

REF 300500 juostelė „NeuMoDx™ HIV-1 Quant Test Strip“

R only

DĖMESIO. Skirta tik JAV eksportui

IVD Skirta *in vitro* diagnostikai naudojant sistemas „NeuMoDx 288“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“

Informacinių lapelių atnaujinimai pateikiami svetainėje: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Išsamias instrukcijas žr. „NeuMoDx 288 Molecular System“ operatoriaus vadove; leid. Nr. 40600108

Išsamias instrukcijas žr. „NeuMoDx 96 Molecular System“ operatoriaus vadove; leid. Nr. 40600317

PASKIRTIS

Tyrimas „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“, atliekamas sistemomis „NeuMoDx 96 Molecular System“ ir „NeuMoDx 288 Molecular System“ („NeuMoDx System“), yra automatizuotas kiekybinis ir kokybinis *in vitro* diagnostinis nukleorūgščių amplifikacijos tyrimas, skirtas 1 tipo žmogaus imunodeficitinio viruso (ŽIV-1) RNR aptikti ir jų kiekiui nustatyti žmogaus plazmoje.

„NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ turėtų būti naudojamas atsižvelgiant į klinikinius simptomus ir kitus ligos prognozės laboratorinius žymenis. Šis tyrimas skirtas naudoti kaip pagalbiniė priemonė gydant ŽIV-1 užkrėtus pacientus ir vertinant viruso atsaką į antiretrovirusinį gydymą pagal ŽIV-1 RNR koncentracijos pokyčius plazmoje. Naudojant šį tyrimą, ŽIV-1 RNR galima kiekybiškai nustatyti 34,2–5,0 x 10⁷ IU /ml (1,5–7,7 log₁₀ IU/ml) intervale. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ patvirtintas naudoti RNR kiekybiniam nustatymui ŽIV-1 M (A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG potipiuose), N, O ir P grupėse.

„NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ yra skirtas naudoti kaip pagalbiniė priemonė diagnozuojant ŽIV-1, įskaitant ūminę ar pirminę infekciją. Jei pacientų plazmoje, kurioje nėra antikūnų prieš ŽIV-1, yra ŽIV-1 RNR, tai rodo ūminę ar pirminę ŽIV-1 infekciją. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ gali būti naudojamas kaip papildomas mėginių, kurių rezultatai atlikus patvirtintus ŽIV imuninius tyrimus buvo pakartotinai reaktyvūs, tyrimas ir kaip ŽIV-1 infekcijos patvirtinimo priemonė.

„NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ nėra skirtas naudoti kaip donorų atrankinės patikros tyrimas, norint nustatyti, ar kraujyje arba kraujyje produktuose yra ŽIV-1.

SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS

Žmogaus visos sudėties kraują, surinktą į sterilius kraujo paėmimo mėgintuvėlius su etilendiaminetetraacetato rūgšties (Ethylenediaminetetraacetic Acid, EDTA) arba rūgšties citrato deksrozės (Acid Citrate-Dextrose, ACD) antikoaguliantu arba į plazmos paruošimo mėgintuvėlius (Plasma Preparation Tube, PPT), galima naudoti plazmai paruošti. Ruošiantis tyrimui, su sistema „NeuMoDx System“ suderinamame antriniame mėginių mėgintuvėlyje esanti plazma arba pirminiame mėginių mėgintuvėlyje esantis frakcionuotas kraujas įkeliamas į sistemą „NeuMoDx System“ naudojant tam skirtą mėginių mėgintuvėlių laikiklį. Kiekviename mėginyje 600 μl plazmos ėminio alikvotinės dalies sumaišoma su lizės buferiniu tirpalu „NeuMoDx Lysis Buffer 3“. Sistema „NeuMoDx System“ automatiškai atlieka visus veiksmus, reikiamus norint ekstrahuoti taikinio nukleorūgštį, paruošti realiojo laiko atvirkštinei transkripcijos polimerazės grandininei reakcijai (AT-PGR) skirtą izoliuotą RNR ir amplifikuoti bei aptikti amplifikacijos produktus (jei jie yra) (ŽIV-1 geno dalis konservatyvioje srityse). Tyrime „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ yra RNR ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control, SPC2), padedanti stebėti potencialiai slopinančias medžiagas ir sistemas „NeuMoDx System“ ar reagentų triktis, kurios gali atsirasti ekstrahavimo ir amplifikacijos proceso metu.

Žmogaus imunodeficitinio virusas (ŽIV) yra įgyto imunodeficitinio sindromo (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) etiologinis agentas. Jis yra suskirstytas į du pagrindinius tipus, kurių dažniausias ir patogeniškausias yra 1 tipo ŽIV (ŽIV-1). ŽIV-1 gali būti perduodamas lytinių santykių metu, esant sąlyčiui su užkrėstu krauju ar kraujo produktais. Užsikrėtusios motinos taip gali perduoti infekciją vaisiui.¹⁻⁴ Ūminė ŽIV-1 infekcija, kuriai būdingi gripo simptomai, išsivysto praėjus 3–5 savaitėms po pradinės infekcijos ir yra siejama su didele viremija. ŽIV-1 specifinis imuninis atsakas aptinkamas per 4–6 savaites po to, kai pasireiškia simptomai.⁵⁻⁹

Po serokonversijos daugumai pacientų pasireiškia besimptomė fazė, kuri gali trukti kelerius metus. Atsiradus galimybei kiekybiškai išmatuoti ŽIV-1 RNR kiekį periferiniame kraujyje, pavyko geriau suprasti ŽIV-1 infekcijos patogenezę ir įrodyta, kad tai yra esminis ŽIV-1 užkrėtusių asmenų diagnozės nustatymo ir priežiūros parametras.¹⁰⁻¹¹ Sprendimai dėl antiretrovirusinio gydymo pradžios ar pokyčių priimami stebint ŽIV-1 RNR koncentraciją plazmoje (viruso koncentraciją), CD4 + T ląstelių skaičių ir paciento klinikinę būklę.¹²⁻¹⁷ Antiretrovirusinio gydymo tikslas yra nuslopinti ŽIV-1 replikaciją, kad viruso koncentracija būtų mažesnė už tą, kurią galima aptikti šiuo metu pasiekiamais viruso koncentracijos tyrimais. Virusų kiekį periferiniame kraujyje galima nustatyti matuojant ŽIV p24 antigeną serume, tiriant kiekybinu metodu iš plazmos gautą ŽIV pasėlį arba nukleorūgščių amplifikacijos arba signalo stiprinimo technologijomis tiesiogiai matuojant viruso RNR plazmoje.⁹⁻¹¹ Molekuliniai metodai, tokie kaip atvirkštinės transkripcijos būdu atliekama polimerazės grandininė reakcija, yra plačiai naudojami nukleorūgštims amplifikuoti.¹¹ Tyrime „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ naudojama AT-PGR technologija su homogenišku realiojo laiko fluorescencijos aptikimu. Tyrimo metu amplifikuojami ir aptinkami du taikiniai bei tiriamos dvi atskiros ŽIV-1 geno sritys. Be to, atliekant degeneracijos tyrimą galima nustatyti įvairius M grupės potipius (A, B, C, D, F, G, H, K), įskaitant cirkuliuojančias rekombinantines formas, ir N, O ir P grupės izoliatus. Tyrimo rezultatai pateikiami tarptautiniais vienetais (International Units, IU) mililitre (IU/ml).

PROCEDŪROS PRINCIPAI

Tyrime „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ naudojant realiojo laiko AT-PGR sujungiamas automatizuotas RNR ekstrahavimas ir amplifikavimas / aptikimas. Plazmai paruošti visos sudėties kraujo mėginiai imami į EDTA, ACD ir PPT mėgintuvėlius. Suderinamame antrinio mėginių mėgintuvėlyje esantis pirminis (frakcionuotas) kraujo mėginys arba plazmos alikvotinė dalis pažymimi brūkšninio kodu ir įdedami į sistemą „NeuMoDx System“. „NeuMoDx System“ automatiškai išsiurbia plazmos alikvotinę dalį, kad sumaišytų su lizės buferiniu tirpalu „NeuMoDx Lysis Buffer 3“ ir plokštelėje „NeuMoDx Extraction Plate“ esančiomis medžiagomis bei pradėtų apdorojimą. „NeuMoDx System“ naudodama realiojo laiko AT-PGR metodą

automatizuoja ir integruoja RNR ekstrahavimą ir koncentravimą, reagento paruošimą ir tikslinių sekų nukleorūgščių amplifikaciją / aptikimą. Naudojant pridėtą ėminio apdorojimo kontrolinę medžiagą (Sample Process Control 2, SPC2), galima stebėti slopinančias medžiagas ir su sistema, apdorojimu ar reagentu susijusias triktis. Įkėlus mėginį į sistemą „NeuMoDx System“, operatoriui jokių papildomų veiksmų atlikti nereikia.

Sistemoje „NeuMoDx System“ naudojant kaitinimo, lizės fermento ir ekstrahavimo reagentų derinį, automatiškai atliekama lizė, RNR ekstrahavimas ir inhibitorių pašalinimas. Išsiskyrusias nukleorūgštis sulaiko paramagnetinės dalelės. Dalelės su prijungtomis nukleorūgštimis įkeliamos į kasetę „NeuMoDx Cartridge“, kurioje neprijungti komponentai išplaunami plovimo reagentu „NeuMoDx Wash Reagent“. Tada prijungta RNR eliuuojama naudojant reagentą „NeuMoDx Release Reagent“. Eliuota RNR naudojama sistemoje „The NeuMoDx System“, kad galima būtų rehidrinti patentuotus „NeuDry™“ amplifikavimo reagentus, kuriuose yra visi elementai, reikalingi ŽIV-1 ir SPC2 taikiniams amplifikuoti. Tokiu būdu tuo pačiu metu galima amplifikuoti ir aptikti tiek taikinio, tiek kontrolinės medžiagos RNR sekas. Atkūrus sausius AT-PGR reagentus, sistema „NeuMoDx System“ paruoštą AT-PGR mišinį išpilsto į vieną kasetės „NeuMoDx Cartridge“ PGR kamerą (vienam mėginiui). PGR kameroje vyksta kontrolinės medžiagos ir taikinių sekų (jei jos yra) atvirkštinė transkripcija, amplifikacija ir aptikimas. Kasetė „NeuMoDx Cartridge“ pagaminta taip, kad po AT-PGR amplifikacijos liktų joje, taip iš esmės pašalinant užteršimo po amplifikacijos riziką.

Amplifikuoti taikiniai nustatomi realiuoju laiku naudojant hidrolizės zondų chemiją (paprastai vadinamą „TaqMan®“ chemija) ir fluorogeninių oligonukleotidų zondų molekules, būdingas atitinkamų jų taikinių amplikonams. „TaqMan“ zondai sudaryti iš fluoroforo, kovalentiškai prisijungusio prie oligonukleotido zondo 5' galo, ir slopiklio ties 3' galu. Kol zondas yra nepažeistas, fluoroforas ir slopiklis yra arti, todėl slopiklio molekulė dėl Försterio rezonansinės energijos pernašos (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) slopina fluorescenciją, kurią skleidžia fluoroforas.

„TaqMan“ zondai sukurti taip, kad jie galėtų susijungti DNR srityje, amplifikuotoje specifiniu pradmenų rinkiniu. Kai Taq DNR polimerazė ilgina pradmenį ir sintetina naują grandinę, Taq DNR polimerazės 5'–3' egzozonukleazės aktyvumas skaido prie matricos prisijungusį zondą. Zondo skilimas išlaisvina fluoroforą ir padidina atstumą iki slopiklio, todėl įveikiamas slopinamasis poveikis dėl FRET ir galima aptikti fluoroforą. Gautas fluorescencinis signalas, aptiktas sistemos „NeuMoDx System“ kiekybinės AT-PGR termocikleriu, yra tiesiogiai proporcingas išlaisvintam fluoroforui ir gali būti siejamas su esamo taikinio kiekiu.

„TaqMan“ zondas, 5' gale pažymėtas fluoroforu (sužadinimas: 490 nm, emisija: 521 nm), o 3' gale – tamsiuoju slopikliu (angl. *dark quencher*), yra naudojamas ŽIV-1 RNR aptikti. Norint aptikti SPC2, „TaqMan“ zondas 5' gale pažymimas alternatyviu fluorescenciniu dažikliu (sužadinimas: 535 nm, emisija: 556 nm), o 3' gale – tamsiuoju slopikliu (angl. *dark quencher*). Sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga stebi „TaqMan“ zondų skleidžiamą fluorescencinį signalą kiekvieno amplifikavimo ciklo pabaigoje. Atlikus amplifikaciją, sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga analizuoja duomenis ir praneša rezultatą („POSITIVE“ (TEIGIAMA) / „NEGATIVE“ (NEIGIAMA) / „INDETERMINATE“ (NEAIŠKU) / „UNRESOLVED“ (NEIŠSPRĘSTA). Jei rezultatas yra teigiamas ir apskaičiuota koncentracija neviršija kiekybinio nustatymo ribų, „NeuMoDx System“ programinė įranga taip pat pateikia su ėminiu susietą kiekybinę vertę.

REAGENTAI / EKSPLOATACINIAI REIKMENYS

Pateikiamos medžiagos

NUOR.	Turinys	Tyrimų skaičius vienete	Tyrimų pakuotėje
300500	„NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ Sausi AT-PGR reagentai, kuriuose yra ŽIV-1 ir SPC2 specifinis „TaqMan“ zondas ir pradmenys	16	96

Reikalingos papildomos medžiagos (galima įsigyti atskirai)

NUOR.	Turinys
100200	„NeuMoDx Extraction Plate“ ekstrahavimo plokštelė Sausos paramagnetinės dalelės, lizės fermentas ir ėminių apdorojimo kontrolinės medžiagos
800304	„NeuMoDx HIV-1 Calibrators“ Vienkartinio naudojimo ŽIV-1 aukštos ir žemos koncentracijų kalibravimo medžiagų rinkiniai, skirti kalibracinės kreivės tinkamumui nustatyti
900301	„NeuMoDx HIV-1 External Controls“ Vienkartinio naudojimo ŽIV-1 teigiamų ir neigiamų kontrolinių medžiagų rinkiniai
400600	„NeuMoDx Lysis Buffer 3“
400100	„NeuMoDx Wash Reagent“
400200	„NeuMoDx Release Reagent“
100100	„NeuMoDx Cartridge“
235903	„Hamilton CO-RE / CO-RE II“ antgaliai (300 µl) su filtrais
235905	„Hamilton CO-RE / CO-RE II“ antgaliai (1000 µl) su filtrais

Reikalingi prietaisai

„NeuMoDx 288 Molecular System“ [nuor. Nr. 500100] ar „NeuMoDx 96 Molecular System“ [nuor. Nr. 500200]



PERSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

- „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ skirta *in vitro* diagnostikai ir turėtų būti naudojama tik sistemose „NeuMoDx Molecular System“.
- Nenaudokite reagentų ar eksploatacinių reikmenų pasibaigus nurodytam tinkamumo laikui.
- Nenaudokite reagentų, jeigu apsauginė plomba arba gauta pakuotė yra pažeista.
- Nenaudokite eksploatacinių reikmenų arba reagentų, jeigu gautas apsauginis maišelis yra atidarytas arba pažeistas.
- Norint gauti klinikinių ėminių tyrimo rezultatus, reikalinga tinkama tyrimo kalibracija (sukurta apdorojus „NeuMoDx HIV-1 Calibrator“ [nuor. Nr. 800304] aukštos ir žemos koncentracijos kalibravimo medžiagas).
- „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tyrimo metu išorinės kontrolinės medžiagos „NeuMoDx HIV-1 External Control“ [nuor. Nr. 900301] turi būti apdorojamos kas 24 valandas.
- Minimalus antrinių alikvotinių dalių mėginio tūris priklauso nuo mėgintuvėlio dydžio / mėginių mėgintuvėlių laikiklio (kaip apibrėžta toliau). Naudojant mažesnę tūrį nei nurodytas minimalus tūris gali įvykti klaida „Quantity Not Sufficient“ (nepakankamas kiekis).
- Naudojant mėginius, laikytus netinkamoje temperatūroje ar ilgiau nei numatytą saugojimo laiką, gali būti gauti negaliojantys arba klaidingi rezultatai.
- Saugokite visus reagentus ir eksploatacinius reikmenis nuo užteršimo mikrobais ir ribonukleaze (RNaze). Naudojant antrinius mėgintuvėlius, rekomenduojama naudoti sterilius (be RNazės) vienkartinės perkėlimo pipetes. Kiekvienam mėginiui naudokite naują pipetę.
- Norėdami išvengti užteršimo, po amplifikacijos nenaudokite ir nelaužykite kasečių „NeuMoDx Cartridge“. Jokiomis aplinkybėmis neimkite kasečių „NeuMoDx Cartridge“ iš biologiškai pavojingų atliekų talpyklos („NeuMoDx 288 Molecular System“) ar biologiškai pavojingų atliekų dėžės („NeuMoDx 96 Molecular System“). „NeuMoDx Cartridge“ yra sukurta taip, kad apsaugotų nuo užteršimo.
- Tais atvejais, kai laboratorija taip pat atlieka atvirų mėgintuvėlių PGR tyrimus, reikia pasirūpinti, kad tyrimo juostelė „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“, papildomi eksploataciniai reikmenys ir reagentai, reikalingi tyrimams atlikti, asmeninės apsaugos priemonės, tokios kaip pirštinės ir laboratoriniai chalatai, ir „NeuMoDx System“ nebūtų užteršti.
- Dirbant su „NeuMoDx“ reagentais ir eksploataciniais reikmenimis būtina mūvėti švarias nitrilines pirštines be talko. Reikia stengtis neliesti viršutinio kasetės „NeuMoDx Cartridge“ paviršiaus, juostelės „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ ir plokštelės „NeuMoDx Extraction Plate“ folijos plėvelės paviršiaus arba viršutinio lizės buferinio tirpalo „NeuMoDx Lysis Buffer 3“ paviršiaus. Naudojant eksploatacinius reikmenis ir reagentus, galima liesti tik šoninius paviršius.
- Kiekvieno reagento (kai taikytina) saugos duomenų lapai (SDL) pateikiami svetainėje www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Atlikę tyrimą kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Nesiurbkite į pipetę burna. Nerūkykite, negerkite ir nevalgykite tose vietose, kur apdorojami mėginiai arba reagentai.
- Su mėginiais visada elkitės kaip su infekcinėmis medžiagomis ir laikykitės saugių laboratorinių procedūrų, pvz., aprašytų *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁸ ir CLSI dokumente M29-A4.¹⁹
- Išmeskite nepanaudotus reagentus ir atliekas laikydamiesi šalies, federalinių, provincijos, valstijos ir vietos teisės aktų.



PRODUKTO LAIKYMAS, NAUDOJIMAS IR STABILUMAS

- Juostelės „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ yra stabilios pirminėje pakuotėje visą produkto etiketėje nurodytą tinkamumo laiką, laikant 15–23 °C temperatūroje.
- Juostelės „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ gabenamos izoliuotoje talpykloje, kurioje yra vėsiančių geliu užpildyti pakeliai.
- Nenaudokite eksploatacinių reikmenų ir reagentų pasibaigus nurodytam tinkamumo laikui.
- Nenaudokite jokio tyrimo produkto, jei pirminė ar antrinė pakuotė vizualiai pažeista.
- Iš naujo nekelkite jokio į kitą sistemą „NeuMoDx System“ anksčiau įkelto tyrimo produkto.
- „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ gali būti laikoma įkelta į sistemą „NeuMoDx System“ 7 dienas. Programinė įranga stebi likusią įkeltų tyrimo juostelių laikymo trukmę ir praneša ją naudotojui realiuoju laiku. Sistema paragins, kai reikės išimti per ilgai naudotą tyrimo juostelę.
- Nors naudojant „NeuMoDx“ kalibravimo ir išorines kontrolines medžiagas negalima užsikrėsti, po naudojimo išmeskite jas į laboratorijos biologiškai pavojingas atliekas, kad sumažintumėte užteršimo taikinio nukleorūgštimi riziką.

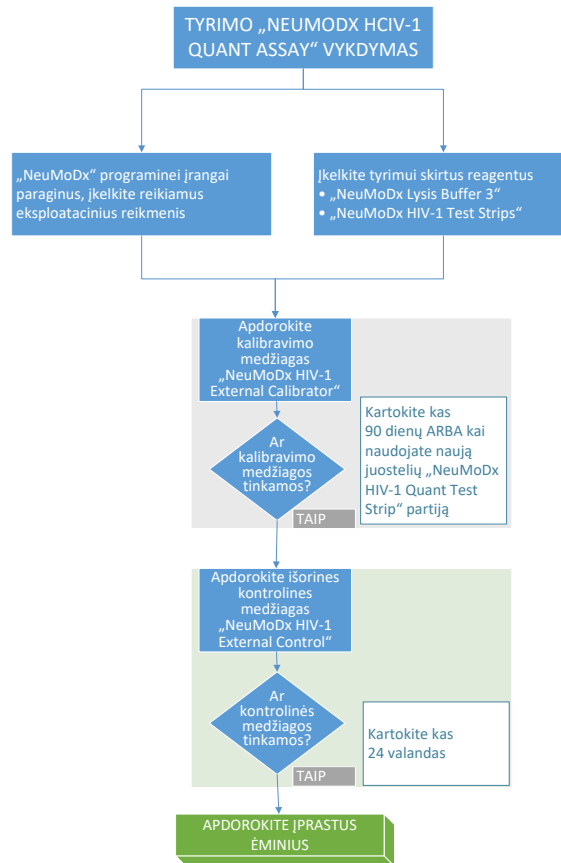
MĖGINIO PAĖMIMAS, GABENIMAS IR LAIKYMAS



- Visus mėginius, kalibravimo ir kontrolines medžiagas tvarkykite taip, lyg juose yra infekcinių medžiagų.
- Neužšaldykite pirminiuose mėgintuvėliuose laikomo visos sudėties kraujo ir kitų mėginių.
- Norėdami paruošti plazmos mėginius, visos sudėties kraują imkite į sterilius mėgintuvėlius ir naudokite EDTA ar ACD kaip antikoagulantus. Laikykitės paruošimo ir laikymo instrukcijų, kurias pateikė mėginių paėmimo mėgintuvėlių gamintojas.
- Mėginiai turi būti tiriami pirminiuose paėmimo mėgintuvėliuose arba antriniuose mėginių mėgintuvėliuose. Pirminiam mėgintuvėlių tyrimui rekomenduojama naudoti: „BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube“ (BD Nr. 368589) ar „BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube“ (BD Nr. 362799).
- Prieš apdorojimą paruošti plazmos mėginiai gali būti laikomi sistemoje „NeuMoDx System“ iki 8 valandų. Jei juos reikia laikyti ilgiau, patartina mėginius padėti į šaldytuvą arba užšaldyti kaip antrines plazmos alikvotines dalis.
- Paruošti plazmos mėginiai prieš tyrimą turi būti laikomi 2–8 °C temperatūroje ne ilgiau nei 7 dienas arba kambario temperatūroje ne ilgiau nei 8 valandas.

7. Prieš apdorojant, paruoštus plazmos mėginius galima laikyti ≤ -20 °C temperatūroje iki 8 savaičių.
 - a. Jei ėminiai užšaldomi, leiskite jiems visiškai atitirpti kambario temperatūroje (15–30 °C), tada kratydami sumaišykite juos, kad ėminys tolygiai pasiskirstytų.
 - b. Užšaldytiems ėminiams atitirpus, tyrimą reikia atlikti per 8 valandas.
 - c. Prieš naudojimą galima atlikti ne daugiau nei 4 plazmos ėminių užšaldymo / atitirpinimo ciklus.
8. Gabenami mėginiai turėtų būti supakuoti ir pažymėti etiketėmis pagal galiojančius šalies ir (arba) tarptautinius reikalavimus.
9. Aiškiai pažymėkite mėginius ir nurodykite, kad jie yra skirti ŽIV-1 tyrimams.
10. Daugiau informacijos pateikta skirsnyje „Pasiruošimas tyrimui“.

Bendra tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Assay“ vykdymo eiga aprašyta toliau nurodytame 1 pav.



1 pav. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ vykdymo darbo eiga

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

Pasiruošimas tyrimui

1. Ant mėginio mėgintuvėlio, suderinamo su sistema „NeuMoDx System“, užklijuokite mėginio brūkšninio kodo etiketę. Pagal gamintojo nurodymus nucentrifuguotas pirminis kraujo paėmimo mėgintuvėlis gali būti pažymėtas ir įdėtas tiesiai į 24 arba 32 mėginių mėgintuvėlių laikiklį. Arba plazmos alikvotinė dalis gali būti perkelta į antrinį mėgintuvėlį ir apdorota sistema „NeuMoDx System“.
2. Tirdami mėginį pirminiame paėmimo mėgintuvėlyje, įdėkite brūkšniu kodu pažymėtą mėgintuvėlį į mėginių mėgintuvėlių laikiklį ir prieš įkeldami jį į sistemą „NeuMoDx System“ nuimkite dangtelį.
3. Jei naudojate antrinį mėgintuvėlį, atsižvelgdami į toliau nurodytus tūrius, perkelkite plazmos alikvotinę dalį į brūkšniu kodu pažymėtą mėgintuvėlį, suderinamą su sistema „NeuMoDx System“.
 - Mėginių mėgintuvėlių laikiklis (32 mėgintuvėlių): 11–14 mm skersmens ir 60–120 mm aukščio; minimalus užpildymo tūris ≥ 750 μ l
 - Mėginių mėgintuvėlių laikiklis (24 mėgintuvėlių): 14,5–18 mm skersmens ir 60–120 mm aukščio; minimalus užpildymo tūris ≥ 1200 μ l
 - Mažo tūrio mėginių mėgintuvėlių laikiklis (32 mėgintuvėlių): 1,5 ml kūgio formos dugno mikrocentrifugavimo mėgintuvėlis; minimalus užpildymo tūris ≥ 700 μ l

Sistemos „NeuMoDx System“ naudojimas

Išsamios informacijos rasite „NeuMoDx 288 Molecular System“ ir „NeuMoDx 96 Molecular System“ operatoriaus vadovuose (leid. Nr. 40600108 ir 40600317).

1. Užpildykite vieną ar daugiau „NeuMoDx System Test Strip“ juostelių laikiklių juostelėmis „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite tyrimo juostelių laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“.
2. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, į „NeuMoDx System“ eksploatacinių reikmenų laikiklius įdėkite reikiamus eksploatacinius reikmenis ir naudodami jutiklinį ekraną įkelkite laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“.
3. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, atitinkamai pakeiskite „NeuMoDx Wash Reagent“, „NeuMoDx Release Reagent“ ir ištuštinkite užpildymo atliekas, biologiškai pavojingų atliekų talpyklą (tik sistemoje „NeuMoDx 288 Molecular System“), antgalių atliekų dėžę (tik sistemoje „NeuMoDx 96 Molecular System“) arba biologiškai pavojingų atliekų dėžę (tik sistemoje „NeuMoDx 96 Molecular System“).
4. „NeuMoDx System“ programinei įrangai paraginus, apdorokite kalibravimo medžiagas „NeuMoDx HIV-1 Calibrator“ [nuor. Nr. 800304] ir (arba) išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HIV-1 External Control“ [nuor. Nr. 900301]. Daugiau informacijos apie kalibravimo ir kontrolines medžiagas pateikta skirsnyje „Rezultatų apdorojimas“.
5. Įkelkite mėginio / kalibravimo medžiagos / kontrolinės medžiagos mėgintuvėlį (-ius) į mėginių mėgintuvėlių laikiklį ir įsitinkite, kad nuo visų mėgintuvėlių nuimti dangteliai.
6. Įstatykite mėginių mėgintuvėlių laikiklį (-ius) į automatinio įkėliklio lentyną ir naudodamiesi jutikliniu ekranu įkelkite laikiklį (-ius) į sistemą „NeuMoDx System“. Jei sistemoje nustatytas tinkamas tyrimo nurodymas, bus pradėtas įkeltų mėginių apdorojimas nurodytiems tyrimams.

APRIBOJIMAI

1. Juostelę „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ galima naudoti tik sistemose „NeuMoDx Molecular System“.
2. „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ efektyvumas buvo nustatytas ištyrus plazmos mėginius, paruoštus iš visos sudėties kraujo, paimto naudojant EDTA / ACD kaip antikoagulantą. „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ naudojimas su kitomis medžiagomis nebuvo įvertintas. Efektyvumo charakteristikos tiriant kitus mėginių tipus yra nežinomos.
3. „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ efektyvumas tiriant pirminius mėgintuvėlius buvo nustatytas naudojant mėgintuvėlius „BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA Tube“ ir „BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube“.
4. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ negali būti naudojamas tiriant mėginius, paimtus iš heparinizuotų žmogaus ėminių.
5. Kadangi ŽIV-1 nustatymui įtakos turi ėminyje esančių viruso dalelių skaičius, patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamo mėginio paėmimo, naudojimo ir laikymo.
6. Prieš apdorojant įprastus klinikinius ėminius, kalibravimo medžiagos „NeuMoDx HIV-1 Calibrator“ ir išorinės kontrolinės medžiagos „NeuMoDx HIV-1 External Control“, paraginus „NeuMoDx System“ programinei įrangai, turi būti apdorotos pagal informaciniuose lapeliuose pateiktas rekomendacijas.
7. Dėl netinkamo mėginių paėmimo, naudojimo, laikymo, techninės klaidos ar mėginių mėgintuvėlių supainiojimo gali būti gauti klaidingi rezultatai. Jei viruso dalelių skaičius ėminyje yra mažesnis nei „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptikimo riba, taip pat gali būti gauti klaidingai neigiami rezultatai.
8. Sistemą „NeuMoDx System“ gali naudoti tik darbuotojai, kurie yra išmokyti dirbti su sistema „NeuMoDx System“.
9. Jei tiek ŽIV-1 taikynys, tiek SPC2 taikynys neamplifikuojami, bus pranešta apie negaliojantį rezultatą („Indeterminate“ (neaišku) arba „Unresolved“ (neišspręsta) ir tyrimą reikės pakartoti.
10. Jei tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ rezultatas yra „Positive“ (teigiama), tačiau kiekybinio nustatymo vertė viršija kiekybinio nustatymo ribas, sistema „NeuMoDx System“ praneš, ar aptikta ŽIV-1 vertė yra mažesnė už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (Lower Limit of Quantitation, LLoQ), ar didesnė už viršutinę kiekybinio nustatymo ribą (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
11. Jei aptikta ŽIV-1 vertė yra mažesnė už LLoQ, „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ gali būti pakartotas (jei pageidaujama) naudojant kitą mėginio alikvotinę dalį.
12. Jei aptikta ŽIV-1 vertė yra didesnė už ULoQ, „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ gali būti pakartotas naudojant praskiestą pradinio mėginio alikvotinę dalį. Rekomenduojama skiesti 1:100 arba 1:1000 santykiu ŽIV-1 neigiamoje plazmoje arba skiediklyje „Basematrix 53 Diluent“ („Basematrix“) („SeraCare“, Milfordas, MA). Pradinio mėginio koncentraciją galima apskaičiuoti šiuo būdu:
$$\text{pradinio mėginio koncentracija} = \log_{10}(\text{skiedimo koeficientas}) + \text{nustatyta praskiesto ėminio koncentracija}$$
13. Dėl plazmoje retkarčiais atsirandančių PGR inhibitorių gali kilti sistemos kiekybinio nustatymo klaida. Jei taip nutinka, tyrimą rekomenduojama pakartoti naudojant tą patį mėginį, praskiestą skiediklyje „Basematrix“ santykiu 1:10 ar 1:100.
14. „Positive“ (teigiamas) rezultatas nebūtinai reiškia, kad mėginyje yra gyvybingas ŽIV-1. Tačiau teigiamas rezultatas gali reikšti, kad mėginyje yra ŽIV-1 RNR.

15. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tikslinių konservatyvių sričių delecijos ar mutacijos gali turėti įtakos aptikimui ir dėl to gali būti gautas klaidingas rezultatas.
16. Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ rezultatai turėtų būti naudojami kartu su klinikinio stebėjimo duomenimis ir kita gydytojo turima informacija.
17. Tvarkant pacientų mėginius rekomenduojama taikyti gerąją laboratorinę praktiką, įskaitant pirštinių keitimą, kad būtų galima išvengti užteršimo.

REZULTATŲ APDOROJIMAS

Prieinamus rezultatus galima peržiūrėti ir spausdinti sistemos „NeuMoDx System“ jutiklinio ekrano lango „Results“ (rezultatai) skirtuke „Results“ (rezultatai).

Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ rezultatus automatiškai generuoja sistemos „NeuMoDx System“ programinė įranga, naudodama sprendimų algoritmą ir rezultatų apdorojimo parametrus, nurodytus „NeuMoDx HIV-1“ tyrimo apibrėžimo faile (Assay Definition File, ŽIV-1 ADF). Remiantis taikinio amplifikacijos būkle ir ėminio apdorojimo kontroline medžiaga, tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ rezultatas gali būti „Negative“ (neigiama), „Positive“ (teigiama) su nustatyta ŽIV-1 koncentracija, „Positive above ULoQ“ (teigiama, viršija ULoQ), „Positive below LLoQ“ (teigiama, nesiekia LLoQ), „Indeterminate“ (neaišku) ar „Unresolved“ (neišspręsta). Rezultatai pateikiami pagal ADF sprendimų algoritmą, apibendrintą toliau pateiktoje 1 lentelėje.

1 lentelė. „HIV-1 Quant Assay“ sprendimų algoritmo suvestinė

REZULTATAS*	ŽIV-1 taikiny (-iai)	Ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (SPC2)
„Positive“ (teigiama) su nustatyta koncentracija	„Amplified“ (amplifikuota), $1,5 \leq [\text{ŽIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$	„Amplified“ (amplifikuota) ar „Not Amplified“ (neamplifikuota)
„Positive“ (teigiama), viršija ULoQ	„Amplified“ (amplifikuota), $[\text{ŽIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$	„Amplified“ (amplifikuota) ar „Not Amplified“ (neamplifikuota)
„Positive“ (teigiama), nesiekia LLoQ	„Amplified“ (amplifikuota), $[\text{ŽIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ IU/ml}$	„Amplified“ (amplifikuota) ar „Not Amplified“ (neamplifikuota)
Negative (Neigiamas)	Not Amplified (Neamplifikuota)	Amplified (Amplifikuota)
„Indeterminate“ (neaišku)	„Not Amplified, System Error Detected“ (neamplifikuota, aptikta sistemos klaida)	
„Unresolved“ (neišspręsta)	„Not Amplified, No System Error Detected“ (neamplifikuota, neaptikta jokios sistemos klaidos)	

*Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ kiekybinio nustatymo intervalas yra $1,5-7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$. Rezultatas „POSITIVE“ (TEIGIAMA) reiškia, kad aptikta ŽIV-1 RNR. Šis rezultatas yra naudingas diagnozuojant ŽIV-1 infekciją. Rezultatas „NEGATIVE“ (NEIGIAMA) reiškia, kad ŽIV-1 RNR neaptikta arba viruso koncentracija nesiekia aptikimo ribos. Klaidingas neigiamas arba klaidingai mažos viruso koncentracijos rezultatas gali būti gautas dėl netinkamo mėginio paėmimo ar laikymo. Rezultatus reikia aiškinti atsižvelgiant į visus susijusius klinikinį ir laboratorijos tyrimų rezultatus.

Tyrimo skaičiavimas

1. Ėminiuose, kurių koncentracija yra tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ kiekybinio nustatymo intervale, ŽIV-1 RNR koncentracija apskaičiuojama naudojant įrašytą kalibracinę kreivę ir kalibravimo koeficientą.
 - a. Kalibravimo koeficientas skaičiuojamas remiantis apdorotų kalibravimo medžiagų „NeuMoDx HIV-1 Calibrator“ rezultatais, norint nustatyti kalibracinės kreivės tinkamumą su konkrečia juostelės „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ partija, konkrečioje sistemoje „NeuMoDx System“.
 - b. Kalibravimo koeficientas naudojamas nustatant galutinę ŽIV-1 RNR koncentraciją.
2. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ rezultatai pateikiami $\log_{10} \text{ IU/ml}$. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ konvertavimo koeficientas yra 0,75 kopijos/IU.
3. Nustatytą nežinomų mėginių kiekį galima atsekti pagal kalibruotą pamatinę medžiagą, gautą iš Nacionalinio biologinių standartų ir kontrolės instituto (angl. *National Institute for Biological Standards and Control*).

Tyrimo kalibracija

Norint nustatyti ŽIV-1 RNR kiekį mėginiuose, reikalinga pagal kalibracinę kreivę suderinta kalibracija. Siekiant gauti tinkamus rezultatus, tyrimo kalibracija turi būti atlikta naudojant „NeuMoDx Molecular, Inc.“ pateiktas kalibravimo medžiagas.

Kalibravimo medžiagos

1. Kalibravimo medžiagoje „NeuMoDx HIV-1 Calibrator“ [nuor. Nr. 800304] yra neinfekcinis, inkapsuliuotas ŽIV-1 taikiny, paruoštas skiediklyje „Basematrix“.
2. ŽIV-1 kalibravimo medžiagų rinkinį reikia apdoroti su kiekviena nauja juostelių „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ partija, įkėlus „HIV-1“ tyrimo apibrėžimo failą į sistemą „NeuMoDx System“, pasibaigus esamo kalibravimo medžiagų rinkinio tinkamumo laikotarpiui (šiuo metu yra nustatytas 90 dienų laikotarpis) arba modifikavus „NeuMoDx System“ programinę įrangą.

3. „NeuMoDx System“ programinė įranga praneš naudotojui, kai reikės apdoroti kalibravimo medžiagas. Naują tyrimo juostelių partiją galima naudoti tik sėkmingai apdorojus kalibravimo medžiagas.
4. Kalibracijos tinkamumas nustatomas toliau nurodytu būdu.
 - a) Norint nustatyti tinkamumą, reikia apdoroti dviejų kalibravimo medžiagų rinkinį – vieną (1) aukštos ir vieną (1) žemos koncentracijos.
 - b) Bent dviejų (2) iš trijų (3) kartotinių mėginių rezultatai turi atitikti iš anksto nustatytus parametrus. Žemos koncentracijos kalibravimo medžiagos nominali tikslinė vertė yra $3 \log_{10}$ IU/ml, o aukštos koncentracijos kalibravimo medžiagos – $5 \log_{10}$ IU/ml.
 - c) Kalibravimo koeficientas apskaičiuojamas atsižvelgiant į numatomus tyrimo juostelių partijų skirtumus. Šis kalibravimo koeficientas naudojamas nustatant galutinę ŽIV-1 koncentraciją.
5. Jei patikros metu nustatoma, kad viena ar abi kalibravimo medžiagos yra netinkamos, pakartotinai apdorokite netinkamą (-as) kalibravimo medžiagą (-as) naudodami naują flakoną. Tuo atveju, kai netinkama yra tik viena kalibravimo medžiaga, galima pakartotinai apdoroti tik tą kalibravimo medžiagą, nes sistema nereikalauja vėl apdoroti abiejų kalibravimo medžiagų.
6. Jei patikros metu kelis kartus iš eilės nustatoma, kad kalibravimo medžiaga (-os) yra netinkama (-os), kreipkitės į „NeuMoDx Molecular, Inc.“.

Kokybės kontrolė

Vietiniuose reikalavimuose dažniausiai nurodoma, kad laboratorija yra atsakinga už kontrolės procedūras, kuriomis stebimas viso analitinio proceso tikslumas ir glaudumas, vykdymą. Naudojama patvirtintas nemonifikuotos tyrimo sistemos veikimo specifikacijas, laboratorija turi nustatyti kontrolinių medžiagų tyrimų skaičių, tipą ir dažnumą.

Išorinės kontrolinės medžiagos

1. Išorinėse kontrolinėse medžiagose „NeuMoDx HIV-1 External Control“ [nuor. Nr. 900301] yra teigiamos skiediklyje „Basematrix“ paruošto neinfekcinio, inkapsuluoto ŽIV-1 taikinio kontrolinės medžiagos ir neigiamos „Basematrix“ kontrolinės medžiagos.
2. Atliekant tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“, teigiamos ir neigiamos išorinės kontrolinės medžiagos turi būti apdorojamos kas 24 valandas. Jei tinkamų išorinių kontrolinių medžiagų rezultatų rinkinio nėra, prieš pateikiant ėminių rezultatus, „NeuMoDx System“ programinė įranga paragins naudotoją apdoroti kontrolines medžiagas.
3. Išorinių kontrolinių medžiagų tinkamumą sistema „NeuMoDx System“ įvertins pagal numatomą rezultatą. Teigiama kontrolinė medžiaga turėtų pateikti ŽIV-1 teigiamą rezultatą, o neigiama kontrolinė medžiaga – ŽIV-1 neigiamą rezultatą.
4. Prieštarigus išorinių kontrolinių medžiagų rezultatus reikia tvarkyti toliau nurodytu būdu.
 - a) „Positive“ (teigiamas) neigiamos kontrolinės medžiagos ėminio tyrimo rezultatas reiškia, kad mėginys yra užterštas.
 - b) „Negative“ (neigiamas) teigiamos kontrolinės medžiagos ėminio tyrimo rezultatas gali reikšti, kad kilo su reagentu ar prietaisu susijusi klaida.
 - c) Bet kuriuo iš pirmiau nurodytų atvejų arba jei rezultatas yra „Indeterminate“ (neaišku, IND), pakartotinai apdorokite išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HIV-1 External Control“, naudodami naujus kontrolinės (-ių) medžiagos (-ų), kuri (-ios) patikros metu buvo nustatyta (-os) kaip netinkama (-os), flakonus.
 - d) Jei apdorodami teigiamas išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HIV-1 External Control“ vis gaunate rezultatą „Negative“ (neigiama), kreipkitės į „NeuMoDx“ techninės pagalbos tarnybą.
 - e) Jei apdorodami neigiamas išorines kontrolines medžiagas „NeuMoDx HIV-1 External Control“ vis gaunate rezultatą „Positive“ (teigiama), prieš susisiekdami su „NeuMoDx“ techninės pagalbos tarnyba, pabandykite pašalinti visus galimo užteršimo šaltinius, taip pat pakeiskite visus reagentus.

Ėminių apdoravimo (vidinės) kontrolinės medžiagos

J plokštelę „NeuMoDx Extraction Plate“ yra įtraukta egzogeninė ėminio apdoravimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control 2, SPC2). Ji kartu su kiekvienu ėminiu naudojama nukleorūgščių ekstrahavimo ir realiojo laiko AT-PGR amplifikacijos procese. SPC2 specifiniai pradmenys ir zondai taip pat yra kiekvienoje juostelėje „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“, kad būtų galima aptikti SPC2 kartu su tiksline ŽIV-1 RNR (jei yra) vykdant sudėtinę AT-PGR. SPC2 amplifikavimo aptikimas leidžia „NeuMoDx System“ programinei įrangai stebėti RNR ekstrahavimo ir AT-PGR amplifikacijos procesų efektyvumą.

Netinkami rezultatai

Jei sistemoje „NeuMoDx System“ atlikus tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ nepavyksta gauti galiojančio rezultato, pagal įvykusios klaidos tipą rezultatas bus pateikiamas kaip „Indeterminate“ (neaišku, IND) arba „Unresolved“ (neišspręsta, UNR).

Rezultatas IND pateikiamas tuo atveju, kai ėminio apdoravimo metu aptinkama sistemos „NeuMoDx System“ klaida. Gavus rezultatą IND, rekomenduojama pakartotinai atlikti tyrimą.

Rezultatas UNR pateikiamas tuo atveju, jei neaptinkama jokia tinkama ŽIV-1 RNR ar SPC2 amplifikacija ir tai reiškia, kad įvyko su reagentu susijusi triktis ar mėginyje yra inhibitorių. Gavus rezultatą UNR, pirmiausia rekomenduojama tyrimą atlikti pakartotinai. Jei tyrimo nepavyksta pakartotinai atlikti, siekiant sušvelninti ėminio slopinimo poveikį, galima naudoti praskiestą mėginį.

EFEKTYVUMO CHARAKTERISTIKOS

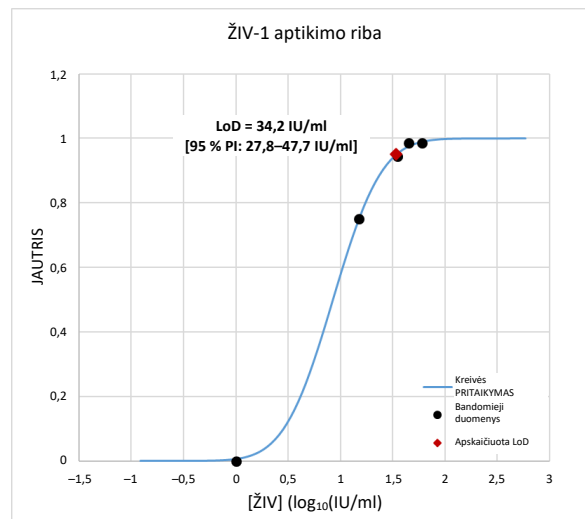
Analitinis jautris – aptikimo riba

Siekiant nustatyti sistemų „NeuMoDx System“ aptikimo ribą (Limit of Detection, LoD), analitinis tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ jautris buvo apibrėžtas atrankiniu būdu patikrintoje ŽIV-1 RNR neigiamoje EDTA plazmoje tiriant skiedimo seriją, atsekamą pagal PSO 3-įjį ŽIV-1 tarptautinį standartą. LoD apibrėžiama kaip mažiausia taikinio koncentracija, kurios aptikimo dažnis yra $\geq 95\%$, kaip nustatyta probito analizės metu. Operatoriai tyrimą kelis kartus vykdė tris (3) dienas, naudodami kelias sistemas ir tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ reagentų partijas. Kiekvienoje sistemoje per dieną apdorota 12 kiekvienos skiedimo koncentracijos kartotinių mėginių. Aptikimo dažniai nurodyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Teigiamų rezultatų aptikimo dažnis nustatant tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ LoD

Taikinio koncentracija (IU/ml)	Taikinio koncentracija (\log_{10} IU/ml)	Tinkamų tyrimų skaičius	Teigiamų rezultatų skaičius	Aptikimo dažnis (%)
60	1,78	72	71	98,6 %
45	1,65	72	71	98,6 %
35	1,54	72	68	94,4 %
15	1,18	72	54	75,0 %
0	-	72	0	0 %

Probito analizės metu nustatyta, kad tiriant sistema „NeuMoDx 288 Molecular System“ tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ LoD plazmoje tarp visų genotipų yra **34,2 IU/ml (1,5 \log_{10} IU/ml)** su 95 % pasiklovimo intervalu (PI) nuo 27,8 iki 47,7 IU/ml (1,4–1,7 \log_{10} IU/ml) [žr. 2 pav.].



2 pav. Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptikimo ribos probito analizė

Analitinis jautris – apatinė kiekybinio nustatymo riba

Apatinė kiekybinio nustatymo riba (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) apibrėžiama kaip mažiausia taikinio koncentracija, kuriai esant aptikimo dažnis yra $> 95\%$ ir bendra analitinė paklaida siekia ≤ 1 . Norint nustatyti LLoQ, skaičiuojant LoD buvo apskaičiuota bendra kiekvienos ŽIV-1 taikinio koncentracijos analitinė paklaida (Total Analytical Error, TAE). TAE apibrėžiama taip:

$$\text{TAE} = \text{sisteminioji paklaida} + 2 \cdot \text{SD} \quad (\text{Westgardo statistika})$$

kur

sisteminioji paklaida yra skirtumo tarp apskaičiuotos koncentracijos vidurkio ir tikėtinos koncentracijos absoliučioji vertė;
SD yra standartinis kiekybiškai nustatytos ėminio vertės nuokrypis.

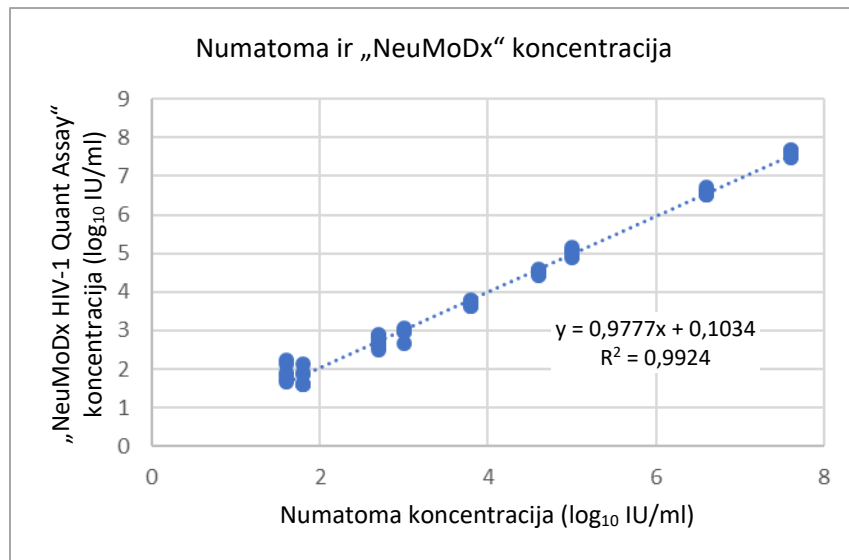
Surinkti keturių (4) koncentracijų ŽIV-1 plazmos mėginių, naudotų LLoQ tyrime su B potipiu, rezultatai pateikti 3 lentelėje. Kadangi apskaičiuotas TAE siekė ≤ 1 , kai ŽIV-1 koncentracija buvo mažesnė už LoD, apatinė tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ kiekybinio nustatymo riba prilygo aptikimo ribai: **34,2 IU/ml** (95 % PI 27,8–47,7 IU/ml) ar **1,5 \log_{10} IU/ml** (95 % PI 1,4–1,7 \log_{10} IU/ml).

3 lentelė. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ LLoQ, su sistemingąja paklaida ir TAE

Taikinio konc. (IU/ml)	Taikinio konc. (\log_{10} IU/ml)	Vidutinė konc. (\log_{10} IU/ml)	Aptikimas (%)	SD	Sisteminioji paklaida	TAE
60	1,78	1,76	99	0,28	0,02	0,59
45	1,65	1,82	99	0,30	0,17	0,78
35	1,54	1,69	94	0,39	0,15	0,93
15	1,18	1,52	75	0,54	0,34	1,44

Analitinis jautris – viršutinės kiekybinio nustatymo ribos tiesiškumas ir aptikimas

Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tiesiškumas ir viršutinė kiekybinio nustatymo riba (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) buvo nustatyti ruošiant ŽIV-1, gauto iš „The External Quality Assurance Program Oversight Laboratory“ (Duke universitetas, NC, JAV), „AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control“ („Seracare“, MA, JAV) ir „HIV-1 RNA Working Reagent 2“, skirto NAT tyrimams (NIBSC), skiedimo seriją. Devynių mėginių grupė buvo parengta sudėtinėje ŽIV-1 RNR neigiamoje EDTA plazmoje, norint sudaryti 7,70–1,70 log₁₀ IU/ml koncentracijos intervalą. Atlikus tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“, nustatyta, kad remiantis standartinė paklaida, apskaičiuota pagal 95 % pasikiojimo intervalą, ± 0,33 log₁₀ IU/ml tikslumu galima nustatyti ŽIV-1 kiekį 6 log₁₀ tiesiniame intervale. Naudojant 2-o ar 3-io modelio regresinę analizę, reikšmingos naudos nebuvo. Naudojant šio tyrimo duomenis, nustatyta kad ULoQ yra **7,7 log₁₀ IU/ml**. Su numatomomis vertėmis palygintos sistemos „NeuMoDx System“ pateiktos ŽIV-1 tyrimo koncentracijos nurodomos 3 pav.



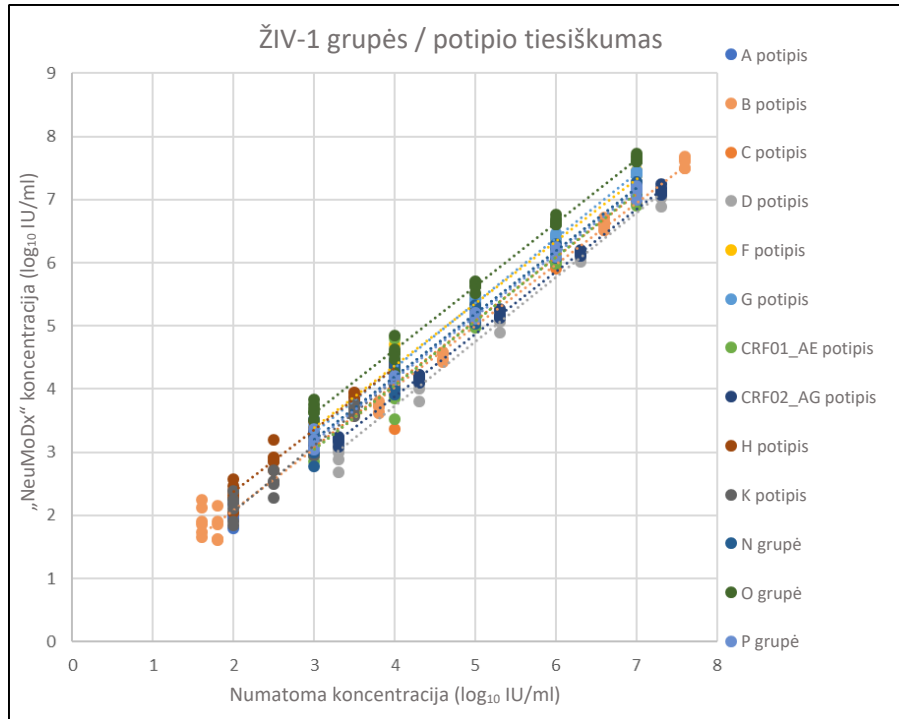
3 pav. Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tiesinis intervalas

Analitinis jautris – tiesiškumas tarp genotipų

Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tiesiškumas ŽIV-1 M (A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG potipiuose), N, O ir P grupėse buvo nustatytas ištyrus mažiausiai penkias (5) skirtingas kiekvienos ŽIV-1 grupės / potipio koncentracijas, paruoštas sudėtinėje ŽIV-1 RNR neigiamoje EDTA plazmoje. Šiame tyrime tirtu ŽIV-1 taikinio kiekiai grupėse / potipiuose skyrėsi priklausomai nuo pradinio mėginio koncentracijos. Tyrimas buvo atliktas su kiekviena grupe / potipiu, naudojant šešis (6) kiekvienos koncentracijos kartotinius mėginius. Tiesiškumas nustatytas visose tirtuose intervaluose ir parodytas 4 lentelėje bei 4 pav.

4 lentelė. Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tiesiškumas M, N, O ir P grupėse

Grupė	Potipis	Tiesinė lygtis	
		$y = \text{kiekybinis tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ nustatymas (log}_{10} \text{ IU/ml)}$	$x = \text{numatomas kiekybinis nustatymas (log}_{10} \text{ IU/ml)}$
M	A	$y = 1,0217x - 0,008$	0,9953
	B	$y = 0,9715x + 0,1442$	0,9933
	C	$y = 1,0055x + 0,0658$	0,9879
	D	$y = 1,0203x - 0,3554$	0,9941
	F	$y = 0,9872x + 0,4278$	0,9955
	G	$y = 1,0282x + 0,2223$	0,9970
	CRF01_AE	$y = 1,0163x - 0,0053$	0,9824
	CRF02_AG	$y = 0,99x - 0,0783$	0,9989
	H	$y = 0,9803x + 0,4187$	0,9730
	K	$y = 1,0441x - 0,0223$	0,9684
N		$y = 0,996x + 0,2117$	0,9876
O		$y = 1,0043x + 0,6167$	0,9942
P		$y = 0,9927x + 0,1903$	0,9974



4 pav. Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ tiesiškumas tarp potipių

Analitinis specifiškumas – galimai trukdantys mikrobiniai teršalai

Analitinis tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ specifiškumas buvo įvertintas ištyrus mikroorganizmų mėginių grupę (žr. 5 lentelę), paruoštą ŽIV-1 RNR neigiamoje EDTA plazmoje naudojant aukštas koncentracijas, kad būtų pasiektas kryžminis reaktyvumas. Galima interferencija buvo įvertinta naudojant tą pačią mikroorganizmų mėginių grupę, paruoštą EDTA plazmoje pridėjus 2,02 log₁₀ IU/ml koncentracijos ŽIV-1. Kryžminio reaktyvumo nepastebėta, visų ŽIV-1 neigiamų mikrobinių mėginių rezultatai buvo neigiami. Visų ŽIV-1 teigiamų mikrobinių mėginių rezultatai buvo teigiami ir reikšmingos interferencijos nepastebėta. Tai patvirtina minimalus nustatyto ŽIV-1 kiekio nuokrypis nuo kontrolinės medžiagos mėginių, kuriuose nebuvo galimai trukdančiųjų mikroorganizmų. Tolesnis galimas kryžminis reaktyvumas buvo įvertintas lyginant „NeuMoDx HIV Quant Assay“ tikslinių sekų nukleotidų sekas su 26 papildomų patogenų visais genomais (žr. 6 lentelę). Palyginimas atliktas naudojant Nacionalinio biotechnologijų informacijos centro (National Center for Biotechnology Information, NCBI) pateiktą įrankį „Basic Local Alignment Search Tool“ (BLASTn). Palyginus sekas, nepastebėta jokių panašumų tarp tikslinių sekų ir tirtų genomų.

5 lentelė. Dėl analitinio specifiškumo tirti patogenai

Galimai trukdantys mikroorganizmai
Hepatito A virusas
Hepatito B virusas
Hepatito C virusas
1 tipo žmogaus T ląstelių leukemijos virusas (ŽTLV-1)
2 tipo žmogaus T ląstelių leukemijos virusas (ŽTLV-2)
2 tipo žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV-2)
Beždžionių imunodeficito virusas (SIV)
Epšteino-Baro virusas

6 lentelė. Mikroorganizmai, įtraukti į BLASTn sekų derinimo analizę

Mikroorganizmas	Identifikacinis (-iai) numeris (-iai)	Mikroorganizmas	Identifikacinis (-iai) numeris (-iai)
12 tipo adenovirusas	X73487.1	Žmogaus herpeso virusas 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
BK poliomos virusas	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Žmogaus herpeso virusas 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Žmogaus herpeso virusas 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	18 tipo žmogaus papilomos virusas	NC_001357.1 MF288723.1
Dengės virusas	KR919821.1 KR052012.1	16 tipo žmogaus papilomos virusas	KY549222.1 KY549321.1
2 tipo herpes simplex virusas	Z86099.2	Žmogaus parvovirusas B19	KX752821.1 MH201456.1
Žmogaus adenovirusas 2	J01917.1 AC_000007.1	A tipo gripas (visi segmentai)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Žmogaus adenovirusas 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	JC virusas	J02226.1 AB081030.1
Žmogaus adenovirusas C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Žmogaus beta herpeso virusas 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Žmogaus herpeso virusas 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Žmogaus herpeso virusas 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Žmogaus herpeso virusas 3	DQ479962.1 KC847290.1	Vakarų Nilo virusas	M12294.2 MF797870.1

Analitinis specifiskumas – galimai trukdančiosios endogeninės ir egzogeninės medžiagos

Buvo įvertintas tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ jautrumas vaistų, paprastai skiriamų ŽIV-1 užsikrėtusiems asmenims, interferencijai, padidėjusiam endogeninių medžiagų kiekiui ir autoimuninėms ligoms. Į atrankinės patikros būdu tikrinamą ŽIV-1 RNR neigiamą EDTA plazmą pridėta 3 log₁₀ IU/ml ŽIV-1 ir albumino (120 mg/ml), bilirubino (0,03 mg/ml), hemoglobino (3,5 mg/ml), trigliceridų (5,3 mg/ml) bei vaistų junginių (žr. 7 lentelę), kurių koncentracija buvo trigubai didesnė už C_{max}. Neigiama sisteminės raudonosios vilkligės (SLE), antinuklearinio antikūno (ANA) ir reumatoidinio artrito (RA) ligos plazma buvo tirta tokiu pačiu atrankinės patikros būdu, pridėjus į ją 3 log₁₀ IU/ml ŽIV-1. Reikšmingos interferencijos nepastebėta. Tyrimo rezultatai apibendrinti 8 lentelėje.

7 lentelė. Dėl interferencijos tirti vaistų junginiai

Vaisto klasifikacija	Vaisto pavadinimas
Imunomodulatorius	Interferonas alfa-2a, interferonas alfa-2b, ribavirinas
CCR5 antagonistas	Maravirokas
Farmakokinetikos stipriklis	Kobicistatas
Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI)	Doravirinas, efavirenzas, nevirapinas, rilpivirinas
Proteazės inhibitorius (PI)	Darunaviras, amprenaviras, ritonaviras, sakvinaviras, simepreviras
Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) ar DNR polimerazės inhibitorius	Cidofoviras, lamivudinas, gancikloviras, tenofoviro dizoproksilis, zidovudinas, valgancikloviras, abakaviro sulfatas, emtricitabinas, entekaviras, foskarnetas, sofosbuviras
Integrazės inhibitorius	Raltegraviras, dolutegraviras
Sintezės inhibitorius	Enfuvirtidas
Oportunistinėms infekcijoms gydyti skirtas vaistas	Azitromicinas, klaritromicinas, flukonazolas, sulfametoksazolas, trimetoprimas

8 lentelė. Interferencijos tyrimo suvestinė – egzogeninės ir endogeninės medžiagos

Endogeninės	Vidurkis [ŽIV-1] (log ₁₀ IU/ml)	Sisteminioji paklaida (log ₁₀ IU/ml)
Albuminas	3,03	-0,11
Bilirubinas	3,04	-0,09
Hemoglobinas	3,04	-0,09
Trigliceridai	3,14	0,01
Egzogeninės (vaistai)	Vidurkis [ŽIV-1] (log ₁₀ IU/ml)	Sisteminioji paklaida (log ₁₀ IU/ml)
1 telkinys: interferonas alfa-2a, interferonas alfa-2b, ribavirinas, maravirokas, kobicistatas	3,06	-0,07
2 telkinys: raltegraviras, dolutegraviras, efavirenzas, nevirapinas, rilpivirinas	3,04	-0,09
3 telkinys: doravirinas, darunaviras, amprenaviras, ritonaviras, sakvinaviras	3,11	-0,02
4 telkinys: simepreviras, enfuvirtidas, abakaviro sulfatas, emtricitabinas, entekaviras, foskarnetas	3,12	-0,01
5 telkinys: cidofoviras, lamivudinas, gancikloviras, tenofoviro dizoproksilis, zidovudinas, valgancikloviras	3,14	0,01
6 telkinys: sofosbuviras, azitromicinas, klaritromicinas, flukonazolas, sulfametoksazolas, trimetoprimas	3,13	0
Liga	Vidurkis [ŽIV-1] (log ₁₀ IU/ml)	Sisteminioji paklaida (log ₁₀ IU/ml)
Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV)	3,00	-0,13
Antinuklearinis antikūnas (ANA)	3,10	-0,03
Reumatoidinis artritas (RA)	3,25	0,12

Glaudumas

Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ glaudumas buvo nustatytas šešias (6) dienas trimis (3) sistemomis „NeuMoDx System“ tiriant keturių ŽIV-1 mėginių grupę, paruoštą ŽIV-1 neigiamoje plazmoje (įtraukiant ŽIV-1 B potipį ir O grupę, gautą iš EQAPOL, Duke universiteto). Norint iširti kiekvieną ėminio koncentraciją, iš viso kiekvienoje sistemoje atlikta po 12 tyrimų. Atliekant tyrimus, gauta 216 kiekvienos koncentracijos kartotinių mėginių. Buvo apskaičiuotas tyrimo, dienos ir sistemos glaudumas bei ≤ 0,15 log₁₀ IU/ml bendras standartinis nuokrypis. Kaip parodyta 9 lentelėje, reikšmingų sistemų, dienų ar tyrimų efektyvumo skirtumų nepastebėta. Glaudumas tarp operatorių nebuvo apibrėžtas, nes operatorius neatlieka svarbaus vaidmens ėminių apdorojimo sistema „NeuMoDx System“ procese.

9 lentelė. Glaudumas laboratorijoje – sistemomis „NeuMoDx System“ atliekamas tyrimas „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“

	Taikinio konc. (log ₁₀ IU/ml)	Vid. konc. (log ₁₀ IU/ml)	Sistemos SD	Dienos SD	Tyrimo SD	Laboratorijos (bendras) SD
B potapis	5,7	5,62	0,09	0,09	0,09	0,10
	3,7	3,62	0,10	0,10	0,10	0,13
O grupė	4,7	4,65	0,09	0,09	0,09	0,12
	2,7	2,66	0,13	0,13	0,12	0,15

Skirtumai tarp partijų

Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ atkuriamumas tarp partijų buvo patvirtintas retrospektyviai išanalizavus trijų (3) skirtingų kritinių reagentų partijų kokybinio tyrimo duomenis. Šie duomenys buvo gauti atlikus ŽIV-1 RNR neigiamoje plazmoje paruoštų trijų ŽIV taikinio („AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control“) mėginių grupės reagentų ir neigiamų plazmos mėginių funkcinį tyrimą. Iš viso po 18 teigiamų ir 14 neigiamų kartotinių mėginių buvo apdorota vienoje juostelių „NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip“ partijoje. Išanalizuoti partijos ir kelių partijų skirtumai pateikti 10 lentelėje. Bendra absoliučioji sistemingoji paklaida neviršijo 0,14 log₁₀ IU/ml ir bendras standartinis nuokrypis sumažėjo iki 0,25 log₁₀ IU/ml. Reikšmingo efektyvumo skirtumo tarp partijų nepastebėta, nes visų grupės mėginių kiekybinis nustatymas atitiko leistino nuokrypio specifikaciją.

10 lentelė. Atkuriamumas tarp partijų – „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“

Taikinio konc. (log ₁₀ IU/ml)	Vidutinė konc. bendra (log ₁₀ IU/ml)	Tinkamų tyrimų skaičius	Sistemingoji paklaida (log ₁₀ IU/ml)	Kelių partijų SD	Partijos SD	Bendras SD
5,00	4,96	18	0,04	0,08	0,08	0,12
3,00	2,86	17	0,14	0,12	0,18	0,22
2,00	1,92	18	0,08	0,17	0,14	0,22

Kontrolinės medžiagos efektyvumas

Ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga (Sample Process Control, SPC2) įtraukta į tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“, kad galima būtų nustatyti su apdorojimu ir (arba) amplifikacija susijusias triktis. Šios vidinės kontrolinės medžiagos efektyvumas tirtas analogišku tyrimu „NeuMoDx HCV Quant Assay“. Tyrimo sąlygos atspindėjo kritines apdorojimo etapo triktis, kurios gali atsirasti apdorojant ėminį ir kurių sistemos „NeuMoDx System“ efektyvumo stebėjimo jutikliai gali neaptikti. Norint išbandyti vidinės kontrolinės medžiagos efektyvumą su reakcijos inhibitoriais, tirti vidutiniškai teigiami ir neigiami ėminiai. Tyrimo metu nenaudotas plovimo reagentas „NeuMoDx Wash Reagent“ ir plovimo priemonės išpūtimas. Kaip apibendrinta 11 lentelėje, neigiamą poveikį taikinio aptikimui turėjusios sąlygos panašiai paveikė SPC2 aptikimo procesą. Visais tirtais atvejais ėminio apdorojimo kontrolinė medžiaga tinkamai pastebėjo klaidas arba neaptiktos klaidos neturėjo reikšmingo poveikio taikinio aptikimui ir kiekybiniam nustatymui.

11 lentelė. Ėminio apdorojimo kontrolinės medžiagos efektyvumo tyrimo suvestinė

Imituota klaidos sąlyga	SPC2 amplifikacijos būseną	Taikinio amplifikacijos būseną	Tyrimo rezultatas
„Presence of Inhibitor“ (su inhibitoriumi)	Not Amplified (Neamplifikuota)	Not Amplified (Neamplifikuota)	„Unresolved“ (neišspręsta)
„No Wash Reagent Delivered“ (be plovimo reagento)	Not Amplified (Neamplifikuota)	Not Amplified (Neamplifikuota)	„Unresolved“ (neišspręsta)
„No Wash Blowout“ (be plovimo reagento išpūtimo)	Amplified (Amplifikuota)	Amplified (Amplifikuota)	„Positive“ (teigiama), ± 0,3 log ₁₀ IU/ml kontrolinės medžiagos

Kryžminė tarša

Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ kryžminės taršos rodiklis buvo nustatytas šešis (6) kartus ištyrus pakaitomis naudojamus stipriai teigiamus ir neigiamus ŽIV-1 ėminius. Taikant šachmatų lentos konfigūraciją, iš viso buvo iširti 36 neigiami ir 36 didelės ŽIV-1 koncentracijos kartotiniai mėginiai (6,0 log₁₀ IU/ml). Visi neigiamų ėminių pakartojimai buvo neigiami. Tokiu būdu nustatyta, kad apdorojant ėminius sistema „NeuMoDx System“ kryžminės taršos nėra.

Mėginių matricos ekvivalentiškumas

Buvo atliktas tyrimas siekiant parodyti mėginių matricos ekvivalentiškumą, kai ruošiant plazmą visos sudėties kraujas imamas tiek į EDTA, tiek į ACD paėmimo mėgintuvėlius. Taip pat buvo atlikti papildomi tyrimai, kuriais siekta nustatyti šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių (paimtų dviejų tipų mėgintuvėliuose) ekvivalentiškumą. Švieži mėginiai buvo laikomi 2–4 °C temperatūroje, tada į juos pridėtos keturios ŽIV-1 koncentracijos (įskaitant neigiamą koncentraciją), apimančios kiekybinį tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ intervalą, ir atliktas ekvivalentiškumo tyrimas. Po to ėminiai ne mažiau nei 24 valandas buvo laikomi užšaldyti ≤ –20 °C temperatūroje. Po šio užšaldymo laikotarpio mėginiai buvo atitirpinti ir pakartotinai iširti. EDTA ir ACD bei šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių rezultatų ekvivalentiškumas buvo palygintas atlikus regresinę analizę. Tiesinės regresijos duomenų analizės rezultatai neparodė reikšmingo skirtumo tarp EDTA ir ACD arba tarp šviežių ir užšaldytų plazmos mėginių, tirtų naudojant tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“.

Buvo atliktas papildomas tyrimas, kuriuo siekta parodyti tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ efektyvumo charakteristikų, tiriant pirminius ir antrinius mėginius, ekvivalentiškumą. Į ŽIV-1 neigiamų donorų mėginių grupes pridėtas ŽIV-1 taikynys („AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control“) ir ŽIV-1 teigiami donorų mėginiai buvo iš pradžių apdoroti iš pirminių mėginių mėgintuvėlių. Po pirminio mėgintuvėlio apdoravimo iš kiekvieno mėginio likusį plazma buvo išpilstyta alikvotinėmis dalimis į antrinį mėgintuvėlį ir pakartotinai apdorota. Reikšmingo skirtumo tarp pirminio ir antrinio plazmos mėgintuvėlių apdoravimo rezultatų nenustatyta.

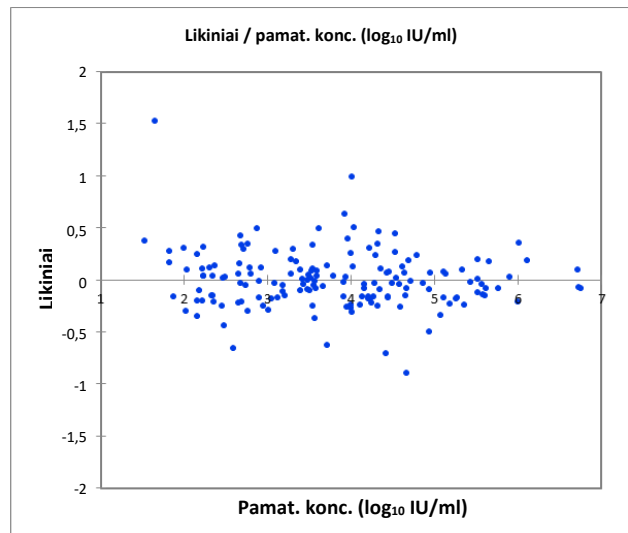
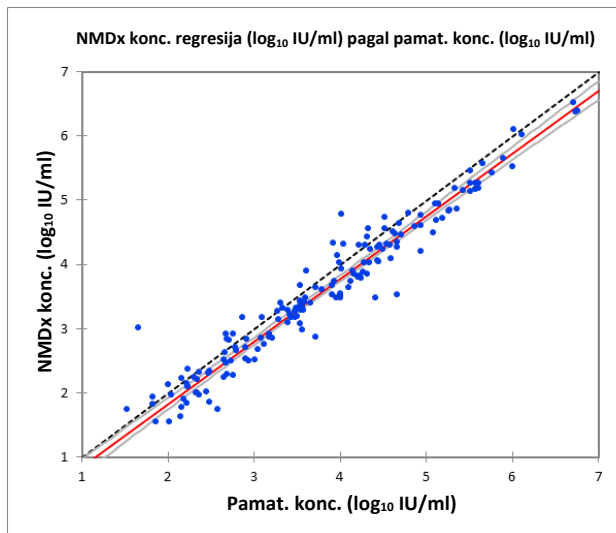
Klinikinių metodų palyginimas

Kokybinės ir kiekybinės tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ efektyvumo charakteristikos buvo palygintos su FDA / CE-IVD patvirtinto lyginamojo tyrimo efektyvumo charakteristikomis. Vidaus tyrimas buvo atliktas vykdant viengubai aklą tyrimą su nežymėtais likusiais plazmos mėginiais, gautais iš FDA registruoto tiekėjo. Atliekant tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ keliuose sistemose „NeuMoDx System“, iš viso apdoroti 723 plazmos mėginiai. Visi ėminiai, kuriuos tiriant iš pradžių gauti negaliojantys rezultatai, buvo sėkmingai iš naujo apdoroti ir gauti visų šio tyrimo mėginių galiojantys rezultatai.

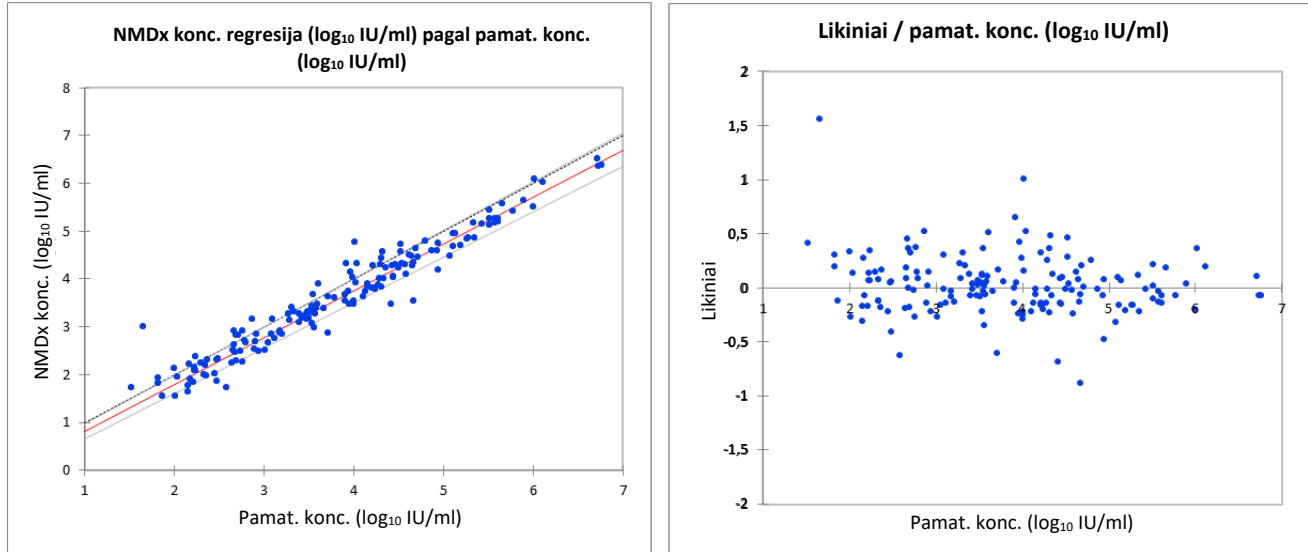
Apdoravimo metu įvykusios apdoravimo ir sistemos klaidos buvo minimalios ir atitiko priimtino kriterijus. Gavus dvylika (12) rezultatų „Indeterminate“ (neaišku, IND) ir septynis (7) rezultatus „Unresolved“ (neišspręsta, UNR), neaiškių rezultatų rodiklis yra 1,48 % (95 % PI: 0,85–2,57 %), o neišspręstų rezultatų rodiklis – 0,86 % (95 % PI: 0,42–1,77 %). Bendras galiojančių rezultatų rodiklis buvo 97,7 % (95 % PI: 96,4–98,5%).

Iš 723 gautų galiojančių rezultatų 165 buvo teigiami atlikus tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“. Naudotos atitinkamos koncentracijų vertės buvo nustatytos pamatiniais tyrimais. Buvo atliktos Demingo ir Passingo-Babloko regresinės analizės, kad būtų galima suderinti nustatytas tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ koncentracijų vertes su nustatytomis pamatinių tyrimų vertėmis.

Norint atspindėti koreliaciją tarp visų tirtų ėminių koncentracijų, nustatytų tyrimu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų koncentracijų verčių, buvo sugeneruotos regresijos ir likinių diagramos. Demingo ir Passingo-Babloko metodo analize sugeneruotos diagramos yra atitinkamai pavaizduotos 5 ir 6 pav. Demingo regresijos kreivės kokybė pavaizduota naudojant 0,975 (95 % PI: 0,939, 1,011) nuolydžio koeficientą ir –0,121 (95 % PI: –0,276, 0,033) atkarpą (sisteminę paklaidą). Tai parodo, kad tyrimu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir pamatiniais tyrimais gauti koncentracijų rezultatai glaudžiai koreliuoja su priimtina sistemine paklaida. Passingo-Babloko tiesinės kreivės kokybė pavaizduota naudojant 0,981 (95 % PI: 0,950, 1,012) nuolydžio koeficientą ir –0,167 (95 % PI: –0,288, –0,036) atkarpą (sisteminę paklaidą). Tai taip pat parodo, kad tyrimu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir pamatiniais tyrimais gauti koncentracijų rezultatai glaudžiai koreliuoja su priimtina sistemine paklaida. Demingo ir Passingo-Babloko analizių rezultatai apibendrinti toliau pateiktoje 12 lentelėje.



5 pav. Ekvivalentiškumo (iš kairės) ir likinių (iš dešinės) diagramos – bendra „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų analizė – Demingo analizė



6 pav. Ekvivalentiškumo (iš kairės) ir likinių (iš dešinės) diagramos – bendra „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų analizė – Passingo-Babloko analizė

12 lentelė. Demingo ir Passingo-Babloko tiesinės regresijos analizių suvestinė

Demingo analizė		Passingo-Babloko analizė	
Atkarpa	Nuolydžio koeficientas	Atkarpa	Nuolydžio koeficientas
-0,121	0,975	-0,167	0,981
95 % PI (-0,276, 0,033)	95 % PI (0,939, 1,011)	95 % PI (-0,288, -0,036)	95 % PI (0,950, 1,012)

Iš 723 tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ metu gautų galiojančių rezultatų 171 buvo teigiamas ištyrus pamatiniais tyrimais ir 552 buvo neigiami. Tyrimo „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ jautris ir specifiškumas buvo apskaičiuoti pagal pamatinius tyrimus ir apibendrinti toliau pateiktoje 13 lentelėje. Iš 171 tirtu teigiamo ėminio 165 buvo teigiami atlikus tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“. Nustatytas 96,5 % (95 % PI: 92,6–98,4 %) jautris. Iš 552 tirtų neigiamų ėminių 551 buvo neigiamas atlikus tyrimą „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“. Nustatytas 99,8 % (95 % PI: 99,0–100 %) jautris.

13 lentelė. „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir pamatinių tyrimų kokybinių metodų palyginimo rezultatai

		Pamatinis tyrimas		
		HIV-1	Teigiamas	Negative (Neigiamas)
NeuMoDx	Teigiamas	165	1	166
	Negative (Neigiamas)	6	551	557
	Iš viso	171	552	723
Jautris = 96,5 % (95 % PI 92,6–98,4 %)				
Specifiškumas = 99,8 % (95 % PI 99,0–100 %)				

Be to, iš viso 12 rinkoje esančių serokonversijos mėginių grupių, įskaitant 75 atskirus plazmos ėminius, buvo apdorotos tyrimu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“, siekiant parodyti rinkoje esančiais tyrimais atliekamą ŽIV-1 RNR aptikimą prieš antikūnų / antigenų aptikimą. Į analizę buvo įtraukti prieš serokonversiją paimti mėginiai, ankstyvosios serokonversijos mėginiai ir serokonversijos mėginiai. Analizė buvo atlikta siekiant palyginti pirmą kraujo mėginį, kuriame tyrimu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptikta ŽIV-1 RNR, ir pirmą teigiamą ŽIV-1 antikūnų / antigenų (Ab / Ag) kraujo mėginį, nustatytą rinkoje esančiais FDA / CE-IVD patvirtintais kraujo tyrimais. Visų mėginių grupių tyrimų metu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptiko ŽIV-1 RNR bent vienu kraujo mėginiu anksčiau nei kiti antikūnų / antigenų aptikimo kraujyje tyrimai. Rezultatai apibendrinti 14 lentelėje.

14 lentelė. Serokonversijos mėginių grupės palyginimas – „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir ŽIV-1 Ab / Ag kraujo tyrimas

Grupės ID	Mėginio paėmimo diena su pirmu teigiamu rezultatu	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	ŽIV-1 Ab / Ag kraujo tyrimas
PRB969	4	7
PRB968	5	7
0600-0230	2	4
0600-0270	2	3
0600-0258	2	3
0600-0244 (PRB962)	3	5
0600-0272	3	4
PRB967	2	4
PRB964	3	6
PRB963	4	6
0600-0263	5	7
PRB956	2	4

Papildomos analizės buvo atliktos siekiant palyginti pirmą kraujo mėginį, kuriame tyrimu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptikta ŽIV-1 RNR, ir pirmą ŽIV-1 RNR teigiamą kraujo mėginį, nustatytą rinkoje esančiais FDA / CE-IVD patvirtintais NAT tyrimais. Visų mėginių grupių tyrimo metu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptiko ŽIV-1 RNR tame pačiame mėginyje kaip ir kiti ŽIV-1 RNR aptikimo NAT tyrimai. Dviejų mėginių grupių tyrimo metu „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ aptiko ŽIV-1 RNR vienu mėginiu anksčiau nei kiti NAT tyrimai. Rezultatai apibendrinti 15 lentelėje.

15 lentelė. Serokonversijos mėginių grupės palyginimas – „NeuMoDx HIV-1 Quant Assay“ ir ŽIV-1 RNR NAT tyrimai

Grupės ID	Mėginio paėmimo diena su pirmu teigiamu rezultatu	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Pamatinis NAT
PRB969	4	4
PRB968	5	5
0600-0230	2	2
0600-0270	2	2
0600-0258	2	2
0600-0244 (PRB962)	3	3
0600-0272	3	3
PRB967	2	2
PRB964	3	4
PRB963	4	5
0600-0263	5	5
PRB956	2	2

LITERATŪRA

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

PREKIŲ ŽENKLAI

„NeuMoDx™“ ir „NeuDry™“ yra „NeuMoDx Molecular, Inc.“ prekių ženklai.

„AccuPlex™“ yra „SeraCare Life Sciences, Inc.“ prekės ženklas.










„BD Vacutainer®“ yra „Becton, Dickinson and Company“ prekės ženklas.

BD ir PPT™ yra „Becton, Dickinson and Company“ prekių ženklai.

„TaqMan®“ yra registruotasis „Roche Molecular Systems, Inc.“ prekės ženklas.

Visi kiti šiame dokumente pateikiami prekių pavadinimai, prekių ženklai ir registruotieji prekių ženklai yra jų atitinkamų savininkų nuosavybė.

SIMBOLIAI

SIMBOLIS	REIKŠMĖ
R only	Naudoti tik pagal receptą
	Gamintojas
IVD	<i>In vitro</i> diagnostikos medicinos priemonė
EC REP	Igaliotasis atstovas Europos Bendrijoje
REF	Katalogo numeris
LOT	Partijos kodas
	Tinka naudoti iki
	Temperatūros riba
	Drėgmės apribojimas
	Nenaudoti pakartotinai
	Pakanka atlikti tyrimų: <n>
	Žr. naudojimo instrukcijas
	Dėmesio
	Biologiniai pavojai
CE	CE ženklas



„NeuMoDx Molecular, Inc.“
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, JAV

Rėmėjas (AUS):
„QIAGEN Pty Ltd“
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148,
Australija



„Emergo Europe B.V.“,
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Nyderlandai

Techninė pagalba / budrumo ataskaitų teikimas:
support@qiagen.com

Patentas: www.neumodx.com/patents

