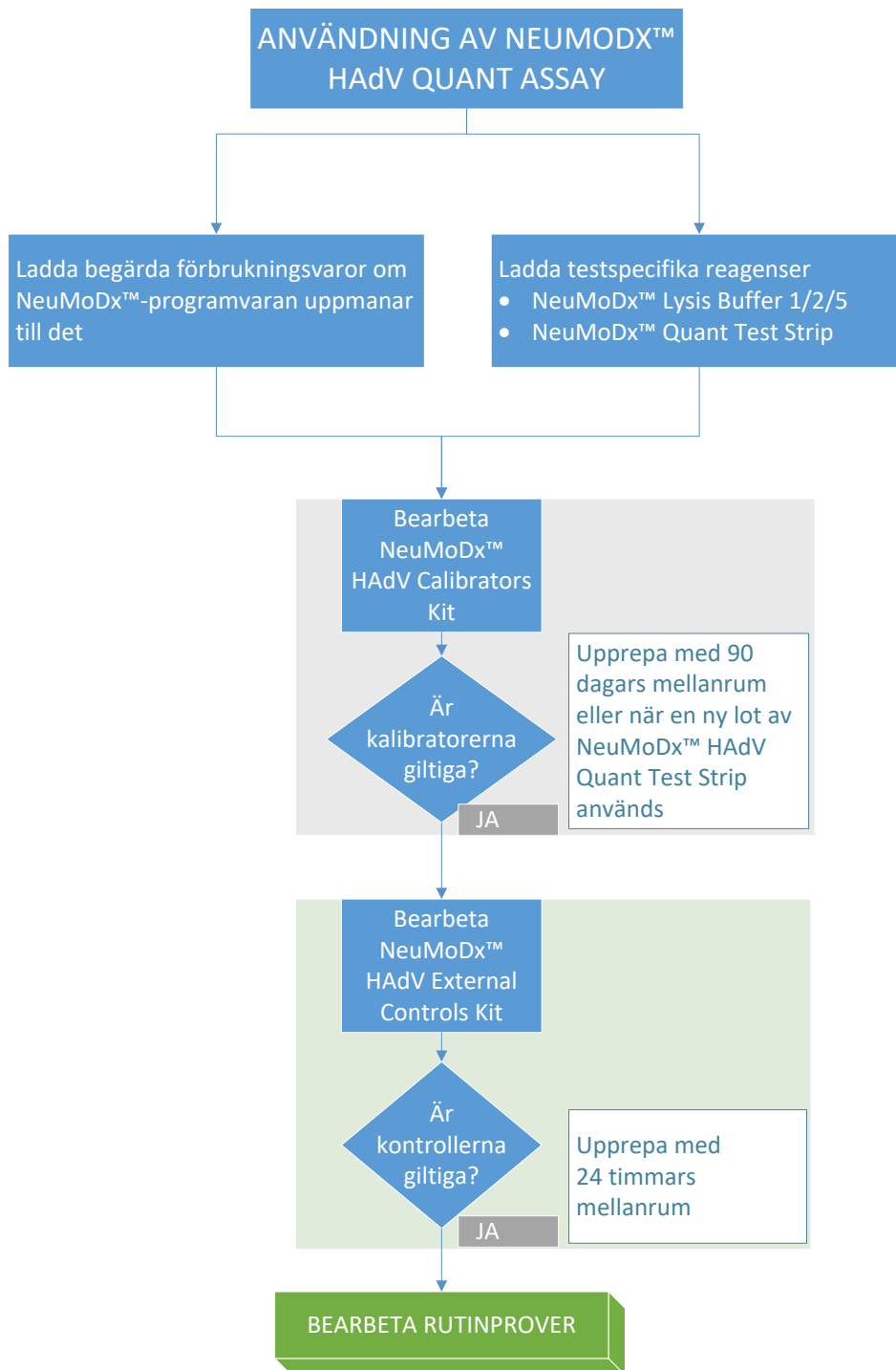
### PRODUKTFÖRVARING, HANTERING OCH STABILITET

- NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips är stabila i primärförpackningen vid 15 till 30 °C inom det angivna utgångsdatumet på produktetiketten.
- En NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip som laddats i NeuMoDx™ System är stabil i 28 dagar. Efter den tiden instruerar NeuMoDx™ System-programvaran användaren att ta ut de testensor som varit i bruk i NeuMoDx™ System i mer än 28 dagar. Nya NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips måste öppnas (ta ut dem från påsen) och laddas i NeuMoDx System. Ta inte bort aluminiumpåsen från remsan vid laddning i NeuMoDx System.
- NeuMoDx™ Calibrators och Controls är inte smittsamma, men ska kasseras som biologiskt avfall efter användning eftersom de innehåller målmaterial efter bearbetning i systemet som kan orsaka kontaminering om de inte hanteras korrekt.

**INSAMLING, TRANSPORT OCH LAGRING AV PROV**

1. Hantera alla prover som potentiella smittbärare.
2. Frys inte prover med helblod eller plasma/serum som förvaras i primärrör.
3. Plasmaprov ska prepareras genom att helblod samlas in i sterila provrör med EDTA som antikoagulerande medel. Serumprover ska prepareras i serumseparatorrör. Urinprover ska samlas in i sterila provrör eller koppar. Följ anvisningarna från tillverkaren av provtagningsrören.
4. Helblod som samlats in i behållare enligt ovan kan lagras och/eller transporteras i upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C före plasma-/serumbereidningen. Provbereidningen ska utföras enligt tillverkarens anvisningar.
5. Förvaring i rumstemperatur av färskt obearbetat urin ska minimeras eftersom den låga pH-halten och höga innehållet av urea snabbt denaturerar DNA, särskilt vid 25 °C och varmare.
6. Preparerade plasma-/serumprover kan förvaras i NeuMoDx<sup>™</sup> System i upp till 24 timmar innan bearbetning. Preparerade urinprov kan förvaras i NeuMoDx<sup>™</sup> System i upp till 16 timmar innan bearbetning. Om ytterligare förvaringstid behövs rekommenderar vi att proven antingen kyls eller infrysas som sekundära alikvoter.
7. Preparerade plasma-/serumprover ska förvaras vid 2 till 8 °C i högst 8 dagar innan de testas och högst 24 (plasma/serum) eller 16 (urin) timmar i rumstemperatur.
8. Preparerade får förvaras vid <math>-20\text{ °C}</math> i upp till 8 veckor för plasma och 2 veckor för serum före bearbetningen. Frysning/tining av både plasma- och serumprover får utföras högst 2 gånger innan användningen:
  - a. Om proverna är frusna: Låt dem tina helt till rumstemperatur (15–30 °C) och vortexblanda så att de blir homogena.
  - b. När ett fryst prov väl har tinats ska det testas inom 24 timmar.
  - c. Frysning av plasma/serum i primära uppsamlingsrör rekommenderas inte.
9. När de bearbetats kan urinprover förvaras i 2 till 8 °C.
10. Om proverna ska skickas ska de förpackas och märkas i enlighet med gällande nationella och/eller internationella föreskrifter.
11. Märk proven tydligt och ange att de är avsedda för AdV-testning.
12. Fortsätt till avsnittet *Testförberedelser*.

Hela processen för användning av NeuMoDx<sup>™</sup> HAdV Quant Assay sammanfattas i *Bild 1*.



**Bild 1:** Arbetsflöde för användning av NeuMoDx HAdV Quant Assay

### BRUKSANVISNING

#### Beredning av test

För plasma-/serumprover kan NeuMoDx™ HAdV Quant Assay köras direkt från primära blodprovtagningrör eller från provalikvoter i sekundära rör. Bearbetningen kan köras med en av två arbetsflöden för bearbetning av provvolymen – 550 µL provvolymarbetsflöde eller 100 µL provbearbetningsarbetsflöde. Urinprover körs enbart med 550 µL provvolymarbetsflödet.

1. Fäst provstreckkodsetiketten på ett provrör som är kompatibelt med NeuMoDx™ System. Det primära blodprovörret kan märkas och placeras direkt i en 32-rörs provrörscarrier efter centrifugering enligt tillverkarens anvisningar.
2. Om du testar plasma-/serumprovet i det primära provörret ska provörret med streckkodsetiketten placeras i en carrier. Kontrollera att locket har avlägsnats innan du laddar provörret på NeuMoDx System. Minimivolymer över gel-/buffy-skiktet definieras nedan och kommer att uppfyllas om prover samlas in och behandlas enligt rörtillverkarens anvisningar. Prestandan garanteras inte för prover som samlas in på fel sätt.

Blodprovtagning Provrörstyp	Minsta provvolym som krävs	
	550 µL arbetsflöde	100 µL arbetsflöde
SST – 3,5 mL	1550 µL	1150 µL
PPT/SST – 5,0 mL	1800 µL	1400 µL
PPT/SST – 8,5 mL	2500 µL	2150 µL
K <sub>2</sub> EDTA/Serum – 4,0 mL	1050 µL	650 µL
K <sub>2</sub> EDTA/Serum – 6,0 mL	1250 µL	850 µL
K <sub>2</sub> EDTA/Serum – 10,0 mL	1600 µL	1200 µL

3. För urinprov eller plasma-/serumprov i ett sekundärrör, överför en alikvot av provet till det streckkodsmärkta provörret som är kompatibelt med NeuMoDx System enligt de volymer som anges nedan:

Provrörscarrier	Rörstorlek	Minsta provvolym som krävs	
		550 µL arbetsflöde	100 µL arbetsflöde (endast plasma/serum)
<b>32-Tube Specimen Tube Carrier</b> (Provrörscarrier för 32 provrör)	11–14 mm diameter med 60–120 mm höjd	700 µL	350 µL
<b>24-Tube Specimen Tube Carrier</b> (Provrörscarrier för 24 provrör)	14,5–18 mm diameter med 60–120 mm höjd	1100 µL	750 µL
<b>Low Volume Specimen Tube Carrier</b> (Provrörscarrier för lågvolymsprovrör)	1,5 ml mikrocentrifugrör med konisk botten	650 µL	250 µL

#### Användning av NeuMoDx System

Se operatörshandboken till NeuMoDx™ 288 och 96 Molecular Systems för utförliga anvisningar (art.nr 40600108 och 40600317)

1. Ladda testordern i NeuMoDx System enligt önskad prov- och provrörstyp:
  - 550 µL provvolym testas genom att definiera provtyp som "Plasma", "Serum" eller "Urine" (urin)
  - 100 µL provvolym testas genom att definiera provtypen som "Plasma2" eller "Serum2"
  - Om det inte har definierats i testordern kommer provtypen Plasma i ett sekundärt rör att användas som standard.
2. Skär upp aluminiumpåsarna med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip vid den punkt som visas av de laterala skårorna.
3. Ta bort remsorna från påsarna omedelbart innan användning.
4. Innan du använder påsarna, se till att de är väl förseglade och att påsen med torkmedel ligger i. Använd enbart förpackningar som inte är skadade.
5. Kassera aluminiumpåsarna med innehåll om påsen med torkmedel ändrat färg från orange till grönt.

6. Fyll ett eller flera NeuMoDx™ System testremse-carrier med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips och använd pekskärmen för att ladda testremse-carrier i NeuMoDx™ System.
7. Om NeuMoDx™ Systems-programvaran så anmodar ska nödvändiga förbrukningsvaror tillsättas i NeuMoDx™ Systems carriers för förbrukningsvaror och använd pekskärmen för att ladda carriern i NeuMoDx™ System.
8. När programvaran för NeuMoDx™ System uppmanar detta ska du ersätta NeuMoDx™ Wash Reagent, NeuMoDx™ Release Reagent, tömma primningsavfallet, behållaren för biologiskt avfall (endast NeuMoDx 288 Molecular System), behållaren för spetsavfall (endast NeuMoDx 96 Molecular System) eller behållaren för biologiskt avfall (endast NeuMoDx 96 Molecular System only) enligt uppmaningen.
9. Om programvaran i NeuMoDx™ System uppmanar till det, bearbeta Calibrators (REF 800801) och/eller de External Controls (REF 900801) efter behov. Mer information om kalibratorer och kontrollerar finns i avsnittet Resultatbearbetning.
10. Ladda provrören med prov/kalibrator/kontroll i en vanlig carrier för 32 provrör. Se till att alla lock är borttagna från provrören.
11. Sätt provrörs-carriern på en ledig plats på Autoloader-hyllan och använd pekskärmen för att ladda carriern i NeuMoDx™ System. Detta startar bearbetningen av de laddade proverna för de identifierade testerna. Förutsatt att en giltig testbeställning finns i systemet.

### BEGRÄNSNINGAR

- NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip kan bara användas i NeuMoDx™ Systems.
- Prestandan för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip har fastställts för plasma- och serumprover som beretts från helblod som samlats in med EDTA som antikoagulant och för urinprover. Användning av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip med andra kliniska provtyper har inte utvärderats och prestandaegenskaperna för testet är okända för andra provtyper.
- En liten ökning av detektionsgränsen och den lägre kvantifieringsgränsen för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay har observerats vid användning av 100 µL provvolym.
- NeuMoDx™ HAdV Quant Assay får inte användas med prover från hepariniserade människor.
- Eftersom detektion av AdV är beroende av antalet organismer i provet är pålitliga resultat beroende av att provet samlas in, hanteras och lagras på korrekt sätt.
- Kalibratorer och externa kontroller måste behandlas enligt rekommendationerna i bipacksedlarna och uppmaningarna i NeuMoDx™ System-programvaran innan kliniska prover rutinbearbetas.
- Felaktiga resultat kan uppstå vid felaktig insamling, hantering, lagring, tekniska fel eller felidentifiering av provrör. Dessutom kan felaktigt negativa resultat bli följderna eftersom antalet viruspartiklar i provet ligger under den analytiska sensitiviteten hos NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.
- NeuMoDx™ System får bara användas av personal som utbildats inom användning av NeuMoDx™ System.
- Om både AdV-målet och SPC1-målen inte amplificeras rapporteras ett ogiltigt resultat (Indeterminate (obestämt), No Result (inget resultat) eller Unresolved (olöst)). Då ska testet upprepas.
- Om resultatet för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay är Positive (positivt) men kvantifieringsvärdet är utanför gränsen för kvantifiering så rapporterar NeuMoDx™ System om detekterad AdV var under den lägre kvantifieringsgränsen (Lower Limit of Quantification, LLoQ) eller över den övre kvantifieringsgränsen (Upper Limit of Quantification, ULoQ).
- Om detekterad AdV var under LLoQ kan analysen med NeuMoDx™ HAdV Quant Assay upprepas (om så önskas) med en annan alikvot av provet.
- Om detekterad AdV var över ULoQ kan analysen upprepas med NeuMoDx™ HAdV Quant Assay och en utspädd alikvot av originalprovet. Vi rekommenderar en spädning på 1:1 000 i AdV-negativ plasma eller BaseMatrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Koncentrationen i det ursprungliga provet kan beräknas enligt följande:

$$\text{Ursprunglig provkoncentration} = \log_{10}(\text{spädningsfaktor}) + \text{rapporterad koncentration av det utspädda provet.}$$

- Sporadisk förekomst av PCR-hämmare i plasma/serum eller urin kan orsaka ett kvantifieringsfel i systemet. I så fall rekommenderar vi att testet upprepas med samma prov utspädd i BaseMatrix i spädningen 1:10 eller 1:100.
- Ett positivt testresultat indikerar inte nödvändigtvis förekomsten av levande organismer. Snarare tyder ett positivt resultat på förekomst av AdV DNA.
- Borttagningar eller mutationer i de bevarade regionerna som är mål för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay kan påverka detekteringen eller ge upphov till ett felaktigt resultat med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip.
- Resultat från NeuMoDx™ HAdV Quant Assay ska användas som komplement till kliniska observationer och övrig information som är tillgänglig för läkaren. Testet är inte avsett för diagnostisering av infektioner.
- God laboratorised inklusive att byta handskar mellan hantering av patientprover rekommenderas för att undvika kontaminering.

### BEARBETNING AV RESULTAT

Tillgängliga resultat kan visas eller skrivas ut från fliken "Results" (Resultat) i fönstret Results (Resultat) på NeuMoDx™ Systems pekskärm.

Resultaten från NeuMoDx™ HAdV Quant Assay genereras automatiskt av programvaran i NeuMoDx™ System med beslutsalgoritmen och resultatbearbetningsparametrarna som angetts i NeuMoDx™ HAdV analysdefinitionsfilen (HAdV ADF). Ett NeuMoDx™ HAdV Quant Assay-resultat kan rapporteras som Negative (negativt), Positive (positivt) med en rapporterad AdV-koncentration, Positive (positivt) över ULoQ, Positive (positivt) under LLoQ, Indeterminate (obestämt, IND), Unresolved (olöst, UNR) eller No Result (inget resultat, NR) baserat på amplifieringsstatus för målet och provprocesskontrollen. Resultaten rapporteras baserat på den beslutsalgoritm som sammanfattas nedan i *Tabell 1*.

**Tabell 1: Sammanfattning av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay beslutsalgoritmen**

Resultat	AdV	Provprocesskontroll (Sample Process Control, SPC1)	Resultattolkning
<b>Positive (positivt) med rapporterad koncentration</b>	Amplified (Amplifierad) $2 \leq [ADV] \leq 8,0 \log_{10}$ kopior/mL (550 $\mu$ L arbetsflöde)* $2,88 \leq [ADV] \leq 8,0 \log_{10}$ kopior/mL (100 $\mu$ L arbetsflöde)*	Amplified (amplifierad) eller Not amplified (ej amplifierad)	HAdV DNA detekterat inom kvantitativt intervall
<b>Positive (positivt) ovanför övre kvantifieringsgräns [Upper Limit of Quantitation, ULoQ]</b>	Amplified (Amplifierad) [ADV] > 8,0 $\log_{10}$ kopior/mL	Amplified (amplifierad) eller Not amplified (ej amplifierad)	HAdV DNA detekterat över kvantitativt intervall
<b>Positive (positivt) under lägre kvantifieringsgräns [Lower Limit of Quantitation, LLoQ]</b>	Amplified (Amplifierad) [ADV] < 2 $\log_{10}$ kopior/mL (550 $\mu$ L arbetsflöde)* [ADV] < 2,88 $\log_{10}$ kopior/mL (100 $\mu$ L arbetsflöde)*	Amplified (amplifierad) eller Not amplified (ej amplifierad)	HAdV DNA detekterat under kvantitativt intervall
<b>Negative (Negativt)</b>	Not Amplified (Ej amplifierad)	Amplified (Amplifierad)	HAdV DNA har inte detekterats
<b>Indeterminate (Obestämt)</b>	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes, Provbearbetning slutförd)		Alla målnsultat var ogiltiga – testa om provet†
<b>No Result (Inget resultat)</b>	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes, Provbearbetning avbruten)		Provbearbetning avbröts; omtest av prov†
<b>Unresolved (Olöst)</b>	Not Amplified, No System Error Detected (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes inte)		Alla målnsultat var ogiltiga – testa om provet†

\*550  $\mu$ L arbetsflödet används med prover av plasma/serum och urin. 100  $\mu$ L arbetsflödet används endast med prover av plasma/serum.

†NeuMoDx System har utrustats med en automatisk funktion för Rerun (Omkörning)/Repeat (Upprepning) som slutanvändaren kan välja att använda för att säkerställa att resultatet IND (Obestämt)/NR (Olöst)/UNR (Inget resultat) bearbetas om automatiskt och därmed minska förseningar av resultatrapportering.

### Testberäkning

- För prover inom kvantifieringsintervallet för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay beräknas koncentrationen av AdV DNA i proverna med hjälp av den lagrade standardkurvan tillsammans med kalibreringskoefficienten och provvolymen.
  - En kalibreringskoefficient beräknas baserat på resultaten av NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit som bearbetats för att fastställa standardkurvas giltighet för en viss lot av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip för ett visst NeuMoDx™ System.
  - Kalibreringskoefficienten räknas in i den slutliga bestämningen av koncentrationen av AdV DNA.
  - Programvaran i NeuMoDx™ räknar med provets ingående volym vid bestämning av koncentration av AdV DNA per mL prov.
- Resultatet av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay rapporteras i  $\log_{10}$  kopior/mL.
- Den resulterande kvantifieringen av de okända proverna är spårbar till en kommersiellt kvantifierad Adenovirusverifieringspanel som uttrycks som kopior/mL med digital droplet PCR (ddPCR).

### Testkalibrering

En giltig kalibrering baserad på standardkurvan krävs för att kvantifiera AdV DNA i proven. För att resultaten ska bli giltiga måste en testkalibrering utföras med kalibratorer från NeuMoDx™ Molecular, Inc.



### Kalibratörer

1. NeuMoDx™ HAdV Calibrator tillhandahålls i ett kit (REF 800801) och består av en torkad pellet med syntetiskt AdV DNA.
2. En uppsättning AdV-kalibratörer behöver bearbetas för varje ny lot med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips, när en ny AdV-analysdefinitionsfil laddas upp i NeuMoDx™ System, om den utgångsdatum har passerat för den aktuella kalibratoruppsättningen (90 dagar) eller om programvaran i NeuMoDx™ System ändras.
3. Programvaran i NeuMoDx™ System meddelar användaren när kalibratorerna behöver bearbetas. En ny lot med testremsor kan inte användas innan kalibratorerna har bearbetats utan fel.
4. Om en ny uppsättning AdV-kalibratörer behöver bearbetas, läs instruktionerna i bipacksedeln för NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit innan du utför testet.
5. Kalibreringsvaliditeten fastställs så här:
  - a) En uppsättning med två kalibratörer – hög och låg – behöver bearbetas för att fastställa validiteten.
  - b) För att resultaten ska vara giltiga ska minst 2 av de 3 replikaten ge resultat som ligger inom de förinställda parametrarna. Det nominella målvärdet för låg kalibrator är  $3 \log_{10}$  kopior/mL och för hög kalibrator  $5 \log_{10}$  kopior/mL.
  - c) En kalibreringskoefficient beräknas för att kompensera för förväntad variation mellan testremsloter. Kalibreringskoefficienten används vid bestämningen av slutlig AdV-koncentration.
6. Om en eller bägge kalibratörer inte godkänns av validitetskontrollen så upprepar du bearbetningen av de misslyckade kalibratorerna med en ny flaska. Om en kalibrator inte valideras så går det att enbart upprepa den misslyckade kalibratören eftersom systemet inte kräver att användaren kör bägge kalibratorerna igen.

### Kvalitetskontroll

Lokala föreskrifter anger vanligen att laboratoriet är ansvarigt för kontrollrutiner som övervakar noggrannheten och precisionen i hela den analytiska processen och måste fastställa antalet, typen av och frekvensen för testning av kontrollmaterial med hjälp av prestandaspecifikationer för ett omodifierat, godkänt testsystem.

### Externa kontroller

1. HAdV External Control tillhandahålls av NeuMoDx Molecular, Inc. i HAdV External Control Kit (REF 900801). De positiva kontrollerna innehåller en torkad pellet med syntetiskt AdV DNA.
2. Positiva och negativa externa kontroller behöver bearbetas en gång var 24:e timme. Om inga giltiga externa kontrolluppsättningar finns uppmanar programvaran för NeuMoDx™ System användaren att bearbeta dessa kontroller innan provresultat kan rapporteras.
3. Om externa kontroller krävs, förbered de positiva och negativa kontrollerna som det visas i bipacksedeln för NeuMoDx™ HAdV External Control Kit innan du utför testet.
4. Ladda ampullerna med de positiva och negativa kontrollampullerna i NeuMoDx™ System via pekskärmen och en provrörs-carrier på Autoloader-hyllan. NeuMoDx™ System identifierar streckkoden och påbörjar bearbetning av provrören, förutsatt att lämpliga reagenser eller förbrukningsvaror som krävs för testning är tillgängliga.
5. Giltigheten för externa kontroller analyseras av NeuMoDx™ System baserat på det förväntade resultatet. Den positiva kontrollen ska ge ett AdV Positive (positivt) resultat och den negativa kontrollen ett AdV Negative (negativt) resultat.
6. Gör så här om resultaten för externa kontroller avviker från varandra:
  - a) Testresultatet Positive (Positivt) som rapporteras för ett negativt kontrollprov indikerar att provet är kontaminerat.
  - b) Testresultatet Negative (Negativt) som rapporteras för ett positivt kontrollprov kan indikera att det finns problem med reagenser eller instrumentet.
  - c) I endera av ovanstående instanser eller vid ett Indeterminate (obestämt, IND) resultat eller No Result (inget resultat, NR), upprepa de misslyckade NeuMoDx™ HAdV External Control med en ny flaska av de kontroller som misslyckades med valideringen.
  - d) Om den positiva NeuMoDx™ HAdV External Control återigen ger resultatet Negative (negativt) ska du kontakta kundtjänsten hos NeuMoDx™.
  - e) Om den negativa NeuMoDx™ HAdV External Control återigen ger resultatet Positive (positivt): Försök eliminera alla potentiella kontamineringskällor, bland annat genom att byt alla reagenser innan du kontaktar den tekniska supporten hos NeuMoDx™.

### Provbearbetning av (interna) kontroller

En exogen provprocesskontroll (Sample Process Control, SPC1) inkluderas i NeuMoDx™ Extraction Plate och genomgår hela processen med nukleinsyraextraktion och realtids-PCR-amplifiering med varje prov. SPC1-specifika primrar och prob inkluderas också i varje NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip. Därmed kan förekomsten av SPC1 detekteras tillsammans med HAdV mål-DNA (i förekommande fall) via multiplex realtids-PCR. Detektering av SPC1-amplifiering gör att programvaran i NeuMoDx™ System kan övervaka effektiviteten hos DNA-extraktions och PCR-amplifieringsprocesserna.

### Ogiltiga resultat

Om en NeuMoDx™ HAdV Quant Assay som utförs i NeuMoDx™ System inte ger ett giltigt resultat efter att probbearbetningen har slutförts rapporteras det som antingen Indeterminate (Obestämt) (IND), No result (Inget resultat) (NR) eller Unresolved (Olöst) (UNR) baserat på typen av fel som uppstod.

Ett IND-resultat (Obestämt) rapporteras om ett NeuMoDx™ System-fel upptäckts under probbearbetningen. Om ett IND-resultat (obestämt) rapporteras rekommenderas ett omtest.

Ett UNR-resultat (olöst) rapporteras om ingen giltig amplifiering av AdV DNA eller SPC1 identifieras, vilket indikerar ett möjligt reagensfel eller att det finns hämmare. Om ett UNR-resultat (olöst) rapporteras kan ett omtest genomföras som första steg. Om även omtestet misslyckas kan ett utspätt prov användas för att lindra effekterna av eventuell provhämning.

Om en NeuMoDx™ HAdV Quant Assay som utförts på NeuMoDx System inte ger ett giltigt resultat och probbearbetningen avbryts innan den slutfördes kommer den att rapporteras som No Result (Inget resultat, NR). Om NR (inget resultat) rapporteras rekommenderas ett omtest.

### PRESTANDAEGENSKAPER

#### Analytisk sensitivitet – Detektionsgräns<sup>12</sup>

Den analytiska sensitiviteten för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay karakteriserades genom att testa en spädningsserie av EDX AdV Verification Panel (Exact Diagnostics), i AdV negativa plasma/serum och urinprover för att bestämma detektionsgränsen (Limit of Detection, LoD) på NeuMoDx Systems. För plasma/serum (550 µL) och urin, definierades LoD som den närmaste experimentellt fastställda målnivå ovanför den koncentration som fastställts av Probit-analys med ett konfidensintervall (Confidence Interval, CI) på 95 %. För plasma/serum (100 µL) utreddes en enda provkoncentration på 750 kopior/mL genom träffrekvensanalys och validerades för LoD om detektionsnivån var över 95 %. Undersökningen utfördes under tre dagar med flera loter NeuMoDx™-reagenser. 42 replikat vid varje spädningnivå bearbetades (positiva prover) och 8 replikat för negativa prover per dag. Detektionsnivåer visas i *Tabell 2* och *3*.

**Tabell 2:** Positiva detektionsnivåer för LoD-bestämning av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay (Plasma/Serum 550 µL och urin).

Målkoncentration [kopior/mL]	Målkoncentration [log <sub>10</sub> kopior/mL]	PLASMA/SERUM 550 µL arbetsflöde			URIN		
		Antal giltiga tester	Antal positiva	Detektionsnivå	Antal giltiga tester	Antal positiva	Detektionsnivå
200	2,30	42	42	100%	42	42	100%
100	2,00	42	41	97,62%	42	41	97,62%
70	1,85	42	39	92,86%	42	29	69,05%
50	1,48	42	20	47,62%	42	14	33,33%
NEG	0,00	24	0	0%	24	0	0%

**Tabell 3:** Positiva detektionsnivåer för LoD-bestämning av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay (Plasma/Serum 100 µL).

Målkoncentration [kopior/mL]	Målkoncentration [log <sub>10</sub> kopior/mL]	PLASMA/SERUM 100 µL arbetsflöde		
		Antal giltiga tester	Antal positiva	Detektionsnivå
750	2,88	89	87	97,75%

LoD för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay i plasma/serum (550 µL arbetsflöde) bestämdes till 100 kopior/mL (2 log<sub>10</sub> kopior/mL) med 95 % konfidensintervall (CI) på 82,85 kopior/mL; i urin bestämdes LoD till 100 kopior/mL (2 log<sub>10</sub> kopior/mL) med ett 95 % konfidensintervall (CI) på 98,27 kopior/mL i plasma/serum (100 µL arbetsflöde) bestämdes LoD till 750 kopior/mL (2,88 log<sub>10</sub> kopior/mL).

#### Analytisk sensitivitet – lägre kvantifieringsgräns (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) och övre kvantifieringsgräns (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)<sup>11</sup>

Den lägre kvantifieringsgränsen (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) och den övre kvantifieringsgränsen (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) definieras som den lägsta målnivån och den övre målnivån där >95 % detektion uppnås och TAE ≤ 1,0. För att fastställa LLoQ och ULoQ beräknades det totala analytiska felet (Total Analytical Error, TAE) för var och en av målnivåerna för AdV som rapporterade >95 % detektion. Det totala analytiska felet definieras enligt följande:

$$TAE = |Bias| + 2s \text{ (Westgard)}$$

Bias är roten av summan mellan standardavvikelsen och biassumman, bägge i kvadrat.

Sammanställda resultat för de 5 nivåerna av HAdV plasma-/serum- eller urinprover som används i LLoQ/UloQ-studien visas i *Tabell 4* och *5*. Baserat på den här datauppsättningen och tidigare bestämd LoD, bestämdes LLoQ och ULoQ vara 100 kopior/mL (2 log<sub>10</sub> kopior/mL) respektive 8 kopior/mL för plasma/serum 550 µL och urin respektive 750 kopior/mL (2,88 log<sub>10</sub> kopior/mL) för plasma/serum 100 µL.

**Tabell 4:** NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip ULoQ och LLoQ, med Bias och TAE (plasma/serum 550 µL och urin)

Målkonc. [kopior/mL]	Målkonc. [log <sub>10</sub> kopior/ml]	Plasma/serum 550 µL					Urin				
		Snittkonc. [log <sub>10</sub> kopior/ml]	Detektion (%)	SD	Bias	TAE	Snittkonc. [log <sub>10</sub> kopior/ml]	Detektion (%)	SD	Bias	TAE
3,23x10 <sup>8</sup>	8,5	9,11	100	0,16	0,61	0,93	8,98	100	0,20	0,48	0,89
200	2,30	2,46	100	0,15	0,16	0,46	2,47	100	0,22	0,17	0,61
100	2,00	2,23	97,62	0,26	0,23	0,75	2,34	97,62	0,21	0,34	0,75
70	1,85	2,13	92,86	0,31	0,28	0,91	2,32	69,05	0,33	0,47	1,14
30	1,48	2,08	47,62	0,22	0,61	1,04	2,05	33,33	0,26	0,58	1,10

**Tabell 5:** NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip ULoQ och LLoQ, med Bias och TAE (plasma/serum 100 µL)

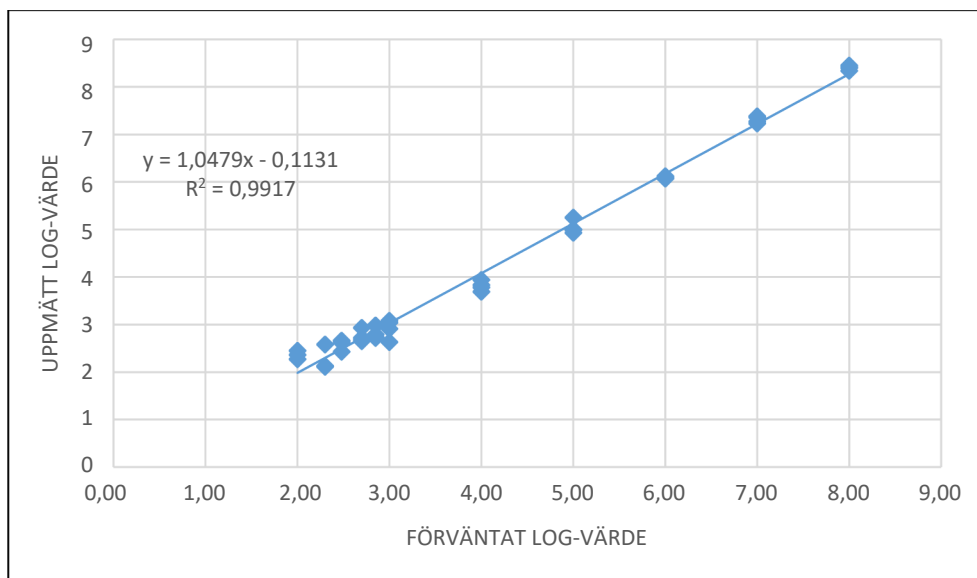
Målkonc. [kopior/mL]	Målkonc. [log <sub>10</sub> kopior/ml]	Plasma/serum 100 µL				
		Snittkonc. [log <sub>10</sub> kopior/ml]	Detektion (%)	SD	Bias	TAE
3,23x10 <sup>8</sup>	8,5	8,81	100	0,20	0,62	0,72
750	2,88	2,96	97,75	0,30	0,08	0,69

Baserat på utfallet av de här studierna bestämdes LoD och LLoQ för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay till 100 kopior/mL (2 log<sub>10</sub> kopior/mL) för plasma/serum och urin med 550 µL arbetsflöde, och 750 kopior/mL (2,88 log<sub>10</sub> kopior/mL) för plasma/serum vid användning av 100 µL arbetsflödet. ULoQ för alla provtyper är 3,23x10<sup>8</sup> kopior/mL (begränsad här till 8 log<sub>10</sub> kopior/mL).

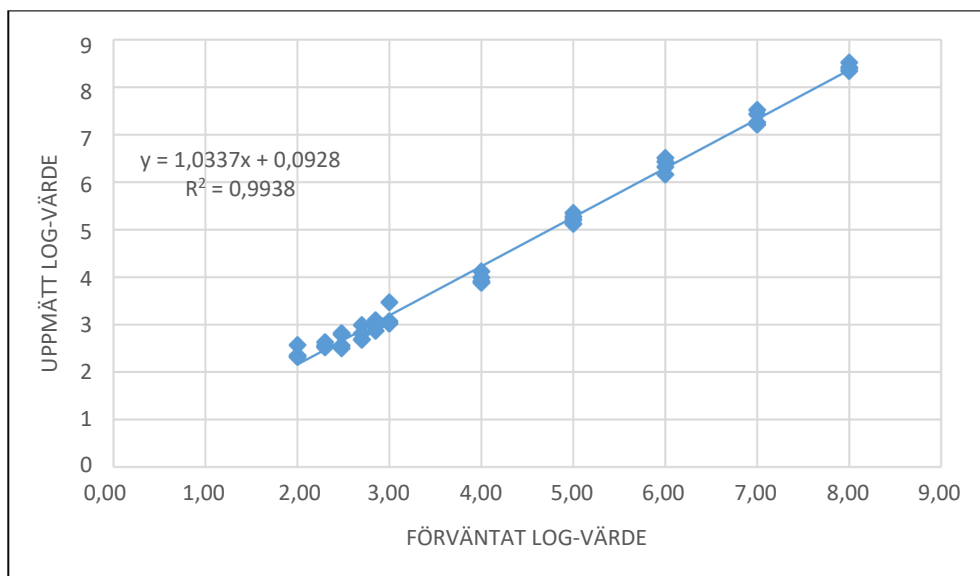
### Linjäritet<sup>12</sup>

Linjäriteten för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay bestämdes i plasma/serum och urin genom att preparera en spädningsserie med 11 seriella spädningar med AdV Synthetic Plasmid (Integrated DNA Technologies), preparerad i HAdV negativ Basematrix 53 eller poolat HAdV negativ humant urin, med ett koncentrationsintervall 8–2 log<sub>10</sub> kopior/mL för plasma/serum 550 µL och urin. Sex seriella spädningar av HAdV syntetisk plasmid bereddes med ett koncentrationsintervall 8–3 log<sub>10</sub> kopior/mL för plasma/serum 100 µL.

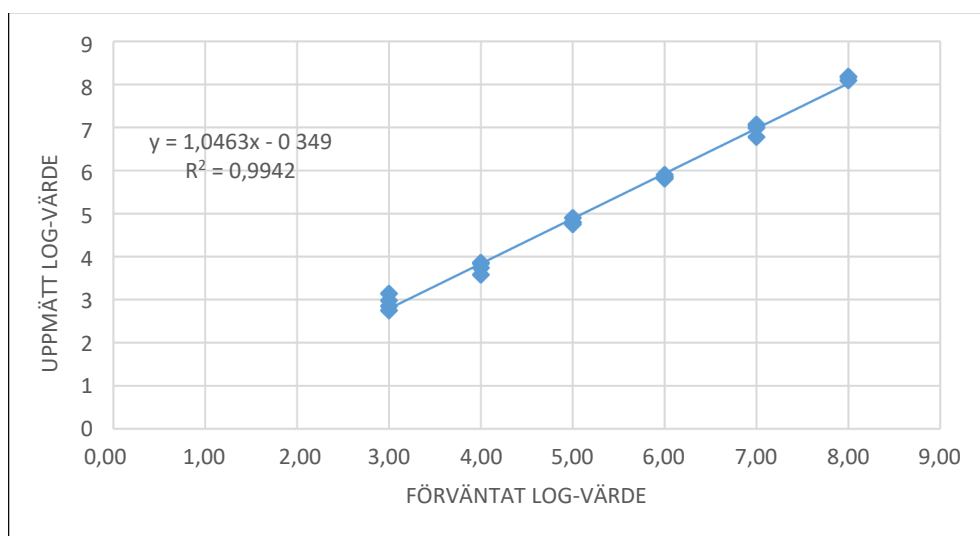
De HAdV-analyskoncentrationer som NeuMoDx™ System rapporterat jämfört med förväntade värden visas i *Bilder 2, 3 och 4*.



**Bild 2:** Linjäritet för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay för plasma/serum (550 µL arbetsflöde).



**Bild 3:** Linjäritet för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip för urinprover.



**Bild 4:** Linjäritet för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip för plasma/serum (100 µL arbetsflöde)

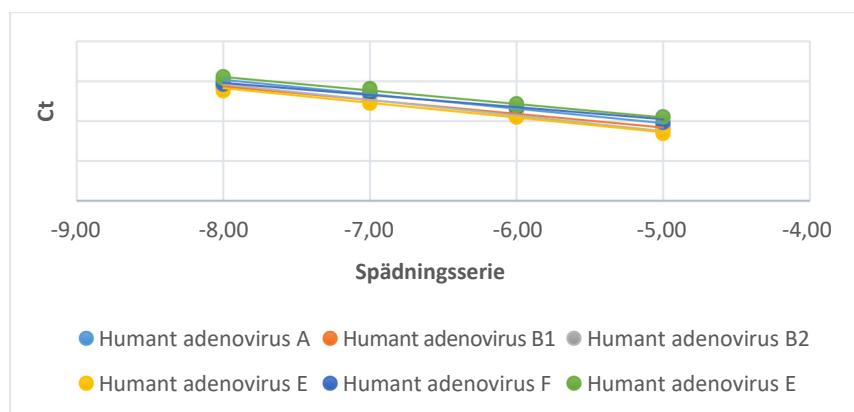
### Linjäritet över genotyper<sup>12</sup>

Linjäritet för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay för sju HAdV-genotyper (Humant adenovirus A, Humant adenovirus B1, Humant adenovirus B2, Humant adenovirus C, Humant adenovirus D, Humant adenovirus E och Humant adenovirus F) karakteriserades genom testning av fem olika koncentrationer av varje genotyp av AdV beredda i AdV negativ Basematrix 53. Genotypen humant adenovirus C uppvisar inga polymorfismer i den genmålregion som täcks av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip

Studien utfördes genom att testa 2 replikat av var och en av 6 genotyper i 5 koncentrationer (10-faldiga spädningsserier). Linjäriteten för sex AdV-genotyper visas i *Tabell 6* och *Bild 5*.

**Tabell 6:** Linjäriteten för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip mellan genotyper

Genotyp	Linjäritetsekvation $y = \text{NeuMoDx HAdV Assay Ct}$ $x = \text{Spädningsserie}$	R <sup>2</sup>
Referenssekvens	$y = -3,529x - 0,7881$	0,99
HAdV A	$y = -3,626x + 1,348$	0,99
HAdV B1	$y = -3,449x + 1,1285$	0,97
HAdV B2	$y = -3,911x - 2,079$	0,99
HAdV D	$y = -3,384x + 3,9873$	0,99
HAdV E	$y = -3,687x - 1,2335$	0,99
HAdV F	$y = -3,036x + 5,28965$	0,98



**Bild 5:** Linjäriteten för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip mellan genotyper

### Analytisk specificitet – Korsreaktivitet<sup>9,10</sup>

Analytisk specificitet demonstrerades genom screening av 23 organismer som kan finnas i prover med plasma/serum eller urin samt prover som fylogenetiskt liknar AdV i korsreaktivitetssyfte. Organismerna bereddes i pooler på mellan 5/6 organismer vardera och testades vid hög koncentration. De testade organismerna visas i *Tabell 7*. Två organismer (E. coli och HCV) analyserades med en *in silico*-metod. Ingen korsreaktivitet observerades med någon av organismerna vilket bekräftar en 100 % analytisk specificitet för NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.

**Tabell 7:** Patogener som används för att demonstrera analytisk specificitet

Icke-målorganismer					
HTLV-1/2	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Hepatit B-virus	BK-virus	Epstein-Barr-virus	Varicella-Zoster-virus
<i>Cytomegalovirus</i>	Hepatit C-virus	Herpes Simplex Virus typ 1	Herpes Simplex Virus typ 2	Humant herpesvirus typ-6	Humant herpesvirus typ-7
Humant herpesvirus typ-8	Humant immunbristvirus-1	Humant immunbristvirus-2	JC-virus	SV40	

### Analytisk specificitet – Störande ämnen, kommensala organismer<sup>9,10</sup>

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay utvärderades för interferens vid närvaro av icke-målorganismer av samma organismpooler som beretts för korsreaktivitetstestningen som beskrivs ovan i *Tabell 7*. Negativ HAdV plasma spetsades med organismerna som poolats i grupper om 5/6 och spetsades även med HAdV mål vid koncentrationen 2,5 log<sub>10</sub> kopior/mL. Ingen betydande interferens observerades i närvaron av de här kommensala organismerna vilket visas av den minimala avvikelserna i kvantifiering från kontrollproverna utan interfererande agent.

**Analytisk specificitet – Störande ämnen, endogena och exogena substanser<sup>9,10</sup>**

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay utvärderades vid närvaro av typiska exogena och endogena störande ämnen som påträffas i kliniska HAdV plasma-/serum- eller urinprov. Dessa inkluderade onormalt höga nivåer av blod- eller urinkomponenter samt vanliga antivirala läkemedel, vilka klassificeras i *Tabell 8*. Varje substans tillsattes till screenad HAdV-negativ Basematrix 53 eller humant urin spetsat med 2,5 log<sub>10</sub> kopior/mL HAdV och proverna analyserades för interferens.

Den genomsnittliga koncentrationen och bias för alla substanser som testats jämfört med kontrollproverna spetsade med samma nivå HAdV rapporteras i *Tabell 9*. Inga av de exogena eller endogena substanserna påverkade specificiteten hos NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.

**Tabell 8:** Interferenstestning – exogena ämnen (läkemedelsklassificeringar)

Pool	Läkemedelsnamn	Klassificering
Pool 1	Valganciclovir	ANTIVIRAL
	Prednison	IMMUNNEDSÅTTANDE
	Cidofovir	ANTIVIRAL
	Cefotaxim	ANTIBIOTIKA
	Mykofenolatmofetil	IMMUNNEDSÅTTANDE
Pool 2	Vankomycin	ANTIBIOTIKA
	Takrolimus	IMMUNNEDSÅTTANDE
	Famotidin	HISTAMINANTAGONIST
	Valacyclovir	ANTIVIRAL
	Leflunomid	IMMUNNEDSÅTTANDE

**Tabell 9:** Interferenstestning – exogena och endogena medel

Endogena (plasma/serum)	Snittkonc.	Bias (Absolut)
	log <sub>10</sub> kopior/mL	log <sub>10</sub> kopior/mL
Triglycerider 500 mg/dL	2,03	0,46
Konjugerat bilirubin (0,25 g/L)	2,21	0,28
Okonjugerat bilirubin (0,25 g/L)	2,71	0,22
Albumin (58,7 g/L)	2,74	0,25
Hemoglobin (2,9 g/L)	2,67	0,18
Endogena (urin)	Snittkonc.	Bias (Absolut)
	log <sub>10</sub> kopior/mL	log <sub>10</sub> kopior/mL
Urobilirubin (>2 mg/dL)	2,65	0,30
Glukos (1000 mg/dL)	3,17	0,28
Urin pH 4	2,67	0,22
Urin pH 10	2,78	0,11
Leukocyter (1E6 celler/mL)	2,72	0,22
Blod 5%	2,62	0,29
Protein (albumin >100 mg/dL)	3,07	0,18
Talkpuder	2,89	0,00
Exogena (läkemedel)	Snittkonc.	Bias (Absolut)
	log <sub>10</sub> kopior/mL	log <sub>10</sub> kopior/mL
Pool 1: Valganciclovir, Prednisone, Cidofovir, Cefotaxime, Mycophenolate mofetil	2,83	0,08
Pool 2: Vancomycin, Tacrolimus, Famotidine, Valacyclovir, Leflunomide	2,52	0,23

### Repeterbarhet och precision inom labbet<sup>13</sup>

Precisionen för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip fastställdes genom att testa två replikat av en 5-medlemspanel med AdV-prover som preparerats med HAdV-plasmid två gånger per dag, med ett NeuMoDx™ 96 System över 20 dagar. Precisionerna inom körning, mellan körningar, mellan dag karakteriserades och den inom laboratoriet (totala) standardavvikelsen fastställdes till  $\leq 0,30$  log<sub>10</sub> kopior/mL. Utmärkt precision demonstrerades mellan dagar och körningar som det visas i *Tabell 10*. Precisionen mellan användare beräknades inte eftersom inte användaren spelar någon betydande roll i bearbetningen av prover med NeuMoDx™ System.

**Tabell 10:** Precision inom labbet – NeuMoDx™ HAdV Quant Assay på NeuMoDx™ Systems

Prov	SD inom dagen (log <sub>10</sub> kopior/mL)	SD mellan dagar (log <sub>10</sub> kopior/mL)	SD inom körning (log <sub>10</sub> kopior/mL)	SD mellan körningar (log <sub>10</sub> kopior/mL)	Total (inom laboratoriet) SD (log <sub>10</sub> kopior/mL)
<b>Plasma/serum-prov (550 µL)</b>					
5,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,15	0,13	0,15	0,01	0,19
4,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,17	0,10	0,17	0,05	0,20
3,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,18	0,00	0,12	0,14	0,19
2,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,16	0,07	0,15	0,03	0,17
0 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Urinprov (550 µL)</b>					
5,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,19	0,14	0,16	0,1	0,23
4,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,17	0,09	0,11	0,13	0,18
3,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,16	0,11	0,16	0,00	0,20
2,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,17	0,09	0,14	0,10	0,19
0 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

### Reproducerbarhet mellan loter<sup>13</sup>

Reproducerbarhet mellan loter för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip bestämdes med tre olika loter med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips. En 5-medlemspanel med HAdV beredd med HAdV-plasmid användes för att utvärdera prestandan på en NeuMoDx™ 96 Molecular System över 3 olika körningar. Variationen inom och mellan loter analyserades och resultaten, uttryckta som absolut kvantifieringsbias mellan lot, presenteras i *Tabell 11*. Max total bias var 0,39 log<sub>10</sub> kopior/mL. Likvärdig prestanda demonstrerades över loter eftersom kvantifiering av alla panelmedlemmar var inom toleransspecifikationen.

**Tabell 11:** Reproducerbarhet mellan loter – NeuMoDx™ HAdV Quant Assay

Prov	Absolut bias mellan lot.1 och lot.2 (log <sub>10</sub> kopior/mL)	Absolut bias mellan lot.1 och lot.3 (log <sub>10</sub> kopior/mL)	Absolut bias mellan lot.2 och lot.3 (log <sub>10</sub> kopior/mL)
<b>Plasma/serum-prov (550 µL)</b>			
5,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,26	0,28	0,02
4,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,17	0,17
3,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,27	0,17	0,10
2,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,39	0,08	0,31
0 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,00	0,00
<b>Urinprov (550 µL)</b>			
5,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,27	0,12	0,39
4,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,23	0,17	0,06
3,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,22	0,06	0,16
2,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,22	0,09	0,13
0 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,00	0,00

### Reproducerbarhet mellan instrument<sup>13</sup>

Reproducerbarhet mellan instrument för NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip bestämdes med tre olika system (två NeuMoDx™ 288 Molecular System och ett NeuMoDx™ 96 Molecular System). En 5-medlemspanel med HAdV beredd med HAdV-plasmid användes för att utvärdera prestandan. Testningen utfördes parallellt på systemen under 5 dagar. Variationen inom dag och mellan system karakteriserades och den totala standardavvikelsen fastställdes till ≤ 0,30 log<sub>10</sub> kopior/mL. Likvärdig prestanda demonstrerades över system eftersom SD i kvantifiering för alla panelmedlemmar var inom toleransspecifikationen (*Tabell 12*).

**Tabell 12:** Reproducerbarhet mellan instrument – NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip

Prov	SD inom dagen (log <sub>10</sub> kopior/mL)	SD mellan dagar (log <sub>10</sub> kopior/mL)	SD inom system (log <sub>10</sub> kopior/mL)	Mellan system (log <sub>10</sub> kopior/mL)	SD reproducerbarhet (log <sub>10</sub> kopior/mL)
<b>Plasma/serum-prov (550 µL)</b>					
5,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,13	0,04	0,14	0,05	0,14
4,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,12	0,00	0,14	0,04	0,15
3,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,14	0,00	0,14	0,10	0,17
2,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,18	0,00	0,18	0,08	0,19
0 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Urinprov (550 µL)</b>					
5,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,12	0,03	0,12	0,07	0,14
4,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,10	0,06	0,12	0,04	0,12
3,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,14	0,04	0,15	0,03	0,15
2,51 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,18	0,00	0,18	0,06	0,19
0 log <sub>10</sub> kopior/mL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00



### REFERENSER

- 1) Joseph P. Lynch, III, and Adriana E. Kajon. 2016. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 37(4): 586–602.
- 2) Michael G Ison, Randall T Hayden. 2016. Adenovirus. *Microbiol Spectr*; 4(4).
- 3) Navarro E, Serrano-Heras G *et al.* 2015. Real-time PCR Detection Chemistry. *Clin Chim Acta.*15;439:231-50.
- 4) US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. Bloodborne Pathogens, <https://www.osha.gov/lawsregs/regulations/standardnumber/1910/1910.1030>
- 5) US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Ed. Washington,DC: US Government Printing Office, January 2009.
- 6) World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
- 7) CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline — Fourth Edition (M29-A4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- 8) CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline—First Edition CLSI Document MM13-A. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005
- 9) CLSI. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document MM03. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
- 10) CLSI. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document MM06-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2010.
- 11) CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.
- 12) CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline – First Edition. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2003.
- 13) CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2014.
- 14) CLSI. Metrological Traceability and Its Implementation; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Report EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2006.

### VARUMÄRKEN















NeuMoDx™ är ett varumärke som tillhör NeuMoDx Molecular, Inc.

TaqMan® är ett registrerat varumärke som tillhör Roche Molecular Systems, Inc.

STAT-NAT® är ett registrerat varumärke som tillhör SENTINEL CH. S.p.A.

Alla andra produktnamn varumärken och registrerade varumärken som förekommer i detta dokument tillhör sina respektive ägare.

### SYMBOLER

SYMBOL	BETYDELSE
	Enbart med recept
	Tillverkare
	Distributör
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinteknisk produkt
	Katalognummer
	Batchkod
	Läs bruksanvisningen
	Iakttag försiktighet, läs medföljande dokumentation
	Temperaturbegränsning
	Håll torr
	Får ej återanvändas
	Utsätt inte för ljus
	Innehållet räcker för <n> tester
	Utgångsdatum



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

[www.sentineldiagnostics.com](http://www.sentineldiagnostics.com)



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

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

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

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