

REF 300500 NeuMoDx™ HIV-1 Quant Test Strip -testiliuska

R only

HUOMIO: Vain vietäväksi Yhdysvaltojen ulkopuolelle

IVD Tarkoitettu NeuMoDx 288 Molecular System- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmillä tehtävää *in vitro* -diagnostiikkaa varten

Selostepäivitykset ovat osoitteessa: www.qiagen.com/neumodx-ifu
Lisätietoja on NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600108
Lisätietoja on NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600317

KÄYTTÖTARKOITUS

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys, joka tehdään NeuMoDx 96 Molecular System- ja NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä (NeuMoDx System -järjestelmä[t]), on automaattinen, kvantitatiivinen ja kvalitatiivinen *in vitro* -diagnostinen nukleinihappojen monistustesti, joka on suunniteltu ihmisen immuunikatoviruksen tyyppiin 1 (HIV-1) RNA:n kvantifiointiin ja havaitsemiseen ihmisen plasmasta.

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä kliinisten merkkien ja muiden laboratorimerkkien kanssa prognoosin tekoon HIV-1-potilaiden kliinisen hoidon tueksi ja antiretroviraalisen hoidon vaikutusten monitorointiin mittaamalla HIV-1 RNA -tasojen muutoksia plasmasta. Määritys voi laskea HIV-1 RNA -määrän alueella 34,2–5,0 x 10⁷ IU/ml (1,5–7,7 log₁₀ IU/ml). NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys on hyväksytty RNA:n kvantifiointi HIV-1 ryhmälle M (alatyypit A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG), N, O ja P.

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys on tarkoitettu HIV-1-infektion, myös akuutin tai ensisijaisen infektion, diagnosoinnin avuksi. HIV-1-RNA:n esiintyminen potilaan plasmassa ilman, että esiintyy myös HIV-1-vasta-aineita, viittaa akuuttiin tai ensisijaiseen HIV-1-infektioon. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritystä voidaan käyttää lisätestinä näytteille, jotka ovat antaneet toistuvasti reaktiivisen tuloksen hyväksytyihin HIV-immunomäärityksiin, ja HIV-1-infektion vahvistamiseen.

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritystä ei ole tarkoitettu käytettäväksi luovuttajien HIV-1-seulontaan tarkistamalla HIV-1:n läsnäolo verestä tai verituotteista.

YHTEENVETO JA SELITYKSET

Ihmisen kokoveri kerätään steriileihin verinäyteputkiin, joissa on joko etyleenidiamiinitetraetikkahappoa (Ethyleenidiamiinitetraacetic Acid, EDTA) tai happositraattidekstroosia (Acid Citrate-Dextrose, ACD) antikoagulanttina, tai plasman valmisteluputkiin (Plasma Preparation Tubes, PPT), joita voi käyttää plasman valmisteluun. Testin valmisteluvaiheessa toissijaisessa näyteputkessa oleva plasma tai ensisijaisessa näyteputkessa oleva fraktioitu veri ladataan NeuMoDx System -järjestelmään soveltuvaan näyteputkelineessä ja näin aloitetaan käsittely. Näyteputkien on oltava NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivia. Jokaista näytettä varten 600 µl plasmanäytteen alikvoottia sekoitetaan NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskurin kanssa. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa kaikki vaiheet automaattisesti: se eristää kohdenukleinihapon, tekee eristetyn RNA:n valmistelut reaaliaikaista käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) varten sekä monistaa ja tunnistaa monistamisen tuotteet, jos niitä on näytteessä (HIV-1-genomin osat konservoituneilla alueilla). NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys sisältää RNA-näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 2, SPC2), jolla valvotaan mahdollisia estäviä aineita sekä eristämisen- ja monistamisprosessien aikaisia NeuMoDx System -järjestelmän ja reagenssien toimintahäiriöitä.

Ihmisen immuunikatovirus (Human Immunodeficiency Virus, HIV) on immuunikadon (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) etiologinen tekijä, ja se on jaettu kahteen päätyyppiin, joista yleisempi ja patogeenisempi on HIV-tyyppi 1 (HIV-1). HIV-1 voi tarttua seksikontaktissa, altistumisessa infektoituneelle verelle tai verituotteille tai infektoituneesta äidistä sikiöön.¹⁻⁴ Akuutti HIV-1-infektio, jolle tyypillistä ovat flunssankaltaiset oireet, kehittyä 3–5 viikkoa ensitartunnasta, ja siihen liittyy korkeatasoinen viremia. HIV-1-spesifinen immuunivaste voidaan havaita 4–6 viikon sisällä oireiden alkamisesta.⁵⁻⁹

Serokonversion jälkeen useimmat potilaat siirtyvät oireettomaan vaiheeseen, joka voi kestää vuosia. HIV-1-RNA-tasojen kvantitatiivinen mittaus perifeerisestä verestä on lisännyt huomattavasti HIV-1-infektion synnyn ymmärrystä, ja sen on osoitettu olevan oleellinen parametri HIV-1-infektion saaneiden yksilöiden prognoosissa ja hoidon hallinnassa.¹⁰⁻¹¹ Antiretroviraalisen hoidon aloitus- ja muutospäätöksiä ohjaavat plasman HIV-1-RNA-tasojen (viruskuorma) sekä CD4+ T -solujen määrän tarkkailu sekä potilaan kliininen tila.¹²⁻¹⁷ Antiretroviraalisen hoidon tavoite on tukahduttaa HIV-1:n replikaatio nykyään saatavilla olevien viruskuormatestien havaitsemisrajoja pienemmälle tasolle. Perifeerisen veren virustasot voidaan kvantifioida mittaamalla HIV p24 -antigeeni seerumista, plasmasta saadun HIV-viruksen kvantitatiivisella viljelyllä tai viruksen RNA:n mittaamisella suoraan plasmasta nukleinihappojen monistuksella tai signaalin vahvistustekniikoilla.⁹⁻¹¹ Molekulaarisia tekniikoita, kuten käänteistranskriptiolla toteutettua polymeerasiketjureaktiota, on käytetty laajasti nukleinihappojen monistamiseen.¹¹ NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys hyödyntää RT-PCR-tekniikkaa yhdessä homogeenisen, reaaliaikaisen fluoresenssivahvistamisen kanssa. Määritykseen kuuluu kaksoiskohteen monistus ja havaitseminen, jolloin kohteena on HIV-1-genomin kaksi erillistä aluetta. Lisäksi degeneroidun määritysmallin ansiosta voidaan havaita erilaisia ryhmän M alatyyppejä (A, B, C, D, F, G, H, K), myös niiden kiertävissä rekombinanteissa muodoissa, ja ryhmien N, O ja P isolaatteja. Määrityksen tulokset raportoidaan yksikössä kansainvälinen yksikkö / ml (IU/ml).

MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys yhdistää automaattisen RNA-eristyksen ja reaaliaikaisen RT-PCR:n avulla tehtävän monistuksen/havaitsemisen. Kokoverinäytteet otetaan EDTA-, ACD- tai PPT-putkiin plasman valmistelua varten. Ensisijaiset (fraktoidut) verinäytteet tai plasma-alikvootit siirretään järjestelmän kanssa yhteensopiviin toissijaisiin näyteputkiin, jotka merkitään viivakoodilla ja asetetaan NeuMoDx System -järjestelmään. NeuMoDx System -järjestelmä aloittaa käsittelyn automaattisesti aspiroimalla plasma-alikvootin ja sekoittamalla siihen NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuri ja NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn sisältämiä aineita. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa automaattisesti ja järjestelmän sisäisesti RNA:n eristämisen ja rikastamisen, reagenssien valmistelun sekä nukleiinihapon monistamisen ja kohdesekvenssin tunnistuksen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Testiin sisältyvällä näytteen prosessikontrollilla (Sample Process Control 2, SPC2) etsitään mahdollisia estäviä aineita sekä järjestelmän, prosessin ja reagenssien toimintahäiriöitä. Kun näyte on asetettu NeuMoDx System -järjestelmään, käyttäjän toimia ei enää tarvita.

NeuMoDx System -järjestelmä käyttää lämmön, hajottavan entsyymin ja eristysreagenssien yhdistelmää automaattisessa lyysauksessa, RNA:n eristämässä ja estäjien poistamisessa. Vapautuneet nukleiinihapot tarttuvat paramagneettisiin hiukkasiin. Hiukkaset, joihin nukleiinihappo on sitoutunut, latautuvat NeuMoDx Cartridge -kasettiin, missä sitoutumattomat elementit pestään pois NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssilla. Sitoutunut RNA eluoidaan käyttämällä NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssia. NeuMoDx System -järjestelmä rehydroi eluoidun RNA:n avulla omistusoikeudelliset NeuDry™-monistusreagenssit, jotka sisältävät kaikki HIV-1-kohteen ja SPC2-kohteen monistamiseen tarvittavat osat. Näin molemmat kohde- ja kontrolli-RNA-sekvenssit voidaan monistaa ja tunnistaa samanaikaisesti. Kun kuivatut RT-PCR-reagenssit on valmisteltu, NeuMoDx System -järjestelmä annostelee RT-PCR-ajoa varten valmiin seoksen NeuMoDx Cartridge -kasetin yhteen PCR-kammioon (näytekohtaisesti). Kontrolli- ja kohdesekvenssit (jos niitä on) käänteistranskriptoidaan, monistetaan ja tunnistetaan PCR-kammiossa. NeuMoDx Cartridge -kasetti sisältää amplikonin RT-PCR:n jälkeen, mikä käytännössä katsoen eliminoi monistuksen jälkeisen kontaminaation vaaran.

Monistetut kohteet tunnistetaan reaaliaikaisesti hydrolyysikoettimien avulla (eli TaqMan®-tekniikalla), jossa käytetään amplikonikohtaisia fluoresoivia oligonukleotidikoettimen molekyylejä. TaqMan-koettimet koostuvat fluoresoivasta aineesta, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt oligonukleotidikoettimen 5'päähän, ja 3'päässä olevasta sammuttajasta. Koettimen ollessa ehjä fluoresoivan aineen ja sammuttajamolekyylin läheisyys tukahduttaa fluoresoivan aineen lähettämän fluoresenssin Förster-tyyppisellä energiansiirrolla (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-koettimet on suunniteltu kiinnittymään tietyn alukejoukon monistamalle DNA:n alueelle. Kun Taq DNA -polymeraasi pidentää aluketta ja syntetisoi uuden juosteen, Taq DNA -polymeraasin 5'-3'-eksonukleasiaktiivisuus hajottaa malliin kiinnittyneen koettimen. Koettimen hajoaminen vapauttaa fluoresoivan aineen, ja koetin ja sammuttaja erkanevat toisistaan, jolloin FRET:n tukahduttamisvaikutus estyy ja fluoresoivan aineen havaitseminen voi tapahtua. NeuMoDx System -järjestelmän kvantitatiivisessa RT-PCR-laitteessa havaittu fluoresenssisignaali on suoraan verrannollinen vapautuneeseen fluoresoivaan aineeseen ja voi korreloida kohteen määrän kanssa.

Fluoresoivalla aineella leimattu TaqMan-koetin (heräte: 490 nm ja emissio: 521 nm) 5'päässä ja pimeä sammuttaja 3'päässä auttavat havaitsemaan HIV-1:n RNA:n. TaqMan-koetin on leimattu vaihtoehtoisella fluoresoivalla värillä SPC2-prosessikontrollin tunnistusta varten (heräte: 535 nm ja emissio: 556 nm) 5'päässä ja pimeä sammuttaja 3'päässä. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto valvoo TaqMan-koettimien lähettämää fluoresenssisignaalia jokaisen monistamissyklin lopussa. Monistumisen päätyttyä NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto analysoi tiedot ja laatii raportin tuloksista (POSITIVE [Positiivinen] / NEGATIVE [Negatiivinen] / INDETERMINATE [Epäselvä] / UNRESOLVED [Ratkaisematon]). Jos tulos on positiivinen ja laskettu pitoisuus on kvantifiointirajojen sisällä, NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto tuo näkyviin myös näytteeseen liittyvän kvantitatiivisen arvon.

REAGENSIT/TARVIKKEET

Toimitetut materiaalit

REF	Sisältö	Testejä/yksikkö	Testejä/pakkaus
300500	NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuska Kuivatut RT-PCR-reagenssit, jotka sisältävät HIV-1- ja SPC2 -spesifisen TaqMan-koettimen ja alukkeet	16	96

Tarvittavat lisämateriaalit (saatavilla erikseen)

REF	Sisältö
100200	NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevy Kuivatut paramagneettiset hiukkaset, hajottava entsyymi ja näytteiden prosessikontrollit
800304	NeuMoDx HIV-1 Calibrator -kalibraattorit Kertakäyttöiset HIV-1 korkean ja matalan kalibraattorin sarjat standardikäyrän validiteetin määrittämiseen
900301	NeuMoDx HIV-1 External Control -kontrollit Kertakäyttöiset HIV-1 positiiviset ja negatiiviset kontrollisarjat
400600	NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuri
400100	NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi
400200	NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssi
100100	NeuMoDx Cartridge -kasetti
235903	Hamilton CO-RE/CO-RE II -kärjet (300 µl) ja suodattimet
235905	Hamilton CO-RE/CO-RE II -kärjet (1 000 µl) ja suodattimet

Tarvittavat laitteet

NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmä [REF 500100] tai NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmä [REF 500200]



VAROITUKSET JA VAROTOIMET

- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuska on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiseen käyttöön vain NeuMoDx Molecular System -järjestelmissä.
- Älä käytä reagensseja tai tarvikkeita viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Reagensseja ei saa käyttää, jos suoja- tai tiivistyskapseli on rikki tai pakkaus on vahingoittunut vastaanotettaessa.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja, jos suoja- tai tiivistyskapseli on avautunut tai rikki vastaanotettaessa.
- Ennen kuin kliinisistä näytteistä voidaan saada testituloksia, on tehtävä hyväksytty testikalibrointi (käsittelemällä NeuMoDx HIV-1 Calibrators -sarjan [REF 800304] korkea ja matala kalibraattori).
- Ulkoiset kontrollit (NeuMoDx HIV-1 External Controls -sarjasta [REF 900301]) on käsiteltävä 24 tunnin välein NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksellä tehtävää testausta tehtäessä.
- Toissijaisten alikvoottien näytteen vähimmäismäärä riippuu näyteputken koosta ja näyteputkitekniikasta seuraavasti. Määritettyä minimiä pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
- Väärissä lämpötiloissa tai liian pitkään säilytettyjen näytteiden käyttö voi aiheuttaa epäkelvöllisiä tai virheellisiä tuloksia.
- Vältä kaikkien reagenssien ja tarvikkeiden mikrobi- ja ribonukleasi (RNAasi) -kontaminaatiota. Steriilien, RNAasittomien kertakäyttösiirtopipettien käyttö on suositeltavaa käytettäessä toissijaisia putkia. Käytä jokaiselle näytteelle uutta pipettiä.
- Vältä kontaminaatio: älä käsittele äläkä irrota NeuMoDx Cartridge -kasettia monistamisen jälkeen. Älä missään tapauksessa ota NeuMoDx Cartridge -kasetteja biovaarallisen jätteen säiliöstä (NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä) tai biovaarallisen jätteen astiasta (NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä). NeuMoDx Cartridge -kasetti on suunniteltu estämään kontaminaatiota.
- Kun laboratoriossa tehdään PCR-testejä myös avoimella putkella, on varottava, etteivät NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuska, muut testissä tarvittavat tarvikkeet ja reagenssit, suojaruuvit, kuten käsinetot ja laboratoriotakit, ja NeuMoDx System -järjestelmä kontaminoidu.
- NeuMoDx:n reagensseja ja tarvikkeita käsiteltäessä on käytettävä puhtaita, puuterittomia nitrilikäsitelimiä. Varo, ettet kosketa NeuMoDx Cartridge -kasetin yläpintaa tai NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskan ja NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn kalvotiivistepintaa tai NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskurin yläpintaa. Tarvikkeita ja reagensseja käsiteltäessä saa koskea vain sivupintoihin.
- Jokaiselle reagenssille on (soveltuvasti) saatavissa käyttöturvallisuustiedote (Safety Data Sheet, SDS) osoitteesta www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Pese kädet huolellisesti testin jälkeen.
- Älä pipetoi suun avulla. Älä tupakoi, syö tai juo tiloissa, joissa käsitellään näytteitä tai reagensseja.
- Käsittele näytteitä aina kuten tartuntavaarallisia näytteitä ja noudata laboratorion turvaohjeita: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁸ ja CLSI Document M29-A4.¹⁹
- Hävitä käyttämättömät reagenssit ja jäte paikallisten, alueellisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.



TUOTTEEN SÄILYTYS, KÄSITTELY JA VAKAUS

- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskat ovat vakaita sisäpakkauksessa tuotteen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti, kun niitä säilytetään 15–23 °C:n lämpötilassa.
- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskat lähetetään suljettuna geelijäähdytinpaketteja sisältävään eristettyyn astiaan.
- Tarvikkeita ja reagensseja ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testituotetta, jos sen sisä- tai ulkopakkaus näyttää vahingoittuneelta.
- Älä aseta uudelleen mitään testituotetta, joka on aiemmin asetettu toiseen NeuMoDx System -järjestelmään.
- Kun NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip on ladattu, se voi olla NeuMoDx System -järjestelmän sisällä seitsemän (7) vuorokautta. Ohjelmisto seuraa järjestelmään asetettujen testiliuskojen jäljellä olevaa käyttöikää ja ilmoittaa sen käyttäjälle reaaliaikaisesti. Järjestelmä kehottaa vaihtamaan testiliuskan, joka on ollut käytössä sallittua pidemmän ajan.
- Vaikka NeuMoDx-kalibraattorit ja ulkoiset kontrollit eivät aiheuta tartuntaa, hävitä ne käytön jälkeen laboratorion biovaarallisen jätteen mukana pienentääksesi niiden sisältämien kohdenkoleinohappojen aiheuttaman tartunnan riskiä.

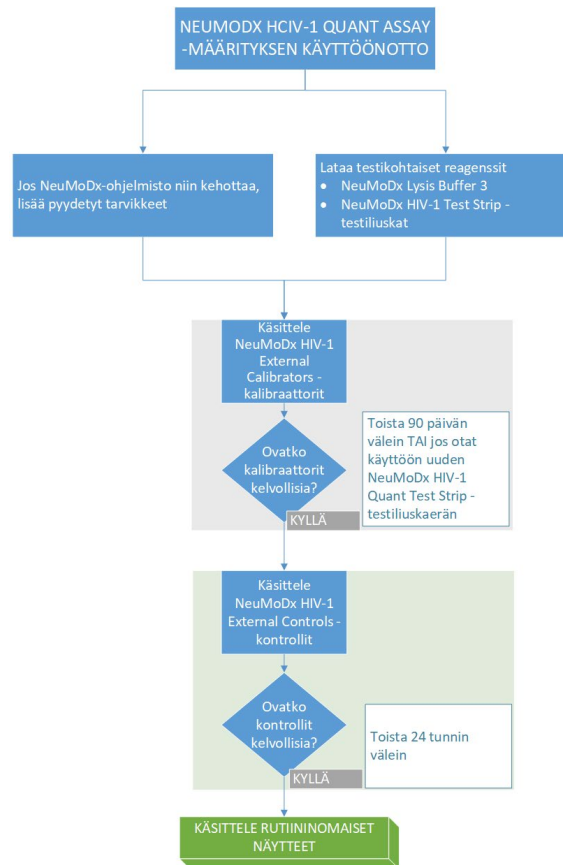
NÄYTTEIDEN KERUU, KULJETUS JA SÄILYTYS



1. Käsittele kaikkia näytteitä, kalibraattoreita ja kontrolleja kuin ne pystyisivät siirtämään eteenpäin tarttuvia taudinaiheuttajia.
2. Älä pakasta kokoversta tai ensisijaisissa putkissa olevia näytteitä.

- Plasmanäytteiden valmistelua varten kokoveri on otettava steriileihin putkiin, joissa käytetään EDTA:a tai ACD:tä antikoagulanttina. Noudata näytteen keräysputken valmistajan antamia valmistelu- ja säilytysohjeita.
- Näytteet voidaan testata ensisijaisissa keräysputkissa tai toissijaisissa näyteputkissa. Suositellut putket ensisijaisessa putkessa testaamiseen: BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube (BD #368589) -putki tai BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799) -plasmanvalmisteluputki.
- Valmisteltuja plasmanäytteitä voidaan säilyttää NeuMoDx System -järjestelmässä enintään 8 tuntia ennen käsittelyä. Jos tarvitaan pidempi säilytysaika, on suositeltavaa asettaa näytteet joko jääkaappiin tai pakastimeen toissijaisina plasma-alikvootteina.
- Valmisteltuja plasmanäytteitä saa säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 7 vuorokautta ennen testausta ja enintään 8 tuntia huoneenlämmössä.
- Valmisteltuja plasmanäytteitä voi säilyttää ≤ -20 °C:ssa korkeintaan 8 viikkoa ennen käsittelyä.
 - Jos näytteet on pakastettu, niiden on annettava sulaa kokonaan huoneenlämmössä (15–30 °C). Vorteksioi näytteitä, jotta ne jakautuvat tasaisesti.
 - Kun pakastetut näytteet on sulatettu, testaus on tehtävä 8 tunnin sisällä.
 - Plasmanäytteet saa pakastaa ja sulattaa korkeintaan 4 kertaa ennen käyttöä.
- Jos näytteitä kuljetetaan, ne on pakattava ja merkittävä sovellettavien maakohtaisten ja/tai kansainvälisten säädösten mukaisesti.
- Merkitse näytteet selvästi ja ilmoita, että näytteet ovat HIV-1-testaukseen.
- Siirry *Testin valmistelut* -kohtaan.

NeuMoDx HIV-1 -määrityksen käyttöönottoprosessin yhteenveto on ohessa *kuvassa 1*.



Kuva 1: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen käyttöönoton työnkulku

KÄYTTÖOHJEET

Testin valmistelut

- Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Ensisijainen verinäyteputki voidaan valmistajan ohjeiden mukaisen sentrifugissa käytön jälkeen merkitä ja asettaa suoraan 24- tai 32-paikkaiseen näyteputkelineeseen. Vaihtoehtoisesti plasma-alikvootti voidaan siirtää toissijaiseen putkeen NeuMoDx System -järjestelmässä käsittelyä varten.

2. Jos näyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa, aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkitelineeseen ja varmista, että korkki on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään.
3. Jos testissä käytetään toissijaista putkea, siirrä plasma-alikvootti viivakooditarralla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Vähimmäistäyttömäärät on esitetty alla:
 - Näyteputkiteline (32 putken): halkaisija 11–14 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä $\geq 750 \mu\text{l}$
 - Näyteputkiteline (24 putken): halkaisija 14,5–18 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä $\geq 1\,200 \mu\text{l}$
 - Pienen tilavuuden näyteputkien teline (32 putken): 1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki; vähimmäistäyttömäärä $\geq 700 \mu\text{l}$

NeuMoDx System -järjestelmän käyttö

Lisätietoja on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa (osanumerot 40600108 ja 40600317)

1. Aseta vähintään yhteen NeuMoDx System Test Strip -testiliuskatelineeseen NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskoja ja lisää testiliuskatelineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
2. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma pyytää lisäämään tarvikkeita, lisää tarvittavat tarvikkeet NeuMoDx System -järjestelmän tarviketelineisiin ja lisää telineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
3. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, vaihda NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi, NeuMoDx Release Reagent -irrotusagenssi, tyhjennä esitäytön jäte, biovaarallisen jätteen säiliö (vain NeuMoDx 288 Molecular System), kärkeen jätettä (vain NeuMoDx 96 Molecular System) tai biovaarallisen jätteen astia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) kehotteen mukaan.
4. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, käsittele NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] -kalibraattorit ja/tai ulkoiset NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] -kontrollit tarpeen mukaan. Lisätietoja kalibraattoreista ja kontrolleista on *Tulosten käsittely* -osassa.
5. Aseta näytteen/kalibraattorin/kontrollin putki/-putket näyteputkitelineeseen ja varmista, että kaikkien putkien korkit on poistettu.
6. Aseta näyteputkiteline(et) automaattilataimen hyllylle ja lisää teline(et) NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla. Tämä käynnistää lisättyjen näytteiden käsittelyn määritetyissä testeissä, kunhan järjestelmässä on voimassa oleva testitilaus.

RAJOITUKSET

1. NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskaa voi käyttää vain NeuMoDx Molecular System -järjestelmissä.
2. NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskan suorituskyky on määritetty kokoverestä valmistettujen, EDTA:a/ACD:ta antikoagulanttina käytävien plasmanäytteiden osalta. NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskan käyttöä muiden lähteiden kanssa ei ole arvioitu eikä niiden suorituskykyominaisuuksia muilla näytetyypeillä tunnetta.
3. NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskan suorituskykytietoja luotaessa on testauksessa käytetty BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA Tube -putkia ja BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube -putkia ensisijaisina putkina.
4. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittäjä ei saa käyttää veren hyytymistä estäviä aineita saaneilta ihmisiltä otettujen näytteiden käsittelyyn.
5. Koska näytteessä olevien viruspartikkelien määrä vaikuttaa HIV-1:n tunnistamiseen, näytteiden oikeanlainen kerääminen, käsittely ja säilytys vaikuttavat tulosten luotettavuuteen.
6. NeuMoDx HIV-1 Calibrators -kalibraattorit ja ulkoiset NeuMoDx HIV-1 External Controls -kontrollit on käsiteltävä pakkausselesteen ohjeiden ja NeuMoDx System -järjestelmän ohjelman kehotteiden mukaisesti ennen rutiinomaisten kliinisten näytteiden käsittelyä.
7. Näytteiden virheellinen ottaminen, käsittely, säilytys, tekninen virhe tai näyteputkien sekaantuminen voivat aiheuttaa virheellisiä testituloksia. Vääriä negatiivisia testituloksia voidaan saada myös silloin, kun näytteessä olevien virushiukkasten määrä on NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittäjän tunnistusrajan alapuolella.
8. NeuMoDx System -järjestelmää saa käyttää ainoastaan NeuMoDx System -järjestelmän käyttökoulutusta saanut henkilöstö.
9. Jos sekä HIV-1-kohde että SPC2-kohde eivät monistu, järjestelmä raportoi epäkelvollisen tuloksen (Indeterminate [Epäselvä] tai Unresolved [Ratkaisematon]) ja testi on toistettava.
10. Jos NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittäjän tulos on Positive (Positiivinen) mutta kvantifiointiarvo on kvantifiointirajojen ulkopuolella, NeuMoDx System -järjestelmä raportoi, oliko havaittu HIV-1 alle kvantifioinnin alarajan (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) vai yli kvantifioinnin ylärajan (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
11. Mikäli havaittu HIV-1 oli alle LLoQ-ajan, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittäjä voidaan toistaa (tarvittaessa) toisella näytealivootilla.
12. Mikäli havaittu HIV-1 oli yli ULoQ-ajan, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittäjä voidaan toistaa laimennetulla alkuperäisellä näytealivootilla. Suositellaan laimennusta suhteessa 1:100 tai 1:1 000 HIV-1-negatiiviseen plasmaan tai Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA) -laimennusaineeseen. Alkuperäisen näytteen pitoisuus voidaan laskea seuraavasti:

$$\text{alkuperäisen näytteen pitoisuus} = \log_{10}(\text{laimennuskerron}) + \text{laimennettun näytteen ilmoitettu pitoisuus}$$

- Ajoittainen PCR-estäjien esiintyminen plasmassa voi johtaa kvantifiointivirheeseen järjestelmässä. Jos näin käy, suositellaan testin toistamista samalla näytteellä, joka laimennetaan Basematrix-aineella suhteessa 1:10 tai 1:100.
- Positiivinen tulos ei välttämättä tarkoita, että näytteessä on elinkelpoista HIV-1:tä. Positiivinen tulos kuitenkin viittaa HIV-1:n RNA:n todennäköiseen läsnäoloon.
- Delaatiot ja mutaatiot NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen kohteena olevilla konservoituneilla alueilla voivat vaikuttaa havaitsemiseen ja johtaa virheelliseen tulokseen.
- NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen tuloksia tulisi käyttää kliinisten havaintojen ja muiden lääkärin käytettävissä olevien tietojen ohella.
- Kontaminoitumisen välttäminen edellyttää hyvän laboratorikäytännön noudattamista, kuten käsineiden käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.

TULOSTEN KÄSITTELEMINEN

Tuloksia voidaan katsella ja tulostaa NeuMoDx System -järjestelmän kosketusnäytöstä, Results (Tulokset) -ikkunan Results (Tulokset) -välilehdestä. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma generoi NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen tulokset automaattisesti käyttämällä ratkaisualgoritmia ja NeuMoDx HIV-1 -testin määrittystiedoston (HIV-1 ADF) sisältämiä käsittelyparametreja. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen tulos voi olla Negative (Negatiivinen), Positive (Positiivinen) ja ilmoitettu HIV-1-pitoisuus, Positive (Positiivinen) ULoQ-ajan yläpuolella, Positive (Positiivinen) LLoQ-ajan alapuolella, Indeterminate (Epäselvä) tai Unresolved (Ratkaisematon) kohteen monistustilan ja näytteen prosessikontrollin perusteella. Tulokset raportoidaan ADF-ratkaisualgoritmin perusteella ja niistä on yhteenveto *taulukossa 1*.

Taulukko 1: HIV-1 Quant Assay -määrityksen ratkaisualgoritmin yhteenveto

TULOS*	HIV-1-kohde/-kohteet	Näytteen prosessikontrolli (Sample Process Control, SPC2)
Positive (Positiivinen) ja raportoitu pitoisuus	Amplified (Monistettu), $1,5 \leq [\text{HIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)
Positive (Positiivinen), ULoQ-ajan yläpuolella	Amplified (Monistettu), $[\text{HIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)
Positive (Positiivinen), LLoQ-ajan alapuolella	Amplified (Monistettu), $[\text{HIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ IU/ml}$	Amplified (Monistettu) tai Not Amplified (Ei monistettu)
Negative (Negatiivinen)	Not Amplified (Ei monistettu)	Amplified (Monistettu)
Indeterminate (Epäselvä)	Not Amplified, System Error Detected (Ei monistettu, järjestelmävirhe)	
Unresolved (Ratkaisematon)	Not Amplified, No System Error Detected (Ei monistettu, ei järjestelmävirhettä)	

*NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen kvantifiointialue on $1,5-7,7 \log_{10} \text{ IU/ml}$. POSITIVE (Positiivinen) -tulos osoittaa, että HIV-1:n RNA:ta on havaittu ja tulos auttaa HIV-1-infektion diagnosoinnissa. NEGATIVE (Negatiivinen) -tulos osoittaa, että joko HIV-1:n RNA:ta ei ole näytteessä tai että viruskuorma oli havaitsemisrajaa matalampi. Virheellinen näytteen kerääminen tai säilytys voi aiheuttaa virheellisesti negatiivisen tai virheellisesti matalan viruskuorman tuloksen. Tulokset tulkittava asianmukaiset kliiniset löydökset ja laboratoriolöydökset huomioiden.

Testilaskenta

- NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen kvantifiointialueella olevien näytteiden HIV-1:n RNA:n pitoisuus lasketaan käyttämällä tallennettua standardikäyrää ja kalibroitikerrointa.
 - Myös kalibroitikerroin lasketaan käsiteltyjen NeuMoDx HIV-1 Calibrators -kalibraattoreiden tulosten perusteella, jotta voidaan määrittää standardikäyrän validiteetti tietyn NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskaerän osalta käytetyssä NeuMoDx System -järjestelmässä.
 - Kalibroitikerroin on sisällytetty HIV-1:n RNA:n pitoisuuden lopulliseen määritykseen.
- NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen tulokset ilmoitetaan arvoina $\log_{10} \text{ IU/ml}$. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen konversiokerroin on 0,75 kopiota/IU.
- Tuntemattomista näytteistä saatu kvantifiointi on jäljitettävissä kalibroituun viitemateriaaliin, joka on saatu National Institute for Biological Standards and Control -instituutilta.

Testin kalibrointi

Standardikäyrään perustuva hyväksytty kalibrointi on tarpeen näytteiden HIV-1:n RNA:n kvantifiointiin. Hyväksyttävien tulosten saaminen edellyttää testikalibroinnin tekemistä NeuMoDx Molecular -yhtiötoimittamilla kalibraattoreilla.

Kalibraattorit

1. NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] -kalibraattorit sisältävät ei-tartuntavaarallista kapseloitua HIV-1-kohdetta laimennettuna Basematrix-laimennusaineella.
2. HIV-1-kalibraattorisarja on käsiteltävä kunkin uuden NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskaerän yhteydessä, jos uusi HIV-1-testin määrittystiedosto ladataan NeuMoDx System -järjestelmään, jos nykyisen kalibraattorisarjan voimassaoloaika (parhaillaan määritetty 90 päivään) on umpeutunut tai jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmaa on muokattu.
3. NeuMoDx System -järjestelmäohjelmisto ilmoittaa käyttäjälle, milloin kalibraattorit on käsiteltävä. Uutta testiliuskaerää ei voi käyttää testaamiseen, ennen kuin kalibraattorit on käsitelty onnistuneesti.
4. Kalibraation validiteetti määritetään seuraavasti:
 - a) Validiteetin määrittäminen edellyttää kahden kalibraattorin – yhden (1) korkean ja yhden (1) matalan – käsittelemistä.
 - b) Ainakin kahden (2) kolmesta (3) replikaatista täytyy tuottaa tuloksia, jotka ovat esimääritettyjen parametrien sisällä. Matalan kalibraattorin nimellinen tavoite on 3 log₁₀ IU/ml, ja korkean kalibraattorin nimellinen tavoite on 5 log₁₀ IU/ml.
 - c) Kalibrintikerroin lasketaan testiliuskaerien välistä odotettua vaihtelua varten. Tätä kalibrintikerrointa käytetään lopullisen HIV-1-pitoisuuden määrittämisessä.
5. Jos toinen tai molemmat kalibraattorit eivät läpäise validiteettitarkistusta, toista hylätyn kalibraattorin käsittely uudella putkella. Mikäli toisen kalibraattorin validiteettiä ei pystytä varmistamaan, on mahdollista toistaa vain tämän kalibraattorin testi, koska järjestelmä ei edellytä molempien kalibraattorien ajamista uudelleen.
6. Jos kalibraattori(t) eivät läpäise validiteettitarkistusta peräkkäisillä kerroilla, ota yhteyttä NeuMoDx Molecular, Inc. -yhtiöön.

Laadunvarmistus

Paikallisissa säädöksissä määritetään yleensä, että laboratorio vastaa sellaisten kontrollimenetelmien käytöstä, joilla valvotaan koko analysointiprosessin virheettömyyttä ja tarkkuutta. Laboratorion on määritettävä myös kontrollimateriaalien testauksen toistoväli, tyyppi ja määrä käyttämällä muuttamattoman, hyväksytyt testijärjestelmän verifioituja suoritusasetietoja.

Ulkoiset kontrollit

1. Ulkoiset NeuMoDx HIV-1 External Controls -kontrollit [REF 900301] sisältävät positiivisia kontrolleja, joissa on ei-tartuntavaarallista kapseloitua HIV-1-kohdetta valmisteltuna Basematrix-aineessa, ja negatiivisia kontrolleja, joissa on vain Basematrix-ainetta.
2. Positiivinen ja negatiivinen ulkoinen kontrolli on käsiteltävä aina 24 tunnin välein NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittämisellä tehtävien testauksen aikana. Jos hyväksytyt ulkoisten kontrollien tuloksia ei ole, NeuMoDx System -järjestelmäohjelmisto kehottaa käyttäjää käsittelemään kontrollit, ennen kuin näytteistä voidaan raportoida tuloksia.
3. NeuMoDx System arvioi ulkoisten kontrollien validiteetin odotetun tuloksen perusteella. Positiivisen kontrollin pitäisi antaa HIV-1 Positive (HIV-1 positiivinen) -tulos ja negatiivisen kontrollin HIV-1 Negative (HIV-1 negatiivinen) -tulos.
4. Ulkoisten kontrollien ristiriitaisia tuloksia on käsiteltävä seuraavasti:
 - a) Jos negatiivisella kontrollinäytteellä on raportissa Positive (Positiivinen) -testitulos, näyte voi olla kontaminoitunut.
 - b) Jos positiivisella kontrollinäytteellä on raportissa Negative (Negatiivinen) -testitulos, reagenssiin tai laitteeseen saattaa liittyä ongelmia.
 - c) Kummassakin tapauksessa tai jos saadaan tulokseksi epäselvä (IND), siirrä kontrollit, joita ei voitu validoida, uusiin putkiin ja toista NeuMoDx HIV-1 External Controls -kontrollien käsittely.
 - d) Jos positiivinen NeuMoDx HIV-1 External Control -kontrolli tuottaa jatkuvasti negatiivisen tuloksen, ota yhteyttä NeuMoDx-yhtiön tekniseen asiakaspalveluun.
 - e) Jos negatiivinen NeuMoDx HIV-1 External Control -kontrolli tuottaa jatkuvasti positiivisen tuloksen, yritä poistaa kaikki mahdollisen kontaminaation lähteet ja vaihda kaikki reagenssit, ennen kuin otat yhteyttä NeuMoDx-yhtiön tekniseen asiakaspalveluun.

Näytteen käsittelyn (sisäiset) kontrollit

Eksogeeninen näytteenkäsittelykontrolli (Sample Process Control 2, SPC2) sisältyy NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyyn ja käy läpi koko prosessin nukleiinihappojen eristyksistä reaaliaikaiseen RT-PCR-monistukseen jokaisen näytteen osalta. SPC2-spesifiset alukkeet ja koettimet sisältyvät myös jokaiseen NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskaan, mikä mahdollistaa SPC2:n ja kohde- HIV-1:n RNA:n (jos sitä on) tunnistuksen moninkertaisen RT-PCR:n avulla. SPC2:n monistuksen tunnistuksen avulla NeuMoDx System -järjestelmä voi valvoa RNA:n eristämisen ja RT-PCR:n monistamisprosessin tehokkuutta.

Epäkelvolliset tulokset

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehdystä NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrittämisestä ei saada hyväksyttäviä tuloksia, sen kohdalla lukee raportissa Indeterminate (Epäselvä, IND) tai Unresolved (Ratkaisematon, UNR) virhetyypin mukaan.

Raportissa on tuloksena IND (Epäselvä), jos NeuMoDx System -järjestelmä huomaa näytteen käsittelyn aikana järjestelmävirheen. Jos raportissa on IND (Epäselvä) -tulos, uusintatestausta suositellaan.

UNR (Ratkaisematon) -tulos saadaan, jos kelvollista HIV-1:n RNA:n tai SPC2:n monistusta ei havaita, mikä osoittaa mahdollisen reagenssin virheen tai estäjien läsnäolon. Jos raportissa on UNR (Ratkaisematon) -tulos, uusintatestausta suositellaan ensimmäisenä toimena. Jos uusintatestaus epäonnistuu, näytteen inhibition vaikutuksia voidaan yrittää lieventää laimentamalla näytettä.

SUORITUSKYKYMINAISUUDET

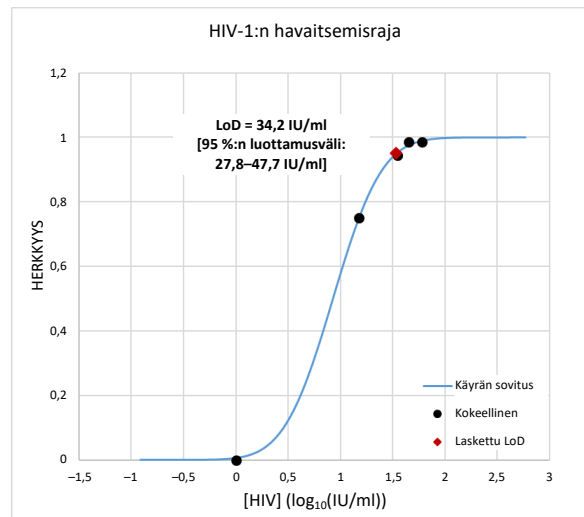
Analyttinen herkkyys – havaitsemisraja

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen analyttinen herkkyys määritettiin testaamalla WHO:n 3. kansainvälisen HIV-1-määrityksille antaman standardin mukainen laimennettu sarja seulottua HIV-1:n RNA-negatiivista EDTA-plasmaa, jonka avulla määritettiin havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) NeuMoDx System -järjestelmissä. LoD:ksi määritettiin matalin kohdetaso, joka havaittiin ≥ 95 -prosenttisesti probit-analyysin mukaan. Tutkimus tehtiin kolmen (3) vuorokauden aikana useiden käyttäjien toimesta useilla järjestelmillä, ajoilla ja NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -reagenssierillä. Kullakin järjestelmällä käsiteltiin 12 replikaattia kullakin laimennustasolla per päivä. *Taulukko 2* sisältää havaitsemisasteet.

Taulukko 2: Positiivisten tulosten havaitsemisasteet LoD-ajan määrittämistä varten NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksellä

Tavoitepitoisuus (IU/ml)	Tavoitepitoisuus (\log_{10} IU/ml)	Hyväksytyjen testien määrä	Positiivisten määrä	Havaitsemisaste (%)
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 %

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen LoD:ksi plasmasta kaikissa genotyypeissä määritettiin probit-analyysillä **34,2 IU/ml (1,5 \log_{10} IU/ml)**, jossa 95 prosentin luottamusväli (Confidence Interval, CI) oli 27,8–47,7 IU/ml (1,4–1,7 \log_{10} IU/ml). Testaus tehtiin NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmällä [*kuva 2*].



Kuva 2: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen havaitsemisrajan probit-analyysi

Analyttinen herkkyys – kvantifioinnin alaraja

Kvantifioinnin alaraja (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) on määritelmän mukaan matalin kohdetaso, jolla > 95 %:n tunnistus saavutetaan ja analyttinen virhe on yhteensä (Total Analytical Error, TAE) on ≤ 1 . LLoQ-ajan määrittämiseksi laskettiin analyttinen kokonaisvirhe (Total analytical error, TAE) kustakin HIV-1-kohdetasosta osana LoD-laskentaa. TAE:n määritelmä on seuraava:

$$TAE = \text{vinouma} + 2 \cdot SD \quad (\text{Westgard-tilasto})$$

jossa

vinouma on keskimääräisen lasketun ja odotetun pitoisuuden välinen ero absoluuttisena arvona
SD on näytteen kvantifioitun arvon keskihajonta.

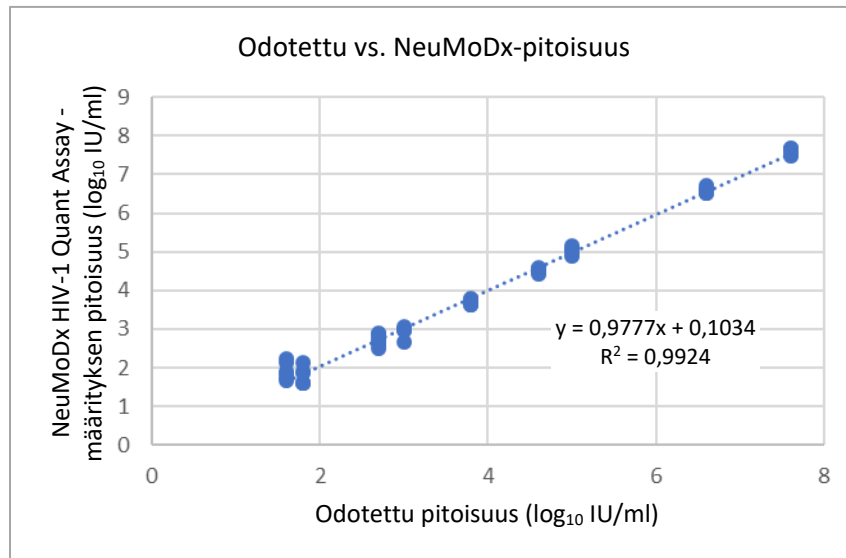
Kootut tulokset neljästä (4) HIV-1-plasmanäytteen tasosta, kun näytteitä käytettiin LLoQ-tutkimuksessa alatyypin B kanssa, on esitetty *taulukossa* 3. Koska laskettu TAE oli LoD:n alittaville HIV-1-tasolle ≤ 1 , NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen osoittama kvantifioinnin alaraja oli sama kuin havaitsemisraja: **34,2 IU/ml** (95 %:n CI 27,8–47,7 IU/ml) tai **1,5 \log_{10} IU/ml** (95 %:n CI 1,4–1,7 \log_{10} IU/ml).

Taulukko 3: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen LLoQ sekä vinouma ja TAE

Tavoitepit. (IU/ml)	Tavoitepit. (log ₁₀ IU/ml)	Keskimääräinen en pit. (log ₁₀ IU/ml)	Havaitsemien (%)	SD	Vinouma	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

Analyttinen herkkyys – kvantifiointin ylärajan lineaarisuus ja määrittäminen

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen lineaarisuus ja kvantifiointin yläraja (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) määritettiin valmistamalla laimennettu sarja HIV-1:tä, joka saatiin The External Quality Assurance Program Oversight Laboratory -laboratoriosta (Duke University, NC, USA), rekombinanttia AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control -kontrollia (Seracare, MA, USA) ja NAT-määrityksiin tarkoitettua HIV-1 RNA Working Reagent 2 -reagenssia (NIBSC). Yhdeksän osan paneeli valmistettiin yhdistetystä HIV-1:n RNA-negatiivisesta EDTA-plasmasta paneeliksi, joka kattoi pitoisuusalueen 7,70–1,70 log₁₀ IU/ml. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen osalta osoitettiin sen kyky kvantifioida HIV-1:tä 6 log₁₀ lineaarialueella tarkkuudella ±0,33 log₁₀ IU/ml standardivirheen perusteella laskettuna 95 %:n luottamusväleillä. Merkittävää etua ei saavutettu käyttämällä 2. tai 3. suuruusluokan regressiosovituksia. ULoQ määritettiin tämän tutkimuksen tietojen perusteella, ja arvoksi tuli **7,7 log₁₀ IU/ml**. NeuMoDx System -järjestelmän ilmoittamat HIV-1-määrityksen pitoisuudet verrattuna odotettuihin arvoihin on esitetty *kuva* 3.

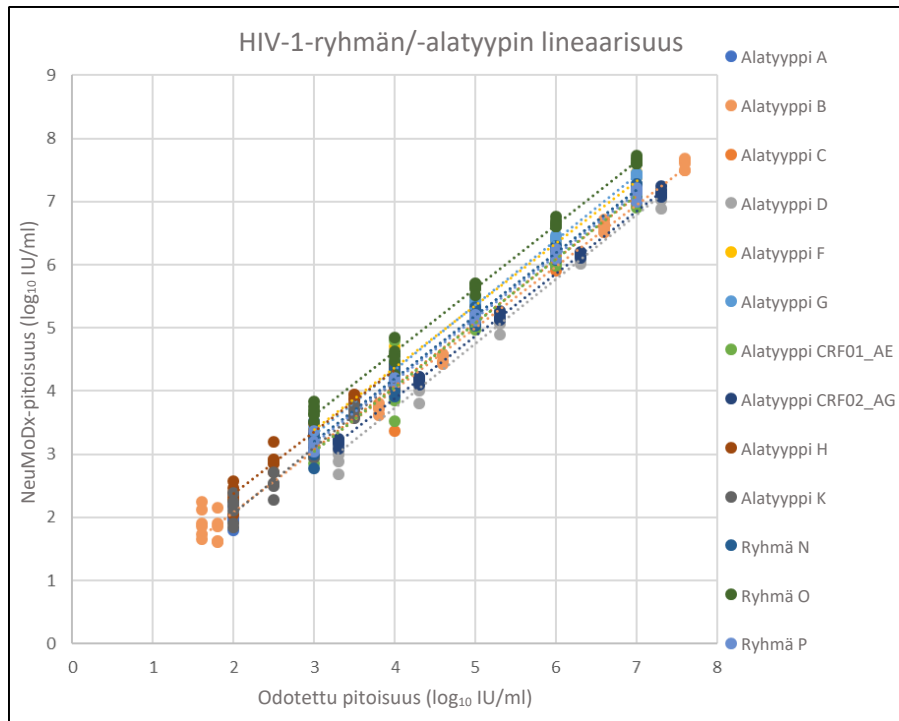

Kuva 3: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen lineaarinen alue

Analyttinen herkkyys – genotyyppien lineaarisuus

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen lineaarisuus HIV-1-ryhmissä M (alatyypit A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG), N, O ja P määritettiin testaamalla kustakin HIV-1 ryhmästä/alatyyppistä vähintään viisi (5) eri pitoisuutta valmisteltuna yhdistettyyn HIV-1:n RNA-negatiiviseen EDTA-plasmaan. Tässä tutkimuksessa testatut HIV-1-tavoitetasot olivat riippuvaisia lähdennyksen pitoisuudesta, ja sen vuoksi ne olivat erilaisia eri ryhmien/alatyyppien osalta. Kukin ryhmä/alatyyppi testattiin kuudella (6) replikaatilla per taso. Lineaarisuus todettiin kaikilla testatuilla alueilla ja tulokset on merkitty *taulukko* 4 ja *kuva* 4.

Taulukko 4: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen lineaarisuus ryhmissä M, N, O ja P

Ryhmä	Alatyyppi	Lineaarisuusyhtälö $y = \text{NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen kvantifiointi (log}_{10} \text{ IU/ml)}$ $x = \text{odotettu kvantifiointi (log}_{10} \text{ IU/ml)}$	R ²
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


Kuva 4: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen lineaarisuus eri alatyypeissä

Analyttinen spesifisyys – mahdolliset häiritsevät mikrobikontaminantit

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen analyttinen spesifisyys arvioitiin testaamalla mikro-organismipaneeli (taulukko 5), joka valmistettiin HIV-1:n RNA-negatiiviseen EDTA-plasmaan ristireaktiivisuutta edistävinä korkeina pitoisuuksina. Mahdollista häiriötä arvioitiin käyttämällä samaa mikro-organismipaneelin kokoonpanoa, joka valmistettiin EDTA-plasmaan ja johon lisättiin HIV-1:tä pitoisuutena 2,02 log₁₀ IU/ml. Ristireaktiivisuutta ei havaittu, ja kaikki HIV-1-negatiiviset mikrobinäytteet antoivat negatiivisen tuloksen. Kaikki HIV-1-positiiviset mikrobinäytteet antoivat positiivisen tuloksen, eikä näissä näytteissä havaittu merkittävää häiriötä. Tämän todistavat vähäiset poikkeamat myös kontrollinäytteistä, joissa ei ole mahdollisesti häiritseviä mikro-organismeja, raportoiduista HIV-1-kvantifioinneista. Muu mahdollinen ristireaktiivisuus arvioitiin nukleotidisekvensien vertailulla vertailemalla NeuMoDx HIV Quant Assay -määrityksen kohdesekvenssejä 26 muun patogeenin (taulukko 6) koko genomeihin National Center for Biotechnology Informationin (NCBI) käyttöön tarjoaman Basic Local Alignment Search Tool (BLASTn) -työkalun avulla. Sekvensien vertailuanalyysi ei osoittanut analogiaa kohdesekvenssien ja tutkittujen genomien välillä.

Taulukko 5: Analyyttistä spesifisyyttä varten testatut patogeenit

Mahdollisesti häiritsevät mikro-organismit
Hepatiitti A -virus
Hepatiitti B -virus
Hepatiitti C -virus
Ihmisen T-soluleukemiovirus, tyyppi 1 (HTLV-1)
Ihmisen T-soluleukemiovirus, tyyppi 2 (HTLV-2)
Ihmisen immuunikatovirus, tyyppi 2 (HIV-2)
Apinoiden immuunikatovirus (Simian Immunodeficiency Virus, SIV)
Epstein-Barr-virus

Taulukko 6: BLASTn-sekvenssialignmenttiallysiin sisältyneet mikro-organismit

Mikro-organismi	Tulonumero	Mikro-organismi	Tulonumero
Adenovirus, tyyppi 12	X73487.1	Ihmisen herpesvirus 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
BK-polyoomavirus	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Ihmisen herpesvirus 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Ihmisen herpesvirus 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	Ihmisen papilloomavirus 18	NC_001357.1 MF288723.1
Denguevirus	KR919821.1 KR052012.1	Ihmisen papilloomavirus 16	KY549222.1 KY549321.1
Herpes simplex -virus, tyyppi 2	Z86099.2	Ihmisen parvovirus B19	KX752821.1 MH201456.1
Ihmisen adenovirus 2	J01917.1 AC_000007.1	Influenssa A (kaikki segmentit)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Ihmisen adenovirus 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	JC-virus	J02226.1 AB081030.1
Ihmisen adenovirus C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Ihmisen beetaherpesvirus 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Ihmisen herpesvirus 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Ihmisen herpesvirus 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Ihmisen herpesvirus 3	DQ479962.1 KC847290.1	Länsi-Niilin virus	M12294.2 MF797870.1

Analyttinen spesifisyys – mahdollisesti häiritsevät endogeeniset ja eksogeeniset aineet

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys arvioitiin HIV-1-infektion saaneille yksilöille usein määrättävien lääkkeiden, kohonneiden endogeenisten aineiden tasojen ja autoimmuunisairauden läsnäolon aiheuttamien epäiltyjen häiriöiden varalta. Seulottuun HIV-1:n RNA-negatiiviseen EDTA-plasmaan lisättiin 3 log₁₀ IU/ml HIV-1-virusta ja albumiinia (120 mg/ml), bilirubiinia (0,03 mg/ml), hemoglobiinia (3,5 mg/ml), triglyseridejä (5,3 mg/ml) ja lääkeyhdistelmiä (taulukko 7) kolme kertaa määränä C_{max}. Myös systeemisen lupus erythematosuksen (Systemic Lupus Erythematosus; SLE), sairaustilan plasmata, tumavasta-ainetta (Antinuclear Antibody, ANA) ja reumatoidiartriittia (Rheumatoid Arthritis, RA) varmistettiin seulonnalla negatiivisiksi ja niihin lisättiin 3 log₁₀ IU/ml HIV-1-virusta testausta varten. Merkittävää häiriötä ei havaittu. Tutkimuksen tulosten yhteenveto on taulukossa 8.

Taulukko 7: Häiriön varalta testatut lääkeyhdistelmät

Lääkkeen luokitus	Lääkkeen nimi
Immuunimodulaattori	Interferoni alfa-2a, interferoni alfa-2b, ribaviiri
CCR5-antagonisti	Maraviroki
Farmakokineettiset tehosteet	Kobisistaatti
Nonnukleosidi-RT-estäjä (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)	Doraviriini, efavirensi, nevirapiini, rilpiviriini
Proteasasin estäjä (Protease Inhibitor, PI)	Darunaviiri, amprenaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, simepreviiri
Nukleosidijohdoskäänteiskopioijaentsyymien estäjä (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) tai DNA-polymeraarin estäjä	Sidofoviiri, lamivudiini, gansikloviiri, tenofoviiridisoproksiili, tsidovudiini, valgansikloviiri, abakaviirisulfaatti, emtrisitabiini, entekaviiri, foskarneetti, sofosbuviiri
Integraasin estäjä	Raltegraviiri, dolutegraviiri
Fuusion estäjä	Enfuvirtidi
Opportunistisen infektio hoito	Atsitromysiini, klaritromysiini, flukonatsoli, sulfametoksatsoli, trimetopriimi

Taulukko 8: Häiriöttestauksen yhteenveto – eksogeeniset ja endogeeniset aineet

Endogeeninen	Keskiarvo [HIV-1] (log ₁₀ IU/ml)	Vinouma (log ₁₀ IU/ml)
Albumiini	3,03	-0,11
Bilirubiini	3,04	-0,09
Hemoglobiini	3,04	-0,09
Triglyseridit	3,14	0,01
Eksogeeniset (lääkkeet)	Keskiarvo [HIV-1] (log ₁₀ IU/ml)	Vinouma (log ₁₀ IU/ml)
Ryhmä 1: Interferoni alfa-2a, interferoni alfa-2b, ribaviiri, maraviroki, kobisistaatti	3,06	-0,07
Ryhmä 2: Raltegraviiri, dolutegraviiri, efavirensi, nevirapiini, rilpiviriini	3,04	-0,09
Ryhmä 3: Doraviriini, darunaviiri, amprenaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri	3,11	-0,02
Ryhmä 4: Simepreviiri, enfuvirtidi, abakaviirisulfaatti, emtrisitabiini, entekaviiri, foskarneetti	3,12	-0,01
Ryhmä 5: Sidofoviiri, lamivudiini, gansikloviiri, tenofoviiridisoproksiili, tsidovudiini, valgansikloviiri	3,14	0,01
Ryhmä 6: Sofosbuviiri, atsitromysiini, klaritromysiini, flukonatsoli, sulfametoksatsoli, trimetopriimi	3,13	0
Sairaus tila	Keskiarvo [HIV-1] (log ₁₀ IU/ml)	Vinouma (log ₁₀ IU/ml)
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)	3,00	-0,13
Tumavasta-aine (Antinuclear Antibody, ANA)	3,10	-0,03
Nivelreuma (RA)	3,25	0,12

Tarkkuus

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen tarkkuus määritettiin testaamalla neliosainen paneeli HIV-1-näytteitä, jotka oli valmistettu HIV-1-negatiivisesta plasmasta (joihin kuului sekä HIV-1-alatyypin B että ryhmä O, joiden lähde oli EQAPOL, Duke University) kolmessa (3) NeuMoDx System -järjestelmässä kuuden (6) päivän aikana. Jokaisessa järjestelmässä tehtiin jokaisella näytetasolla yhteensä 12 ajoa, jolloin koko testauksen tuloksena saatiin 216 replikaattia tasoa kohti. Ajon, päivän ja järjestelmän sisäiset tarkkuudet luokiteltiin, ja keskihajonta yhteensä oli ≤ 0,15 log₁₀ IU/ml. Merkittävää eroa ei havaittu järjestelmien, päivien ja ajojen välisessä suorituskyvyssä, kuten on kuvattu taulukossa 9. Käyttäjien välistä tarkkuutta ei luokiteltu, koska käyttäjällä ei ole merkittävää roolia näytteiden käsittelyssä NeuMoDx System -järjestelmällä.

Taulukko 9: Tarkkuus laboratorion sisällä – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys NeuMoDx System -järjestelmillä

	Tavoitepit. (log ₁₀ IU/ml)	Keskimmääräinen pit. (log ₁₀ IU/ml)	SD järjestelmän sisällä	SD päivän sisällä	SD ajon sisällä	SD laboratorion sisällä (yhteensä)
Alatyyppi B	5,7	5,62	0,09	0,09	0,09	0,10
	3,7	3,62	0,10	0,10	0,10	0,13
Ryhmä O	4,7	4,65	0,09	0,09	0,09	0,12
	2,7	2,66	0,13	0,13	0,12	0,15

Erienvälinen vaihtelu

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen erienvälinen uusittavuus todennettiin tekemällä retrospektiivinen laatuanalyysi testitiedoista, jotka saatiin kolmen (3) eri erän kriittisistä reagensseista. Nämä tiedot luotiin tekemällä reagensseille funktionaalinen testaus. Testauksessa käytettiin kolmiosaista paneelia, johon kuului HIV-kohdetta (rekombinantti AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control -kontrolli) sisältävää HIV-1:n RNA-negatiivista plasmata sekä negatiiviset plasmanäytteet. Kullakin NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip -testiliuskaerällä testattiin yhteensä 18 positiivista ja 14 negatiivista replikaattia. Vaihtelu erien sisällä ja välillä analysoitiin, ja tulokset on esitetty *taulukossa 10*. Absoluuttinen vinouma yhteensä ei ylittänyt arvoa 0,14 log₁₀ IU/ml, ja yhteensä keskihajonta oli alle 0,25 log₁₀ IU/ml. Merkittävää eroa ei havaittu suorituskyvyssä erien välillä, sillä kaikkien paneelin osien kvantifiointi oli toleranssimääritysten sisällä.

Taulukko 10: Erien välinen toistettavuus – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys

Tavoitepit. (log ₁₀ IU/ml)	Keskim. pit. Yhteensä (log ₁₀ IU/ml)	Hyväksytyjen testien määrä	Vinouma (log ₁₀ IU/ml)	SD erien välillä	SD erän sisällä	SD yhteensä
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

Kontrollin teho

Näytteen prosessikontrolli (Sample Process Control 2, SPC2) on sisällytetty NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritykseen, jotta voidaan ilmoittaa prosessi- ja/tai monistusvaiheen virheistä. Tämän sisäisen kontrollin tehokkuutta testattiin samankaltaisessa NeuMoDx HCV Quant Assay -määrityksessä olosuhteissa, jotka vastasivat prosessin kriittisten vaiheiden epäonnistumisia, joita voi tapahtua näytteenkäsittelyn aikana ja joita NeuMoDx System -järjestelmän toimintaa valvovat anturit eivät välttämättä havaitse. Kohtuullisen positiivisen ja negatiivisen näytteet ajettiin haastamaan sisäinen kontrolli reaktion estäjien olemassaololla, NeuMoDx Wash Reagent -reagenssin puuttumisella ja pesun tyhjennyksen puuttumisella. Kohteen havaitsemista haitanneet olosuhteet vaikuttivat myös SPC2:n havaitsemiseen, yhteenveto ohessa *taulukossa 11*. Kaikki testatut skenaariot todistivat näytteen prosessikontrollin kyvyn valvoa epäonnistumisia riittäväksi tai että havaitsematta jääneet epäonnistumiset eivät vaikuttaneet merkittävästi kohteen havaitsemiseen ja kvantifiointiin.

Taulukko 11: Näytteen prosessikontrollin tehokkuustutkimuksen yhteenveto

Simuloidun epäonnistumisen olosuhteet	SPC2-monistuksen tila	Kohteen monistuksen tila	Määritystulos
Presence of Inhibitor (Estäjän läsnäolo)	Not Amplified (Ei monistettu)	Not Amplified (Ei monistettu)	Unresolved (Ratkaisematon)
No Wash Reagent Delivered (Pesureagenssi puuttuu)	Not Amplified (Ei monistettu)	Not Amplified (Ei monistettu)	Unresolved (Ratkaisematon)
No Wash Blowout (Ei pesun tyhjennystä)	Amplified (Monistettu)	Amplified (Monistettu)	Positive (Positiivinen), ± 0,3 log ₁₀ IU/ml kontrollista

Ristikontaminaatio

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen ristikontaminaatio määritettiin testaamalla kuudessa (6) testiajossa vuorotellen erittäin positiivisia ja negatiivisia HIV-1-näytteitä. Yhteensä 36 negatiivista replikaattia ja 36 suuren titterin HIV-1-replikaattia pitoisuudella 6,0 log₁₀ IU/ml käsiteltiin shakkiruutumallina. Negatiivisten näytteiden kaikki replikaatit raportoitiin negatiivisiksi, mikä osoittaa, että ristikontaminaatiota ei tapahtunut NeuMoDx System -järjestelmässä näytteenkäsittelyn aikana.

Näytematriisin ekvivalenssi

Testauksella pyrittiin osoittamaan näytematriisin ekvivalenssi plasman valmistelua varten EDTA- ja ACD-putkiin otettujen kokoverinäytteiden välillä. Lisätestauksella määritettiin tuoreiden ja pakastettujen plasmanäytteiden (otettu kahteen putkityyppiin) ekvivalenssi. Tuoreita näytteitä säilytettiin 2–4 °C:ssa, ennen kuin niihin lisättiin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen koko kvantitatiivisen alueen kattavasti neljässä eri pitoisuustasossa (myös negatiivinen taso) HIV-1-virusta ja ekvivalenssitestaus tehtiin. Seuraavaksi näytteet pakastettiin vähintään 24 tunniksi ≤ -20 °C:seen. Tämän jäädytettynä säilyttämisen jälkeen näytteet sulatettiin ja testattiin uudelleen. Tuoreiden ja pakastettujen sekä EDTA- ja ACD-näytteiden tulosten vastaavuutta verrattiin regressioanalyysillä. Lineaarisen regression analyysin tulosten perusteella NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksellä testattujen EDTA- ja ACD-näytteiden välillä tai tuoreiden ja pakkasessa säilytettyjen plasmanäytteiden välillä ei raportoitu merkittäviä eroja.

Lisätestauksella määritettiin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen suorituskyvyn ekvivalenssi ensisijaisten ja toissijaisten näytteiden välillä. Ensisijaisissa näyteputkissa testattiin ensin testipaneelit, joihin kuului HIV-1-negatiivisia luovutettuja näytteitä, joihin lisättiin HIV-1-kohdetta (rekombinantti AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control -kontrolli) ja luovutettuja HIV-1-positiivisia näytteitä. Ensisijaisten putkien käsittelyn jälkeen kustakin näytteestä jäljelle jääneestä plasmasta tehtiin alikvootit toissijaisiin näyteputkiin, ja nämä alikvootit testattiin. Ensisijaisissa ja toissijaisissa putkissa testattujen plasmanäytteiden tuloksissa ei havaittu merkitsevää eroa.

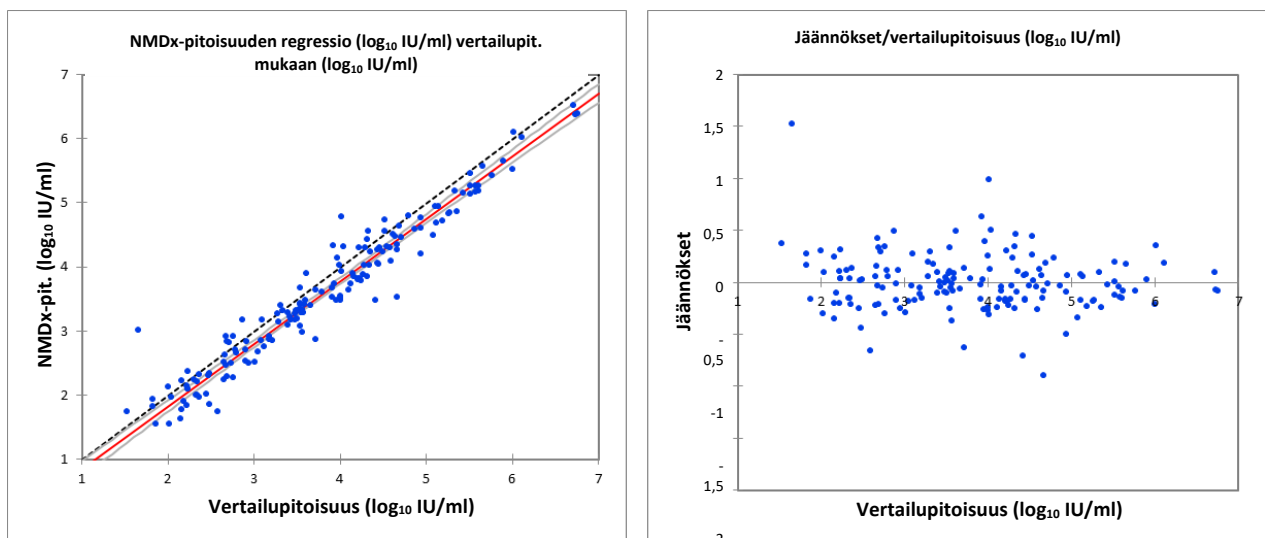
Kliinisen menetelmän vertailu

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen kvalitatiivista ja kvantitatiivista suoritusta verrattiin FDA/CE-IVD-hyväksytyyn vertailumääritykseen. Sisäinen testaus tehtiin yksöissokkotutkimuksella, jossa testattiin tunnistamattomiksi tehtyjä FDA-rekisteröidyn toimittajan toimittamia jäänneplasmanäytteitä. Yhteensä 723 plasmanäytettä testattiin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksellä useissa eri NeuMoDx System -järjestelmissä. Kaikki näytteet, jotka antoivat ensin epäkelvollisen tuloksen, käsiteltiin uudestaan onnistuneesti, jolloin kaikille tutkimuksen näytteille saatiin hyväksyttävät tulokset.

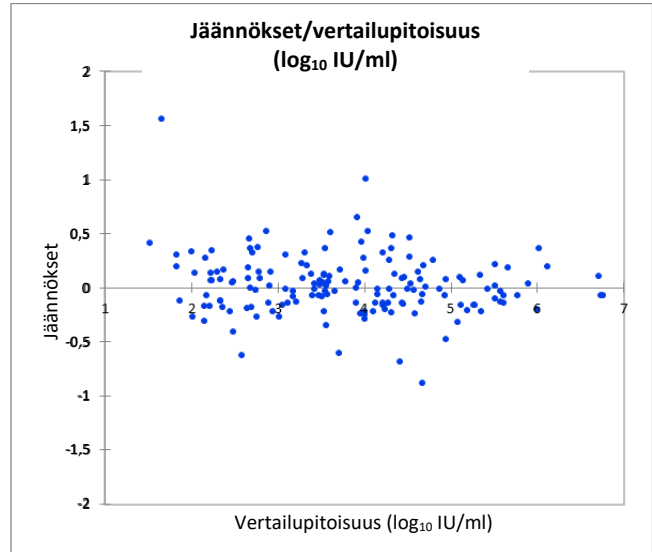
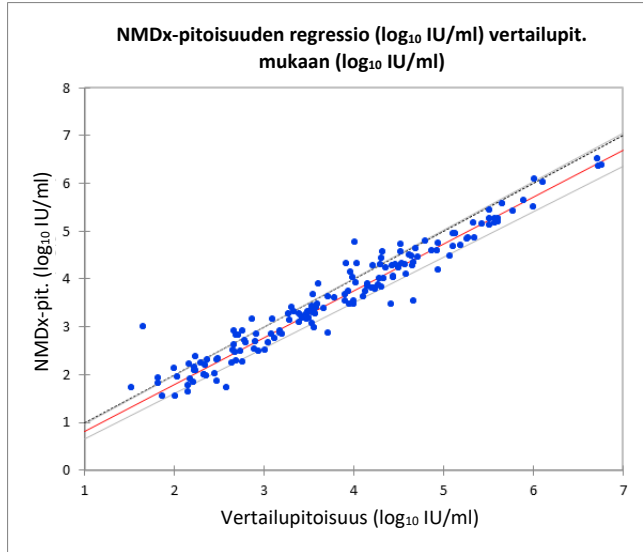
Tutkimuksen aikana tapahtuneet prosessointi- ja järjestelmävirheet olivat hyvin pieniä ja hyväksymiskriteerien puitteissa. Yhteensä kaksitoista (12) epäselvää (IND) ja seitsemän (7) ratkaisematonta (UNR) tulosta muodosti epäselvien tulosten osuudeksi 1,48 % (95 %:n CI: 0,85–2,57 %) ja ratkaisemattomien tulosten osuudeksi 0,86 % (95 %:n CI: 0,42–1,77 %). Yhteensä hyväksyttävien tulosten osuus oli 97,7 % (95 %:n CI: 96,4–98,5 %).

Testin kaikkiaan 723 hyväksyttävästä tuloksesta NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys tulkitsi positiivisiksi 165 näytettä, ja vertailutesteistä saatiin vastaavat pitoisuusarvot. Demingin regressioanalyysi ja Passing-Bablok-regressioanalyysi tehtiin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen ja vertailumäärityksen raportoitujen pitoisuusarvojen vastaavuuden selvittämiseksi.

Regressio- ja jäännöskuvaajat generoitiin esittämään korrelaatiota NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen pitoisuuksien ja vertailumäärityksen pitoisuusarvojen välillä kaikkien testattujen näytteiden osalta molemmista määrittämisistä saaduista pitoisuuksista. Demingin menetelmällä ja Passing-Bablok-menetelmällä luodut kuvaajat ovat nähtävissä *kuviissa 5 (Demingin menetelmä) ja 6 (Passing-Bablok-menetelmä)*. Demingin regression soveltuvuuden laatua kuvaa kulmakerroin 0,975 (95 %:n CI: 0,939; 1,011) ja leikkaus (vinouma) –0,121 (95 %:n CI: –0,276; 0,033), jotka todentavat, että NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksestä ja vertailumäärityksestä saadut pitoisuustulokset korreloivat erittäin hyvin hyväksyttävän vinouman puitteissa. Passing-Bablokin lineaarisen analyysin soveltuvuuden laatua kuvaa kulmakerroin 0,981 (95 %:n CI: 0,950; 1,012) ja leikkaus (vinouma) –0,167 (95 %:n CI: –0,288; –0,036), jotka myös todentavat, että NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksestä ja vertailumäärityksestä saadut pitoisuustulokset korreloivat erittäin hyvin hyväksyttävän vinouman puitteissa. Demingin ja Passing-Bablokin analyysien tulosten yhteenveto on ohessa *taulukossa 12*.



Kuva 5: Ekvivalenssin (vasemmalla) ja jäännösten (oikealla) kuvaajat – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen ja vertailumäärityksen vertailun kumulatiivinen analyysi – Demingin analyysi



Kuva 6: Ekvivalenssin (vasemmalla) ja jäännösten (oikealla) kuvaajat – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen ja vertailumäärityksen vertailun kumulatiivinen analyysi – Passing-Bablokin analyysi

Taulukko 12: Demingin ja Passing-Bablokin lineaaristen regressioanalyysien yhteenveto

Deming-analyysi		Passing-Bablok-analyysi	
Leikkaus	Kulmakerroin	Leikkaus	Kulmakerroin
-0,121	0,975	-0,167	0,981
95 %:n CI (-0,276; 0,033)	95 %:n CI (0,939; 1,011)	95 %:n CI (-0,288; -0,036)	95 %:n CI (0,950; 1,012)

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen mukaan 723 hyväksyttävästä tuloksesta 171 oli positiivisia vertailumääritysten mukaan ja 552 oli negatiivisia. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksen herkkyys ja spesifisyys laskettiin vertailumääritykseen verraten ja yhteenveto tuloksissa on ohessa *taulukossa 13*. Yhteensä 171 testatusta positiivisesta näytteestä NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys totesi positiiviseksi 165 näytettä, jolloin herkkyudeksi saatiin 96,5 % (95 %:n CI: 92,6–98,4 %). Yhteensä 552 testatusta negatiivisesta näytteestä NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys totesi negatiiviseksi 551 näytettä, jolloin herkkyudeksi saatiin 99,8 % (95 %:n CI: 99,0–100 %).

Taulukko 13: Kvalitatiivisen menetelmän vertailun tulokset: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys vrt. vertailumääritykset

		Vertailutestimääritys		
		HIV-1	Positive (Positiivinen)	Negative (Negatiivinen)
NeuMoDx	Positive (Positiivinen)	165	1	166
	Negative (Negatiivinen)	6	551	557
	Yhteensä	171	552	723
		Herkkyys = 96,5 % (95 %:n CI 92,6–98,4 %)		
		Spesifisyys = 99,8 % (95 %:n CI 99,0–100 %)		

Lisäksi yhteensä 12 kaupallisesti hankittua serokonversiopaneelia, jotka sisälsivät 75 erillistä plasmanäytettä, käsiteltiin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määrityksellä, jotta voitiin osoittaa HIV-1:n RNA:n tunnistaminen ennen vasta-aineiden/antigeenien tunnistamista kaupallisesti saatavilla testeillä. Analyysiin sisällytettiin näytteitä ennen serokonversiota, serokonversion alussa sekä serokonversiopaneelin näytteitä. Analyysi tehtiin, jotta voitiin vertailla aikaisinta näytteenottokertaa, jona NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys havaitsee HIV-1:n RNA:n, aikaisimpaan kertaan, jona kaupallisesti saatavissa olevat FDA/CE-IVD-hyväksytyt verikokeet antavat positiivisen tuloksen HIV-1:n vasta-aineiden/antigeenien (Ab/Ag) olemassaolosta. Kaikissa testatuissa paneeleissa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys havaitsi HIV-1:n RNA:n vähintään yhtä näytteenottoa ennen vasta-aineiden/antigeenien tunnistamiseen tarkoitettua verikokeetta. Tulosten yhteenveto on *taulukossa 14*.

Taulukko 14: Serokonversiopaneelin vertailu – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys vs. HIV-1-vasta-aineiden/-antigeenien verikoe

Paneelin tunnus	Ensimmäisen positiivisen tuloksen näytteenottopäivä	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	HIV-1 Ab/Ag -verikoe
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

Lisäanalyysjä tehtiin, jotta voitiin vertailla aikaisinta näytteenottoa, jona NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys havaitsee HIV-1:n RNA:n, aikaisimpaan kertaan, jona kaupallisesti saatavissa olevat FDA/CE-IVD-hyväksytyt NAT-testit tunnistavat HIV-1:n RNA:n läsnäolon. Kaikissa testatuissa paneeleissa NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys havaitsi HIV-1:n RNA:n samaan aikaan kuin HIV-1:n RNA:n havaitsevat NAT-testit. Kahden paneelin kohdalla NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys havaitsi HIV-1:n RNA:n yhtä näytettä aiemmin kuin NAT-testit. Tulosten yhteenvedo on *taulukossa 15*.

Taulukko 15: Serokonversiopaneelin vertailu – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay -määritys vs. HIV-1:n RNA:n NAT-testit

Paneelin tunnus	Ensimmäisen positiivisen tuloksen näytteenottopäivä	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Vertailu-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

LÄHDEVIITTEET

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.

TAVARAMERKIT

NeuMoDx™ ja NeuDry™ ovat NeuMoDx Molecular, Inc:n tavaramerkkejä.

AccuPlex™ on SeraCare Life Sciences, Inc:n tavaramerkki.










BD Vacutainer® on Becton, Dickinson and Companyn rekisteröity tavaramerkki.

BD and PPT™ ovat Becton, Dickinson and Companyn tavaramerkkejä.

TaqMan® on Roche Molecular Systems, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.

Kaikki muut tuotenimet, tavaramerkit ja rekisteröidyt tavaramerkit, joita mahdollisesti tässä asiakirjassa mainitaan, ovat omien omistajiensa omaisuutta.

SYMBOLIT

SYMBOLI	MERKITYS
R only	Vain lääkärin määräyksestä
	Valmistaja
IVD	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinällinen laite
EC REP	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä
REF	Luettelonumero
LOT	Eräkoodi
	Viimeinen käyttöpäivämäärä
	Lämpötilarajoitus
	Ilmankosteuden rajoitus
	Ei saa käyttää uudelleen
	Sisältö riittää <n> testiin
	Lue käyttöohjeet
	Huomio
	Biologiset vaarat
CE	CE-merkki



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

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



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



Tekninen tuki / häiriöraportointi: support@qiagen.com

Patentti: www.neumodx.com/patents