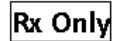




202400 NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip
IAKTTAG FÖRSIKTIGHET! Endast för export till USA



För *in vitro*-diagnostisk användning i NeuMoDx™ 288 och NeuMoDx™ 96 Molecular System



Läs igenom den här bipacksedeln noggrant innan du använder produkten. Anvisningarna i bipacksedeln måste följas. Tillförlitligheten för analysresultaten kan inte garanteras vid avvikelser från anvisningarna i den här bipacksedeln. Se operatörshandboken till NeuMoDx™ 288 Molecular System för utförliga anvisningar, art.nr 40600108. Se operatörshandboken till NeuMoDx™ 96 Molecular System för utförliga anvisningar, art.nr 40600317.



AVSEDD ANVÄNDNING

NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay är ett automatiserat *in vitro* nukleinsyraamplifieringstest avsett för kvalitativ identifiering och differentiering av DNA med Herpes simplex virus typ 1 (HSV-1, humant alphaherpesvirus 1) och/eller DNA med Herpes simplex virus typ 2 (HSV-2, humant alphaherpesvirus 2) i EDTA-plasma från immunkomprometterade patienter^{1,2}.

Med NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay som används i NeuMoDx™ 288 Molecular System och NeuMoDx™ 96 Molecular System utförs automatisk DNA-extraktion för att isolera målnukleinsyran från prov och använder realtids-PCR för att söka upp de två i hög grad bevarade områdena i HSV-1- och HSV-2-genomen.

Denna analys är avsedd för att övervaka nivåerna av HSV-1 och/eller HSV-2 DNA i EDTA-plasma. Den här analysen är avsedd för användning tillsammans med klinisk presentation och andra laboriemarkörer för sjukdomsförlopp för klinisk hantering och övervakning av HSV-1- och/eller HSV-2-infektion.

NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay är inte avsedd för användning som ett screeningtest för förekomst av DNA med HSV-1/HSV-2 i blod eller blodprodukter.

NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay är avsedd för användning av utbildad laboratoriepersonal med särskild utbildning om tekniker för realtids-PCR och *in vitro*-diagnostiska rutiner och/eller NeuMoDx™ Molecular System. NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay är inte avsedd för självtestning eller vid patientnära vård (point-of-care).

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING

Humant helblod samlas in i sterila blodprovtagingsrör innehållandes EDTA som antikoagulationsmedel eller i plasmaberedningsrör (Plasma Preparation Tubes, PPT) vid preparering av plasma. Ladda plasma i NeuMoDx™ System i ett kompatibelt primärt eller sekundärt provrör för att initiera testningen med hjälp av en dedikerad provrör-carrier för att påbörja automatiserad bearbetning.

En alikvot på 550 µL av plasmaprovet blandas med NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 och alla obligatoriska steg för extraktion av målnukleinsyran, preparering av isolerat DNA för realtids-RT-PCR-amplifiering och i förekommande fall, detektion av produkter för amplifiering utförs automatiskt i NeuMoDx™ System. NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay innehåller en DNA-provprocesskontroll (Sample Process Control, SPC1) för att underlätta övervakning beträffande närvaro av potentiella hämmande substanser samt NeuMoDx™ System- eller reagensfel som kan uppstå under extraktions- och amplifieringsprocessen.

HSV-1 och HSV-2 är vanligt förekommande infektioner världen över. Seroprevalensen för HSV-1 och HSV-2 är 58 % respektive 17 % i USA. Virusmittan överförs via direkt kontakt med infekterade hudpartier eller infekterat sekret. Virusmittan kan även överföras under symptomfria perioder av subklinisk virusutgjutelse^{3,4}.

HSV-1 och HSV-2 bidrar till ett flertal primära infektioner som omfattar mukokutana ytor hos immunkompetenta vuxna personer. Syndromen liknar varandra, men HSV-1 orsakar vanligtvis oral herpes medan HSV-2 orsakar anogenital sjukdom. Båda syndrom kännetecknas av smärtsamma och variga blåsor på huden och slemhinnor vid det påverkade området. Efter den primära infektionen bidrar HSV-1 och HSV-2 till latent infektion av nervceller i sensoriska ganglier. Reaktivering av latent virus leder till återkommande mukokutan sjukdom. Allvarlig HSV-1- eller HSV-2-sjukdom är ovanligt hos immunkompetenta vuxna personer. Däremot kan syndrom av neurologisk vikt som Bells pares, hjärnhinneinflammation och hjärninflammation förekomma, vilka är förknippade med hög dödlighet om de inte behandlas. Immunkomprometterade patienter med HSV-sjukdom utvecklar ofta ett av de mukokutan syndrom som beskrivs ovan vid reaktivering av latent infektioner^{3,4,5}.

Immunkomprometterade personer är även en riskgrupp för både lokal sjukdomsutökning (t.ex. HSV-matstrupsinflammation) och disseminerade infektioner. Disseminerade HSV-infektioner i icke smittsamma visceral organ är förknippade med mycket hög dödlighet, särskilt vid HSV-hepatit^{3,4,5}.

PRINCIPER FÖR RUTINEN

NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay på NeuMoDx™ System använder sig av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators, NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls, NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 och NeuMoDx™ allmänna reagenser för att utföra analysen. NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kombinerar automatisk DNA-extraktion, amplifiering och detektering med realtids-PCR. Plasmaprover i NeuMoDx™ System-kompatibla primära eller sekundära provrör placeras i en provrör-carrier som sedan laddas i NeuMoDx™ System för bearbetning. Inga andra användaråtgärder krävs.

I NeuMoDx™ System används en kombination av värme, lytiskt enzym och extraktionsreagenser för automatisk cellysning, DNA-extraktion och avlägsnande av hämmare. De frigjorda nukleinsyrorna fångas upp av magnetiska affinitetsmikrosfärer. Mikrosfärerna med de bundna nukleinsyrorna, laddas i NeuMoDx™ Cartridge där obundna, icke-DNA-komponenter tvättas bort ytterligare med NeuMoDx™ Wash Reagent och den bundna DNA elueras med hjälp av NeuMoDx™ Release Reagent. I NeuMoDx™ System används sedan eluerad DNA för att rehydrera SENTINEL CH. S.p.A:s egenutvecklade frystorkade amplifieringsreagenser innehåller väsentliga element för PCR-amplifiering av HSV-1/HSV-2-specifika mål och SPC1-mål. Efter rekonstituering av de frystorkade PCR-reagenserna dispenserar NeuMoDx™ System den preparerade PCR-klara blandningen i NeuMoDx™ Cartridge. Amplifiering och detektion av kontroll- och mål-DNA-sekvenser (i förekommande fall) sker i PCR-kammardelen i NeuMoDx™ Cartridge. NeuMoDx™ Cartridge är dessutom utformad att rymma amplikon efter realtids-PCR och eliminerar risken för kontaminering efter amplifiering.

De genomiska målen för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip är Us6-gener respektive Ul45-gener för HSV-1-virus samt US6- och Ul30-gener för HSV-2-virus. De amplifierade målen detekteras i realtid med hjälp av hydrolyspkemi (kallas allmänt för TaqMan®-kemi) med hjälp av fluorogena oligonukleotid-problemolekyler specifika för amplikonerna för sina respektive mål. TaqMan®-prober består av en fluoroforen som är kovalent bunden till 5'-ändan av oligonukleotidproben och en quencher vid 3'-ändan. När proben är intakt är fluoroforen och quenchern nära varandra, vilket leder till att quenchemolekylen binder den fluorescens som fluoroforen emitterar via FRET (Förster resonansenergiöverföring). TaqMan®-prober är konstruerade så att de hybridiseras inom en DNA-region som är amplifierad av en viss uppsättning primrar. Allteftersom Taq DNA-polymeraset förlänger primern och syntetiserar den nya strängen degraderar 5' till 3'-exonukleasaktiviteten för Taq DNA-polymeraset proben som har fäst till mallen. Degradering av proben frigör fluoroforenen från den och bryter den nära bindningen till quenchern och övervinner dämpningseffekten genom FRET och gör det möjligt att detektera fluoroforens fluorescens. Den resulterande fluorescenssignalen som detekteras i NeuMoDx™ System kvantitativ PCR-termocykler är direkt proportionerlig till den frigjorda fluoroforen och kan korreleras med mängd förekommande mål-DNA⁶.

TaqMan®-prober märkta med fluoroforer vid 5'-ändan och quenchers vid 3'-ändan används för att identifiera DNA med HSV-1, HSV-2 och SPC1. NeuMoDx™ System-programvaran övervakar den fluorescens signal som emitteras av TaqMan®-proberna i slutet av varje amplifieringscykel. Efter avslutad amplifiering analyserar NeuMoDx™ System-programvaran data och rapporterar ett slutresultat (POSITIVE (Positivt)/NEGATIVE (Negativt)/INDETERMINATE (Obestämt)/UNRESOLVED (Olöst)/NO RESULT (Inget resultat). Om ett resultat är positivt och den beräknade koncentrationen faller inom kvantifieringsgränsen tillhandahåller NeuMoDx™ System-programvaran även ett kvantitativt värde för provet eller rapporterar om den beräknade koncentrationen är utanför det linjära området.

REAGENSER/FÖRBRUKNINGSVAROR

Material som medföljer

REF	Innehåll	Tester per enhet	Tester per förpackning
202400	NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip <i>Frystorkade PCR-reagenser med HSV-1-specifika TaqMan®-prober och -primrar, HSV-2 specifika TaqMan®-prober och -primrar samt SPC1-specifik TaqMan®-prober och -primrar.</i>	16	96

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

REF	Innehåll
100200	NeuMoDx™ Extraction Plate <i>Torkade paramagnetiska partiklar, lytiska enzymer och provprocesskontroller.</i>
800900	NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators <i>Höga och låga torkade HSV-1- och HSV-2-kalibratorer för engångsbruk för fastställning av standardkurva.</i>
900901	NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls <i>Positiva torkade HSV-1- och HSV-2-kontroller och negativa kontroller för engångsbruk för daglig fastställning av validiteten hos NeuMoDx™ HSV-1/2 Quant Assay</i>
400400	NeuMoDx™ Lysis Buffer 1
400100	NeuMoDx™ Wash Reagent
400200	NeuMoDx™ Release Reagent
100100	NeuMoDx™ Cartridge
235903	Hamilton CO-RE Tips (300 µL) med filter
235905	Hamilton CO-RE Tips (1000 µL) med filter

Se lämplig bipacksedel för information om reagenser och förbrukningsvaror

Instrument som krävs

NeuMoDx™ 288 Molecular System (REF 500100) eller **NeuMoDx™ 96 Molecular System** (REF 500200).
NeuMoDx System-programvara, version 1.9.2.6 eller senare.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip är enbart avsedd för in vitro-diagnostisk användning tillsammans med NeuMoDx™ System.
- Läs alla anvisningar i kitets bipacksedel innan du utför testet.
- Använd inte reagenser eller förbrukningsvaror efter det angivna utgångsdatumet.
- Använd inte reagenser om förseglingen är bruten eller om förpackningen är skadad vid leverans.
- Använd inte förbrukningsvaror eller reagenser om skyddspåsen är öppen eller trasig vid leverans.
- Blanda inte ihop reagenser för amplifiering från andra kommersiella kit.
- Återanvänd inte. Skydda alla NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips från ljus och fukt i deras aluminiumpåsar.
- En giltig testkalibrering (skapas genom bearbetning av höga och låga kalibratorer från NeuMoDx™ HSV-1/2 Calibrators (REF 800900) måste vara tillgänglig innan testresultat kan genereras för kliniska prover.
- NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls (REF 900901) måste bearbetas var 24:e timme under testning med NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip.
- Minsta provvolym är beroende av rörstorlek, prov-carrier och provvolym enligt nedan. Volymen som är mindre än den minsta provvolymen kan leda till felet "Quantity Not Sufficient" (Otilräcklig mängd).
- Användning av prover som har förvarats vid fel temperatur eller längre än den angivna förvaringstiden kan leda till felaktiga eller ogiltiga resultat.
- Undvik kontaminering med mikrober eller deoxyribonukleas (DNase) av alla reagenser och förbrukningsvaror. Användning av sterila, DNase-fria överföringspipetter för engångsbruk rekommenderas vid användning av sekundära provrör. Använd en ny pipett för varje prov.
- Undvik att hantera eller bryta loss någon NeuMoDx™ Cartridge efter amplifiering för att undvika kontamination. Hämta inte NeuMoDx™ Cartridge från behållaren för biologiskt avfall (NeuMoDx™ 288 Molecular System) eller tunnan för biologiskt avfall (NeuMoDx™ 96 Molecular System) under några omständigheter. NeuMoDx™ Cartridge är utformad för att förebygga kontaminering.
- Om PCR-tester med öppna rör även utförs av laboratoriet ska åtgärder vidtas för att säkerställa att NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, ytterligare förbrukningsvaror och reagenser som behövs för testning, personlig skyddsutrustning som handskar och labbrockor och NeuMoDx™ System inte är kontaminerade.
- Bär rena, puderfria nitrilhandskar vid hantering av alla NeuMoDx™-reagenser och förbrukningsvaror. Se till att inte vidröra ovansidan av NeuMoDx™ Cartridge, folieförseglingen till NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip eller NeuMoDx™ Extraction Plate, eller ovansidan av NeuMoDx™ Lysis Buffer 1-behållaren. Ta endast i sidorna när förbrukningsvaror och reagenser hanteras.
- Säkerhetsdatablad medföljer varje reagens (i förekommande fall) på www.neumodx.com/client-resources.
- Det lodräta fältet i textens marginal indikerar ändringar jämfört med tidigare bipacksedel.
- Tvätta händerna noga efter att testet har utförts.
- Pipettera inte med munnen. Rök, drick eller ät inte i områden där prover eller reagenser hanteras.
- Hantera alltid prover som om de vore smittfarliga och i enlighet med säkra laboratorierutiner såsom de som beskrivs i OSHA Standard on Bloodborne Pathogens⁷. Biosafety Level 2⁸ eller andra lämpliga biosäkerhetsrutiner^{9,10} ska användas för material som innehåller eller misstänks innehålla potentiella smittbärare.
- Kassera oanvända reagenser och avfall i enlighet med nationella, federala, regionala och lokala föreskrifter. Följ rekommendationerna i säkerhetsdatabladet.

PRODUKTFÖRVARING, HANTERING OCH STABILITET

- NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips är stabila i primärförpackningen vid 15 till 30 °C inom det angivna utgångsdatumet på den omedelbara produktetiketten.
- En NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip som laddats i NeuMoDx™ System är stabil i 32 dagar. Efter den tiden instruerar NeuMoDx™ System-programvaran användaren att ta ut de testremisar som varit i bruk i NeuMoDx™ System i mer än 32 dagar. Nya NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips måste laddas i NeuMoDx™ System (ta ut dem från påsen). Ta inte bort aluminiumpåsen från remsan vid laddning i testremse-carriern.
- NeuMoDx™ HSV1/2-kalibratorerna och -kontrollerna är inte smittsamma, men ska kasseras som biologiskt avfall efter användning eftersom de innehåller målmaterial som kan orsaka kontaminering om de inte hanteras korrekt.

INSAMLING, TRANSPORT OCH LAGRING AV PROV

1. Hantera alla prover som potentiella smittbärare.
2. Frys inte prover med helblod eller plasma som förvaras i primärrör.
3. Plasmaprov ska prepareras genom att helblod samlas in i sterila provrör med EDTA som antikoagulerande medel. Följ anvisningarna från tillverkaren av provtagningsrören.
4. Helblod som samlats in i behållare enligt ovan går att lagra och/eller transportera i upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C före plasmaberedningen. Provberedningen ska utföras enligt tillverkarens anvisningar.
5. Preparerad plasma kan förvaras i NeuMoDx™ System i upp till 24 timmar före bearbetningen. Om ytterligare förvaringstid behövs rekommenderar vi att proven antingen kyls eller infrysas som sekundära alikvoter.
6. Preparerade plasmaprover ska förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 8 dagar innan de testas och högst 24 timmar i rumstemperatur.
7. Preparerade prover får förvaras vid < -20 °C i upp till 8 veckor före bearbetning. Frysning/tining av prover får utföras högst två gånger innan användning.
 - a. Om proverna är frusna: Låt dem tina helt till rumstemperatur (15–30 °C) före testning och vortexblanda så att de blir homogena.
 - b. Upptinade frysta prov måste testas inom 24 timmar.

8. Om proverna ska skickas ska de förpackas och märkas i enlighet med gällande nationella och/eller internationella föreskrifter.
9. Märk proverna tydligt och indikera att proverna är avsedda för HSV-1- och/eller HSV-2-testning.
10. Fortsätt till avsnittet *Testförberedelser*.

Hela processen för användning av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay sammanfattas på *bild 1*.

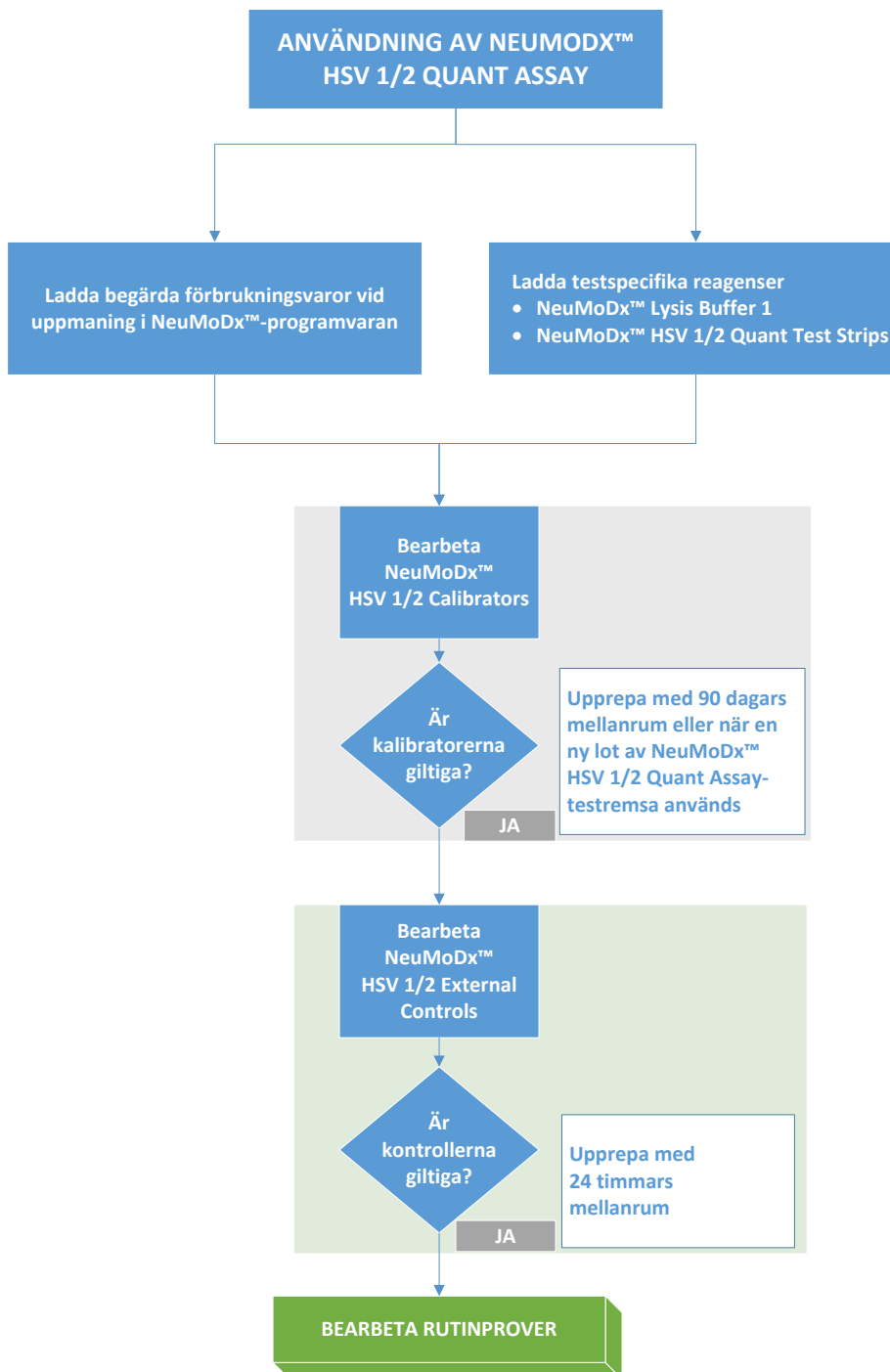


Bild 1: Arbetsflöde för användning av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

BRUKSANVISNING

Beredning av test

Vid plasmaprover kan NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay köras direkt från primära blodprovtagingsrör eller från provalikvoter i sekundära rör.

1. Fäst en provstreckkodsetikett på ett provrör som är kompatibelt med NeuMoDx™ System. Märk och placera det primära blodprovvröret direkt i en lämplig provrör-carrier efter centrifugering enligt tillverkarens anvisningar.
2. Om du testar plasmaprovet i det primära provvröret ska provvröret med streckkodsetiketten placeras i en carrier. Kontrollera att locket har avlägsnats innan du laddar provvröret på NeuMoDx™ System. Minimivolymer **över** gel-/buffy-skiktet definieras nedan och kommer att uppfyllas om prover samlas in och behandlas enligt rörtillverkarens anvisningar. Prestandan för prover som samlas in på fel sätt kan inte garanteras.
3. Om du använder plasmaprover i ett sekundärt provrör överför du en alikvot av provet till det streckkodsmärkta provvröret som är kompatibelt med NeuMoDx™ System enligt de volymer som anges nedan:

Provrör-carrier	Rörstorlek	Minsta provvolym som krävs
Provrör-carrier med plats för 32 prover	11–14 mm diameter med höjd på 60–120 mm	750 µL
Provrör-carrier med plats för 24 prover	14,5–18 mm diameter med höjd på 60–120 mm	1100 µL
Provrör-carrier för lägre provvolym	1,5 ml mikrocentrifugrör med konisk botten	650 µL

Användning av NeuMoDx™ System

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

1. Ladda testbeställningen i NeuMoDx™ System enligt den önskade provrörstypen.
2. Skär upp aluminiumpåsar med NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips vid den punkt som visas av de laterala skårorna.
3. Ta bort remsorna från påsarna omedelbart innan användning.
4. Innan du använder påsarna, se till att de är väl förseglade och att påsen med torkmedel ligger i. Använd enbart påsar som inte är skadade.
5. Kassera aluminiumpåsar med innehåll om påsen med torkmedel ändrat färg från orange till grönt.
6. Populera en eller flera NeuMoDx™ System testremse-carriers med NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip(s) och använd pekskärmen för att ladda testremse-carriern i NeuMoDx™ System.
7. Vid uppmaning i NeuMoDx™ System-programvaran ska nödvändiga förbrukningsvaror tillsättas i NeuMoDx™ System-carriers för förbrukningsvaror och använd pekskärmen för att ladda carriern i NeuMoDx™ System.
8. När programvaran för NeuMoDx™ System uppmanar detta ska du ersätta NeuMoDx™ Wash Reagent, NeuMoDx™ Release Reagent, tömma primningsavfallet, behållaren för biologiskt avfall (endast NeuMoDx 288 Molecular System), tippa avfallsbehållaren (endast NeuMoDx™ 96 Molecular System) eller tunnan för biologiskt avfall (endast NeuMoDx™ 96 Molecular System) enligt uppmaningen.
9. Vid uppmaning i NeuMoDx™ System-programvaran ska du bearbeta kalibratorerna (REF 800900) och/eller de externa kontrollerna (REF 900901) efter behov. Mer information om kalibratörer och kontrollerna finns i avsnittet Resultatbearbetning.
10. Ladda provrören med kalibrator/kontrollprovrör i en vanlig carrier för 32 provrör. Se till att alla lock är borttagna från provrören.
11. Placera provrör-carriern i Autoloader-hyllan och ladda carriern i NeuMoDx™ System med hjälp av pekskärmen. Detta startar bearbetningen av de laddade proverna för de identifierade testerna, förutsatt att det finns en giltig testbeställning i systemet.

BEGRÄNSNINGAR

- NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip kan bara användas i NeuMoDx™ System.
- Prestanda hos NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip har fastställts för plasmaprover som preparerats från helblod insamlade med EDTA som antikoagulerande medel. Användning av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip med andra provtyper har inte bedömts och prestandaegenskaperna för detta test är okända för övriga typer av prover.
- NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay får inte användas med prover från hepariniserade människor.
- Eftersom detektion av DNA med HSV-1 och/eller HSV-2 är beroende av antalet organismer i provet är pålitliga resultat beroende av att provet samlas in, hanteras och lagras på korrekt sätt.
- Felaktiga resultat kan uppstå vid felaktig insamling, hantering, lagring, tekniska fel eller felidentifiering av provrör. Dessutom kan felaktigt negativa resultat bli följderna eftersom antalet viruspartiklar i provet ligger under den analytiska sensitiviteten hos NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.
- NeuMoDx™ System får bara användas av personal som utbildats inom användning av NeuMoDx™ System.
- Om HSV-1-, HSV-2- och SPC1-målen inte amplificeras rapporteras ett resultat som ogiltigt (Indeterminate (Obestämt) eller Unresolved (Olöst)). Testet ska i sådana fall utföras på nytt.
- Om ett systemfel inträffar innan probbearbetningen har slutförts kommer "No Result" (Inget resultat) att rapporteras och testet bör upprepas.
- Om NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay visas som Positive (positivt), men kvantifieringsvärdet är utanför kvantifieringsgränserna rapporterar NeuMoDx™ System om detekterat DNA med HSV-1 och/eller HSV-2 hamnat under lägre kvantifieringsgräns (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) eller över övre kvantifieringsgräns (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Om detekterat DNA med HSV-1 och/eller HSV-2 hamnar över den övre kvantifieringsgränsen (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) är det möjligt att NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay upprepas med en utspädd alikvot av det ursprungliga provet. Vi rekommenderar en spädning på 1:100 eller 1:1000 i DNA med HSV-1 och HSV-2-negativ plasma eller Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Koncentrationen av det ursprungliga provet beräknas automatiskt i systemet enligt följande: Ursprunglig provkoncentration = log10 (spädningsfaktor) + rapporterad koncentration av det utspädda provet, så länge spädningsfaktorn har valts korrekt i programvaran innan den upprepas.
- Sporadisk förekomst av PCR-hämmare i plasma kan orsaka ett kvantifieringsfel i systemet. I så fall rekommenderar vi att testet upprepas med samma prov utspädd i Basematrix i spädningen 1:10 eller 1:100.
- Ett positivt testresultat indikerar inte nödvändigtvis förekomsten av levande organismer. Ett positivt testresultat indikerar däremot förekomst av DNA med HSV-1 och/eller HSV-2.
- Borttagningar eller mutationer i de bevarade regionerna som är mål för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kan påverka detekteringen eller ge upphov till felaktiga resultat med NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip.
- Resultat NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay ska användas som komplement till kliniska observationer och övrig information som finns tillgänglig för läkaren. Testet är inte avsett för diagnostisering av infektioner.
- God laboratoriesed inklusive att byta handskar mellan hantering av patientprover rekommenderas för att undvika kontaminering.

BEARBETNING AV RESULTAT

Tillgängliga resultat kan visas eller skrivas ut från fliken "Results" (Resultat) i fönstret Results (Resultat) på NeuMoDx™ System-pekskärmen. Resultatet av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay genereras automatiskt av programvaran i NeuMoDx™ System-programvaran med beslutsalgoritmen och resultatbearbetningsparametrarna som angetts i NeuMoDx™ HSV 1/2 Assay Definition File (HSV1/2 ADF, version 4.0.0). Resultatet av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kan rapporteras som Negative (Negativt), Positive (Positivt) med en rapporterad HSV-1- och/eller HSV-2-koncentration, Positive (Positivt) över ULoQ, Positive (Positivt) under LLoQ, Indeterminate (Obestämt, IND) eller Unresolved (Olöst, UNR) eller No Result (Inget resultat, NR) baserat på amplifieringsstatus för målet och probbearbetningskontrollen. Resultaten rapporteras baserat på ADF-algoritmen för resultatbearbetning som sammanfattas nedan i *tabell 1*.

Resultat från NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip ska tolkas mot bakgrund av relevanta kliniska resultat och laboratorieresultat.

Tabell 1: Sammanfattning av resultatstolkningen för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

Resultat	HSV-1/HSV-2	Provprocesskontroll (Sample Process Control, SPC1)	Resultattolkning
Positive (positivt) med rapporterad koncentration	Amplified (Amplifierad) $2,05 \leq [\text{HSV-1}] \leq 6,0 \log_{10}$ kopior/mL	Amplified (Amplifierad) eller Not Amplified (Ej amplifierad)	DNA med HSV-1 detekterat inom kvantitativt intervall
	Amplified (Amplifierad) $1,78 \leq [\text{HSV-2}] \leq 6,0 \log_{10}$ kopior/mL	Amplified (Amplifierad) eller Not Amplified (Ej amplifierad)	DNA med HSV-2 detekterat inom kvantitativt intervall
Positive (positivt) ovanför övre kvantifieringsgräns [Upper Limit of Quantitation, ULOQ]	Amplified (Amplifierad) $[\text{HSV-1}] > 6,0 \log_{10}$ kopior/mL	Amplified (Amplifierad) eller Not Amplified (Ej amplifierad)	DNA med HSV-1 detekterat över kvantitativt intervall
	Amplified (Amplifierad) $[\text{HSV-2}] > 6,0 \log_{10}$ kopior/mL	Amplified (Amplifierad) eller Not Amplified (Ej amplifierad)	DNA med HSV-2 detekterat över kvantitativt intervall
Positive (positivt), under lägre kvantifieringsgräns [Lower Limit of Quantitation, LLOQ]	Amplified (Amplifierad) $[\text{HSV-1}] < 2,05 \log_{10}$ kopior/mL	Amplified (Amplifierad) eller Not Amplified (Ej amplifierad)	DNA med HSV-1 detekterat under kvantitativt intervall
	Amplified (Amplifierad) $[\text{HSV-2}] < 1,78 \log_{10}$ kopior/mL	Amplified (Amplifierad) eller Not Amplified (Ej amplifierad)	DNA med HSV-2 detekterat under kvantitativt intervall
Negative* (negativt)	Not Amplified (Ej amplifierad)	Amplified (Amplifierad)	DNA med HSV-1/HSV-2 har inte detekterats
Indeterminate (obestämt)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes, Provbearbetning slutförd)		Alla målresultat var ogiltiga – testa om provet†
No Result (Inget resultat)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes, Provbearbetning avbruten)		Provbearbetning avbröts; omtest av prov†
Unresolved (olöst)	Not Amplified, No System Error Detected (Ej amplifierad, Systemfel upptäcktes inte)		Alla målresultat var ogiltiga – testa om provet†

* Precis som med andra tester så utesluter inte negativa resultat HSV-1- och/eller HSV-2-infektion.

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

Testberäkning

- För prover inom kvantifieringsintervallet för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay beräknas koncentrationen av DNA med HSV-1 och HSV-2 i proverna med hjälp av den lagrade relativa standardkurvan tillsammans med kalibreringskoefficienterna.
 - En kalibreringskoefficient beräknas utifrån resultatet av NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrator som bearbetats för att fastställa standardkurvas giltighet för en viss lot av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip för varje mål i ett specifikt NeuMoDx™ System.
 - Kalibreringskoefficienten räknas in i den slutliga bestämningen av koncentrationen av DNA med HSV-1 och HSV-2.
- Resultatet från NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay anges i \log_{10} kopior/mL och kopior/mL.
- Den resulterande kvantifieringen av de okända proverna kan spåras till EDX HSV-1-verifieringspanelen och HSV-2-verifieringspanelen (Exact Diagnostics) som båda kvantifieras med digital droplet PCR (ddPCR).

Testkalibrering

En giltig kalibrering baserad på standardkurvan krävs för att kvantifiera DNA med HSV-1 och/eller HSV-2 i proven. En testkalibrering för både HSV-1 och HSV-2 med kalibratorer från NeuMoDx™ Molecular, Inc. måste utföras för att resultaten ska bli giltiga.

Kalibratörer

1. NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators tillhandahålls i ett kit (REF 800900) och består av en torkad pellet med syntetiskt DNA med HSV-1 och HSV-2 samt en specifik buffert.
2. En uppsättning HSV-1-/HSV-2-kalibratörer måste bearbetas för varje ny lot med NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips, om en ny HSV-1/HSV-2-analysdefinitionsfil laddas upp i NeuMoDx™ System eller om utgångsdatum har passerat för den aktuella kalibratoruppsättningen (90 dagar) eller om NeuMoDx™ System-programvaran förändras.
3. NeuMoDx™ System-programvaran meddelar användaren när kalibratörerna behöver bearbetas. En ny lot med testremсор kan inte användas innan kalibratörerna har bearbetats utan fel.
4. Läs igenom anvisningarna i bipacksedeln för NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators vid bearbetning av en ny uppsättning HSV-1-/HSV-2-kalibratörer.
5. Kalibreringsvaliditeten fastställs så här:
 - a. Två kalibreringskoefficienter måste skapa, en för HSV-1 och en för HSV-2 genom att bearbeta en uppsättning av två kalibratörer per mål – högt och lågt – för att fastställa varje kurvas giltighet.
 - b. Minst två av de tre replikaten måste ge resultat som ligger inom de förinställda parametrarna för att resultaten ska bli giltiga. Det nominella målvärdet för låg kalibrator är 3,12 log₁₀ kopior/mL och för hög kalibrator 5,12 log₁₀ kopior/mL för båda HSV-1- och HSV-2-kalibratorsuppsättningar.
 - c. En kalibreringskoefficient beräknas för att kompensera för förväntad variation mellan testremсор. Kalibreringskoefficienten används vid bestämningen av slutlig HSV-1- och/eller HSV-2-koncentration.
6. Om en eller bägge kalibratörer inte godkänns av validitetskontrollen ska du upprepa bearbetningen av de misslyckade kalibratörerna med en ny ampull. Om en kalibrator inte godkänns så går det att enbart upprepa den misslyckade kalibratören eftersom systemet inte kräver att användaren kör bägge kalibratörerna igen.
7. Kontakta teknisk support hos QIAGEN om en eller båda kalibratörer underkänns i valideringen igen.

Kvalitetskontroll

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

Externa kontroller

1. HSV-1 och HSV-2 External Controls (REF 900901) tillhandahålls av NeuMoDx™. De positiva kontrollerna innehåller en torkad pellet av syntetiskt DNA med HSV-1 och HSV-2. Den negativa kontrollen är en buffert.
2. Positiva och negativa externa kontroller behöver bearbetas en gång var 24:e timme. Om inga giltiga externa kontrolluppsättningar finns uppmanas användaren att bearbeta dessa kontroller via NeuMoDx™ System-programvaran.
3. Förbered de positiva och negativa kontrollerna enligt bipacksedeln för HSV 1/2 External Controls vid testning om externa kontroller krävs.
4. Ladda de positiva och negativa kontrollerna i NeuMoDx™ System via pekskärmen och en provrörs-carrier på Autoloader-hyllan. NeuMoDx™ System identifierar streckkoden och påbörjar bearbetning av de externa kontrollrören, förutsatt att lämpliga reagenser eller förbrukningsvaror som krävs för testning är tillgängliga.
5. Giltigheten för externa kontroller analyseras av NeuMoDx™ System baserat på det förväntade resultatet. Den positiva kontrollen ska ge ett positivt HSV-1- och HSV-2-resultat och den negativa kontrollen ett negativt HSV-1- och HSV-2-resultat.
6. Gör så här om resultaten för externa kontroller avviker från varandra:
 - a. Ett positivt resultat som rapporteras för ett negativt kontrollprov indikerar kontamineringsproblem och att kontrollrutiner i laboratoriet bör ses över för att hitta grundorsaken. Se till att använda olika områden för provberedning, kontrollhantering och konfiguration av realtids-PCR. Se *operatörshandboken för NeuMoDx 288 eller 96 Molecular System* för ytterligare felsökningsanvisningar.
 - b. Ett negativt testresultat som rapporteras för ett positivt kontrollprov kan indikera att problem uppstått med reagenser eller i instrumentet.
 - c. Upprepa underkända kontroller med nya preparerade ampuller av de kontroller som underkändes i valideringen i något av ovanstående fall, eller vid No result (Inget resultat) (NR), Unresolved (Olöst) (UNR) eller Indeterminate (Obestämt) (IND) resultat.
 - d. Om positiva NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls återigen ger resultatet Negative (negativt) kontaktar du den tekniska supporten hos QIAGEN.
 - e. Om negativa NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls återigen ger resultatet Positive (positivt): Försök eliminera alla potentiella kontamineringskällor, bland annat genom att byt alla reagenser innan du kontaktar den tekniska supporten hos QIAGEN.
7. Om External Controls inte ger förväntade resultat upprepar du en uppsättning av positiva och negativa kontroller. Proven bearbetas först när en giltig External Control-uppsättning har bearbetats i systemet. I de fall att proven bearbetas när de externa kontrollerna upphör att gälla informera systemet om att en giltig External Control-uppsättning krävs. Inga provresultat rapporteras om uppsättningen av de externa kontrollerna inte tillhandahåller giltigt resultat.

Provbearbetning av (interna) kontroller

En exogen probbearbetningskontroll (Sample Process Control, SPC1) inkluderas i NeuMoDx™ Extraction Plate och genomgår hela processen med nukleinsyraextraktion och realtids-PCR-amplifiering med varje prov/kontroll/kalibrator. SPC1-specifika primrar och prob inkluderas i varje NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip. Därmed kan förekomsten av SPC1 detekteras tillsammans med DNA med HSV-1 och HSV-2 (i förekommande fall) via multiplex realtids-PCR. Detektering av SPC1-amplifiering gör det möjligt för NeuMoDx™ System-programvaran att övervaka effektiviteten hos DNA-extraktion och PCR-amplifieringsprocesserna.

Ogiltiga resultat

Om en NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay som utförs i NeuMoDx™ System inte ger ett giltigt resultat efter att provbearbetningen har slutförts rapporteras det som antingen Indeterminate (Obestämt) (IND), No result (Inget resultat) (NR) eller Unresolved (Olöst) (UNR) baserat på typen av fel som uppstod. Upprepa testet för att få ett giltigt resultat.

Resultatet Indeterminate (Obestämt) rapporteras om ett NeuMoDx™ System-fel upptäckts under provbearbetningen. Om ett IND-resultat (obestämt) rapporteras rekommenderar vi omtestning.

Ett No Result-resultat (Inget resultat) rapporteras om ett NeuMoDx System-fel upptäckts och provbearbetningen avbryts. Omtestning rekommenderas om ett No Result (Inget resultat) rapporteras.

Resultatet UNR (Olöst) rapporteras om inget mål upptäckts och det inte förekommer någon amplifiering av DNA med HSV-1, HSV-2 eller provprocesskontrollen (SPC1), vilket kan vara en indikation på reagensfil eller förekomsten av hämmare. Om ett UNR-resultat (Olöst) rapporteras kan ett omtest genomföras som första steg. Om det inte går att utföra ett nytt test kan du använda ett utspätt prov för att minska effekterna av eventuell hämning (se mer i avsnitt Begränsningar).

Se Operatörshandbok till NeuMoDx 288 Molecular System (art.nr: 40600108) eller Operatörshandbok till NeuMoDx 96 Molecular System (art.nr: 40600317) för en lista med felkoder som kan associeras med ogiltiga resultat.

PRESTANDAEGENSKAPER^{11,12,16}

Analytisk sensitivitet – Detektionsgräns¹³

Den analytiska sensitiviteten för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay karakteriserade genom att testa en spädningsserie av de HSV-1/HSV-2-negativa plasmaproven från EDX HSV-1-verifieringspanelen (Exact Diagnostics) och HSV-2-verifieringspanelen för att bestämma detektionsgränsen (Limit of Detection, LoD) i NeuMoDx™ System. Detektionsgränsen definierades som den närmaste experimentellt fastställda målnivå ovanför den koncentration som fastställdes av Probit-analys med ett konfidensintervall (Confidence Interval, CI) på 95 %. Undersökningen utfördes i tre dagar med flera system med flera loter NeuMoDx™-reagenser. Varje system bearbetade 42 replikat vid varje spädningnivå (positiva prover) och åtta replikat för negativa prover per dag. Detektionsnivåer visas i *tabell 2* och 3.

Tabell 2: Positiva detektionsnivåer för LoD-bestämning av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

HSV-1					HSV-2				
Målkoncentration [kopior/mL]	Målkoncentration [\log_{10} kopior/mL]	Antal giltiga tester	Antal positiva	Detektionsnivå	Målkoncentration [kopior/mL]	Målkoncentration [\log_{10} kopior/mL]	Antal giltiga tester	Antal positiva	Detektionsnivå
160	2,20	42	40	95,24 %	100	2,00	42	41	97,62 %
100	2,00	42	40	95,24 %	60	1,78	41	39	95,12 %
80	1,90	42	35	83,33 %	40	1,60	42	40	95,24 %
40	1,60	38	26	68,42 %	20	1,30	42	27	64,29 %
NEG	0,00	20	0	0 %	NEG	0,00	24	0	0 %

LoD för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay fastställdes av probitanalysen vara 114 kopior/mL (2,05 \log_{10} kopior/mL) (95 % konfidensintervall: 93,5 till 133,7 kopior/mL) för HSV-1 och 56 kopior/mL (1,75 \log_{10} kopior/mL) (95 % konfidensintervall: 44,7 till 66,2 kopior/mL) för HSV-2.

LoD-koncentrationen (114 kopior/mL) hos HSV-1 fastställdes via träfffrekvensanalys av isolat från olika geografiska områden: Asien, Europa, Afrika och Nordamerika (tabell 3).

Tabell 3: Träfffrekvensanalys av HSV-1-isolat från olika geografiska områden som fastställer den lägre kvantifieringsgränsen (Lower Limit of Quantitation, LLoQ). Testad koncentrationnivå: 114 kopior/mL.

Isolat från geografiskt område	Giltiga tester	Detekterade prov	Detektionsnivå
Nordamerika	24	24	100
Europa	24	24	100
Asien	24	24	100
Afrika	24	24	100

Analytisk sensitivitet – lägre kvantifieringsgräns (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) och övre kvantifieringsgräns (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)¹³

Den lägre kvantifieringsgränsen (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) och den övre kvantifieringsgränsen (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) definieras som den lägsta målnivån och den övre målnivån där >95 % detektion uppnås och TAE ≤ 1,0. För fastställning av LLoQ beräknades det totala analytiska felet (Total Analytical Error, TAE) för var och en av HSV-1- och HSV-2 målnivåerna för som rapporterade > 95 % detektion vid testning av detektionsgränsen. Det totala analytiska felet definieras enligt följande:

$$TAE = |\text{Bias}| + 2 * SD \text{ [Westgard-statistik]}$$

Bias är absolutvärdet för skillnaden mellan medelvärdet av den beräknade koncentrationen och den förväntade koncentrationen. SD avser standardavvikelsen för det kvantifierade värdet för provet.

Sammanställda resultat för de 5 nivåerna av HSV-1-/HSV-2-plasmaprover som används i tabell 4 och 5. Baserat på den här datauppsättningen och tidigare bestämd detektionsgräns har LLoQ och ULoQ fastställts vara 114 IE/mL (2,05 log₁₀ IE/mL) och 1,26x10⁶ IE/mL (här ungefär 6 log₁₀ IE/mL) för HSV-1 och 60 kopior/mL (1,78 log₁₀ kopior/mL) och 1,19x10⁶ kopior/mL (här ungefär 6 log₁₀ kopior/mL) för HSV-2.

Tabell 4: NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, HSV-1 ULoQ och LLoQ med Bias och TAE

Målkonc. [kopior/mL]	Målkonc. [log ₁₀ kopior/mL]	Snittkonc. [log ₁₀ kopior/mL]	Detektion (%)	SD	Bias	TAE
1,26 x 10 ⁶	6,10	6,10	100	0,22	0,10	0,54
160	2,20	2,46	95,24	0,26	0,25	0,78
100	2,00	2,37	95,24	0,31	0,37	0,98
80	1,90	2,33	83,33	0,29	0,42	1,01
40	1,60	2,25	68,42	0,38	0,65	1,41

Tabell 5: NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, HSV-2 ULoQ och LLoQ med Bias och TAE

Målkonc. [kopior/mL]	Målkonc. [log ₁₀ kopior/mL]	Snittkonc. [log ₁₀ kopior/mL]	Detektion (%)	SD	Bias	TAE
1,19 x 10 ⁶	6,08	5,95	100	0,07	0,13	0,27
100	2,00	2,29	97,62 %	0,20	0,29	0,69
60	1,78	2,21	95,12 %	0,21	0,43	0,84
40	1,60	2,21	95,24 %	0,21	0,61	1,02
20	1,30	2,00	64,29 %	0,27	0,69	1,24

LLoQ för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay baserat på dessa studier fastställdes vara 114 kopior/mL (2,05 log₁₀ kopior/mL) för HSV-1 och 60 kopior/mL (1,78 log₁₀ kopior/mL) för HSV-2. ULoQ för samtliga provtyper är 1,26x10⁶ kopior/mL (6 log₁₀ kopior/mL) för HSV-1 och 1,19x10⁶ kopior/mL (6 log₁₀ kopior/mL) för HSV-2.

Linjäritet¹⁴

Linjäriteten för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip fastställdes i plasma genom att preparera en spädningsserie med HSV-1-verifieringspanelen och EDX HSV-2-verifieringspanelen (Exact Diagnostics). Åtta (8) seriella spädningar av HSV-1-/HSV-2-paneler preparerade i HSV-1/HSV-2-negativt human plasma skapades för att sträcka sig över ett koncentrationsintervall på 6–2 log₁₀ kopior/mL. HSV-1-/HSV-2-analyskoncentrationer som NeuMoDx™ System rapporterat jämfört med förväntade värden visas på bild 2 och 3.

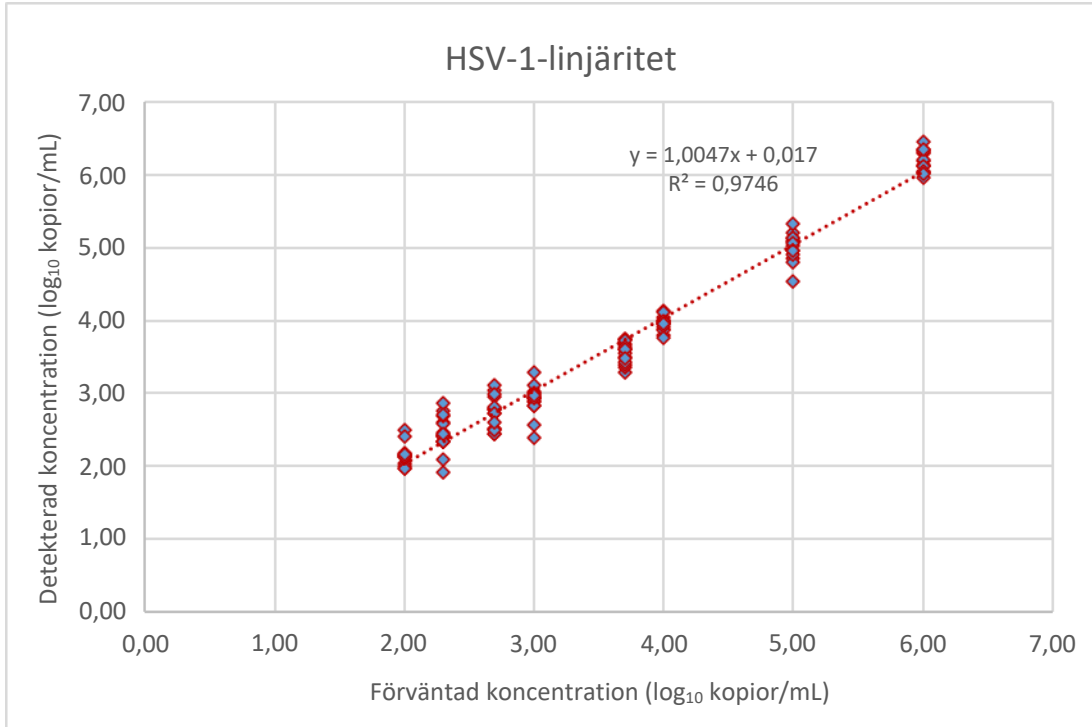


Bild 2: Linjäritet för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay för HSV-1

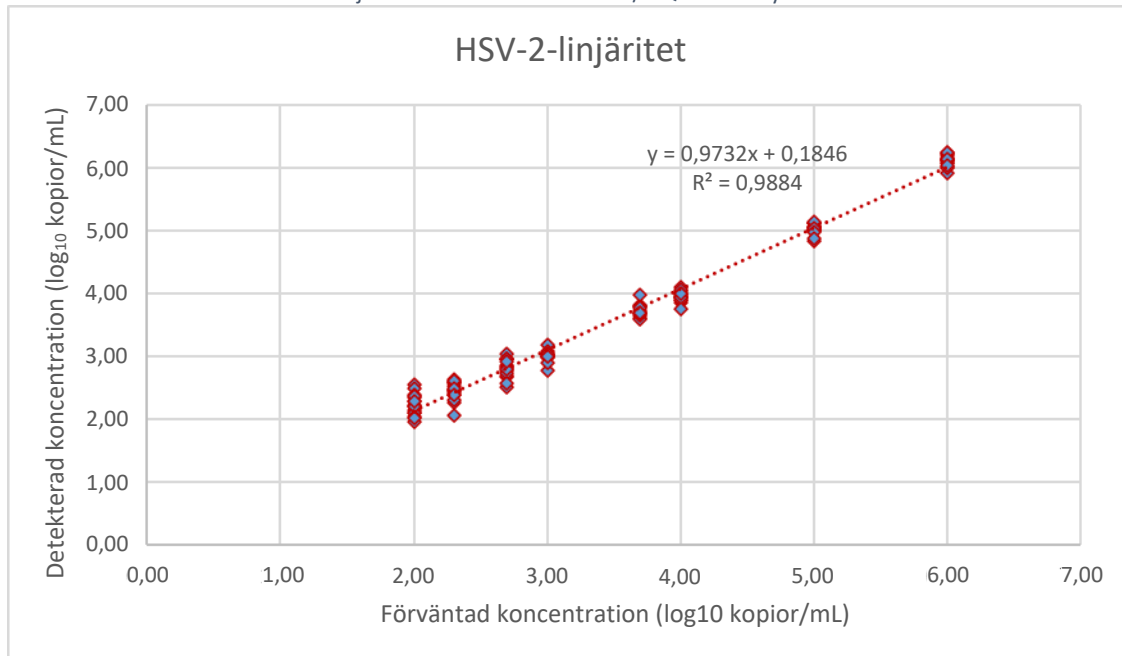


Bild 3: Linjäritet för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay för HSV-2

Analytisk specificitet – Korsreaktivitet^{11, 12}

Analytisk specificitet demonstrerades genom screening av 22 organismer som kan finnas i plasmaprover och prover som fylogenetiskt liknar HSV-1 och HSV-2 i korsreaktivitetssyfte. Organismerna bereddes i pooler på mellan 5/6 organismer vardera och testades vid hög koncentration. De-testade organismerna visas i *tabell 6*. Ingen korsreaktivitet observerades med någon av de testade organismerna vilket bekräftar 100 % analytisk specificitet för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

Tabell 6: Patogener som används för att demonstrera analytisk specificitet

Icke-målorganismer					
<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Humant immunbristvirus-1	Hepatit B-virus	Adenovirus typ 5	Epstein-Barr-virus	Varicella-Zoster-virus	Enterovirus 68
BK-virus	Humant herpesvirus typ-6	Humant herpesvirus typ-8	Cytomegalovirus	HHV-7	HTVL-1
HTVL-2	JC-virus	SV40	Humant immunbristvirus-2		

Analytisk specificitet – Störande ämnen, kommensala organismer^{11, 12}

NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay utvärderades för interferens vid närvaro av icke-målorganismer av samma organismpooler som beretts för korsreaktivitetstestningen som beskrivs ovan i *tabell 6*. Negativt HSV-1-/HSV-2-plasma spetsades med organismerna och poolades i grupper om 4–7. Dessa pooler spetsades sedan med HSV-1-/HSV-2-mål i en koncentration av 2,47 log₁₀ kopior/mL (300 kopior/mL). Ingen betydande interferens observerades i närvaron av de här kommensala organismerna vilket visas av den minimala avvikelsen i kvantifiering från kontrollproverna utan störande ämnen.

Analytisk specificitet – Störande ämnen, endogena och exogena substanser^{11, 12}

NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay utvärderades vid närvaro av typiska exogena och endogena interfererande substanser som påträffas i HSV-1-/HSV-2-klinisk plasma. Det inkluderade onormalt höga nivåer av blodkomponenter samt vanliga antivirala läkemedel, vilka klassificerats i *tabell 7*. Varje substans tillsattes till screenad HSV-1-/HSV-2-negativ Basematrix 53 som spetsades med 2,47 log₁₀ kopior/mL (300 kopior/mL) HSV-1-/HSV-2, och proverna analyserades med avseende på interferens.

Den genomsnittliga koncentrationen och bias för alla substanser som testats jämfört med kontrollproverna spetsades med samma HSV-1-/HSV-2-nivå rapporteras i *tabell 8*. Inga av de exogena eller endogena substanserna påverkade specificiteten hos NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay.

Tabell 7: Interferenstestning – exogena ämnen (läkemedelsklassificeringar)

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

Tabell 8: Interferenstestning – exogena och endogena medel

Endogena (plasma)	HSV-1		HSV-2	
	Snittkonc.	Bias	Snittkonc.	Bias
	log ₁₀ kopior/mL	log ₁₀ kopior/mL	log ₁₀ kopior/mL	log ₁₀ kopior/mL
Triglycerider (500 mg/dL)	3,04	-0,19	2,51	0,07
Konjugerat bilirubin (0,25 g/L)	3,18	-0,18	2,72	0,15
Okonjugerat bilirubin (0,25 g/L)	3,62	-0,27	2,53	0,24
Albumin (58,7 g/L)	2,88	-0,14	1,99	0,01
Hemoglobin (2,9 g/L)	2,8	-0,07	2,69	-0,01
Exogena (läkemedel)	Snittkonc.	Bias	Snittkonc.	Bias
	log ₁₀ kopior/mL	log ₁₀ kopior/mL	log ₁₀ kopior/mL	log ₁₀ kopior/mL
	Pool 1: Valganciclovir, Prednisone, Cidofovir, Cefotaxime, Mycophenolate mofetil	2,16	0,33	2,18
Pool 2: Vancomycin, Tacrolimus, Famotidine, Valacyclovir, Leflunomide	2,53	0,32	2,44	0,56

Repetierbarhet och precision inom labbet¹⁵

Precisionen för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip fastställdes genom att testa två replikat av en 3-medlemspanel med HSV-1-/HSV-2-prover som preparerats med HSV-1-/HSV-2-plasmid två gånger per dag i ett NeuMoDx™ 96 System över 20 dagar. Precisionerna inom körning och inom dag karakteriserades och den totala standardavvikelsen fastställdes till $\leq 0,30 \log_{10}$ kopior/mL. Utmärkt precision demonstrerades mellan dagar och körningar som det visas i *tabell 9*. Precisionen mellan användare beräknades inte eftersom inte användaren inte har en tydlig roll i bearbetningen av prover med NeuMoDx™ System.

Tabell 9: Precision inom labbet – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay på NeuMoDx™ System 96

Prov	Repetierbarhet SD (log ₁₀ kopior/mL)	SD mellan körningar (log ₁₀ kopior/mL)	SD inom dagen (log ₁₀ kopior/mL)	Inom dagen (log ₁₀ kopior/mL)	Total (inom laboratoriet) SD (log ₁₀ kopior/mL)
HSV-1					
5,5 log ₁₀ kopior/mL	0,18	0,00	0,18	0,10	0,20
4,5 log ₁₀ kopior/mL	0,16	0,10	0,19	0,00	0,19
3,0 log ₁₀ kopior/mL	0,19	0,09	0,21	0,10	0,23
HSV-2					
5,7 log ₁₀ kopior/mL	0,14	0,05	0,15	0,07	0,16
4,7 log ₁₀ kopior/mL	0,11	0,00	0,11	0,07	0,13
3,1 log ₁₀ kopior/mL	0,16	0,13	0,20	0,00	0,20

Reproducerbarhet mellan loter¹⁵

Reproducerbarhet mellan loter för NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip fastställdes med tre olika loter av NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips. En 4-medlemspanel med HSV-1 och HSV-2 preparerat med HSV-1-verifieringspanel (Exact Diagnostics) eller EDX HSV-2-verifieringspanel (Exact Diagnostics) användes för att utvärdera prestanda hos ett NeuMoDx™ 96 Molecular System över fem olika körningar. Variationen inom och mellan loter analyserades och resultaten, uttryckta som standardavvikelse mellan loter, presenteras i *tabell 10*. Maximal standardavvikelse var $0,26 \log_{10}$ kopior/mL. Likvärdig prestanda demonstrerades över alla loter då standardavvikelsen för samtliga panelmedlemmar var inom toleransspecifikationen (Reproducerbarhet SD $\leq 0,3 \log_{10}$ kopior/mL).

Tabell 10: Reproducerbarhet från lot till lot – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

Prov	Repetierbarhet SD (log ₁₀ kopior/mL)	SD mellan dagar (log ₁₀ kopior/mL)	SD inom lot (log ₁₀ kopior/mL)	SD mellan lot (log ₁₀ kopior/mL)	Reproducerbarhet SD (log ₁₀ kopior/mL)
HSV-1					
1,26 x 10 ⁵ kopior/mL	0,12	0,22	0,25	0,00	0,25
1,26 x 10 ⁴ kopior/mL	0,16	0,19	0,25	0,00	0,25
300 kopior/mL	0,18	0,17	0,25	0,00	0,25
HSV-2					
1,26 x 10 ⁵ kopior/mL	0,13	0,12	0,17	0,00	0,18
1,26 x 10 ⁴ kopior/mL	0,77	0,10	0,13	0,00	0,13
300 kopior/mL	0,21	0,12	0,24	0,00	0,24

Reproducerbarhet mellan instrument¹⁵

Reproducerbarhet mellan instrument NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip fastställdes med tre olika system (ett NeuMoDx™ 288 Molecular System och två NeuMoDx™ 96 Molecular System). En 4-medlemspanel med HSV-1/HSV-2 preparerade med HSV-1-verifieringspanel (Exact Diagnostics) eller EDX HSV-2-verifieringspanel (Exact Diagnostics) användes för att utvärdera prestandan. Testningen utfördes i systemen under 5 dagar. Variationen inom dag och mellan system karakteriserades och den totala standardavvikelsen fastställdes till $\leq 0,30 \log_{10}$ kopior/mL. Likvärdig prestanda demonstrerades inom systemen eftersom SD i kvantifiering för alla panelmedlemmar var inom toleransspecifikationen (tabell 11).

Tabell 11: Reproducerbarhet mellan instrument – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip

Prov	Repeterbarhet SD (log ₁₀ kopior/mL)	SD mellan dagar (log ₁₀ kopior/mL)	SD inom system (log ₁₀ kopior/mL)	SD mellan system (log ₁₀ kopior/mL)	Reproducerbarhet SD (log ₁₀ kopior/mL)
HSV-1					
1,26 x 10 ⁵ kopior/mL	0,25	0,04	0,26	0,13	0,29
1,26 x 10 ⁴ kopior/mL	0,26	0,08	0,28	0,07	0,28
300 kopior/mL	0,19	0,08	0,21	0,08	0,23
HSV-2					
1,26 x 10 ⁵ kopior/mL	0,15	0,16	0,22	0,00	0,22
1,26 x 10 ⁴ kopior/mL	0,14	0,18	0,23	0,08	0,24
300 kopior/mL	0,14	0,20	0,25	0,00	0,25

REFERENSER

- Rifai, N., Horvath, A.R., Wittwer, C.T., Tietz, N.W. (Eds.), 2018. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, Sixth edition. ed. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Lee, D.H., Zuckerman, R.A., AST Infectious Diseases Community of Practice, 2019. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 33, e13526. <https://doi.org/10.1111/ctr.13526>
- Reid GE, Lynch JP 3rd, Weigt S, Sayah D, Belperio JA, Grim SA, Clark NM. Herpesvirus Respiratory Infections in Immunocompromised Patients: Epidemiology, Management, and Outcomes. Semin Respir Crit Care Med. 2016 Aug;37(4):603-30. doi: 10.1055/s-0036-1584793. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27486740; PMCID: PMC7171758.
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Burgos-Blasco P, Pindado-Ortega C, Bea-Ardebol S. A case of atypical disseminated herpes simplex virus 1 with hepatitis in a liver transplant recipient: the need for dermatologic evaluation. Dermatol Online J. 2020 Feb 15;26(2):13030/qt3k90n5s9. PMID: 32239894.
- Rostamzadeh Khameneh Z, Sepehrvand N, Taghizadeh-Afshari A, Motazakker M, Ghafari A, Masudi S. Seroprevalence of herpes simplex virus-2 in kidney transplant recipients: a single-center experience. Iran J Kidney Dis. 2010 Apr;4(2):158-61. PMID: 20404429.
- Navarro E, Serrano-Heras G et al. 2015. Real-time PCR Detection Chemistry. Clin Chim Acta.15;439:231-50. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. Bloodborne Pathogens, <https://www.osha.gov/lawsregs/regulations/standardnumber/1910/1910.1030>
- US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Ed. Washington,DC: US Government Printing Office, January 2009.
- World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed.Geneva: World Health Organization, 2004.
- CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline — Fourth Edition (M29-A4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline—Second Edition CLSI Document MM13. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020
- CLSI. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document MM03. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
- CLSI. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document MM06-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2010.
- CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.
- CLSI. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline – First Edition. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2003.
- CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2014.
- CLSI. Metrological Traceability and Its Implementation; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Report EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2006.

VARUMÄRKEN















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

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

Seracare® är ett registrerat varumärke som tillhör Seracare Life Sciences, Inc.

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

SYMBOLER

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



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

www.sentinel diagnostics.com



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

+1 888 301 NMDX (6639)
Teknisk support: support.giagen.com
Vaksamhetsrapportering: support.giagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents