

**REF 200400 NeuMoDx™ GBS Test Strip**
**R only**

ETTEVAATUST. Ainult USA ekspordiks


**Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas koos seadmetega NeuMoDx 288 ja NeuMoDx 96 Molecular System**

 Värskenduste sisestamiseks minge aadressile: [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx 288 Molecular System käsiraamatut; tootekood 40600108

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx 96 Molecular System käsiraamatut; tootekood 40600317

**SIHOTSTARVE**

Analüüs NeuMoDx GBS Assay kasutamiseks süsteemides NeuMoDx 288 Molecular System ja NeuMoDx 96 Molecular System (NeuMoDx System(s)) on kvalitatiivne *in vitro* diagnostiline analüüs, mis on ette nähtud rühma B *Streptococcus*'e (GBS) DNA tuvastamiseks rasedatelt naistelt võetud 18–24-tunnises vaginaal-/rektaalkaape rikastatud piirat puljongis. Analüüs kasutab automatiseeritud DNA ekstraheerimist, et isoleerida proovis sihtnukleiinhape ja reaalarajas polümeraasi ahelreaktsiooni (Polymerase Chain Reaction, PCR), et tuvastada *Streptococcus agalactiae* kromosoomi geenijärjestuses *pcsB* piirkond 88 bp. Analüüsi NeuMoDx GBS Assay tulemusi saab kasutada abivahendina kolonisatsiooni seisundi määramiseks sünnituseelseste naiste puhul.

Analüüs NeuMoDx GBS Assay ei anna tulemusi tundlikkuse kohta. Tundlikkuse analüüsimiseks on vajalikud isolaatide kultuurid, nagu on soovitatav penitsilliiniallergiaga naistel.

**KOKKUVÕTE JA SELGITUSED**

Kogutakse vaginaal-/rektaalkaabe, mis transporditakse laborisse, kasutades standardset bakteriaalse kaape transpordisüsteemi, mis sisaldab mittetoitvat transpordikeskkonda. Sobivad transpordikeskkonnad (nt Amies või Stuart's) on kaubanduses saadaval. Laboris inokuleeritakse proov selektiivsesse keskmise toitelahusesse, nagu piiratud puljong (Todd-Hewitti puljong, mida on täiendatud kolistiini ja nalidiksiinhangega). Pärast selektiivse keskmise toitelahuse 18–24-tunnist inkulatsioonit 37 °C temperatuuril õhu käes või 5% CO<sub>2</sub> keskkonnas, segatakse puljongite alikvoot puhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 4, et alustada proovi lüüsimist ja seda töödeldakse terviklikult seadmes NeuMoDx System, kasutades testriba NeuMoDx GBS Test Strip reaktiive. Seade NeuMoDx System ekstraheerib automaatselt sihtnukleiinhape ja amplifitseerib GBS kromosoomi *pcsB* geenijärjestuste jaotise, kui seda leidub. Analüüs NeuMoDx GBS Test Strip sisaldab DNA proovi töötlemise kontrolli (Sample Process Control, SPC1), et aidata jälgida võimalikke inhibeerivaid aineid ja ka süsteemi või reaktiivi tõrkeid, mis võivad ekstraheerimise ja amplifitseerimise protsessi käigus esineda.

GBS on grampositiivne bakter, mis esineb 10–35% tervetel täiskasvanutel. Isik, kellel on GBS, aga kellel ei ilmne GBS-i haiguse sümptomid, on nõ GBS-i bakterite koloniseeritud. GBS-i bakterid on levinud bakterid, mida seostatakse inimkehaga. Teatud tingimustes võib GBS kehasse sisse tungida ja põhjustada tõsise infektsiooni; seda nimetatakse rühma B *streptokokkhaiguseks*.<sup>1</sup>

GBS võib põhjustada vastündinute rasket haigust ja on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni põhjuseid vastündinute puhul. Patogeeniil on mitu tüve, mis kogukonnas ringlevad ja ligikaudu 80% vastündinute infektsioonidest on põhjustatud sünnituse ajal vertikaalse (emalt beebile) edasikandumise teel. Uuringud on näidanud, et GBS koloniseerib 25–40% tervete naiste anogenitaalset limaskesta. Enne aktiivset ennetamismeetmete kasutuselevõtmist esines Ameerika Ühendriikides hinnanguliselt aastas 7500 vastündinute GBS-i haigusjuhtu.<sup>2</sup> Järsk haigusjuhtude vähenemine leidis aset laiemata ennetamismeetmete rakendamisel 1990ndatel<sup>2</sup> ja täiendav vähenemine leidis aset pärast universaalsete sõeluringute kasutuselevõtmise soovitamist 2002. aastal.<sup>3</sup> Vaatamata sellele, et USAs on võetud kasutusele profülaktiliselt antibiootikumid, on GBS-i haigus endiselt üks olulisemaid vastündinute haigestumuse ja suremuse põhjusi Ameerika Ühendriikides, ligikaudu 2000 vastündinute infektsioonijuhtu aastas, hinnanguliselt suremuse määraga 0,27 juhtu 1000 elussünni kohta.<sup>4-6</sup>

Praegune ravistandard vastündinute GBS-i haiguse ennetamiseks on rasedate naiste sõeluring 35.–37. rasedusnädalal, et teha kindlaks nende GBS-i kolonisatsiooni seisund.<sup>7</sup> Kui GBS-i suhtes testitakse kultuuriga, võib GBS-i identifitseerimiseks kuluda kuni 48 tundi alates algsest ≥ 18-tunnisest inkubatsioonietapist. Testriba NeuMoDx GBS Test Strip, mida rakendatakse seadmes NeuMoDx System, võib anda esimese 8 proovi jaoks tulemused ühe tunni jooksul alates algsest ≥ 18-tunnisest inkubatsiooni-/rikastamisetapist. Analüüs NeuMoDx GBS Assay muudab testimisprotsessi sujuvamaks ja lihtsamaks, eemaldades kasutaja sekkumise vajaduse alates proovi süsteemi laadimise hetkest kuni tulemuste saamiseni.

**PROTSEDUURI PÕHIMÕTTED**

Pärast 18–24-tunnist inkubatsiooniaega kasutatakse rikastatud puljongit GBS-i olemasolu tuvastamiseks. Seade NeuMoDx System segab 25 µl piiratud puljongit puhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 4 ja ekstraheerimisreaktiividega, et alustada töötlemist. Seade NeuMoDx System automatiseerib ja integreerib DNA ekstraheerimise ja kontsentreerimise, reaktiivide ettevalmistamise ning nukleiinhape amplifitseerimise ja sihtjärjestuse tuvastamise reaalaraja PCR-i abil. Proovi töötlemise ja amplifitseerimise etappidesse on kaasatud ka proovi töötlemise kontroll (Sample Process Control, SPC), et jälgida võimalike inhibeerivate ainete olemasolu ja süsteemi või reaktiivi tõrgete esinemist. Kui proov on laaditud seadmesse NeuMoDx System, pole kasutaja sekkumine vajalik.

Seadmed NeuMoDx Systems kasutavad rakkude lüüsimise, DNA ekstraheerimise ja inhibiitorite eemaldamise teostamiseks kuumutamise, lüütilise ensüümi ja ekstraheerimisreaktiivide kombinatsiooni. Vabanenud nukleiinhapped püütakse kinni paramagnetiliste osakeste abil. Osakesed koos seotud nukleiinhapetega laaditakse kasseti NeuMoDx Cartridge, kus seondumata, DNA-d mitesisaldavad komponendid pestakse täiendavalt pesemisreaktiiviga NeuMoDx Wash Reagent ja seotud DNA elueeritakse vabastusreaktiiviga NeuMoDx Release Reagent abil. Seejärel kasutavad seadmed NeuMoDx System vabanenud DNA-d, et reühidreerida patenditud NeuDry™ reaktiivid, mis sisaldavad kõiki GBS-i spetsiifilise sihtmärgi amplifitseerimiseks vajalikke elemente. Kuivatatud PCR-reaktiivid sisaldavad ka komponente, mis on vajalikud proovi töötlemise kontrolli (SPC) järjestuse osa amplifitseerimiseks, võimaldades nii siht- kui ka kontroll-DNA järjestuste samaaegset amplifitseerimist ja tuvastamist. Pärast NeuDry PCR-reaktiivide taastamist jaotab seade NeuMoDx System ettevalmistatud PCR-iks valmis segu kasseti NeuMoDx Cartridge ühte PCR-i kambris (proovi kohta). Kontrolli ja sihtmärgi (kui see on olemas) DNA sekveneerimise amplifitseerimine ja tuvastamine toimub PCR-i kambris. Kamber ja kasset on kavandatud aplikonihoidmiseks pärast reaalaraja PCR-i, mis välistab seega sisuliselt amplifikatsioonijärgse saastumishoju.

Võimendatud sihtmärgid tuvastatakse reaajajas hüdrolüüsisondide keemia abil (tavaliselt nimetatakse seda TaqMan®-i keemiaks), kasutades fluorogeense te oligonukleotiidide sondimolekule, mis on spetsiifilised ampliconidele nende vastavate sihtmärkide jaoks. Sondid TaqMan koosnevad fluorofoorist, mis on kovalentselt seotud oligonukleotiidide sondi 5'-otsaga, ja kustutist 3'-otsas. Kui sond on intakne, on fluorofoor ja kustuti läheduses, mille tulemuseks on kustuti-molekul, mis kustutab fluorestsentsi, mille fluorofoor eraldab FRET-i (Försteri resonantsenergia ülekande) kaudu.

TaqMan sondid on sellise kujundusega, et need tugevnevad praimerite kindla komplektiga võimendatud DNA piirkonnas. Kui Taq DNA polümeeras pikendab praimerit ja sünteesib uue ahela, siis Taq DNA polümeerasi 5' kuni 3' eksonukleaasi aktiivsus lagundab matriitsiga kokkusulanud sondi. Sondide lagundamine vabastab fluorofoori ja katkestab läheduse kustutiga, vältides sellega FRET-ist tulenevat kustutusmõju ja võimaldades fluorofoori fluorestsentsi tuvastada. Kvantitatiivse PCR-i termsükleris tuvastatud tekkinud fluorestsentsisignaali on otse proportsionaalne vabanenud fluorofooriga ja seda saab korreleerida olemasoleva sihtmärk-DNA hulga.

TaqMan-i sondi, mis on märgistatud fluorofooriga (stimuleerimine: lainepikkusel 490 nm ja kiirgus: lainepikkusel 521) 5'-otsas ja tumedat kustutit 3'-otsas kasutatakse GBS DNA tuvastamiseks. Prooviprotsessi kontrolli tuvastamiseks märgistatakse TaqMan-sond alternatiivse fluorestsentsvärviga (stimuleerimine: lainepikkusel 535 nm ja kiirgus: lainepikkusel 556) 5'-otsas ja kasutatakse tumedat kustutit 3'-otsas. Seade NeuMoDx System jälgib iga amplifitseerimistsükli lõpus sondide TaqMan emiteeritud fluorestsentsisignaali. Kui amplifikatsioon on lõpule jõudnud, analüüsib seade NeuMoDx System andmeid ja esitab lõpliku tulemuse (POSITIVE (POSITIIVNE) / NEGATIVE (NEGATIIVNE) / INDETERMINATE (MÄÄRAMATU) / UNRESOLVED (LAHENDAMATA)).

### REAKTIIVID/KULUKAUBAD

#### Kaasasolevad materjalid

REF	Sisukord	Teste ühikus	Teste pakis
200400	<b>NeuMoDx GBS Test Strip</b> <i>Kuivatatud PCR-reaktiivid, mis sisaldavad GBS-i spetsiifilisi sonde ja praimereid TaqMan koos proovi töötlemiskontrolli spetsiifiliste sondide ja praimeritega TaqMan.</i>	16	96

#### Vajalikud, kuid tarnekomplekti mittekuuluvad reaktiivid ja kulukaubad (saadaval eraldi ettevõttelt NeuMoDx)

REF	Sisukord
100200	<b>NeuMoDx Extraction Plate</b> <i>Kuivatatud paramagnetilised osakesed, lüütiline ensüüm ja proovi töötlemise kontrollid</i>
400700	<b>NeuMoDx Lysis Buffer 4</b>
400100	<b>NeuMoDx Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx Cartridge</b>
235903	<b>Filtriga otsakud Hamilton CO-RE / CO-RE II (300 µl)</b>
235905	<b>Filtriga otsakud Hamilton CO-RE / CO-RE II (1000 µl)</b>

#### Vajalikud mõõteseadmed

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] VÕI NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]

### ⚠ HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

- Ette nähtud kasutamiseks *in vitro* diagnostikas ainult seadmetega NeuMoDx Systems.
- Ärge kasutage reaktiive pärast märgitud kõlblikkuuapäeva.
- Ärge kasutage ühtegi reaktiivi, kui turvasulgur on katki või kui pakend on saabumisel kahjustatud.
- Ärge kasutage reaktiive, kui kaitsekott on saabumisel avatud või katki.
- Sekundaarsete alikvootide proovi väikseim maht sõltub allpool määratletud katsuti suurusest / proovikatsuti kandjast. Kindlaksmääratud miinimumist väiksem maht võib põhjustada tõrke „Quantity Not Sufficient“ (Kogus pole piisav).
- Testimine väljaspool CDC soovitatud tingimusi võib anda analüüsi NeuMoDx GBS Assay kasutades valesid tulemusi.
- Vältige alati reaktiivide saastumist mikroobide ja desoksüribonukleasid (DNAas). Soovitatav on kasutada steriilseid DNAasi-vabu ühekordseid ülekandepipette. Kasutage iga proovi jaoks uut pipetti.
- Saastumise vältimiseks ärge käsitage ega eraldage pärast amplifikatsiooni ühtegi kassetti NeuMoDx Cartridge. Ärge mingil juhul võtke pärast amplifikatsiooni kassette jäätmemahutitest. Kassett NeuMoDx Cartridge on loodud saastumise vältimiseks.
- Juhtudel, kui laboris tehakse ka avatud katsutitega PCR-teste, tuleb hoolitseda selle eest, et testriba NeuMoDx GBS Test Strip, analüüsiks vajalikud täiendavad reaktiivid ja seade NeuMoDx System poleks saastunud.

- NeuMoDx reaktiivide ja kulukaupade käsitlemisel tuleb kanda puhtaid, pulbrivabu nitriilkindaid. Ärge puudutage kasseti NeuMoDx Cartridge ülemist pinda, testriba NeuMoDx GBS Test Strip või ekstraheerimisplaadi NeuMoDx Extraction Plate fooliumtihendi pinda; tooteid peaks käsitlema ainult külmpindu puudutades.
- Ohutuskaardid (Safety Data Sheets, SDS) on saadaval nõudel.
- Järgige süsteemi jaoks soovitatud puhastuslahuse osas seadme *NeuMoDx 288/96 Molecular System käsiraamatu(te)s* toodud juhiseid.
- Ärge pipeteerige suu abil. Ärge suitsetage, jooge ega sööge kohtades, kus käideldakse proove või komplekti reaktiive.
- Käideldes proove alati nakkusohtlikena ja vastavalt ohututele laboriprotseduuridele, mida on kirjeldatud sellistes väljaannetes nagu *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>8</sup> ja CLSI dokumendis M29-A4.<sup>9</sup>
- Utiliseerige kasutamata reaktiivid ja jäätmed vastavalt riigi, föderaal-, provintsi, osariigi ja kohalikele seadustele.

### TOOTE SÄILITAMINE, KÄSITSEMIN JA STABIILSUS

- NeuMoDxi reaktiivid ja kulukaubad on esimeses pakendis stabiilsed temperatuuril 18–28 °C kuni vahetult tooteetiketil märgitud kõlblikkusaja lõpuni.
- Ärge kasutage reaktiive pärast märgitud kõlblikkuskuupäeva.
- Ärge kasutage ühtegi analüüsitoodet, kui visuaalsel vaatlusel on leitud esmase või sekundaarse pakendi kahjustusi.
- Pärast laadimist võib testriba NeuMoDx GBS Test Strip jääda süsteemi NeuMoDx System 28 päevaks. Laaditud testribade allesjäänud säilivusaega jälgib tarkvara ja teatab kasutajale reaajas. Süsteem soovib testriba eemaldamist, mis on olnud kasutuses pärast selle lubatud perioodi.

### PROOVIKOGUMINE, TRANSPORTIMINE JA SÄILITAMINE

1. Sünnituseelsetelt naistelt võetud vaginaal-/rektaalkaape proove rikastamiseks piirat puljongis tuleb võtta, säilitada ja käidelda CDC soovitatud protseduuri(de) kohaselt.<sup>7</sup>
2. Proovid tuleb transportida laborisse mittetoitvas transpordikeskkonnas, nagu Amies või Stuart's.
3. Kui samalt patsiendilt võetakse vaginaal-/rektaalkaape proovid eraldi, võib mõlemad kaapeproovid asetada samasse transpordikeskkonna mahutisse.
4. Sildistage proovid selgelt ja märkige, et need proovid on GBS-i testimiseks; sildile tuleb samuti märkida, kas teha tuleb antibiootikumide suhtes tundlikkuse analüüs.
5. Eemaldage kaapeproov(id) transpordikeskkonnast ja inokuleerige soovitatav selektiivne keskmine toitelaht, nagu piirat puljong [Todd-Hewitti puljong, mida on täiendatud kolistiini ja nalidiksiinhappega].
6. Inkubeerige inokuleeritud selektiivset puljongit (piirat puljong) 18–24 tundi 37 °C temperatuuril õhu käes või 5% CO<sub>2</sub> keskkonnas.
7. Minge edasi jaotisesse Testi ettevalmistamine.

### KASUTUSJUHE

#### Testi ettevalmistamine

1. Kandke proovikatsutile, mis ühildub seadmega NeuMoDx System, proovi vötkoodisilt.
2. Vorteksige rikastatud puljongi proovi õrnalt, et tagada ühtlane jaotumine
3. Kui analüüs tehakse sekundaarsel proovil, kandke ülekandepipeti abil ≥ 1 ml piirat puljongit vötkoodiga proovikatsutisse. Kasutage iga proovi jaoks muud ülekandepipetti. Teisene katsuti peab vastama järgmistele katsuti spetsifikatsioonidele, mis ühilduvad seadmega NeuMoDx System, töötlemiseks kasutatava proovikatsutikandja alusel.
  - Proovikatsuti kandja (32 katsutile): diameetriga 11–14 mm ja kõrgusega 60–120 mm
  - Proovikatsutikandja (24 katsutile): diameetriga 14,5–18 mm ja kõrgusega 60–120 mm
  - Väikese mahuga proovikatsuti kandja (32 katsutile): 1,5 ml koonuselise põhjaga mikrotsentrifuugi katsuti

#### Seadme NeuMoDx Systems kasutamine

1. Täitke süsteemi kandjaid vastavalt vajadusele järgmistele kulutarvikutega ja kasutage kandja(te) laadimiseks seadme NeuMoDx System puutekraani.
  - a. 1000 µl pipetiotsad
  - b. 300 µl pipetiotsad
  - c. NeuMoDx Cartridge
  - d. NeuMoDx Extraction Plate
  - e. NeuMoDx GBS Test Strip
  - f. NeuMoDx Lysis Buffer 4 (**MÄRKUS. Enne laadimist eemaldage nõudelt fooliumtihend**)

2. Asendage pesemisreaktiiv NeuMoDx Wash ja vabastusreaktiivid NeuMoDx Release Reagents ning tühjendage praimingujäätmete mahuti, kui vaja.
3. Tühjendage biohtlike jäätmete mahuti vastavalt vajadusele või kui seadme NeuMoDx System tarkvara seda nõuab.
4. Laadige proovikatsuti(d) proovikatsutikandjasse ja veenduge, et kõigilt proovikatsutitel on korgid eemaldatud.
5. Asetage proovikatsutikandja automaatlaadija riulile ja kasutage puutetundlikku ekraani kandja laadimiseks seadmesse. See käivitab testi(de) töötlemise.

### PIIRANGUD

- Testriba NeuMoDx GBS Test Strip saab kasutada ainult seadmetega NeuMoDx Systems.
- Analüüsi NeuMoDx GBS Assay toimivust on kontrollitud sünnituseelsetelt patsientidelt võetud vaginaal-/rektaalkaape proovidega, kasutades mittetoitvasse transpordikeskkonda (nagu Amies või Stuart's) paigutatud kaapeproove pärast rikastamist selektiivse piirat puljongiga. Analüüsi NeuMoDx GBS Assay toimivust valideeriti ainult piirat puljongit kasutades. Toimivust ei ole valideeritud muude GBS-i selektiivse puljongi rikastamise toitelahustega.
- Analüüsi NeuMoDx GBS Assay kasutamist koos teiste kliiniliste allikatega ei ole hinnatud ja analüüsi toimivusnäitajad on muud tüüpi proovide puhul tundmatud.
- Kuna rühma B *Streptococcus* tuvastamine sõltub proovis esinevate organismide arvust, sõltuvad usaldusväärsed tulemused proovide nõuetekohasest kogumisest, käitlemisest ja säilitamisest.
- Proovide ebaõige kogumise, käitlemise, säilitamise, tehniliste vigade või proovide segajamise korral võivad tekkida ekslikud katsetulemused. Lisaks võivad tekkida valenegatiivsed tulemused, kuna proovides leiduvate organismide arv on väiksem kui analüüsi analüütiline sensitiivsus.
- Analüüse tohib teha ainult seadme NeuMoDx System kasutamise väljaõppe saanud personal.
- Kui prooviprotsessi kontroll ei amplifitseeru ja analüüsi NeuMoDx GBS Assay tulemus on Negative (Negatiivne), esitatakse kehtetu tulemus (Indeterminate (Määramatu) või Unresolved (Lahendamata)) ja testi tuleb korrata.
- Positiivne analüüsi tulemus ei tähenda tingimata elujõuliste organismide esinemist. Siiski võib oletada rühma B *Streptococcus* DNA esinemist.
- Negatiivsed tulemused ei välista GBS-i olemasolu ning neid ei tuleks kasutada patsiendi käsitluses ainsa alusena otsuste tegemisel.
- GBS-i koloniseerimine raseduse ajal võib olla vahelduv, püsiv või ajutine. GBS-i sõeluuringu kliiniline kasulikkus väheneb, kui testitakse rohkem kui viis nädalat enne sünnitust.
- Analüüs NeuMoDx GBS ei anna tulemusi tundlikkuse kohta. Tundlikkuse analüüsimiseks on vajalikud isolaatide kultuurid, nagu on soovitatav penitsilliiniallergiaga naistel.
- Kuigi pole ühtegi teadaolevat GBS tüve/isolaati, millel puuduks *pcxB* geen, võib sellise tüve esinemine põhjustada testriba NeuMoDx GBS Test Strip kasutamisel eksliku tulemuse.
- Mutatsioonid praimer/sondi seondumispirkondades võivad mõjutada tuvastamist, kui kasutatakse testriba NeuMoDx GBS Test Strip.
- Analüüsi NeuMoDx GBS Assay tulemusi tuleks kasutada kliiniliste vaatluste ja muu arstile kättesaadava teabe täiendusena. Testi eesmärk ei ole eristada rühma B *Streptococcus* kandjaid streptokokkhaiguse kandjatest. Samaaegne antibiootikumiravi võib mõjutada analüüsi tulemusi, kuna pärast antimikroobset ravi võib jätkuvalt tuvastada GBS-i DNA-d.
- Proovide saastumise vältimiseks on soovitatav hea laboritava, sealhulgas kinnaste vahetamine erinevate patsiendiproovide käitlemise vahel.

### TULEMUSED

#### Eeldatavad väärtused – Levimus

Ligikaudu 10–40% rasedatest naistest on GBS-i koloniseeritud. Vaginaal-/rektaalproovide kultuuride sõeluuring GBS-i suhtes hilisel rasedusperioodil (üldiselt 35.–37. nädalal) sünnituseelse hoolduse ajal aitab tuvastada naisi, kellel on suur GBS-iga koloniseerimise tõenäosus sünnituse ajal. Kliinilise meetodi võrdlusuuringus kaasati ja analüüsiti 1193 piirat puljongi jääkproovi kolmes geograafiliselt erinevas laboris Ameerika Ühendriikides. Üldine GBS-i levimus uuringus, mis põhines kõikide kaasatud proovide võrdlusmeetodiks esitatud kuldstandardi kultuuri identifitseerimise tulemustel, oli 21,9% (261/1193) ja 95% CI oli (19,6%–24,3%), mis arvutati 95% skoori usaldusväärsuse intervallmeetodiga vastavalt CLSI suunisele EP12-A2.<sup>10</sup> Tegelikud levimuse määrad võivad erineda geograafiliste asukohtade lõikes olenevalt kohalikust patsiendipopulatsioonist.

#### NeuMoDx 288/96 Molecular Systems

Kättesaadavaid tulemusi saab vaadata või printida seadme NeuMoDx System puuteekraani akna Results (Tulemused) vahekaardilt „Results“ (Tulemused).

Seadme NeuMoDx System tarkvara genereerib testi tulemused automaatselt. Testitulemus võidakse vastavalt sihtmärgi ja proovi töötlemise kontrolli amplifitseerimisstaatusel esitada kui Negative (Negatiivne), Positive (Positiivne), Indeterminate (Määramatu) või Unresolved (Lahendamata). Tulemused esitatakse otsusetegemise algoritmi põhjal, mis on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1.** Analüüsi NeuMoDx GBS Assay otsusetegemise algoritm

Tulemus	GBS C <sub>t</sub>	Proovi töötlemise kontroll (Sample Process Control, SPC1) C <sub>t</sub>
<b>Positive (Positiivne)</b>	9 < C <sub>t</sub> < 37 ja EP > 3000	Pole kohaldatav
<b>Negative (Negatiivne)</b>	N/A VÕI C <sub>t</sub> < 9 VÕI > 37	25 < C <sub>t</sub> < 35 ja EP > 2000
<b>Indeterminate (Määramatu)</b>	Pole kohaldatav TUVASTATI SÜSTEEMIVIGA	Pole kohaldatav TUVASTATI SÜSTEEMIVIGA
<b>Unresolved (Lahendamata)</b>	Kindlaks määramata	Kindlaks määramata

EP = End Point Fluorescence (lõpp-punkti fluorestsents) pärast alusjoon suhtes korrigeerimist

### Kvaliteedikontroll

Kliiniliste laborite täiustamise muudatuste (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) eeskirjad täpsustavad, et labor vastutab kogu analüütilise protsessi täpsust jälgivate kontrolliprotseduuride eest ning peab kindlaks määrama kontrollmaterjalide arvu, tüübi ja sageduse, kasutades kontrollitud toimevõime näitajaid muutmata FDA heakskiidetud testimissüsteemi jaoks (42 CFR-i osa 493.1256).

- Välise kontrolli materjale ettevõtte NeuMoDx Molecular, Inc. ei paku. Sobivad kontrollid peab valima ja kinnitama labor.

Soovitav positiivne kontrolliproov: 10 µl positiivset kontrolliproovi AcroMetrix™ GBS Positive Control (Thermo Fisher Scientific REF 960041) lahjendatuna 1 ml piirat puljongis.

Soovitav negatiivne kontrolliproov: 1 ml piirat puljongit ilma inokulatsioonita.

- Proovi töötlemiskontrolli 1 (Sample Process Control, SPC1) spetsiifilised praimerid ja sond lisatakse igale testribale NeuMoDx GBS Test Strip. See proovi töötlemise kontroll võimaldab seadmel jälgida DNA ekstraheerimise ja PCR-i amplifikatsiooniprotsesside tõhusust.
- Negatiivse kontrolliproovi katsetulem Positive (Positiivne) näitab proovi saastumise probleemi. Tõrkeotsingu näpunäiteid leiate NeuMoDx 288/96 Molecular System käsiraamatu(te)st.
- Positiivse kontrolliproovi tulemus Negative (Negatiivne) võib osutada reaktiiviga või instrumendiga seotud probleemile.

### Kehtetud tulemused

Kui seadmel NeuMoDx System tehtud analüüs ei anna kehtivat tulemust, esitatakse see kas tulemusena Indeterminate (Määramatu) või Unresolved (Lahendamata) olenevalt tekkinud veatüübist.

Kui proovi töötlemisel tuvastatakse seadme tõrge, esitatakse tulemus Indeterminate (Määramatu). Kui esitatakse tulemus Indeterminate (IND) (Määramatu), on soovitatav teha kordusanalüüs.

Tulemus Unresolved (Lahendamata) esitatakse juhul, kui sihtmärki ei tuvastata ja prooviprotsessi kontrolli amplifitseerimist ei toimu, mis viitab võimalikule reaktiivi tõrkele või inhibiitorite olemasolule. Kui esitatakse tulemus Unresolved (UNR) (Lahendamata), on soovitatav teha kordusanalüüs.

### TOIMIVUSNÄITAJAD

#### Kliiniline toimivus

Toimivusnäitajad määrati perspektiivse kliinilise meetodi võrdlusuuringuga, mis viidi läbi kolmes (3) geograafiliselt erinevas laboris, et hinnata analüüsi NeuMoDx GBS Assay võrreldavat toimivust seadmes NeuMoDx 288 Molecular System võrreldes tavaliste kultuurimeetoditega, mida soovitas USA haiguste kontrolli ja ennetamise keskus (Center for Disease Control, CDC) GBS-i tuvastamiseks rikastatud piirat puljongi alamkultuurides. Tervishoiuteenuse pakkujad võtsid 35.–37. rasedusnädalal rasedatelt naistelt kaasamiseks sobivad proovid CDC soovitatud regulaarse ravistandardi söeluuringu eesmärgil.

Kogutud vaginaal-/rektaalkaape proovid transporditi eri laboritesse sobivas transpordikeskkonnas ja seejärel inokuleerisid laboritöötajad need selektiivsesse keskm piirat toitelahusesse, et valmistada need ette 18–24-tunniseks inkubatsiooniajaks. Pärast inkubatsiooniaja möödumist ja regulaarset hoolekande raames testimist valmistati piirat puljongi jääproovidest lambavereagariga söötmeplaadile alamkultuurid vastavalt 2010. aastal avaldatud CDC protseduurile GBS-i kultuuri kliiniliste proovide töötlemise kohta. Agariga söötmeplaate inkubeeriti 48 tundi ja kontrolliti seejärel GBS-ile osutavate organismide suhtes. Kahtlustatavad kolooniad Gram-värviti ja grampositiivseid kokkide kolooniaid testiti katalaasi tootmise suhtes; grampositiivsed kokkide kolooniad, mis andsid katalaasi tootmise suhtes negatiivse tulemuse, töödeldi edasi täiendavaks identifitseerimiseks streptokokkirühma lateksaglutinatsiooni testiga, et määrata GBS-i olemasolu. Kliiniline toimivus põhineb 1193 proovil ning uuringusse kaasati terviklikud, kehtivad ja nõuetele vastavad tulemused, mis on võetud kokku tabelis 2 ja tabelis 3 allpool. Esitatud 95% usaldusvahemiku (Confidence Interval, CI) alumised ja ülemised piirväärtused arvutati 95% skoori usaldusväärsuse intervallimeetodiga.

**Tabel 2.** Analüüsi NeuMoDx GBS Assay kliinilise toimivuse kokkuvõte

Kliinilise asutuse kokkuvõte		Kultuur/võrdlusmeetod			
		Positive (Positiivne)	Negative (Negatiivne)	Kokku	
NeuMoDx GBS	Positive (Positiivne)	253	37	290	Sensitiivsus = 96,9% 95% CI (94,1–98,4)
	Negative (Negatiivne)	8	895	903	
	Kokku	261	932	1193	Spetsiifilisus = 96,0% 95% CI (94,6–97,1)

**Tabel 3.** Analüüsi NeuMoDx GBS Assay asutusepõhine kliiniline toimivus

Asukoht	n	Sensitiivsus (95% CI) <sup>a</sup>	Spetsiifilisus (95% CI) <sup>a</sup>	Levimus <sup>b</sup> (95% CI) <sup>a</sup>
A	351	92,4% 73/79 (84,4–96,5)	96,7% 263/272 (93,8–98,3)	22,5% 79/351 (15,1–22,2)
B	400	98,4% 62/63 (91,5–99,7)	94,4% 318/337 (91,4–96,4)	15,8% 63/400 (10,8–17,0)
C	442	99,2% 118/119 (95,4–99,9)	97,2% 314/323 (94,8–98,5)	26,9% 119/442 (18,2–24,7)
<b>Kokku</b>	<b>1193</b>	<b>96,9%</b> <b>253/261</b> <b>(94,1–98,4)</b>	<b>96,0%</b> <b>895/932</b> <b>(94,6–97,1)</b>	<b>21,9%</b> <b>261/1193</b> <b>(19,6–24,3)</b>

<sup>a</sup> Esitatud 95% usaldusvahemiku (Confidence Interval, CI) alumised ja ülemised piirväärtused arvatati 95% skoori usaldusväärsuse intervallmeetodiga.

<sup>b</sup> Levimuse arvutused põhinevad võrdlusmeetodi tulemustel, mis saadi järgides CDC soovitatud protseduure rühma B *Streptococcus*'e kultuuri kliiniliste proovide töötlemiseks. (Avaldatud 2010)

Ettevõttesiseselt analüüsiti täiendavalt veel 100 kliinilist proovi näitamaks, et analüüsi NeuMoDx GBS Assay sensitiivsus ja spetsiifilisus kasutatuna seadmes NeuMoDx 96 Molecular System on samaväärne kliinilises uuringus varem seadmega NeuMoDx 288 Molecular System määratud toimivusega.

### Sensitiivsus

Analüüsi NeuMoDx GBS Assay analüütiline sensitiivsus testribaga NeuMoDx GBS Test Strip määratleti testides viit erinevat GBS-i taset (ATCC BAA-611 serotüüp V), mis olid valmistatud viiest sõltumatust kliinilisest negatiivsete proovide kogumist seadmega NeuMoDx 288 Molecular System. Uuring viidi läbi mittejärjestikustel päevadel mitme süsteemiga ja iga süsteem töötles päevas kümnet kordust igal tasemel. Iga süsteemiga testiti järgmiste toodete kordumatuid partisiidid: NeuMoDx GBS Test Strip, NeuMoDx Extraction Plate ja NeuMoDx Lysis Buffer 4. Tuvastamismäärad on kujutatud tabelis 4. LoD-ks määrati 500 CFU/ml ja seda kinnitati testides seadmes NeuMoDx 96 Molecular System, kasutades kokkulangevuse meetodit  $\geq 95\%$  tuvastusmäära kinnitamiseks LoD tasemel.

**Tabel 4.** Analüüsi NeuMoDx GBS Assay LoD tuvastamiseks kasutatud proovide positiivsete protsendi tuvastamismäärad

GBS CFU/ml	Kehtivate testide arv	Positiivsete arv	Negatiivsete arv	Tuvastamismäär
1000	60	60	0	100%
500*	60	60	0	100%
200	60	53	7	88%
100	60	35	25	58%
0	60	0	60	0%

\*samaväärne kui 20 CFU/analüüs

Analüüs NeuMoDx GBS Assay, nagu see on rakendatud testribaga NeuMoDx GBS Test Strip, tuvastas kõik suuremad rühma B *Streptococcus*'e serotüübid, sh neli kliiniliselt kõige olulisemat. Kaksteist erinevat GBS-i bakterite tüve testribaga NeuMoDx GBS Test Strip testitud serotüüpide lõikes on näidatud tabelis 5.

**Tabel 5. Analüüsitud GBS-i serotüübid**

GBS-i serotüüp	GBS-i tüvi	ATCC/BEI#	Kontsentratsioon (CFU/ml) 100% tuvastamisega
Ia	A909	ATCC: BAA-1138	1500
Ib	H36b	ATCC: BAA-1174	1000
II	MNZ933	BEI: NR-43896	400
III	MNZ938	BEI: NR-43897	400
Ic	CDC SS700	ATCC: 27591	800
IV	2011201884	ATCC: BAA-2673	800
VI	2010228816	ATCC: BAA-2671	800
VII	4832-06	ATCC: BAA-2670	800
VIII	5030-08	ATCC: BAA-2669	800
IX	7509-07	ATCC: BAA-2668	800
<b>Mittehemolüütiline</b>	NCTC 8181	ATCC: 13813	800
<b>TX kliiniline isolaat 2012</b>	SGBS030	BEI: NR-44144	800

#### Analüütiline spetsiifilisus ja ristreaktiivsus

Analüütilise spetsiifilisuse näitamiseks tehti ristreaktiivsuse kindlakstegemiseks sõeluuring 136 organismile, mis leiduvad tavaliselt urogenitaal- ja seedetraktis ning liikidele, mis on füsiogeneetiliselt seotud GBS-iga, kasutades seadet NeuMoDx 288 Molecular System ja testriba NeuMoDx GBS Test Strip. Organismid valmistati ette 5–6 organismi kogumites ja neid analüüsiti kõrge kontsentratsiooniga (bakterid  $6-9 \times 10^6$  CFU/ml; viirused  $1 \times 10^6-1 \times 10^7$  koopiat/ml). Ükski sõelutud organismidest ei näidanud ristreaktiivsust analüüsi NeuMoDx GBS Assay rakendamisel. Testitud organismid on näidatud tabelis 6.

**Tabel 6.** Patogeenid, mida kasutatakse analüütilise spetsiifilisuse tõendamiseks

Bakterid, pärmseen ja parasiidid		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella enterica</i> (serovar Minnesota)	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Achromobacter xerosis</i>
<i>Moraxella</i> (Branhamella) <i>catarrhalis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria subflava</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Moraxella lacunata</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Streptomyces griseus</i>
<i>Salmonella enterica</i> (serovar Typhi)	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Dexia gummosa</i>
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Pseudomonas protegens</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Corynebacterium</i> , strain HFH0082
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Streptococcus canis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Neisseria perflava</i>	<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Candida krusei</i>	<b>Viirused</b>
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero C	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CMV*
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero A	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	EBV (HHV-4)
<i>Streptococcus anginosus</i> (Grp C)	MRSA	HSV1*
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	HSV2*
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	VZV (HHV 3)*
<i>Neisseria meningitidis</i> M158 rühm D	<i>Mobiluncus mulieris</i>	HPV-16*
<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	JC-viirus*
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	BK-viirus
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	HHV-6A
<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	HHV-6B
<i>Haemophilus influenzae</i> tüüp B	<i>Mycoplasma genitalium</i>	HHV-7
<i>Salmonella newport</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	HHV-8
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Shigella sonnei</i>	<i>Enterococcus dispar</i>	
<i>Enterococcus durans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Enterococcus sp.</i> (ATCC® 202155™)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	

\* Testitud 10 ng/ml



### Segava mõjuga ained – kommensaalsed organismid

Analüüsi NeuMoDx GBS Assay analüüsiti segava mõju suhtes mittesihthormonide (urogenitaaltraktis kaaselutsevate) esinemisel, hinnates analüüsi toimivust madalate GBS-i kontsentratsioonide esinemisel seadmega NeuMoDx 288 Molecular System. Selles uuringus kasutati sama 136 organismi paneeli, [tabel 6] mida kasutati ristreaktiivsuse hindamiseks. Organismid ühendati 5–6 organismist koosnevatesse kliiniliselt negatiivses piirat puljongis rühmadesse ja neid rikastati 1200 CFU/ml kultuuritud GBS-iga. Analüüsimine kinnitas *B. streptococcus*-e tuvastamise kõikides analüüsitud kogumites. Interferentsi kommensaalsete organismide tõttu ei täheldatud.

### GBS-i kliinilistes proovides leitud endogeensed ja eksogeensed ained

Analüüsi NeuMoDx GBS Assay toimivust hinnati seadmega NeuMoDx 288 Molecular System eksogeensete ja endogeensete segavate ainete esinemisel, mida võib tüüpiliselt kohata GBS-i kliinilistes proovides. Kõik allolevas tabelis 7 loetletud endogeensed ja eksogeensed ained lisati GBS-i sisaldavate kliiniliselt negatiivsete piirat puljongproovide kogumile kontsentratsioonil 1200 CFU/ml või 4000 CFU/ml. Testitud 20 eksogeenset ja 6 endogeenset ainet, mida analüüsiti interferentsi suhtes testribaga NeuMoDx GBS Test Strip, ei avaldanud negatiivset mõju GBS-i tuvastamisele kummalgi analüüsitud tasemel, mis kinnitas täiendavalt analüüsi NeuMoDx GBS Assay usaldusväärsust.

**Tabel 7.** Analüüsitud eksogeensed ja endogeensed segava mõjuga ained

Eksogeensed ained			Endogeensed ained
Monistat® kreem	Dulcolax® päraküküünlad	K-Y™ Jelly	Inimese amnionivedelik
Yeast Gard Advanced™ (vaginaalne preparaat)	Fleet® klistiir	McKesson geel	Inimese täisveri
Metamucil® kiudainelisand	Preparation H® kreem	Kontratseptiivne vaht	Inimuriin
Ex-lax® (šokolaaditükid)	Vagisil™ puuder	Niisutav kreem	Inimese roojaproov
Phillips®-i magneesiumhüdroksiid	Norforms® päraküküünlad	Neutrogena® kehaõli	Lima
Pepto-Bismol™	FDS® deodorandisprei	Gold Bond® puuder	Inimese genoomne DNA
Kaopectate®	New Mama Bottom Spray spre		

### Täpsus

Kvalitatiivne analüüsimine tehti seadmega NeuMoDx 288 Molecular System testribaga NeuMoDx GBS Test Strip, selleks tehti 2 käitust päevas 3 seadmega 12 mittejärjestikusel päeval. Selles laborisiseses täpsuse analüüsis kasutati 2 reagentipartiid ja selle viis läbi 2 kasutajat. Käitus määratleti kolme kordusena, mida analüüsiti tabelis 8 näidatud viiel erineval tasemel (True Negative (tõene negatiivne), Low Negative (madal negatiivne), Moderate Negative (keskmine negatiivne), Low Positive (madal positiivne) ja Moderate Positive (keskmine positiivne)) kokku 15 prooviga käituse kohta ühes seadmes. Proovide valmistamiseks rikastati GBS-i kultuurid ühendatud, sõelatud negatiivsete kliiniliste piirat puljongi jääkidega. Igas käituses töödeldi lisaks 15 proovile ka positiivset ja negatiivset välist kontrolli. Kokku tehti uuringus 72 käitust ja 1224 analüüsi koos väliste kontrollidega. Tabel 9 näitab võrdlust seadmete vahel. Tabel 10 näitab täpsust kasutajate vahel.

**Tabel 8.** Laborisese täpsuse paneel

Paneeli liige	Analüüsitud tase	GBS (CFU/ml)
Moderate Positive (Keskmine positiivne) (MP)	3–4-kordne LoD	1600
Low Positive (Madal positiivne) (LP)	1–2-kordne LoD	600
Keskmine negatiivne (MN)	> 10-kordne 1-kordne LoD lahjendus	40
Low Negative (Madal negatiivne) (LN)	> 100-kordne 1-kordne LoD lahjendus	4
True (Blank) Negative (Tõene (tühi) negatiivne) (TN)	0	0

**Tabel 9.** Laborisese täpsusuuringu kvalitatiivsed tulemused (seadmete lõikes)

Tase	Seade 1	Seade 2	Seade 3	Üldine
	Positiivne protsent	Positiivne protsent	Positiivne protsent	Positiivne protsent
MP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
LP	100% (72/72)	95,8% (69/72)	97,2% (70/72)	97,7% (211/216)
	Negatiivsete protsent	Negatiivsete protsent	Negatiivsete protsent	Negatiivsete protsent
MN	77,7% (56/72)	86,1% (62/72)	83,3% (60/72)	82% (178/216)
LN	97,2% (70/72)	100% (72/72)	98,6% (71/72)	98,6% (213/216)
TN	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)

**Tabel 10. Kvantitatiivne GBS-i parameetrite analüüs laboratoorse täpsuse piires (kasutajate lõikes)**

Tase	Esimene kasutaja					Teine kasutaja					Kombineeritud andmekomplekt				
	Tuvastatud pos./kokku	Positiivsete %	Keskm Ct	Taval seade	% CV*	Tuvastatud pos./kokku	Positiivsete %	Keskm Ct	Taval seade	% CV	Tuvastatud pos./kokku	Positiivsete %	Keskm Ct	Taval seade	% CV
MP	108/108	100,0%	31,61	0,54	1,7%	108/108	100,0%	32,22	0,51	1,6%	216/216	100,0%	31,91	0,61	1,9%
LP	106/108	98,1%	34,16	0,68	2,0%	105/108	97,2%	34,39	0,72	2,1%	211/216	97,7%	34,27	0,71	2,1%
MN	20/108	18,5%	35,00	0,53	1,5%	18/108	16,7%	35,28	0,40	1,1%	38/216	17,6%	35,10	0,49	1,4%
LN	2/108	1,9%	35,49	0,12	0,3%	1/108	0,9%	35,03	Pole kohal-datav		3/216	1,4%	35,33	0,28	0,8%
TN	0/108	0,0%	Pole kohal-datav			0/108	0,0%	Pole kohal-datav			0/216	0,0%	Pole kohal-datav		

%CV: variatsioonikoefitsient, 100\* standardhälve / keskm Ct.

### Laboritevaheline reprodutseeritavus

Analüüsi NeuMoDx GBS Assay reprodutseeritavust hinnati seadmel NeuMoDx 288 Molecular System testribaga NeuMoDx GBS Test Strip 3 eri testimiskohas, milleks analüüsiti 4-liikmelise paneeli 5 kordust 5 päeva vältel, mis andis tulemuseks kokku 75 kordust paneeli liikme kohta. Paneeli proovide valmistamiseks rikastati GBS-i kultuuriga kliiniliselt negatiivset piirat puljongproovide kogumit, et luua paneeliliikmed Low Negative (Madal negatiivne), Low Positive (Madal positiivne) ja Moderate Positive (Keskmine positiivne), seejuures proovid True (Blank) Negative (Tõene (tühi) negatiivne) ei sisaldanud GBS-i. Paneeliliikmete kontsentratsioonid vastasid samadele tasemetele, mis on toodud ülalolevas tabelis 8 täpsuse jaoks (ilma proovita Moderate Negative (Keskmine negatiivne)). Igal analüüsimise päeval töödeldi ka positiivset ja negatiivset välist kontrolli.

Üldiselt saadi reprodutseeritavuse uuringus 4 ketetut tulemust – iga 4 kontsentratsiooni üks kordus andis tulemuse „Indeterminate“ (Määramatu) ja kõik esinesid samal analüüsimispäeval (2. päev) asukohas B. Kordusanalüüsis andis 2 proovi 4st kehtiva õige tulemuse; ülejäänud kaks proovi andsid tulemuse „Indeterminate“ (Määramatu) ka teist korda enne kehtiva õige tulemuse andmist. Paneeliliikmete eeldatavate tulemuste protsentuaalne kokkulangevus kõikide asukohtade kohta kokku on esitatud allpool tabelis 11.

**Tabel 11. Analüüsi NeuMoDx GBS Assay laboritevahelise reprodutseeritavuse toimivuse kokkuvõte**

Paneeli liikme kontsentratsioon	Asutus 1 (A)	Asutus 2 (B)	Asutus 3 (D)	Kokkulangevus kokku (95% CI) <sup>a</sup>
Moderate Positive (Keskmine positiivne)	25/25	25/25	25/25	<b>100% (75/75)</b> <b>(95,1–100)</b>
Low Positive (Madal positiivne)	24/25	25/25	24/25	<b>97,3% (73/75)</b> <b>(90,8–99,3)</b>
Low Negative (Madal negatiivne)	25/25	25/25	24/25 <sup>b</sup>	<b>98,7% (74/75)</b> <b>(92,8–99,8)</b>
Blank Negative (Tühi negatiivne)	25/25	25/25	25/25	<b>100% (75/75)</b> <b>(95,1–100)</b>

<sup>a</sup> Esitatud 95% usaldusvahemiku (Confidence Interval, CI) alumised ja ülemised piirväärtused arvutati 95% skoori usaldusväärsuse intervallimeetodiga.

<sup>b</sup> Proovi Low Negative (Madal negatiivne) kontsentratsioon tuvastatakse prognoositavalt positiivsena ~5% juhtudest.

### Ülekandumine ja ristsaastumine

Uuringud potentsiaalse proovide ülekandumise ja ristsaastumise kohta tehti seadmega NeuMoDx 288 Molecular System, kasutades testriba NeuMoDx GBS Test Strip. Kaheosalises uuringus hinnati esmalt mõju GBS-i negatiivsetele proovidele, mida segati kõrge kontsentratsiooniga GBS-i sihtmärgiga ( $1 \times 10^7$  CFU/ml). Positiivsed ja negatiivsed proovid laaditi nii, et iga negatiivne proov külgneks kõrge positiivsusega prooviga. Selle uuringu teises osas töödeldi kõiki negatiivseid proove kohe pärast käitust, kus olid töödeldud kõik kõrge GBS-i kontsentratsioonitasemega proovid. Saastumist ei täheldatud negatiivsetel proovidel, mis olid integreeritud kõrge tasemega proovidega, või negatiivsete proovidega, mis järgnesid proovidele, millel oli kõrge GBS-i kontsentratsioonitase, mis näitab ülekandumise ja/või ristsaastumise puudumist.

### Kontrolli tõhusus

Testribas NeuMoDx GBS Test Strip sisalduva prooviprotsessi kontrolli tõhusust analüüsi NeuMoDx GBS Assay mõjutavate mistahes protsessitapi tõrgete või inhibeerimise tagamiseks hinnati seadmel NeuMoDx 288 Molecular System. Testitud tingimused esindavad kriitilisi protsessitappide tõrkeid, mis võivad potentsiaalselt tekkida proovide töötlemise ajal ja mida seadme NeuMoDx System toimivust jälgivad süsteemiandurid ei pruugi tuvastada. Seda hinnati, simuleerides erinevate proovi töötlemise vooetappide ebaõnnestumist, et jäljendada potentsiaalset süsteemi viga, ja lisades proovile teadaolevat inhibiitorit, et jälgida inhibiitorite ebatõhusa leevendamise mõju proovi töötlemiskontrolli tuvastamisele (vt tabelit 12). Juhtudel, kui töötlemisvead ei mõjutanud ebasoodsalt proovi töötlemise kontrolli toimimist (NO WASH (PESEMISREAKTIIVI POLE) / NO WASH BLOWOUT (PESEMISREAKTIIVI EI UHUTA VÄLJA)), korrati katset positiivsete GBS-i proovidega (kontsentratsioonil 400 CFU/ml) kinnitamaks, et protsessi viga ei avaldanud ka kahjulikku mõju GBS-i sihtmärgi tuvastamisele. Tabelis 12 on kokku võetud kontrolli verifitseerimistesti tõhususe tulemused.

**Tabel 12.** Kontrolli andmete tõhususe kokkuvõte

Tingimus	Oodatud tulemus	Täheldatud tulemus
Normal Processing (Normaalne töötlemine)	Negative (Negatiivne)	Negative (Negatiivne)
Normal Processing + Inhibitor (Normaalne töötlemine + inhibiitor)	Unresolved (Lahendamata)	Unresolved (Lahendamata)
No Wash Reagent (Pesemisreaktiivi pole)	Unresolved (Lahendamata) või Negative (Negatiivne)	Negative (Negatiivne)
No Wash Blowout (Pesemisreaktiivi väljauhtumist ei toimu)	Unresolved (Lahendamata) või Negative (Negatiivne)	Negative (Negatiivne)
No Release Reagent (Vabastusreaktiivi pole)	Indeterminate (Määramatu)	Indeterminate (Määramatu)
No PCR Master Mix Reagents (PCR-i põhisegu reaktiivi pole)	Indeterminate (Määramatu)	Indeterminate (Määramatu)

### Olemasoleva proovi stabiilsus

Eri kogumiskuupäevadega proove töödeldi seadmes NeuMoDx 288 Molecular System ajal „Aeg 0“ ja „Aeg 24“, et määrata analüüsi NeuMoDx GBS Assay olemasoleva proovi stabiilsus. Nii positiivseid kui ka negatiivseid kliinilisi GBS-i proove kõigepealt töödeldi ja jäeti siis 24 tunniks süsteemi töölauale, enne kui neid teist korda töödeldi. Algse analüüsi (Aeg 0) ja 24 tundi hiljem tehtud analüüsi (Aeg 24) tulemuste vahel täheldati 100% ühilduvust 23 analüüsitud negatiivse GBS-i proovi puhul [tabel 13]. Pärast 24 tunni möödumist andsid kõik positiivsed proovid peale ühe 95,8% ühilduvuse eeldatava tulemussega.

**Tabel 13.** Seadmes olemasoleva proovi stabiilsuse andmete kokkuvõte

		Kinnitatud positiivsed proovid (proovid A)		Kinnitatud negatiivsed proovid (proovid B)	
		Positiivsete arv	Negatiivsete arv	Positiivsete arv	Negatiivsete arv
Test 1	Aeg 0	23	0	0	23
Test 2	Aeg 24	22	1*	0	23
Ühilduvuse %		<b>95,8</b>		<b>100</b>	

\* Üks proov tuvastati alguses positiivseks ajal Aeg 0; edasise hindamise käigus aga järeldati, et proov oli valesti positiivseks tuvastatud GBS-i DNA madala taseme või mitteelujõulise rakumaterjali tõttu, kuna võrdluslabor ei täheldanud GBS-i kasvu kultuuris.

### VIITED

- Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. In Surveillance Summaries, November 20, 1992. MMWR 1992; 41:25–32.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342:15–20.
- CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations—United States, 2003–2005. MMWR 2007;56: 701–5.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. JAMA 2008; 299:2056–65.
- CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2006. MMWR 2009; 58:109–12.
- Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Group B Streptococcus, 2014
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guideline from CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report, November 19, 2010;59(No. RR-10);1-23
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW, Fifth edition (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
- Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.
- Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP12-A2; 2008.

### KAUBAMÄRGID

NeuMoDx™ ja NeuDry™ on ettevõtte NeuMoDx Molecular, Inc. kaubamärgid.  
 TaqMan® on ettevõtte Roche Molecular Systems, Inc. registreeritud kaubamärk.  
 AcroMetrix™ on ettevõtte Thermo Fisher Scientific kaubamärk.  
 Monistat® on ettevõtte Pfizer, Inc. registreeritud kaubamärk.  
 Yeast Gard Advanced™ on ettevõtte Lake Consumer Products, Inc. kaubamärk.  
 Metamucil® on ettevõtte Procter & Gamble registreeritud kaubamärk.















Ex-lax® on ettevõtte GSK plc. registreeritud kaubamärk.

Phillips'® on ettevõtte Bayer registreeritud kaubamärk.  
 Kaopectate® on ettevõtte SANOFI registreeritud kaubamärk.  
 Neutrogena® on ettevõtte Johnson & Johnson Consumer, Inc. registreeritud kaubamärk.

NeuMoDx Molecular, Inc.

Dulcolax® on ettevõtte SANOFI registreeritud kaubamärk.  
 Fleet® on ettevõtte C.B. Fleet Company registreeritud kaubamärk.  
 Preparation H® on ettevõtte Pfizer, Inc. registreeritud kaubamärk.  
 Vagisil™ on ettevõtte COMBE, Inc. registreeritud kaubamärk.  
 Norforms® on ettevõtte C.B. Fleet Company registreeritud kaubamärk.  
 FDS® on ettevõtte WellSpring Pharmaceutical Corp registreeritud kaubamärk.  
 K-Y™ Jelly on ettevõtte Reckitt Benckiser Group registreeritud kaubamärk.  
 Pepto-Bismol™ on ettevõtte Procter & Gamble kaubamärk.  
 Gold Bond® on ettevõtte SANOFI registreeritud kaubamärk.

### SÜMBOLID

SÜMBOL	TÄHENDUS
R only	Ainult retsepti alusel
	Tootja
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses
	Katalooginumber
	Partii kood
	Kasutamise lõppkuupäev
	Temperatuuri piir
	Niiskuse piirmäär
	Mitte korduskasutada
	Sisaldab piisavalt <n> testi jaoks
	Vaadake kasutusjuhendit
	Ettevaatust
	Bioloogilised ohud
	CE-märgis



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

Sponsor (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



Tehniline tugi / järelevalve analüüs: [support@qiagen.com](mailto:support@qiagen.com)

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