



200700 NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip

FORSIKTIG: Bare til amerikansk eksport



Til *in vitro*-diagnostikk med NeuMoDx™ 288 og NeuMoDx™ 96 Molecular Systems



Dette pakningsvedlegget må leses nøye før produktet tas i bruk. Instruksjonene i pakningsvedlegget må følges. Påliteligheten av analyseresultatene kan ikke garanteres ved avvik fra instruksjonene i dette pakningsvedlegget. Detaljerte anvisninger finnes i brukerhåndboken for NeuMoDx™ 288 Molecular System, art.nr. 40600108. Detaljerte anvisninger finnes i brukerhåndboken for NeuMoDx™ 96 Molecular System, art.nr. 40600317



TILTENKT BRUK

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay er en automatisert *in vitro*-nukleinsyreamplifikasjonstest for identifisering og kvantifisering av humant adenovirus (AdV)-DNA i prøver fra humant plasma/serum og urin. NeuMoDx™ HAdV Quant Assay på NeuMoDx™ 288 Molecular System og NeuMoDx™ 96 Molecular System (NeuMoDx™ System(s)) omfatter automatisert DNA-ekstraksjon for å isolere målnukleinsyren fra prøven og sanntids-polymerasekjedereaksjon (Polymerase Chain Reaction, PCR) for å måle sekvensene i AdV-genomet.

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay skal brukes som et hjelpemiddel i diagnostisering og overvåking av AdV-infeksjoner sammen med andre kliniske funn eller laboratoriefunn.

SAMMENDRAG OG FORKLARING

Humant fullblod som tas i sterile blodprøvetakingsrør som inneholder EDTA som antikoaguleringsmiddel, eller som tas i plasmaklargjøringsrør (Plasma Preparation Tubes, PPT), kan brukes til klargjøring av plasma, mens serum bør tas i serumprøvetakingsrør eller serumseparasjonsrør (Serum Separation Tubes, SST). Urinprøver tas i en standard urinprøvebeholder uten konserveringsmidler eller tilsetningsstoffer før testing. Som forberedelse til testing skal plasma/serum eller urin, tatt i et primært eller sekundært prøverør kompatibelt med NeuMoDx™ System, settes inn i NeuMoDx™ System ved hjelp av en bestemt prøverørtransportør for å starte automatisk behandling.

For plasma-/serumprøver blandes en 550 µl alikvot av prøven med NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 fra instrumentet, eller alternativt blandes en 100 µl alikvot av plasma-/serumprøven med NeuMoDx™ Lysis Buffer 5. For urinprøver blandes en 550 µl alikvot av prøven med NeuMoDx™ Lysis Buffer 2 fra instrumentet.

NeuMoDx™ System utfører automatisk alle trinnene som kreves for å ekstrahere målnukleinsyren, klargjøre det isolerte DNA-et for sanntids-PCR-amplifikasjon, og hvis slikt er til stede, amplifisere og detektere amplifikasjonsproduktene. NeuMoDx™ HAdV Quant Assay omfatter en DNA-prøveprosesskontroll (Sample Process Control 1, SPC1) for å overvåke forekomst av potensielle hemmende stoffer samt NeuMoDx™ System- eller reagenssvikt som kan oppstå under ekstraksjons- og amplifikasjonsprosessen.

Adenovirus (AdV) er ikke-innkapslede, dobbeltstrengede DNA-virus tilhørende slekten Mastadenovirus i familien *Adenoviridae*, forbundet med en lang rekke kliniske syndrom hos mennesker. Typer og genotyper av humant adenovirus (HAdV) er kjent og klassifisert i sju arter (A–G).¹ På grunn av den genetiske heterogeniteten er tropismen til HAdV-artene ganske variert, noe som resulterer i infeksjoner i en rekke organer og vev. Adenovirus kan forårsake epidemier av respiratorisk sykdom med feber, faryngo-konjunktivalfeber, keratokonjunktivitt eller gastroenteritt og diaré.¹ Infeksjon kan komme av eksponering for smittede personer (inhalasjon av små dråper som svever i luften, inokulasjon i konjunktiva samt spredning via avføring eller spytt), fra eksogene kilder (f.eks. puter, sengetøy, garderobeskap eller våpen) eller reaktivering. Inkubasjonsperioden kan være på alt fra 2 til 14 dager. Latent AdV kan ligge i lymfatisk vev, nyreparenkym eller annet vev i årevis. Reaktivering kan skje hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar.¹

Viktigheten av riktig diagnostisk HAdV-overvåking understrekes av det faktum at sykdom og dødelighet hos pasienter med svekket immunforsvar med invasiv infeksjon kan være svært høy, både hos barn og voksne.² Kvantitative virusmengdemålinger kan bidra til infeksjonsdiagnosen og fungere som surrogater som samsvarer med klinisk respons på behandling. PCR kan være en effektiv screeningmodalitet for å identifisere asymptomatiske pasienter med risiko for progressiv adenovirus-relatert sykdom.²

PROSEDYREPRINSIPPER

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay på NeuMoDx™ System bruker 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 og generelle NeuMoDx™-reagenser til å utføre analysen. Oppbevaringstemperaturen til reagensene er +15 / +30 °C.

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay kombinerer automatisert DNA-ekstraksjon, -amplifikasjon og -detektering ved hjelp av sanntids-PCR. Plasma-/serumprøver eller urinprøver i NeuMoDx™ System-kompatible primære eller sekundære prøverør plasseres i en prøverørtransportør som deretter settes inn i NeuMoDx™ System for behandling. Operatøren trenger ikke å gjøre noe mer.

NeuMoDx™ Systems bruker en kombinasjon av varme, lytisk enzym og ekstraksjonsreagenser for automatisk utføring av cellelysering, DNA-ekstraksjon og fjerning av hemmere. De frisatte nukleinsyrene innfanges av paramagnetiske partikler. Partiklene, med de bundne nukleinsyrene, blir satt inn i NeuMoDx™ Cartridge, hvor de ubundne ikke-DNA-komponentene deretter vaskes bort med NeuMoDx™ Wash Reagent, og det bundne DNA-et elueres ved hjelp av NeuMoDx™ Release Reagent. NeuMoDx™ Systems bruker det eluerte DNA-et til å rehydrere Sentinel CH, egenutviklede frysetørkede amplifikasjonsreagenser (STAT-NAT®-teknologi), som inneholder alle elementene som kreves for PCR-amplifikasjon av de AdV-spesifikke målne og SPC1-målne. Etter rekonstituering av de lyofiliserte PCR-reagensene, overfører NeuMoDx™ System den klargjorte PCR-klare blandingen i NeuMoDx™ Cartridge. Amplifikasjon og detektering av kontroll- og mål-DNA-sekvenser (hvis de er til stede) skjer i PCR-kammerområdet til NeuMoDx™ Cartridge. NeuMoDx™ Cartridge er også utformet for å holde ampikonet på plass etter sanntids-PCR, noe som i stor grad eliminerer risikoen for kontaminasjon etter amplifikasjon.

De amplifiserte målne detekteres i sanntid ved hjelp av hydrolyseprobenkemi (normalt kalt TaqMan®-kjemi) ved bruk av fluorogene oligonukleotidprobenmolekyler som er spesifikke for ampikonene for deres respektive mål. TaqMan-prober består av en fluorofor som er kovalent bundet til 5'-enden av oligonukleotidproben og en slukker i 3'-enden. Mens proben er intakt, er fluorofor og slukker i nærheten, noe som fører til at slukermolekylet slukker fluorescensen sluppet ut av fluoroforen via FRET (Førsters resonansenergioverføring). TaqMan-prober er utformet slik at de hybridiserer innenfor en DNA-region amplifisert av et spesifikt sett primere. Etter hvert som Taq DNA-polymerase forlenger primeren og syntetiserer den nye tråden, bryter Taq DNA-polymerasens 5'- til 3'-eksonukleaseaktivitet ned proben som har hybridisert til malen. Nedbryting av proben frisetter fluoroforen og bryter nærheten til slukkeren, noe som dermed overkommer slukkingseffekten på grunn av FRET og tillater fluorescensdetektering av fluoroforen. Det resulterende fluorescenssignalet som blir detektert i NeuMoDx™ System kvantitativ PCR-termosyklus, er direkte proporsjonalt med den frisatte fluoroforen og kan korreleres til mengden mål-DNA til stede.³

TaqMan®-prober merket med fluoroforer ved 5'-enden og slukkere ved 3'-enden brukes til å detektere AdV-DNA og SPC1-DNA. NeuMoDx™ System-programvaren overvåker det fluorescerende signalet fra TaqMan-probene i slutten av hver amplifikasjonssyklus. Når amplifikasjonen er fullført, analyserer NeuMoDx™ System-programvaren dataene og rapporterer et endelig resultat (POSITIVE (Positivt) / NEGATIVE (Negativt) / INDETERMINATE (Ubestemt) / UNRESOLVED (Uløst) / NO RESULT (Intet resultat)). Hvis et resultat er positivt og den beregnede konsentrasjonen er innenfor kvantifiseringsgrensene, gir NeuMoDx™ System-programvaren også en kvantitativ verdi knyttet til prøven.

REAGENSER/FORBRUKSARTIKLER

Medfølgende materiale

REF	Innhold	Tester per enhet	Tester per pakke
200700	NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip <i>Frysetørkede PCR-reagenser som inneholder AdV-spesifikke TaqMan®-prober og -primere i tillegg til SPC1-spesifikke TaqMan®-probe og -primere.</i>	16	96

Nødvendige reagenser og forbruksartikler som ikke følger med (kan kjøpes separat fra NeuMoDx)

REF	Innhold
100200	NeuMoDx™ Extraction Plate <i>Tørkede paramagnetiske partikler, lytisk enzym og prøveprosesskontroller</i>
800801	NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit <i>Engangssett med tørkede høye og lave HAdV-kalibratorer for å fastsette standardkurvens gyldighet</i>
900801	NeuMoDx™ HAdV External Control Kit <i>Engangssett med tørkede HAdV-positive og -negative kontroller for å fastslå daglig gyldighet av NeuMoDx HAdV Quant Assay</i>
400400	NeuMoDx™ Lysis Buffer 1
400500	NeuMoDx™ Lysis Buffer 2
400900	NeuMoDx™ Lysis Buffer 5
400100	NeuMoDx™ Wash Reagent
400200	NeuMoDx™ Release Reagent
100100	NeuMoDx™ Cartridge
235903	Hamilton CO-RE-spisser (300 µl) med filtre
235905	Hamilton CO-RE-spisser (1000 µl) med filtre

Nødvendige instrumenter

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

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

- NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip er bare til in vitro-diagnostikk med NeuMoDx™ Systems.
- Les alle instruksjonene som tilhører settet, før du utfører testen.
- Bruk aldri reagensene eller forbruksartiklene etter angitt utløpsdato.
- Ikke bruk reagenser hvis sikkerhetsforseglingen er brutt, eller hvis emballasjen er skadet ved ankomst.
- Ikke bruk forbruksartikler eller reagenser hvis beskyttelsesposen er åpen eller brutt ved ankomst.
- Ikke bland reagenser til amplifikasjon fra andre kommersielle sett.
- Alle NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips må holdes beskyttet mot lys og fuktighet i aluminiumsposene.
- En gyldig testkalibrering (generert ved å behandle høye og lave kalibratorer fra NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit (REF 800801)) må være tilgjengelig før testresultater kan genereres for kliniske prøver.
- NeuMoDx™ HAdV External Control Kit (REF 900801) må behandles hver 24. time under hele testingen med NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.
- Minste prøvevolum er avhengig av rørstørrelse, prøvetransportør og arbeidsflyt for prøvevolum (ml), slik det er angitt nedenfor. Volum under spesifisert minimum kan føre til feilen «Quantity Not Sufficient» (Mengde ikke tilstrekkelig).
- Hvis du utfører en AdV-analyse på prøver oppbevart ved feil temperatur eller over angitt oppbevaringstid, kan dette gi ugyldige eller feilaktige resultater når du bruker NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip.
- Unngå kontaminering med mikrobe og deoksyribonuklease (Deoxyribonuclease, DNase) av alle reagenser og forbruksartikler. Bruk av sterile, DNase-frie overføringspipetter til engangsbruk anbefales ved bruk av sekundære prøverør. Bruk en ny pipette for hver prøve.
- For å unngå kontaminering må du ikke håndtere eller bryte fra hverandre en NeuMoDx™ Cartridge etter amplifikasjon. Ikke hent opp NeuMoDx™ Cartridges fra beholderen for biologisk farlig avfall (NeuMoDx™ 288 Molecular System) eller boksen for biologisk farlig avfall (NeuMoDx™ 96 Molecular System) under noen omstendigheter. NeuMoDx™ Cartridge er utformet for å hindre kontaminering.
- I tilfeller der PCR-tester med åpne rør også blir gjennomført av laboratoriet, må det påses at NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip samt ytterligere forbruksartikler og reagenser som kreves for testing, personlig verneutstyr som hansker og laboratoriefrakker og NeuMoDx™ System ikke er kontaminert.
- Bruk rene, pulverfrie nitrilhansker ved håndtering av NeuMoDx™-reagenser og -forbruksartikler. Vær forsiktig så du ikke berører den øverste overflaten på NeuMoDx™ Cartridge, folietetningsoverflaten på NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip eller NeuMoDx™ Extraction Plate, eller den øverste overflaten på beholderen til NeuMoDx™ Lysis Buffer 1, 2 eller 5. Håndtering av forbruksvarer og reagenser skal kun gjøres ved berøring av sideflatene.
- Sikkerhetsdatablader (Safety Data Sheets, SDS) finnes for hvert reagens (hvis det er relevant) på www.neumodx.com/client-resources.
- Vask hendene grundig når testen er fullført.
- Ikke pipetter gjennom munnen. Ikke røyk, drikk eller spis i områder der prøver eller reagenser blir håndtert.
- Prøver skal alltid håndteres som om de er smittefarlige, og i samsvar med sikre laboratorieprosedyrer, f.eks. de som er beskrevet i OSHA Standard on Bloodborne Pathogens⁴, biosikkerhetsnivå 2-5 eller annen egnet biosikkerhetspraksis^{6,7}, når det gjelder materialer som inneholder eller mistenkes å inneholde smittefarlige stoffer.
- Kast ubrukte reagenser og avfall i samsvar med lokale, regionale og nasjonale bestemmelser.
- Resultatene fra NeuMoDx™ HAdV Quant Assay må tolkes i sammenheng med andre kliniske funn og laboratoriefunn.
- Som med andre tester utelukker ikke negative resultater en AdV-infeksjon.
- En vertikal kolonne i tekstmargen angir endringer i forhold til forrige versjon av bruksanvisningen.
- Må ikke brukes om igjen.

PRODUKTLAGRING, -HÅNTERING OG -STABILITET

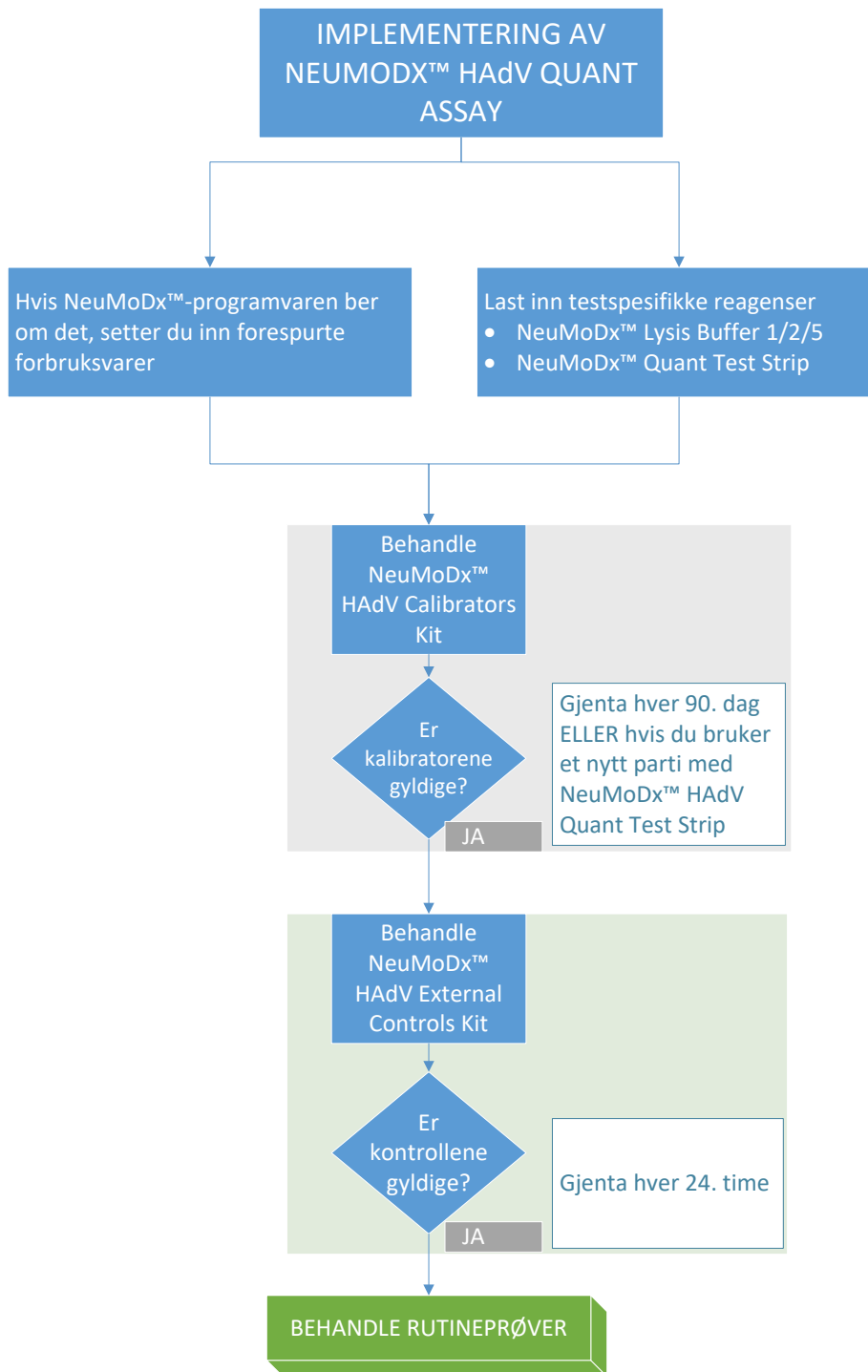
- NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips er stabile i primæremballasjen ved 15 til 30 °C innenfor angitt utløpsdato på produktetiketten.
- En NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip som er satt inn i NeuMoDx™ System, er stabil i 28 dager. NeuMoDx™ System-programvaren vil be om fjerning av teststrimlene som har vært i bruk på NeuMoDx™ System i mer enn 28 dager, og nye NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips vil måtte bli åpnet (trekk ut strimlene fra posen) og satt inn i NeuMoDx System. Ikke fjern aluminiumsfolien fra strimmelen ved innsetting i NeuMoDx System.
- NeuMoDx™ Calibrators og Controls er ikke-infeksiøse, men bør kasseres i beholderen for biologisk farlig avfall etter bruk ettersom de inneholder målmateriale etter behandling på systemet, noe som kan forårsake kontaminering hvis det ikke håndteres korrekt.

INNSAMLING, TRANSPORT OG OPPBEVARING AV PRØVE

1. Håndter alle prøver som om de vil kunne overføre smittefarlige stoffer.
2. Aldri frys prøver fra fullblod eller plasma/serum som oppbevares i primærrør.
3. Til klargjøring av plasmaprøver skal det tas fullblod i sterile rør, og EDTA skal brukes som antikoagulant. Serumprøver bør klargjøres i serumseparatorrør. Urinprøver bør tas i sterile beholdere eller prøveglass. Følg anvisningene fra produsenten av prøvetakingsrør.

4. Fullblod tatt i enheter angitt over kan oppbevares og/eller transporteres i opptil 24 timer ved 2 til 8 °C før plasma-/serumklargjøring. Prøveklargjøring skal utføres i henhold til produsentens anvisninger.
5. Oppbevaring av fersk ubehandlet urin ved romtemperatur bør minimeres, siden lav pH og høyt ureainnhold raskt denaturerer DNA, spesielt ved 25 °C og høyere temperaturer.
6. Klargjorte prøver fra plasma/serum kan oppbevares i NeuMoDx[™] System i opptil 24 timer før de behandles. Klargjorte urinprøver kan oppbevares i NeuMoDx[™] System i opptil 16 timer før de behandles. Hvis ytterligere oppbevaringstid er nødvendig, anbefales det at prøvene enten nedkjøles eller fryses som sekundæralikvoter.
7. Klargjorte prøver fra plasma/serum og urin bør oppbevares mellom 2 og 8 °C i høyst 8 dager før testing og høyst 24 timer (plasma/serum) eller 16 timer (urin) ved romtemperatur.
8. Klargjorte prøver kan oppbevares ved < -20 °C i opptil 8 uker for plasma og 2 uker for serum før behandling. Verken plasma- og serumprøver bør utsettes for mer enn 2 fryse-/tine-sykluser før bruk:
 - a. Hvis prøvene er frosne, la prøvene tine helt i romtemperatur (15–30 °C). Roter for å generere en jevnt fordelt prøve.
 - b. Når frysede prøver tines, skal testing skje innen 24 timer.
 - c. Frysing av plasma/serum i primærprøvetakingsrør anbefales ikke.
9. Når de er behandlet, kan urinprøver oppbevares ved 2 til 8 °C.
10. Hvis prøver sendes, må de være pakket og merket i samsvar med gjeldende nasjonale og/eller internasjonale bestemmelser.
11. Merk prøvene tydelig, og skriv at de er til AdV-testing.
12. Gå videre til avsnittet *Testklargjøring*.

Den samlede prosessen for implementering av NeuMoDx[™] HAdV Quant Assay er sammenfattet i *Figur 1*.



Figur 1: Arbeidsflyt for implementering av NeuMoDx HAdV Quant Assay

BRUKSANVISNING

Testklargjøring

Når det gjelder plasma- og serumprøver, kan NeuMoDx™ HAdV Quant Assay kjøres direkte fra primærblodprøvetakingsrør eller fra prøvealikkvoter i sekundærrør. Behandling kan kjøres ved hjelp av én av to arbeidsflyter for behandling av prøvevolumer – arbeidsflyten med 550 µl prøvevolum eller arbeidsflyten med 100 µl prøvebehandling. Urinprøver kjøres kun ved hjelp av arbeidsflyten med 550 µl prøvevolum.

1. Sett prøvestrekkodeetiketten på et prøverør som er kompatibelt med NeuMoDx™ System. Primærrøret til blodprøvetaking kan merkes og plasseres direkte i en prøverørstransportør med 32 rør etter sentrifugering, som anvist av produsenten.
2. Hvis plasma/serum-prøven testes i det primære prøvetakingsrøret, plasserer du røret med strekkode i en prøverørstransportør og sikrer at korken tas av før røret settes inn på NeuMoDx System. Minimumsvolumer over gel/buffylag er definert nedenfor og oppfylles hvis prøver samles inn og behandles i henhold til anvisningene fra rørprodusenten. Ytelse er ikke garantert for prøver som tas feil.

Blodprøvetaking Rørtype	Minste påkrevde prøvevolum	
	550 µL arbeidsflyt	100 µL arbeidsflyt
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 ₂ EDTA/serum – 4,0 ml	1050 µl	650 µl
K ₂ EDTA/serum – 6,0 ml	1250 µl	850 µl
K ₂ EDTA/serum – 10,0 ml	1600 µl	1200 µl

3. Når det gjelder urinprøver eller plasma- eller serumprøver tatt i et sekundærrør, overfører du en alikvot av prøven til prøverøret med en strekkode som er kompatibel med NeuMoDx System i henhold til volumene angitt nedenfor:

Prøverørstransportør	Rørstørrelse	Minste påkrevde prøvevolum	
		550 µl arbeidsflyt	100 µl arbeidsflyt (bare plasma/serum)
32-Tube Specimen Tube Carrier (Prøverørstransportør med 32 rør)	11–14 mm diameter og 60–120 mm høyde	700 µl	350 µl
24-Tube Specimen Tube Carrier (Prøverørstransportør med 24 rør)	14,5–18 mm diameter og 60–120 mm høyde	1100 µl	750 µl
Low Volume Specimen Tube Carrier (Prøverørstransportør for lavt volum)	1,5 ml mikrosentrifugerør med konisk bunn	650 µl	250 µl

Bruk av NeuMoDx System

Detaljerte anvisninger finnes i brukerhåndbøkene for NeuMoDx™ 288 og 96 Molecular Systems (art.nr. 40600108 og 40600317)

1. Sett inn testordren i NeuMoDx System i henhold til ønsket prøve og rørtype:
 - 550 µl prøvevolum testes ved å definere prøvetypen som «Plasma», «Serum» eller «Urine» (Urin).
 - 100 µl prøvevolum testes ved å definere prøvetypen som «Plasma2» eller «Serum2».
 - Hvis det ikke er definert i testordren, brukes prøvetypen Plasma i et Secondary Tube (Sekundærrør) som standard.
2. Klipp opp aluminiumsposene med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip der dette er angitt med spor på sidene.
3. Ta ut strimlene fra posene rett før bruk.
4. Før du bruker posene, må du alltid forsikre deg om at de er forseglet og at tørkemiddelposen fortsatt er på plass. Kun pakker uten skader skal brukes.
5. Kast aluminiumsposene og innholdet hvis posen med tørkemiddel endrer farge fra oransje til grønn.
6. Fyll opp én eller flere NeuMoDx™ System-teststrimmeltransportør(er) med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip(s), og bruk berøringsskjermen til å sette teststrimmeltransportørene inn i NeuMoDx™ System.

7. Hvis du blir bedt om det av NeuMoDx™ System-programvaren, legger du til de nødvendige forbruksartiklene i NeuMoDx™ System-forbruksartikkeltransportørene og bruker berøringsskjermen for å laste transportøren(e) inn i NeuMoDx™ System.
8. Hvis NeuMoDx™ System-programvaren ber om det, må du bytte NeuMoDx™ Wash Reagent, NeuMoDx™ Release Reagent, tømme primingavfallet, beholderen for biologisk farlig avfall (kun NeuMoDx 288 Molecular System), beholderen for spissavfall (kun NeuMoDx 96 Molecular System) eller boksen for biologisk farlig avfall (kun NeuMoDx 96 Molecular System), avhengig av hva som er relevant.
9. Hvis NeuMoDx™ System-programvaren ber om det, behandler du Calibrators (REF 800801) og/eller External Controls (REF 900801) etter behov. Du finner mer informasjon vedrørende kalibratorer og kontroller i avsnittet Resultatbehandling.
10. Sett inn prøve/kalibrator/kontroll-rør i en standard transportør med 32 rør, og sikre at korkene er tatt av alle rørene.
11. Plasser prøverørtransportøren i en hvilken som helst åpen stilling på autoinnlasterhyllen, og bruk berøringsskjermen for å laste transportøren inn i NeuMoDx™ System. Dette starter behandlingen av de innsatte prøvene for de(n) identifiserte testen(e), forutsatt at en gyldig testordre finnes på systemet.

BEGRENSNINGER

- NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip kan bare brukes på NeuMoDx™ Systems.
- Ytelsen til NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip er etablert for plasma- og serumprøver klargjort fra fullblod, tatt med EDTA som antikoagulant, og for urinprøver. Bruk av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip har ikke vært vurdert med andre kliniske prøvetyper, og ytelseegenskaper for testen er ukjent for andre prøvetyper.
- En liten økning i detekteringsgrensen og nedre kvantifiseringsgrense for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay er observert ved bruk av arbeidsflyten med 100 µl prøvevolum.
- NeuMoDx™ HAdV Quant Assay må ikke brukes med prøver fra personer som behandles med heparin.
- Siden detektering av AdV er avhengig av antallet organismer i prøven, er pålitelige resultater avhengig av korrekt prøvetaking, -håndtering og -oppbevaring.
- Kalibratorer og eksterne kontroller må behandles som anbefalt i pakningsvedleggene, og hvis du blir bedt om det av NeuMoDx™ System-programvare før rutinemessige kliniske prøver behandles.
- Feilaktige resultater kan skyldes feil prøvetaking, -håndtering og -oppbevaring, teknisk feil eller prøverørsforveksling. Dessuten kan det oppstå falskt negative resultater fordi antallet viruspartikler i prøven er under deteksjonsgrensen for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.
- Bruk av NeuMoDx™ System er begrenset til personale som er kvalifisert til å bruke NeuMoDx™ System.
- Hvis både AdV-målet og SPC1-målet ikke amplifiseres, rapporteres et ugyldig resultat (Indeterminate (Ubestemt), No Result (Intet resultat) eller Unresolved (Uløst)), og testen bør gjentas.
- Hvis NeuMoDx™ HAdV Quant Assay er Positive (Positivt), men kvantifiseringsverdien er utenfor kvantifiseringsgrensene, vil NeuMoDx™ System rapportere om det detekterte AdV var under nedre kvantifiseringsgrense (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) eller over øvre kvantifiseringsgrense (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Hvis påvist AdV er under LLoQ, kan NeuMoDx™ HAdV Quant Assay gjentas (hvis ønskelig) med en annen alikvot av prøven.
- Hvis påvist AdV er over ULoQ, kan NeuMoDx™ HAdV Quant Assay gjentas med en fortynt alikvot av den originale prøven. Det anbefales en 1:1000 fortykning i AdV-negativt plasma eller Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Konsentrasjonen til den opprinnelige prøven kan beregnes på følgende måte:

$$\text{Opprinnelig prøvekonsentrasjon} = \log_{10}(\text{fortynningsfaktor}) + \text{rapportert konsentrasjon av den fortyntede prøven}.$$
- Den tidvise forekomsten av PCR-hemmere i plasma/serum eller urin kan føre til en systemkvantifiseringsfeil. Hvis dette skjer, anbefales det å gjenta testen med den samme prøven fortynt i Basematrix i forhold 1:10 eller 1:100.
- Et positivt resultat viser ikke nødvendigvis forekomst av levedyktige organismer. Men et positivt resultat er presumptivt for forekomst av AdV-DNA.
- Delesjoner eller mutasjoner i de konserverte regionene som NeuMoDx™ HAdV Quant Assay har som mål, kan påvirke detektering eller føre til et feilaktig resultat ved bruk av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip.
- Resultater fra NeuMoDx™ HAdV Quant Assay bør brukes som et supplement til kliniske observasjoner og annen informasjon tilgjengelig for legen. Testen skal ikke brukes til å diagnostisere infeksjon.
- God laboratoriepraksis, herunder skifte av hansker mellom håndtering av pasientprøver, anbefales for å unngå kontaminering.

RESULTATBEHANDLING

Tilgjengelige resultater kan vises eller skrives ut fra fanen Results (Resultater) i vinduet Results (Resultater) på berøringsskjermen i NeuMoDx™ System.

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay-resultater genereres automatisk av NeuMoDx™ System-programvaren ved å bruke beslutningsalgoritmen og resultatbehandlingsparametrene spesifisert i NeuMoDx™ HAdV analysedefinisjonsfil (HAdV ADF). Et resultat fra NeuMoDx™ HAdV Quant Assay kan rapporteres som Negative (Negativt), Positive (Positivt) med en rapportert AdV-konsentrasjon, Positive (Positivt) over ULoQ, Positive (Positivt) under LLoQ, Indeterminate (Ubestemt, IND), Unresolved (Uløst, UNR) eller No Result (Intet resultat, NR) basert på amplifiseringsstatusen for målet og prøveprosesskontrollen. Resultater rapporteres basert på beslutningsalgoritmen, oppsummert nedenfor i *Tabell 1*.

Tabell 1: Sammendrag av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay-beslutningsalgoritmen

Resultat	AdV	Prøveprosesskontroll (Sample Process Control, SPC1)	Resultattolkning
Positive (Positiv) med rapportert konsentrasjon	Amplified (Amplifisert) $2 \leq [\text{ADV}] \leq 8,0 \log_{10}$ kopier/ml (550 μ l arbeidsflyt)* $2,88 \leq [\text{ADV}] \leq 8,0 \log_{10}$ kopier/ml (100 μ l arbeidsflyt)*	Amplified (Amplifisert) eller Not Amplified (Ikke amplifisert)	HAdV-DNA detektert innen kvantitativt område
Positive (Positiv), over øvre kvantifiseringsgrense [Upper Limit of Quantitation, ULoQ]	Amplified (Amplifisert) [ADV] > 8,0 \log_{10} kopier/ml	Amplified (Amplifisert) eller Not Amplified (Ikke amplifisert)	HAdV-DNA detektert over kvantitativt område
Positive (Positiv), under nedre kvantifiseringsgrense [Lower Limit of Quantitation, LLoQ]	Amplified (Amplifisert) [ADV] < 2 \log_{10} kopier/ml (550 μ l arbeidsflyt)* [ADV] < 2,88 \log_{10} kopier/ml (100 μ l arbeidsflyt)*	Amplified (Amplifisert) eller Not Amplified (Ikke amplifisert)	HAdV-DNA detektert under kvantitativt område
Negative (Negativ)	Not Amplified (Ikke amplifisert)	Amplified (Amplifisert)	HAdV-DNA ikke detektert
Indeterminate (Ubestemt)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ikke amplifisert, systemfeil detektert, prøvebehandling fullført)		Alle målresultater var ugyldige. Test prøve på nytt†
No Result (Intet resultat)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ikke amplifisert, systemfeil detektert, prøvebehandling avbrutt)		Prøvebehandling ble avbrutt. Test prøve på nytt†
Unresolved (Uløst)	Not Amplified, No System Error Detected (Ikke amplifisert, ingen systemfeil påvist)		Alle målresultater var ugyldige. Test prøve på nytt†

*550 μ l arbeidsflyt brukes med prøver fra plasma/serum og urin. 100 μ l arbeidsflyt brukes med prøver kun fra plasma/serum.

†NeuMoDx System er utstyrt med automatisk funksjon for Rerun/Repeat (Ny kjøring/gjenta testing) som sluttbrukeren kan velge å bruke for å sikre at et resultat av typen IND/NR/UNR automatisk behandles på nytt for å minimere forsinkelser i resultatrapporteringen.

Testberegning

- For prøver innenfor kvantifiseringsområdet for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay blir konsentrasjonen av AdV-DNA i prøvene beregnet ved bruk av den lagrede standardkurven i forbindelse med kalibreringskoeffisienten og prøvevolumet.
 - En kalibreringskoeffisient beregnes basert på resultatene fra NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit behandlet for å etablere gyldighet av standardkurven, for et spesifikt parti av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip, på et spesifikt NeuMoDx™ System.
 - Kalibreringskoeffisienten er omfattet i den endelige bestemmelsen av konsentrasjonen av AdV-DNA.
 - NeuMoDx™-programvaren tar hensyn til prøveinnmatingsvolumet ved bestemmelse av konsentrasjonen av AdV-DNA per ml prøve.
- NeuMoDx™ HAdV Quant Assay-resultater rapporteres i \log_{10} kopier/ml.
- Den resulterende kvantifiseringen av de ukjente prøvene kan spores til et kommersielt kvantifisert verifiseringspanel for adenovirus, uttrykt som kopier/ml gjennom digital dråpe-PCR (ddPCR).

Testkalibrering

En gyldig kalibrering basert på standardkurven er nødvendig for å kvantifisere AdV-DNA i prøvene. For å generere gyldige resultater må en testkalibrering fullføres ved hjelp av kalibratorene fra NeuMoDx™ Molecular, Inc.

Kalibratører

- NeuMoDx™ HAdV Calibrator leveres i et sett (REF 800801) bestående av en tørket pellet med syntetisk AdV-DNA.
- Et sett med AdV-kalibratører må behandles med hvert nye parti med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips, hvis en ny AdV-analysedefinisjonsfil blir lastet opp på NeuMoDx™ System, hvis det nåværende settet med kalibratører har passert gyldighetsperioden (satt til 90 dager), eller hvis NeuMoDx™ System-programvaren er endret.

3. NeuMoDx™ System-programvaren vil varsle brukeren når kalibratorene må behandles. Et nytt parti med teststrimler kan ikke brukes til testing før kalibratorene er blitt behandlet.
4. Hvis et nytt sett med AdV-kalibratører må behandles, må du lese alle instruksjonene i pakningsvedlegget til NeuMoDx™ HAdV Calibrator Kit før du utfører testen.
5. Kalibreringsgyldighet etableres på følgende måte:
 - a) Et sett med to kalibratører – høy og lav – må behandles for å fastslå gyldighet.
 - b) Minst 2 av de 3 replikatene må gi resultater innenfor forhåndsdefinerte parametere for å generere gyldige resultater. Det nominelle målet for lav kalibrator er $3 \log_{10}$ kopier/ml, og det nominelle målet for høy kalibrator er $5 \log_{10}$ kopier/ml.
 - c) En kalibreringskoeffisient beregnes for å ta hensyn til forventet variasjon mellom teststrimmelpartier. Denne kalibreringskoeffisienten benyttes i bestemmelsen av endelig AdV-konsentrasjon.
6. Hvis én av eller begge kalibratorene ikke består gyldighetskontrollen, må du gjenta behandlingen av de(n) ikke fullførte kalibratoren(e) ved hjelp av et nytt hetteglass. Hvis én kalibrator ikke består gyldighetskontrollen, er det mulig kun å gjenta den ikke fullførte kalibratoren siden systemet ikke krever at brukeren kjører begge igjen.

Kvalitetskontroll

Ifølge lokale bestemmelser er laboratoriet vanligvis ansvarlig for kontrollprosedyrer som overvåker nøyaktighet og presisjon for hele den analytiske prosessen, og det må fastsette antall, type og frekvens av testkontrollmaterialer ved hjelp av kontrollerte ytelsesspesifikasjoner for et uendret, godkjent testsystem.

Eksterne kontroller

1. HAdV External Control leveres av NeuMoDx Molecular, Inc. i HAdV External Control Kit (REF 900801). De positive kontrollene inneholder en tørket pellet med syntetisk AdV-DNA.
2. Positive og negative eksterne kontroller må behandles én gang hver 24. time. Hvis det ikke finnes noe sett med gyldige eksterne kontroller, vil NeuMoDx™ System-programvaren gi brukeren beskjed om at disse kontrollene må behandles før prøveresultater rapporteres.
3. Hvis det er nødvendig med eksterne kontroller, må du klargjøre de positive og negative kontrollene som angitt i pakningsvedlegget til NeuMoDx™ HAdV External Control Kit før du utfører testen.
4. Bruk trykkskjermen og en prøverørstransportør plassert på autoinnlastehyllen, og sett inn de positive og negative kontrollhetteglassene inn i NeuMoDx™ System. NeuMoDx™ System vil gjenkjenne strekkoden og starte behandlingen av prøverørene med mindre reagenser eller forbruksartikler som kreves for testing, ikke er tilgjengelige.
5. Gyldigheten til eksterne kontroller vil vurderes av NeuMoDx™ System basert på det forventede resultatet. Den positive kontrollen skal gi et AdV-positivt resultat, og den negative kontrollen skal gi et AdV-negativt resultat.
6. Håndtering av uoverensstemmende resultater for eksterne kontroller skal utføres på følgende måte:
 - a) Testresultatet Positive (Positivt) rapportert for en negativ kontrollprøve angir et prøvekontamineringsproblem.
 - b) Testresultatet Negative (Negativt) rapportert for en positiv kontrollprøve kan indikere at det er et reagens- eller instrumentrelatert problem.
 - c) I hvert av de ovenstående tilfellene, eller ved resultatet Indeterminate (Ubestemt, IND) eller No Result (Intet Resultat, NR), må du gjenta NeuMoDx™ HAdV External Control med et nytt hetteglass med kontrollen(e) som ikke besto gyldighetstesten.
 - d) Hvis positiv NeuMoDx™ HAdV External Control fortsetter å rapportere et negativt resultat, må du kontakte kundeservice for NeuMoDx™.
 - e) Hvis negativ NeuMoDx™ HAdV External Control fortsetter å rapportere et positivt resultat, må du forsøke å eliminere alle kilder til potensiell kontaminering, inkludert å bytte ALLE reagenser før du kontakter kundeservice for NeuMoDx™.

(Interne) prøveprosesskontroller

En eksogen prøveprosesskontroll (Sample Process Control, SPC1) er inkorporert i NeuMoDx™ Extraction Plate og gjennomgår hele prosessen med nukleinsyreekstraksjon og sanntids-PCR-amplifikasjon med hver prøve. Primere og prober som er spesifikke for SPC1, er også inkludert i hver NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip som muliggjør detektering av tilstedeværelse av SPC1 sammen med mål-HAdV-DNA (hvis det er til stede) via multipleks sanntids-PCR. Detektering av SPC1-amplifikasjon gjør det mulig for NeuMoDx™ System-programvaren å overvåke effekten av DNA-ekstraksjons- og PCR-amplifikasjonsprosessene.

Ugyldige resultater

Hvis en NeuMoDx™ HAdV Quant Assay utført på NeuMoDx™ System ikke gir et gyldig resultat, rapporteres den som enten Indeterminate (Ubestemt, IND), No Result (Intet resultat, NR) eller Unresolved (Uløst, UNR) basert på typen feil som har skjedd.

Resultatet IND rapporteres hvis det detekteres en NeuMoDx™ System-feil under prøvebehandlingen. Hvis resultatet IND rapporteres, er ny testing anbefalt.

Et UNR-resultat blir rapportert hvis ingen gyldig amplifisering av AdV-DNA eller SPC1 detekteres, noe som indikerer mulig reagenssvikt eller tilstedeværelsen av hemmere. Hvis et UNR-resultat rapporteres, kan det som et første trinn utføres en ny test. Hvis en ny test svikter, kan en fortennet prøve brukes til å dempe effektene av eventuell prøvehemming.

Hvis en NeuMoDx™ HAdV Quant Assay utført på NeuMoDx System ikke gir et gyldig resultat og prøvebehandling avbrytes før den er fullført, rapporteres den som No Result (Intet resultat, NR). Hvis NR rapporteres, anbefales det å teste på nytt.

YTELSEEGENSKAPER

Analytisk sensitivitet – Detekteringsgrense¹²

Den analytiske sensitiviteten til NeuMoDx™ HAdV Quant Assay ble beskrevet ved å teste en fortyngningsserie med EDX AdV Verification Panel (Exact Diagnostics), i AdV-negative plasma/serum- og urinprøver, for å bestemme detekteringsgrensen (Limit of Detection, LoD) på NeuMoDx Systems. For plasma/serum (550 µl) og urin ble LoD definert som nærmeste målnivå, eksperimentelt bestemt, over konsentrasjonen bestemt ved Probit-stilanalyse med 95 % konfidensintervall (KI). For plasma/serum (100 µl) ble en enkel prøvekonsentrasjon på 750 kopier/ml undersøkt med treffrateanalyse og godkjent for LoD hvis detekteringsraten var over 95 %. Studien ble utført over 3 dager på flere systemer med flere partier av NeuMoDx™-reagenser. 42 replikater ved hvert fortyngningsnivå ble behandlet (positive prøver), og 8 replikater for negative prøver per dag. Detekteringsrater er beskrevet i *Tabell 2* og *3*.

Tabell 2: Positive detekteringsrater for LoD-bestemmelse av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay (plasma/serum 550 µl og urin).

Målkonsentrasjon [kopier/ml]	Målkonsentrasjon [log ₁₀ kopier/ml]	PLASMA/SERUM 550 µl arbeidsflyt			URIN		
		Antall gyldige tester	Antall positive	Detekteringsrate	Antall gyldige tester	Antall positive	Detekteringsrate
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: Positive detekteringsrater for LoD-bestemmelse av NeuMoDx™ HAdV Quant Assay (plasma/serum 100 µl).

Målkonsentrasjon [kopier/ml]	Målkonsentrasjon [log ₁₀ kopier/ml]	PLASMA/SERUM 100 µl arbeidsflyt		
		Antall gyldige tester	Antall positive	Detekteringsrate
750	2,88	89	87	97,75%

LoD for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay i plasma/serum (550 µl arbeidsflyt) ble bestemt til å være 100 kopier/ml (2 log₁₀ kopier/ml) med 95 % konfidensintervall (KI) på 82,85 kopier/ml. I urin ble LoD bestemt til å være 100 kopier/ml (2 log₁₀ kopier/ml) med 95 % konfidensintervall (KI) på 98,27 kopier/ml. I plasma/serum (100 µl arbeidsflyt) ble LoD bestemt til å være 750 kopier/ml (2,88 log₁₀ kopier/ml).

Analytisk sensitivitet – Nedre kvantifiseringsgrense (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) og øvre kvantifiseringsgrense (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)¹¹

Nedre kvantifiseringsgrense (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) og øvre kvantifiseringsgrense (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) er definert som det laveste målnivået og det øverste målnivået der > 95 % detektering oppnås OG TAE ≤ 1,0. For å bestemme LLoQ og ULoQ ble den totale analytiske feilen (Total Analytical Error, TAE) beregnet for hvert av AdV-målnivåene som ble påvist å rapportere > 95 % detektering. TAE er definert på følgende måte:

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

Skjevheten er kvadratrotten av summen mellom standardavviket og skjevhetssummen, begge kvadrert.

Samlede resultater for de 5 nivåene av HAdV-plasma/serum eller -urinprøver brukt i LLoQ/ULoQ-studien, vises i Tabell 4 og 5. Basert på dette datasettet og tidligere bestemt LoD ble LLoQ og ULoQ bestemt til å være hhv. 100 kopier/ml (2 log₁₀ kopier/ml) og 8 kopier/ml for plasma/serum 550 µl og urin og 750 kopier/ml (2,88 log₁₀ kopier/ml) for plasma/serum 100 µl.

Tabell 4: NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip ULoQ og LLoQ med skjevhet og TAE (plasma/serum 550 µl og urin)

Målkons. [kopier/ml]	Målkons. [log ₁₀ kopier/ml]	Plasma/Serum 550 µl					Urin				
		Gjennomsnittlig kons. [log ₁₀ kopier/ml]	Detektering (%)	SD	Skjevhet	TAE	Gjennomsnittlig kons. [log ₁₀ kopier/ml]	Detektering (%)	SD	Skjevhet	TAE
3,23 x 10 ⁸	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 og LLoQ med skjevhet og TAE (plasma/serum 100 µl)

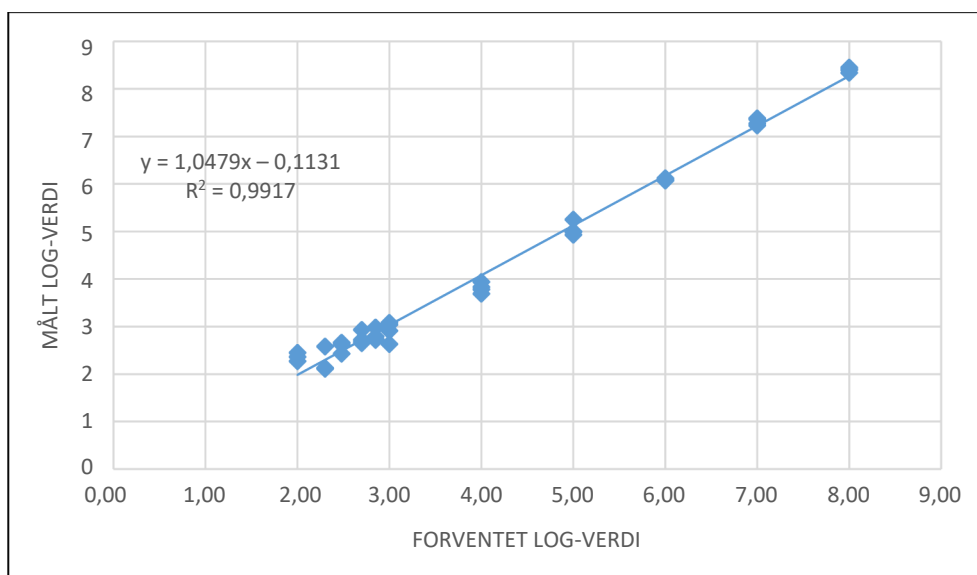
Målkons. [kopier/ml]	Målkons. [log ₁₀ kopier/ml]	Plasma/Serum 100 µl				
		Gjennomsnittlig kons. [log ₁₀ kopier/ml]	Detektering (%)	SD	Skjevhet	TAE
3,23 x 10 ⁸	8,5	8,81	100	0,20	0,62	0,72
750	2,88	2,96	97,75	0,30	0,08	0,69

Basert på resultatet av disse studiene ble LoD og LLoQ for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay begge bestemt til å være 100 kopier/ml (2 log₁₀ kopier/ml) for plasma/serum og urin med 550 µl arbeidsflyt, og 750 kopier/ml (2,88 log₁₀ kopier/ml) for plasma/serum ved bruk av 100 µl arbeidsflyt. ULoQ for alle prøvetyper er 3,23 x 10⁸ kopier/ml (her begrenset til 8 log₁₀ kopier/ml).

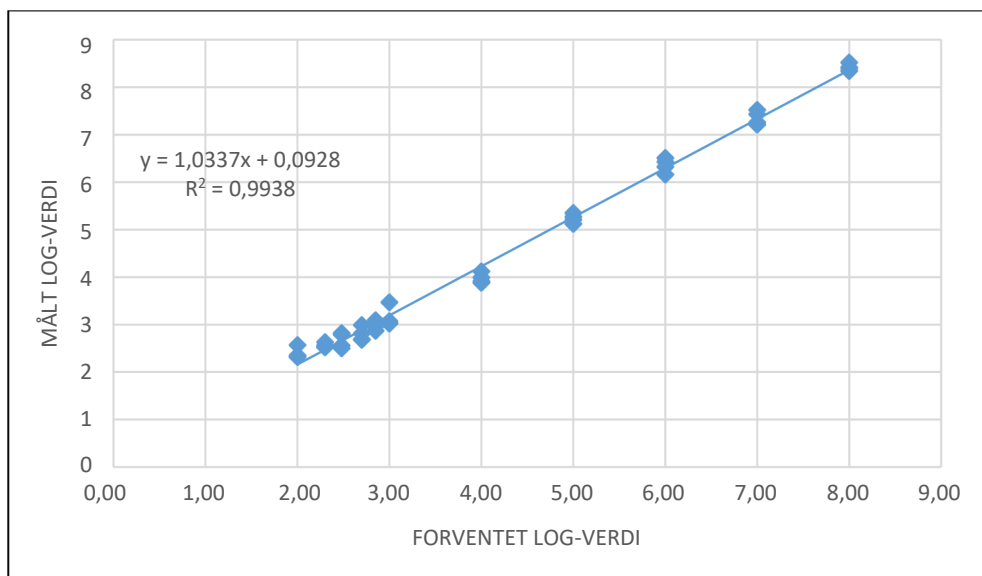
Linearitet¹²

Lineariteten for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay ble fastslått i plasma/serum og urin ved å lage en fortyningsserie ved hjelp av 11 seriefortynninger av AdV syntetisk plasmid (Integrated DNA Technologies), klargjort i HAdV-negativ Basematrix 53 eller i samlet HAdV-negativ menneskeurin over et konsentrasjonsområde på 8–2 log₁₀ kopier/ml for plasma/serum 550 µl og urin. Seks seriefortynninger av HAdV syntetisk plasmid ble laget med et konsentrasjonsområde på 8–3 log₁₀ kopier/ml for plasma/serum 100 µl.

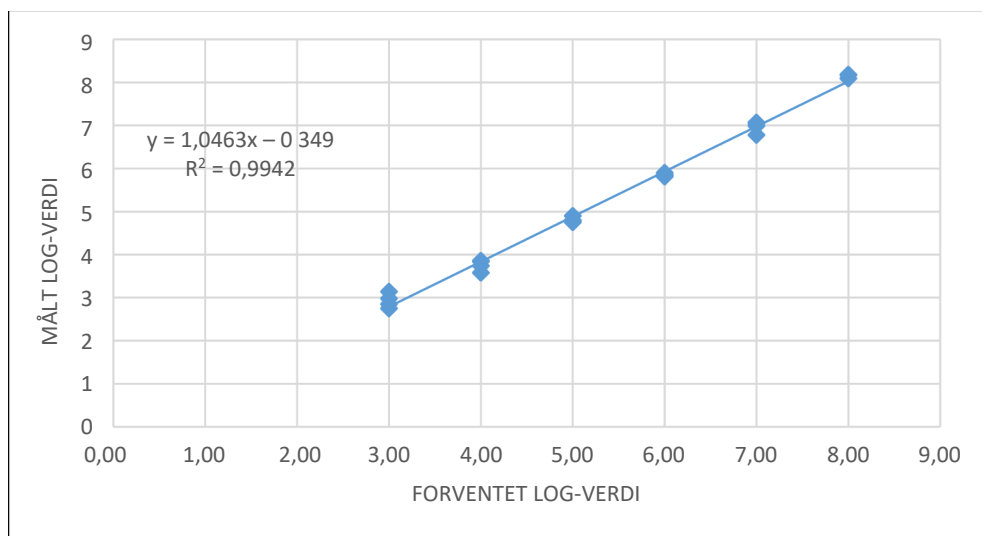
HAdV-analysekonsentrasjonene rapportert av NeuMoDx™ System sammenlignet med de forventede verdiene er angitt i figur 2, 3 og 4.



Figur 2: Linearitet for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay for plasma/serum (550 µl arbeidsflyt).



Figur 3: Linearitet for NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip for urinprøver.



Figur 4: Linearitet for NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip for plasma/serum (100 µl arbeidsflyt)

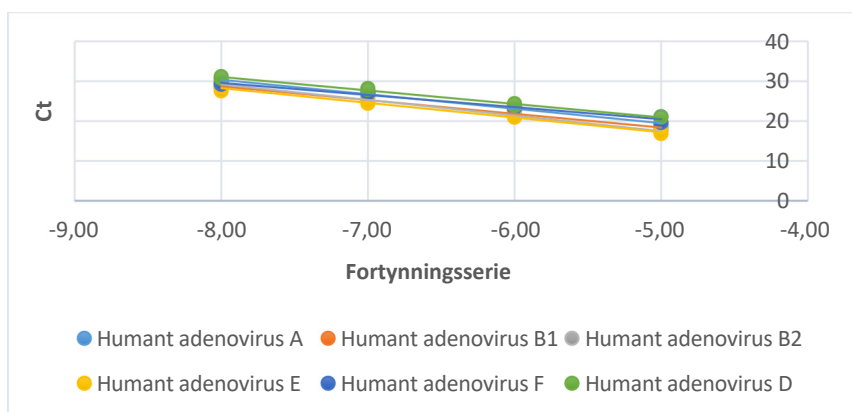
Linearitet mellom genotyper¹²

Lineariteten til NeuMoDx™ HAdV Quant Assay mellom sju HAdV-genotyper (humant adenovirus A, humant adenovirus B1, human adenovirus B2, humant adenovirus C, humant adenovirus D, humant adenovirus E og humant adenovirus F) ble karakterisert ved å teste fem ulike konsentrasjoner av hver genotype av AdV klargjort i AdV-negativ Basematrix 53. Humant adenovirus C-genotypen viser ikke polymorfismer i genets målområde, dekket av NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip.

Studien ble utført ved å teste 2 replikater av hver av de 6 genotypene ved 5 konsentrasjoner (fortynningsserie testet 10 ganger). Linearitet mellom seks AdV-genotyper er presentert i *tabell 6* og i *figur 5*.

Tabell 6: Linearitet for NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip mellom genotyper

Genotype	Linearitetsligning $y = \text{NeuMoDx HAdV Assay Ct}$ $x = \text{fortynningsserie}$	R ²
Referansesekvens	$y = -3,529x - 0,7881$	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



Figur 5: Linearitet for NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip mellom genotyper

Analytisk spesifisitet – kryssreaktivitet^{9,10}

Analytisk spesifisitet ble vist ved screening av 23 organismer som ofte ble funnet i plasma/serum eller urinprøver, samt arter som var fylogenetisk like AdV, for kryssreaktivitet. Organismer ble klaggjort i grupper på mellom 5 og 6 organismer og testet ved en høy konsentrasjon. De testede organismene vises i *tabell 7*. To organismer (E. coli og HCV) ble analysert ved bruk av *in silico*-tilnærmingen. Ingen kryssreaktivitet ble observert med noen av de organismene som ble testet, noe som bekreftet 100 % analytisk spesifisitet for NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.

Tabell 7: Patogener for visning av analytisk spesifisitet

Ikke-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>	Hepatitt B-virus	BK-virus	Epstein-Barr-virus	Varicella-Zoster-virus
<i>Cytomegalovirus</i>	Hepatitt C-virus	Herpes simplex-virus type 1	Herpes simplex-virus type 2	Humant herpes-virus type 6	Humant herpes-virus type 7
Humant herpes-virus type 8	Humant immunsviktivirus 1	Humant immunsviktivirus 2	JC-virus	SV40	

Analytisk spesifisitet – forstyrrende stoffer, kommensale organismer^{9,10}

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay ble evaluert for interferens i nærvær av ikke-målorganismer ved hjelp av de samme organismegruppene klaggjort for kryssreaktivitetstesting angitt ovenfor i *tabell 7*. Negativt HAdV-plasma ble tilsatt organismer gruppert i grupper på 5/6, og også tilsatt HAdV-mål ved en konsentrasjon på 2,5 log₁₀ kopier/ml. Det ble ikke observert noen signifikant interferens i nærvær av disse kommensale organismene som angitt av det minimale kvantifiseringsavviket fra kontrollprøver som ikke inneholdt noen forstyrrende stoffer.

Analytisk spesifisitet – forstyrrende stoffer, endogene og eksogene stoffer^{9,10}

NeuMoDx™ HAdV Quant Assay ble evaluert i nærvær av typiske eksogene og endogene forstyrrende stoffer detektert i kliniske HAdV-prøver fra plasma/serum eller urin. Disse inkluderte unormalt høye nivåer av blod- eller urinkomponenter samt felles antivirale legemidler, som er klassifisert i *tabell 8*. Hvert stoff ble tilsatt i screenet HAdV-negativt Basematrix 53 eller human urin tilsatt 2,5 log₁₀ kopier/ml HAdV, og prøvene ble analysert for interferens.

Gjennomsnittlig konsentrasjon og skjevhet for alle testede stoffer sammenlignet med kontrollprøver tilsatt samme nivå av HAdV er rapportert i *tabell 9*. Ingen av de eksogene og endogene stoffene påvirket spesifisiteten til NeuMoDx™ HAdV Quant Assay.

Tabell 8: Interferenstesting – eksogene stoffer (legemiddelklassifiseringer)

Gruppe	Legemiddelnavn	Klassifisering
Gruppe 1	Valganciklovir	ANTIVIRAL
	Prednison	IMMUNDEMPENDE
	Cidofovir	ANTIVIRAL
	Cefotaksim	ANTIBIOTIKA
	Mykofenolatmofetil	IMMUNDEMPENDE
Gruppe 2	Vankomycin	ANTIBIOTIKA
	Takrolimus	IMMUNDEMPENDE
	Famotidin	HISTAMINANTAGONIST
	Valacyklovir	ANTIVIRAL
	Leflunomid	IMMUNDEMPENDE

Tabell 9: Interferenstesting – eksogene og endogene stoffer

Endogen (plasma/serum)	Gjennomsnittlig kons.	Skjevhet (absolutt)
	log ₁₀ kopier/ml	log ₁₀ kopier/ml
Triglyserider 500 mg/dl	2,03	0,46
Konjugert bilirubin (0,25 g/l)	2,21	0,28
Ukonjugert 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
Endogen (urin)	Gjennomsnittlig kons.	Skjevhet (absolutt)
	log ₁₀ kopier/ml	log ₁₀ kopier/ml
Urobilirubin (> 2 mg/dl)	2,65	0,30
Glukose (1000 mg/dl)	3,17	0,28
Urin, pH 4	2,67	0,22
Urin, pH 10	2,78	0,11
Leukocytter (1E6 celler/ml)	2,72	0,22
Blod, 5%	2,62	0,29
Protein (albumin > 100 mg/dl)	3,07	0,18
Talkumpulver	2,89	0,00
Eksogene (legemidler)	Gjennomsnittlig kons.	Skjevhet (absolutt)
	log ₁₀ kopier/ml	log ₁₀ kopier/ml
Gruppe 1: Valganciklovir, prednison, cidofovir, cefotaksim, mykofenolatmofetil	2,83	0,08
Gruppe 2: Vankomycin, takrolimus, famotidin, valacyklovir, leflunomid	2,52	0,23

Repeterbarhet og presisjon innenfor laboratoriet¹³

Presisjonen til NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip ble bestemt ved testing av 2 replikater i et panel med 5 medlemmer av AdV-prøver klargjort med HAdV-plasmid to ganger om dagen, ved hjelp av et NeuMoDx™ 96 System over 20 dager. Presisjon innen kjøring, mellom kjøring og for samme dag og mellom dager ble beskrevet, og det (samlede) standardavviket innenfor laboratoriet ble bestemt til å være ≤ 0,30 log₁₀ kopier/ml. Utmerket presisjon ble demonstrert på tvers av dager og kjøring som vist i *tabell 10*. Presisjon mellom operatører ble ikke beskrevet, ettersom operatøren ikke spiller noen vesentlig rolle i behandlingen av prøver ved bruk av NeuMoDx™ System.

Tabell 10: Presisjon innenfor laboratoriet – NeuMoDx™ HAdV Quant Assay på NeuMoDx™ Systems

Prøve	SD samme dag (log ₁₀ kopier/ml)	SD mellom dager (log ₁₀ kopier/ml)	SD innenfor kjøring (log ₁₀ kopier/ml)	SD mellom kjøring (log ₁₀ kopier/ml)	Samlet SD (innenfor laboratoriet) (log ₁₀ kopier/ml)
Plasma-/serumprøve (550 µl)					
5,51 log ₁₀ kopier/ml	0,15	0,13	0,15	0,01	0,19
4,51 log ₁₀ kopier/ml	0,17	0,10	0,17	0,05	0,20
3,51 log ₁₀ kopier/ml	0,18	0,00	0,12	0,14	0,19
2,51 log ₁₀ kopier/ml	0,16	0,07	0,15	0,03	0,17
0 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Urinprøve (550 µl)					
5,51 log ₁₀ kopier/ml	0,19	0,14	0,16	0,1	0,23
4,51 log ₁₀ kopier/ml	0,17	0,09	0,11	0,13	0,18
3,51 log ₁₀ kopier/ml	0,16	0,11	0,16	0,00	0,20
2,51 log ₁₀ kopier/ml	0,17	0,09	0,14	0,10	0,19
0 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Reproduserbarhet mellom partier¹³

Reproduserbarhet mellom partier for NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip ble bestemt ved hjelp av tre ulike partier med NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strips. Et panel med 5 medlemmer av HAdV-prøver klargjort med HAdV-plasmid ble brukt til å vurdere ytelsen på ett NeuMoDx™ 96 Molecular System over 3 ulike kjøring. Variasjonen i og mellom partier ble analysert, og resultatene ble uttrykt som absolutte kvantifiseringskjevheter mellom partier, angitt i *tabell 11*. Maksimal samlet skjevhet var 0,39 log₁₀ kopier/ml. Ekvivalent ytelse ble vist på tvers av partier, siden kvantifisering av alle panelmedlemmer var innenfor toleransespesifikasjonen.

Tabell 11: Reproduserbarhet mellom partier – NeuMoDx™ HAdV Quant Assay

Prøve	Absolutt skjevhet mellom parti 1 og parti 2 (log ₁₀ kopier/ml)	Absolutt skjevhet mellom parti 1 og parti 3 (log ₁₀ kopier/ml)	Absolutt skjevhet mellom parti 2 og parti 3 (log ₁₀ kopier/ml)
Plasma-/serumprøve (550 µl)			
5,51 log ₁₀ kopier/ml	0,26	0,28	0,02
4,51 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,17	0,17
3,51 log ₁₀ kopier/ml	0,27	0,17	0,10
2,51 log ₁₀ kopier/ml	0,39	0,08	0,31
0 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,00	0,00
Urinprøve (550 µl)			
5,51 log ₁₀ kopier/ml	0,27	0,12	0,39
4,51 log ₁₀ kopier/ml	0,23	0,17	0,06
3,51 log ₁₀ kopier/ml	0,22	0,06	0,16
2,51 log ₁₀ kopier/ml	0,22	0,09	0,13
0 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,00	0,00

Reproduserbarhet mellom instrumenter¹³

Reproduserbarhet mellom instrumenter for NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip ble bestemt ved å bruke tre ulike systemer (to NeuMoDx™ 288 Molecular System og ett NeuMoDx™ 96 Molecular System). Et panel med 5 medlemmer med HAdV-prøver klargjort med HAdV-plasmid ble brukt til å vurdere ytelse. Testingen ble utført parallelt på systemene i 5 dager. Variasjonen samme dag og mellom systemer ble beskrevet, og det samlede standardavviket ble bestemt til å være ≤ 0,30 log₁₀ kopier/ml. Ekvivalent ytelse ble vist på tvers av systemer, siden standardavvik i kvantifisering av alle panelmedlemmer var innenfor toleransespesifikasjonen (*tabell 12*).

Tabell 12: Reproduserbarhet mellom instrumenter – NeuMoDx™ HAdV Quant Test Strip

Prøve	SD samme dag (log ₁₀ kopier/ml)	SD mellom dager (log ₁₀ kopier/ml)	SD innenfor systemet (log ₁₀ kopier/ml)	Mellom systemer (log ₁₀ kopier/ml)	SD reproduserbarhet (log ₁₀ kopier/ml)
Plasma-/serumprøve (550 µl)					
5,51 log ₁₀ kopier/ml	0,13	0,04	0,14	0,05	0,14
4,51 log ₁₀ kopier/ml	0,12	0,00	0,14	0,04	0,15
3,51 log ₁₀ kopier/ml	0,14	0,00	0,14	0,10	0,17
2,51 log ₁₀ kopier/ml	0,18	0,00	0,18	0,08	0,19
0 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Urinprøve (550 µl)					
5,51 log ₁₀ kopier/ml	0,12	0,03	0,12	0,07	0,14
4,51 log ₁₀ kopier/ml	0,10	0,06	0,12	0,04	0,12
3,51 log ₁₀ kopier/ml	0,14	0,04	0,15	0,03	0,15
2,51 log ₁₀ kopier/ml	0,18	0,00	0,18	0,06	0,19
0 log ₁₀ kopier/ml	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

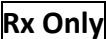













REFERANSER

- 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.

VAREMERKER

NeuMoDx™ er et varemerke som tilhører NeuMoDx Molecular, Inc.
 TaqMan® er et registrert varemerke som tilhører Roche Molecular Systems, Inc.
 STAT-NAT® er et registrert varemerke for SENTINEL CH. S.p.A.
 Alle andre produktnavn, varemerker og registrerte varemerker som kan forekomme i dette dokumentet, tilhører sine respektive eiere.

SYMBOLER

SYMBOL	BETYDNING
	Reseptpliktig
	Produsent
	Distributør
	Medisinsk utstyr til <i>in vitro</i> -diagnostikk
	Katalognummer
	Partinummer
	Se bruksanvisningen
	Forsiktig! Se medfølgende dokumenter
	Temperaturbegrensning
	Må holdes tørr
	Må ikke brukes om igjen
	Må ikke eksponeres for lys
	Inneholder nok til $<n>$ tester
	Siste forbruksdato



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

www.sentinel diagnostics.com



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

+1 888 301 NMDX (6639)
techsupport@neumodx.com

Overvåkingsrapportering: www.neumodx.com/contact-us

Patent: www.neumodx.com/patents