



202400 NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip
ETTEVAATUST. Ainult USA ekspordiks



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



See pakendi infoleht tuleb enne toote kasutamist hoolikalt läbi lugeda. Pakendi infolehe juhiseid tuleb vastavalt järgida.
Analüüsi tulemuste usaldusväärsust ei ole võimalik tagada, kui esinevad kõrvalekalded pakendi infolehe juhistest.
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™ HSV 1/2 Quant Assay on automaatne, *in vitro* nukleiinhappe amplifikatsioonitest lihtherpeseviiruse 1. tüübi (HSV-1, inimese alfa herpesviirus 1) DNA ja/või lihtherpeseviiruse 2. tüübi (HSV-2, inimese alfa herpesviirus 2) DNA kvantifitseerimiseks ja eristamiseks siirdamise läbi teinud immuunpuudulikkusega patsientide EDTA-plasmas^{1,2}.

Kasutatuna seadmel NeuMoDx™ 288 Molecular System või NeuMoDx™ 96 Molecular System võimaldab analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay automatiseeritud DNA ekstraheerimist, et isoleerida proovidest sihtnukleiinhapped, ning reaala PCR-i, et sihtida HSV-1 ja HSV-2 genoomis kaht kõrgkonserveerunud piirkonda.

Analüüs on ette nähtud kasutamiseks abivahendina HSV-1 ja/või HSV-2 DNA tasemete jälgimiseks EDTA-plasmas. Analüüs on ette nähtud kasutamiseks koos kliiniliste näitajate ja muude haiguse kulgu näitavate laboratoorsete markeritega HSV-1 ja/või HSV-2 infektsiooni kliiniliseks raviks ja jälgimiseks.

Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay ei ole ette nähtud kasutamiseks sõelumisanalüüsina, et teha kindlaks HSV-1 ja/või HSV-2 DNA olemasolu veres ja veretoodetes.

Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay on ette nähtud kasutamiseks väljaõppega kliinilise labori töötajatele, kes on saanud spetsiifilised juhised ja väljaõppe reaala PCR-i tehnikate ja *in vitro* diagnostiliste protseduuride alal ja/või seadmetega NeuMoDx™ Molecular System. Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay ei ole ette nähtud enesetestimiseks ega ravipaigas kasutamiseks.

KOKKUVÕTE JA SELGITUSED

Plasma ettevalmistamiseks võib kasutada inimese täisverd, mis on kogutud steriilsetesse verekatsetitesse, milles on antikoaguleeriva agendina EDTA, või plasma ettevalmistamise katsetitesse (Plasma Preparation Tubes, PPT). Testimise alustamiseks ja automaatselt töötlemise alustamiseks laaditakse seadmega NeuMoDx™ System ühilduvas primaarse või sekundaarses proovikatsutis plasma seadmesse NeuMoDx™ System, kasutades selleks ettenähtud proovikatsutikandjat.

Segatakse plasmaproovi 550 µL alikvoot ja lüüsimispuhver NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 ning seade NeuMoDx™ System teeb automaatselt kõik vajalikud etapid sihtnukleiinhappe ekstraheerimiseks, isoleeritud DNA reaala pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni reaala PCR-i ettevalmistamiseks ning sihtmärgi olemasolu korral amplifitseerib ja tuvastab amplifikatsiooniproduktid. Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay sisaldab DNA proovi töötlemise kontrolli (Sample Process Control, SPC1), et aidata jälgida võimalikke inhibeerivaid aineid ja ka süsteemi NeuMoDx™ System või reaktiivi tõrkeid, mis võivad ekstraheerimise ja amplifitseerimise protsessi käigus esineda.

HSV-1 ja HSV-2 on tavalised infektsioonid kogu maailmas. Ameerika Ühendriikides on HSV-1 ja HSV-2 seroprevalentsus vastavalt 58% ja 17%. Nende viirustega nakatumine toimub otsesel kokkupuutel nakatunud nahaga või sekreetidega. Nakatumine võib toimuda subkliinilise viiruse levitamise perioodidel, kui sümptomid puuduvad^{3,4}.

Immunokompetentsete täiskasvanute seas põhjustavad HSV-1 ja HSV-2 erinevaid primaarseid infektsioone seoses mukokutaansete pindadega. Sündroomid kattuvad, aga tüüpiliselt põhjustab HSV-1 orolabiaalset herpest ning HSV-2 anogenitaalseid haigusi. Mõlemad sündroomid iseloomustavad valusad, haavanditega põisikud haigestunud piirkonnas nahal ja limaskestadel. Pärast primaarset nakkust tekitavad HSV-1 ja HSV-2 sensoorsete närvisõlmede latentse infektsiooni. Latentse viiruse reaktiveerumised põhjustavad korduvat mukokutaanset haigust. Raske HSV-1 või HSV-2 haigus on immunokompetentsete täiskasvanute puhul haruldane. Tuleb arvesse võtta, et võivad esineda olulised neuroloogilised sündroomid, sh Belli paralüüs, meningiit ja entsefaliit, ning neid seostatakse tõsise haigestumuse ja suremusega, kui neid kohe ei ravita. HSV haigusega immuunpuudulikkusega patsientidel tekib kõige sagedamini üks ülal kirjeldatud mukokutaansetest sündroomidest, mis tuleneb latentse infektsiooni reaktiveerumisest^{3,4,5}.

Immuunpuudulikkusega isikutel on samuti haiguse kohaliku laienemise (nt HSV söögitorupõletik) ja infektsiooni leviku oht. HSV infektsiooni levikut, mis mõjutab mitteseotud siseelundeid, seostatakse väga kõrge suremusega, eriti HSV hepatiidi puhul^{3,4,5}.

PROTSEDUURI PÕHIMÕTTED

Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kasutab seadmes NeuMoDx™ System analüüsi teostamiseks testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, kalibraatoreid NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrator, väliseid kontrolle NeuMoDx™ HSV 1/2 External Control, lüüsimispuhvrit NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 ja NeuMoDx™-i üldotstarbelisi reaktiive. Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay ühendab automatiseeritud DNA ekstraheerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise reaala PCR-i abil. Plasmaproovid seadmega NeuMoDx™ System ühilduvas primaarsetes või sekundaarsetes proovikatsutites pannakse proovikatsutikandjasse, mis seejärel laaditakse töötlemiseks seadmesse NeuMoDx™ System. Kasutaja täiendav sekkumine pole vajalik.

Süsteemi NeuMoDx™ System seadmed kasutavad automaatse rakkude lüüsimise, DNA ekstraheerimise ja inhibiitorite eemaldamise teostamiseks kuumutamise, lüütilise ensüümi ja ekstraheerimisreaktiivide kombinatsiooni. Vabanenud nukleiinhapped püütakse kinni magnetilise afiinsusega helmeste abil. Helmed koos seotud nukleiinhapetega laaditakse kassetti NeuMoDx™ Cartridge, kus seondumata, DNA-d mittedisaldavad komponendid pestakse täiendavalt pesemisreaktiiviga NeuMoDx™ Wash Reagent ja seotud DNA elueeritakse vabastusreaktiiviga NeuMoDx™ Release Reagent abil. Seejärel kasutavad süsteemi NeuMoDx™ System seadmed elueeritud DNA-d ettevõtte SENTINEL CH. S.p.A. väljatöötatud külmkuivatatud amplifitseerimisreaktiivide rehüdreerimiseks, mis sisaldavad kõiki elemente, mis on vajalikud HSV-1/HSV-2 jaoks omaste sihtmärkide ja SPC1 sihtmärgi PCR-i amplifikatsiooniks. Pärast lüofiliseeritud PCR-reaktiivide taastamist jaotab seade NeuMoDx™ System ettevalmistatud PCR-iks valmis segu kassetti NeuMoDx™ Cartridge. DNA kontroll- ja sihtmärk-sekveneerimise (kui see on olemas) amplifitseerimine ja tuvastamine toimub kasseti NeuMoDx™ Cartridge PCR-i kambri alas. Kassett NeuMoDx™ Cartridge on lisaks kavandatud amplikoni hoidmiseks pärast reaala PCR-i ja seeläbi sisuliselt välistab amplifikatsioonijärgse saastumisohtu.

Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip genoomsed sihtmärgid on US6 ja UL45 geenid HSV-1 viiruse jaoks ning US6 ja UL30 geenid HSV-2 viiruse jaoks. Need võimendatud sihtmärgid tuvastatakse reaajas hüdrolüüsisondide keemia abil (tavaliselt nimetatakse seda TaqMan®-i keemiaks), kasutades fluorogeense oligonukleotiidide sondimolekule, mis on spetsiifilised amplikonidele 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 tugenevad praimerite kindla komplektiga võimendatud DNA piirkonnas. Kui Taq DNA polümeraas pikendab praimerit ja sünteesib uue ahela, siis Taq DNA polümeraasi 5' kuni 3' eksonukleaasi aktiivsus lagundab matriitsiga kokkusulanud sondi. Sondide lagundamine vabastab fluorofoori ja katkestab vahetu läheduse kustutiga, vältides sellega FRET-ist tulenevat kustutusmõju ja võimaldades fluorofoori fluorestsentsi tuvastada. Seadme NeuMoDx™ System kvantitatiivse PCR-i termotsükleris tuvastatud tekkinud fluorestsentsisignaali on otseselt proportsionaalne vabanenud fluorofooriga ja seda saab korreleerida olemasoleva sihtmärk-DNA hulga.⁶

5'-otsas fluorofooridega ja 3'-otsas kustutitega märgistatud sonde TaqMan® kasutatakse HSV-1 DNA, HSV-2 DNA ja SPC1 DNA tuvastamiseks. Seadme NeuMoDx™ System tarkvara jälgib iga amplifitseerimistsükli lõpus TaqMan®-i sondide poolt emiteeritud fluorestsentsisignaali. Kui amplifikatsioon on lõpule jõudnud, analüüsib seadme NeuMoDx™ System tarkvara andmeid ja esitab lõpptulemuse (POSITIVE (POSITIIVNE) / NEGATIVE (NEGATIIVNE) / INDETERMINATE (MÄÄRAMATU) / UNRESOLVED (LAHENDAMATA) / NO RESULT (TULEMUS PUUDUB)). Kui tulemus on positiivne ja leitud kontsentratsioon on määramispiiri väärtusega vastavuses, väljastab seadme NeuMoDx™ System tarkvara ka proovi kvantitatiivse väärtuse või teatab, kui arvutatud kontsentratsioon jääb väljapoole lineaarset vahemikku.

REAKTIIVID/KULUKAUBAD

Kaasasolevad materjalid

REF	Sisu	Teste ühikus	Teste pakis
202400	NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip <i>Külmkuivatatud PCR-reaktiivid, mis sisaldavad HSV-1-spetsiifilisi TaqMan®-i sonde ja primereid, HSV-2-spetsiifilisi TaqMan®-i sonde ja primereid ning SPC1-spetsiifilisi TaqMan®-i sonde ja primereid.</i>	16	96

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

REF	Sisu
100200	NeuMoDx™ Extraction Plate <i>Kuivatatud paramagnetilised osakesed, lüütiline ensüüm ja proovi töötlemise kontrollid.</i>
800900	NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators <i>HSV-1 ja HSV-2 kõrgete ja madalate kuivatatud kalibraatorite ühekordsed komplektid, et määrata standardkõver.</i>
900901	NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls <i>Ühekordselt kasutatavad HSV-1 ja HSV-2 positiivsete kuivatatud ja negatiivsete kontrollproovide komplektid, et määrata analüüsi NeuMoDx™ HSV-1/2 Quant Assay päevane kehtivus.</i>
400400	NeuMoDx™ Lysis Buffer 1
400100	NeuMoDx™ Wash Reagent
400200	NeuMoDx™ Release Reagent
100100	NeuMoDx™ Cartridge
235903	Filtriga otsakud Hamilton CO-RE (300 µl)
235905	Filtriga otsakud Hamilton CO-RE (1000 µl)

Reaktiivide ja kulukaupade andmeid lugege vastavalt teabelehel

Vajalikud mõteseadmed

NeuMoDx™ 288 Molecular System (REF 500100) või **NeuMoDx™ 96 Molecular System** (REF 500200).

NeuMoDx System tarkvara versioon 1.9.2.6 või uuem.

HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

- Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip on kasutamiseks *in vitro* diagnostikas ainult seadmetega NeuMoDx™ System.
- Enne testi teostamist lugege läbi kõik komplekti infolehes sisalduvad juhised.
- Ärge kasutage reaktiive või kulukaupa pärast märgitud kõlblikkuskuupäeva.
- Ärge kasutage ühtegi reaktiivi, kui turvasulgur on katki või kui pakend on saabumisel kahjustatud.
- Ärge kasutage kulukaupasid ega reaktiive, kui kaitsekott on saabumisel avatud või katki.
- Ärge segage amplifitseerimise reaktiividega teistest kaubanduslikest komplektidest.
- Mitte korduskasutada. Hoidke kõiki testribasid NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips valguse ja niiskuse eest kaitstult alumiiniumist ümbrikutes.
- Enne kui testi tulemusi saab kliinilistele proovidele genereerida, peab olema saadaval kehtiv testi kalibreering (saadud, töödeldes kalibraatorikomplektide NeuMoDx™ HSV-1/2 Calibrators (REF 800900) kõrgeid ja madalaid kalibraatoreid).
- Väliseid kontrolle NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls (REF 900901) tuleb kogu analüüsiga NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip testimise vältel iga 24 tunni järel töödelda.
- Proovi väiksem maht sõltub katsuti suuruselt, proovikandjast ning proovi mahust, nagu see on määratletud allpool. Kindlaksmääratud miinimumist väiksem maht võib põhjustada tõrke „Quantity Not Sufficient“ (Kogus pole piisav).
- Valel temperatuuril või üle kindlaksmääratud säilitusajaga proovide kasutamine võib põhjustada kehtetuid või ekslikke tulemusi.
- Vältige kõikide reaktiivide ja kulukaupade saastumist mikroobide ja desoksüribonukleasididega (DNAas). Sekundaarsete proovikatsutite kasutamisel on soovitatav kasutada steriilseid DNAasi-vabu ühekordseid ülekandepipette. Kasutage iga proovi jaoks uut pipetti.
- Saastumise vältimiseks ärge käsitage ega eraldage pärast amplifikatsiooni ühtegi kasseti NeuMoDx™ Cartridge. Ärge mitte mingil juhul võtke kassette NeuMoDx™ Cartridges bioohtlike jäätmete nõust (NeuMoDx™ 288 Molecular System) ega bioohtlike jäätmete nõust (NeuMoDx™ 96 Molecular System). Kassett NeuMoDx™ Cartridge on loodud saastumise vältimiseks.
- Juhtudel, kui laboris analüüsitakse ka avatud katsuti PCR-teste, tuleb hoolitseda selle eest, et testribad NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, testimiseks vajalikud täiendavad kulukaupad ning reaktiivid, isikukaitsevahendid, nt kindad ja laborikitlid ning seade NeuMoDx™ System ei saastuks.
- NeuMoDx™-i reaktiivide ja kulukaupade käsitlemisel tuleb kanda puhtaid, pulbrivabu nitriilkindaid. Ärge puudutage kasseti NeuMoDx™ Cartridge ülemist pinda, testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip või ekstraheerimisplaadi NeuMoDx™ Extraction Plate fooliumtihendi pinda ega lüüsimispuhvri NeuMoDx™ Lysis Buffer 1 mahuti ülemist pinda; kulukaupau ja reaktiive tuleks käsitseda ainult külmpindu puudutades.
- Iga reaktiivi kohta on (vastavalt vajadusele) esitatud ohutuskaardid (Safety Data Sheets, SDS) aadressil www.neumodx.com/client-resources.
- Vertikaalne riba teksti servas näitab muudatusi võrreldes eelmise teabelehe versiooniga.
- Pärast testi tegemist peske hoolikalt käsi.
- Ärge pipettige suu abil. Ärge suitsetage, jooge ega sööge kohtades, kus käideldakse proove või reaktiive.
- Käidelge proove alati nii, nagu need oleksid nakkusohutlikud, ja materjalide korral, mis sisaldavad või mille korral kahtlustate, et need sisaldavad nakkustekitajaid, tuleb vastavalt rakendada ohutuid laboriprotseduure, nagu on kirjeldatud OSHA dokumendis „Standard on Bloodborne Pathogens⁷. Biosafety Level 2⁸“ või vastavalt muule asjakohasele bioohutuspraktikale^{9,10}.
- Utiliseerige kasutamata reaktiivid ja jäätmepildid vastavalt riigi, föderaal-, provintsi, osariigi ja kohalikele seadustele. Järgige ohutuskaardi (Safety Data Sheet, SDS) soovitusi.

TOOTE SÄILITAMINE, KÄSITSEMINE JA STABIILSUS

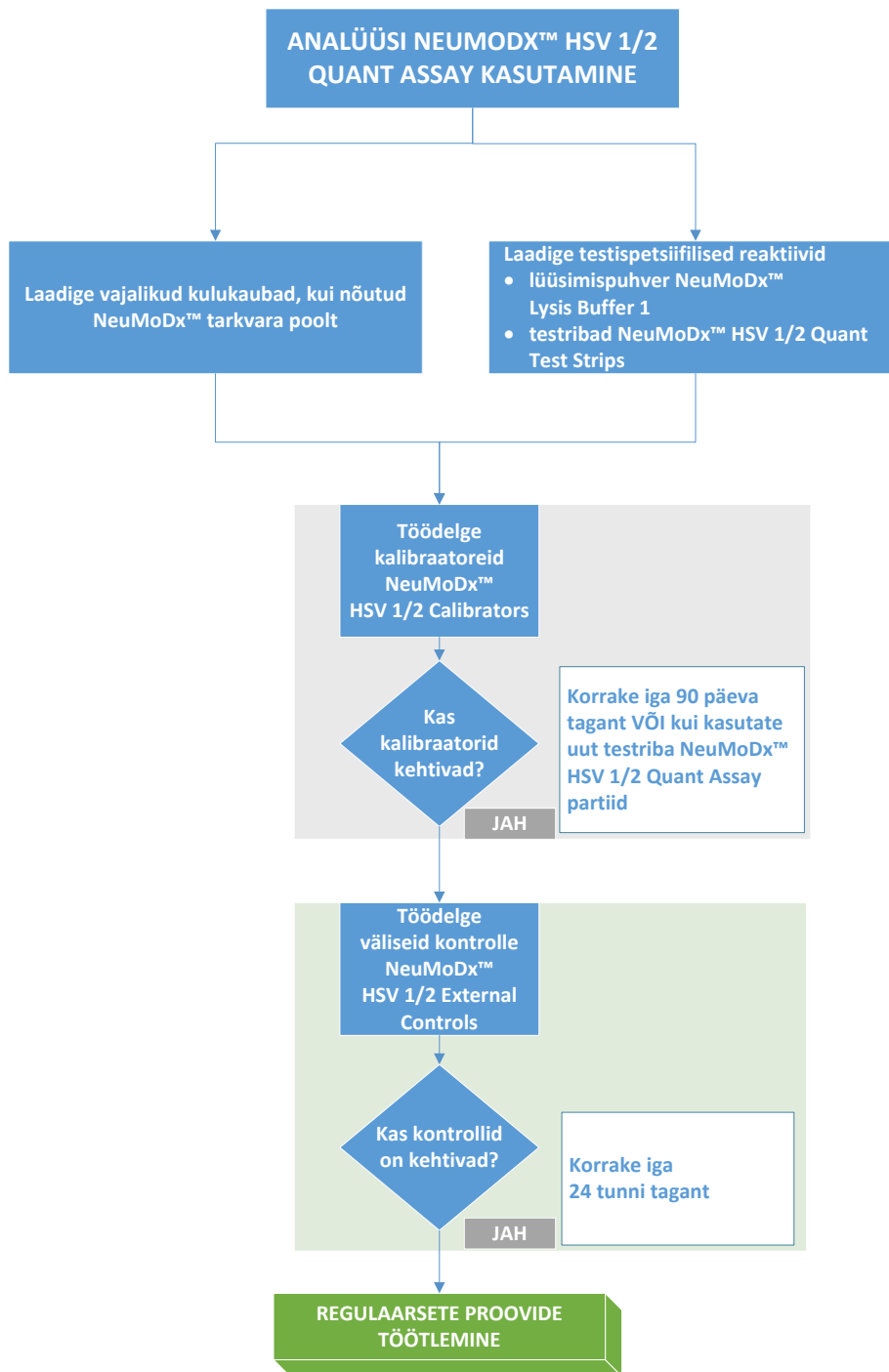
- Testribad NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips on esimeses pakendis stabiilsed temperatuuril 15–30 °C kuni vahetult tooteetiketil märgitud kõlblikkusaja lõpuni.
- Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip, mis on laaditud seadmesse NeuMoDx™ System, on stabiilne 32 päeva; seadme NeuMoDx™ System tarkvara nõuab seadme NeuMoDx™ System kasutamisele eelnevat 32 päeva kasutamist olnud testribade eemaldamist ning tuleb avada uued testribad NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips (eemaldada ribad kotist) ja laadida seadmesse NeuMoDx™ System. Ärge eemaldage testribakandjasse laadimise ajal ribalt alumiiniumfooliumi.
- Analüüsi NeuMoDx™ HSV1/2 kalibraatorid ja kontrollid ei ole nakkuslikud, kuid need tuleb pärast kasutust kõrvaldada labori bioohtlikesse jäätmepildidesse, kuna need sisaldavad pärast kasutamist sihtmaterjali, mis võib mittenõuetekohasel käitlemisel saastumist põhjustada.

PROOVIKOGUMINE, TRANSPORTIMINE JA SÄILITAMINE

1. Käsitleda kõiki proove kui võimaliku nakkusohu allikana.
2. Ärge külmutage täisverd ega primaarsetes katsutites hoitud plasmaproove.
3. Plasmaproovide ettevalmistamiseks tuleks täisverd koguda steriilsetesse katsutitesse, kasutades antikoagulantina EDTA-d. Järgige proovi kogumiskatsuti tootja juhiseid.
4. Eespool nimetatud seadmetesse kogutud täisverd võib enne plasma ettevalmistamist säilitada ja/või transportida kuni 24 tundi temperatuuril 2–8 °C. Proovid tuleb ettevalmistada vastavalt tootja juhistele.
5. Ettevalmistatud plasmata võib enne töötlemist hoiustada seadmes NeuMoDx™ System kuni 24 tundi. Kui hoiustada on vaja kauem, on soovituslik proovid enne jahutada või külmutada sekundaarsete alikvootidena.
6. Ettevalmistatud plasmaproove tuleb hoida temperatuuril 2 kuni 8 °C mitte kauem kui 8 päeva enne testimist ja toatemperatuuril kuni 24 tundi.
7. Ettevalmistatud proove võib temperatuuril < -20 °C enne töötlemist säilitada kuni 8 nädalat; proove ei tohi olla enne kasutamist enam kui 2 korda külmutada/sulatada.
 - a. Kui proovid külmutada, laske proovidel enne testimist toatemperatuuril (15–30 °C) täielikult üles sulada; kasutage vorteksit, et saada ühtlaselt jaotunud proov.
 - b. Kui külmutatud proovid on üles sulanud, tuleb testida 24 tunni jooksul.

8. Proovide tarnimisel tuleb need pakendada ja märgistada vastavalt kehtivatele riiklikele ja/või rahvusvahelistele eeskirjadele.
9. Sildistage proovid selgelt ja märkige proovid, mis on HSV-1 ja/või HSV-2 testimiseks.
10. Minge edasi jaotisesse *Testi ettevalmistamine*.

Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kasutamise üldine protsess on kokku võetud allpool *joonisel 1*.



Joonis 1. Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kasutamise töövoog.

KASUTUSJUHEND

Testi ettevalmistamine

Plasmaproovidega saab analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kasutada otse esmaste vere kogumiskatsutitega või sekundaarsetes katsutites proovialikvootidega.

1. Kandke proovikatsutite, mis ühildub seadmega NeuMoDx™ System, vötkoodi silt. Primaarse vere kogumiskatsuti võib märgistada ja asetada otse sobivasse proovikatsutikandjasse pärast tsentrifuugimist vastavalt tootja juhiste.
2. Plasmaproovi analüüsimisel esmases kogumiskatsutis asetage vötkoodiga katsuti proovikatsutikandjasse ja veenduge, et kork eemaldataks enne seadmesse NeuMoDx™ System laadimist. Väikseimad mahud **ülalpool** geeli/puhvri kihti on määratletud allpool ja neid järgitakse, kogudes ja töödeldes proove vastavalt katsuti tootja juhiste. Ebaõigesti kogutud proovide korral ei ole toimivus tagatud.
3. Plasmaproovide kasutamisel sekundaarses katsutis viige proovi alikvoot vötkoodiga näidisekatsutisse, mis ühildub seadmega NeuMoDx™ System vastavalt allpool määratletud mahtudele:

Proovikatsutikandja	Katsuti suurus	Proovi väikseim maht
32-kohaline proovikatsutikandja	diameetriga 11–14 mm kõrgusega 60–120 mm	750 µl
24-kohaline proovikatsutikandja	diameetriga 14,5-18 mm kõrgusega 60–120 mm	1100 µl
Väikese mahuga proovikatsutikandja	1,5 ml koonuselise põhjaga mikrotsentrifuugi katsuti	650 µl

Seadme NeuMoDx™ System kasutamine

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx™ 288 ja 96 Molecular Systems käsiraamatut; (tootekood 40600108 ja 40600317)

1. Laadige testi tellimus seadmesse NeuMoDx™ System vastavalt soovitud katsuti tüübile.
2. Lõigake testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip alumiiniumkotte külgmiste sälkudega näidatud kohas.
3. Eemaldage ribad kotist vahetult enne kasutamist.
4. Enne kottide kasutamist veenduge, et need oleksid korralikult suletud ja kuivatusaine kotike on endiselt sees. Kasutage ainult kahjustamata kotte.
5. Kui kuivatusaine kotike on muutunud oranžist rohelisest, visake alumiiniumist kotid ja nende sisu ära.
6. Täitke üks või enam süsteemi NeuMoDx™ System testribakandjat testriba(de)ga NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip ja kasutage puutekraani, et laadida testribakandja(d) süsteemi NeuMoDx™ System.
7. Kui seadme NeuMoDx™ System tarkvara seda soovitab, lisage vajalikud kulukaubad seadme NeuMoDx™ System tarbitavatele kandjatele ja kasutage puutetundlikku ekraani kandja(te) laadimiseks seadmesse NeuMoDx™ System.
8. Kui seadme NeuMoDx™ System tarkvara seda soovitab, vahetage välja pesemisreaktiiv NeuMoDx™ Wash Reagent, vabastusreaktiiv NeuMoDx™ Release Reagent, tühjendage praimingujäätmed, bioohtlike jäätmete mahuti (ainult NeuMoDx 288 Molecular System), otsikute jäätmemahuti (ainult NeuMoDx™ 96 Molecular System) või bioohtlike jäätmete nõu (ainult NeuMoDx™ 96 Molecular System), vastavalt vajadusele.
9. Kui seadme NeuMoDx™ System tarkvara seda soovitab, töödelge kalibraatoreid (REF 800900) ja/või väliseid kontrolle (REF 900901) vastavalt vajadusele. Rohkem teavet kalibraatorite ja kontrollide kohta leiab jaotisest Tulemuste töötlemine.
10. Laadige kalibraator-/kontrollkatsuti(d) standardsesse 32-kohalisse proovikatsutikandjasse ja veenduge, et kõigilt katsutitelt on korgid eemaldatud.
11. Asetage proovikatsuti kandja(d) automaatlaadija riulile ja kasutage puutetundlikku ekraani kandja(te) laadimiseks seadmesse NeuMoDx™ System. Sellega käivitatakse tuvastatava(te) testi(de) jaoks laaditud proovide töötlemine, eeldusel, et seadmes on kehtiv testitellimus.

PIIRANGUD

- Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip saab kasutada ainult seadmel NeuMoDx™ Systems.
- Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip toimivust on kinnitatud plasmaproovide puhul, mis on ette valmistatud täisverest, mille kogumisel on kasutatud antikoagulandina EDTA-d. Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip kasutamist muude kliiniliste näidistega ei ole hinnatud ja toimivusnäitajad on muud tüüpi proovide korral teadmata.
- Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay ei tohi kasutada proovide korral, mis on kogutud inimestelt, kellele on manustatud hepariini.
- Kuna HSV-1 ja/või HSV-2 DNA tuvastamine sõltub proovis esinevate organismide arvust, sõltuvad usaldusväärsed tulemused proovide nõuetekohasest kogumisest, käitlemisest ja säilitamisest.
- Proovide sobimatu kogumise, käitlemise, säilitamise, tehniliste vigade või proovikatsuti segiajamise tulemusel võib saada valed tulemused. Lisaks võivad tekkida valenegatiivsed tulemused, kuna proovides leiduvate viiruseosakeste arv on väiksem kui analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tuvastuspiir.
- Süsteemi NeuMoDx™ System tohib kasutada ainult süsteemi NeuMoDx™ System kasutamise väljaõppe saanud personal.
- Kui HSV-1, HSV-2 ja SPC1 sihtmärgi amplifikatsiooni ei toimu, esitatakse kehtetu tulemus (Indeterminate (Määramatu) või Unresolved (Lahendamatu)) ja testi tuleks korrata.
- Kui enne proovi töötlemist tekib süsteemi viga, kajastatakse „No result“ (Tulemus puudub) ning testi tuleb korrata.
- Kui analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tulemus on Positive (Positiivne), kuid kvantitatiivne väärtus on alla kvantitatiivse määramispiiri, teavitab seade NeuMoDx™ System, kas tuvastatud HSV-1 ja/või HSV-2 DNA väärtus oli allpool kvantifitseerimise alampiiri (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) või ülalpool kvantifitseerimise ülempiiri (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
- Kui tuvastatud HSV-1 ja/või HSV-2 DNA väärtus on ülalpool ULoQ-d, võib analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay korrata algse proovi lahjendatud alikvoodiga. Soovituslik lahuse suhe on 1:100 või 1:1000 HSV-1 ja HSV-2 DNA negatiivse plasmaga või lahjendiga Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Süsteem arvutab originaalproovi kontsentratsiooni automaatselt järgmisel viisil. Proovi algne kontsentratsioon = \log_{10} (lahjendusaste) + teatatud lahjendatud proovi kontsentratsioon, kui lahjendusaste on enne kordamist tarkvaras õigesti valitud.
- PCR-inhibiitorite juhuslik esinemine plasmas võib tekitada süsteemis kvantiteerimisvea; sellisel juhul on soovitatav, et testi korratakse sama prooviga, mida on lahjendatud lahjendiga Basematrix suhte juures 1:10 või 1:100.
- Positiivne tulemus ei tähenda tingimata elujõuliste organismide esinemist. Tuleb aga arvesse võtta, et positiivne tulemus näitab HSV-1 ja/või HSV-2 DNA olemasolu.
- Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay sihtmärgistatud konserveerunud piirkondade kustumine või muteerumised võivad testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip kasutamisel mõjutada tuvastamist või tingida vale tulemuse.
- Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tulemusi tuleb kasutada kliiniliste vaatluste ja muu arstile kättesaadava teabe täiendusena; analüüs ei ole ette nähtud nakkuse diagnoosimiseks.
- Saastumise vältimiseks on soovitatav hea laboritava, sealhulgas kinnaste vahetamine erinevate patsiendiproovide käitlemise vahel.

TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Kättesaadavaid tulemusi saab vaadata või printida seadme NeuMoDx™ System puuteekraani akna Results (Tulemused) vahekaardilt „Results“ (Tulemused). Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tulemused genereeritakse automaatselt seadme NeuMoDx™ System tarkavara poolt, kasutades otsustusalgoritmi ja tulemuste töötlemise parameetreid, mis on toodud analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 analüüsi definitsiooni failis (ADF) (HSV1/2 ADF-i versioon 4.0.0). Analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tulemus võib olla esitatud kui Negative (Negatiivne), Positive (Positiivne) koos HSV-1 ja/või HSV-2 kontsentratsiooniga, Positive (Positiivne) ülalpool ULoQ-d, Positive (Positiivne) allpool LLoQ-d, Indeterminate (IND) (Määramatu) või Unresolved (UNR) (Lahendamata) või No Result (NR) (Tulemus puudub) vastavalt sihtmärgi ja proovi töötlemise kontrolli amplifikatsiooni seisule. Tulemused esitatakse ADF-i tulemuste töötlemise algoritmi põhjal, mis on kokku võetud allpool tabelis 1.

Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip tulemusi tuleb tõlgendada koos oluliste kliiniliste ja laboratoorsete leidude kontekstis.

Tabel 1. Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tulemuste tõlgendamise kokkuvõte

Tulemus	HSV-1/HSV-2	Proovi töötlemise kontroll (Sample Process Control, SPC1)	Tulemuse tõlgendus
Positive (Positiivne) esitatud kontsentratsiooniga	Amplified (Amplifitseeritud) $2,05 \leq [\text{HSV-1}] \leq 6,0 \log_{10}$ koopiat/ml	Amplified (Amplifitseeritud) või Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Kvantitatiivses vahemikus tuvastatud HSV-1 DNA
	Amplified (Amplifitseeritud) $1,78 \leq [\text{HSV-2}] \leq 6,0 \log_{10}$ koopiat/ml	Amplified (Amplifitseeritud) või Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Kvantitatiivses vahemikus tuvastatud HSV-2 DNA
Positive (Positiivne), üle kvantifitseerimise ülempiiri [Upper Limit of Quantitation, ULoQ]	Amplified (Amplifitseeritud) $[\text{HSV-1}] > 6,0 \log_{10}$ koopiat/ml	Amplified (Amplifitseeritud) või Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Ülalpool kvantitatiivset vahemikku tuvastatud HSV-1 DNA
	Amplified (Amplifitseeritud) $[\text{HSV-2}] > 6,0 \log_{10}$ koopiat/ml	Amplified (Amplifitseeritud) või Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Ülalpool kvantitatiivset vahemikku tuvastatud HSV-2 DNA
Positive (Positiivne), alla kvantifitseerimise alampiiri [Lower Limit of Quantitation, LLoQ]	Amplified (Amplifitseeritud) $[\text{HSV-1}] < 2,05 \log_{10}$ koopiat/ml	Amplified (Amplifitseeritud) või Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Allpool kvantitatiivset vahemikku tuvastatud HSV-1 DNA
	Amplified (Amplifitseeritud) $[\text{HSV-2}] < 1,78 \log_{10}$ koopiat/ml	Amplified (Amplifitseeritud) või Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Allpool kvantitatiivset vahemikku tuvastatud HSV-2 DNA
Negative* (Negatiivne*)	Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Amplified (Amplifitseeritud)	HSV-1/HSV-2 DNA-d ei tuvastatud
Indeterminate (Määramatu)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Mitteamplifitseeritud, Tuvastatud süsteemiviga, Proovi töötlemine lõpetatud)		Kõik tulemused olid kehtetud; testige proovi uuesti†
No Result (Tulemus puudub)	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Mitteamplifitseeritud, Tuvastatud süsteemiviga, Proovi töötlemine katkestatud)		Proovi töötlemine katkestati; testige proovi uuesti†
Unresolved (Lahendamata)	Not Amplified, No System Error Detected (Mitteamplifitseeritud, süsteemiviga pole tuvastatud)		Kõik tulemused olid kehtetud; testige proovi uuesti†

*Nagu ka teiste analüüsides, et välista negatiivne tulemus HSV-1 ja/või HSV-2 infektsiooni.

†NeuMoDx™ System on varustatud automaatse Rerun (Uuesti käitamine) / Repeat (Kordamine) võimekusega, mida lõppkasutaja saab valida, et tagada IND/NR/UNR-i tulemuse automaatne uuesti töötlemine, et minimeerida tulemuse esitamise viibimist.

Testi arvutamine

- Proovide puhul, mis on analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay kvantitatiivses määramisvahemikus, arvutatakse proovide HSV-1 DNA ja HSV-2 DNA kontsentratsioon, kasutades salvestatud standardkõveraid koos kalibreerimiskoeffitsientidega.
 - Kalibreerimiskoeffitsient arvutatakse töödeldud kalibraatorite NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators tulemuste põhjal, et tagada iga sihtmärgi jaoks standardkõvera kehtivus testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip antud partiile spetsiifilises seadmes NeuMoDx™ System.
 - Kalibreerimiskoeffitsient hõlmatakse HSV-1 DNA ja HSV-2 DNA kontsentratsiooni lõplikku määratlusse.
- Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay tulemused esitatakse ühikutes \log_{10} koopiat/ml ja koopiat/ml.
- Saadav tundmatute proovide kvantitatiivse määramise tulemus on jälgitav EDX HSV-1 kontrollimise paneeli abil ja HSV-2 kontrollimise paneeli abil (Exact Diagnostics), mõlemad on kvantifitseeritud digitaalse piisknakkuse PCR-iga (ddPCR).

Testi kalibreerimine

Proovide HSV-1 DNA ja/või HSV-2 DNA kvantifitseerimiseks on vaja teha standardkõvera põhjal nõuetekohane kalibreering. Kehtivate tulemuste genereerimiseks peab testi kalibreerima nii HSV-1 kui ka HSV-2 jaoks, kasutades ettevõtte NeuMoDx™ Molecular, Inc. varustatud kalibraatoreid.

Kalibraatorid

1. Kalibraatorid NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators sisalduvad komplektis (REF 800900) ja need koosnevad sünteetilise HSV-1 DNA ja HSV-2 DNA kuivatatud graanulist ja spetsiifilist puhvrist.
2. Iga uue testribade NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strips partii korral tuleb HSV-1/HSV-2 kalibraatorite komplekti töödelda, kui uus HSV-1/HSV-2 analüüsi definitsiooni fail laaditakse üles seadmesse NeuMoDx™ System, kui parajasti kasutusel oleva kalibraatorite komplekti kehtivusaeg on läbi saanud (hetkel seatud 90 päevale) või kui seadme NeuMoDx™ System tarkvara muudetakse.
3. Seadme NeuMoDx™ System tarkvara teavitab kasutajat, kui kalibraatoreid tuleb töödelda. Testribade uut partiid ei saa testimiseks kasutada, kuni kalibraatorid on edukalt töödeldud.
4. Kui töödelda tuleb uus komplekt HSV-1/HSV-2 kalibraatoreid, lugege enne analüüsi teostamist läbi kalibraatorite NeuMoDx™ HSV 1/2 Calibrators infolehe juhised.
5. Kalibraatorite kehtivus määratakse järgnevalt.
 - a. Geneereerida tuleb kaks kalibreerimiskoeffitsienti, üks HSV-1 ja üks HSV-2 jaoks, töödeldes iga sihtmärgi jaoks kahest kalibraatorist (kõrge ja madal) koosnevat komplekti, et määrata iga kõvera kehtivus.
 - b. Kehtivate tulemuste geneereerimiseks peab vähemalt kaks kolmest kordusest andma tulemuse eelnevalt määratletud parameetrite piires. Madala kalibraatori nominaalne sihtmärk on 3,12 log₁₀ koopiat/ml ja kõrge kalibraatori nominaalne sihtmärk on 5,12 log₁₀ koopiat/ml nii HSV-1 kui ka HSV-2 kalibraatorikomplekti jaoks.
 - c. Kalibreerimiskoeffitsient arvutatakse, et võtta arvesse testribade partiide vahelised ootuspärased erinevused. Seda kalibreerimiskoeffitsienti kasutatakse, et määrata lõplik HSV-1 ja/või HSV-2 kontsentratsioon.
6. Kui ühe või mõlema kalibraatori kehtivuse kontroll ebaõnnestub, siis töödelge ebaõnnestunud kalibraatorit/kalibraatoreid uuesti, kasutades uut viaali. Juhul kui ühe kalibraatori kehtivuse kontroll ebaõnnestub, saab korrata ainult ebaõnnestunud kalibraatori kontrolli, kuna seade ei nõua kasutajalt mõlema kalibraatori uuesti kasutamist.
7. Kui kalibraatori(te) kehtivuse kontroll ebaõnnestub kaks korda järjest, võtke ühendust ettevõtte QIAGEN tehnilise toega.

Kvaliteedikontroll

Kohalikud eeskirjad määravad tavaliselt, et labor vastutab kontrolliprotseduuride eest, millega jälgitakse kogu analüüsiprotsessi täpsust ja kordustäpsust, ning peab määrama kontrollmaterjalide testimise arvu, tüübi ja sageduse, kasutades kontrollitud toimivusspetsifikatsioone modifitseerimata, heakskiidetud testsüsteemi jaoks.

Välised kontrollid

1. HSV-1 ja HSV-2 väliseid kontrole (REF 900901) pakub ettevõtte NeuMoDx™. Positiivsed kontrollid sisaldavad sünteetilise HSV-1 ja HSV-2 DNA kuivatatud graanulit. Negatiivne kontroll on puhver.
2. Positiivsed ja negatiivsed välised kontrollid tuleb töödelda iga 24 tunni tagant. Kui kehtiv väliste kontrollide komplekt puudub, nõuab seadme NeuMoDx™ System tarkvara kasutajalt kontrollide töötlemist, et proovi tulemusi saaks esitada.
3. Kui vajalikud on välised kontrollid, valmistage enne analüüsi teostamist vastavalt HSV 1/2 väliste kontrollide infolehele ette positiivsed ja negatiivsed kontrolliproovid.
4. Kasutades puutekraani ja automaatlaadija riulile paigutatud proovikatsutikandjat, laadige positiivsed ja negatiivsed kontrolliproovid seadmesse NeuMoDx™ System. Seade NeuMoDx™ System tunneb ära vöötkoodi ja alustab välise kontrolli katsutite töötlemist, välja arvatud juhul, kui testimiseks vajalikud reaktiivid või kulukaubad pole saadaval.
5. Seade NeuMoDx™ System hindab väliste kontrollide kehtivust eeldatava tulemuse põhjal. Positiivne kontroll peab andma HSV-1 ja HSV-2 tulemuse Positive (Positiivne) ja negatiivne kontroll peab andma HSV-1 ja HSV-2 tulemuse Negative (Negatiivne).
6. Väliste kontrollide vastukäivaid tulemusi tuleks käsitleda järgnevalt.
 - a. Positiivne analüüsitulemus, millest teatatakse negatiivse kontrolliproovi puhul, viitab proovi saastumise probleemile ja põhjuse leidmiseks tuleb uurida laboratooriumi kvaliteedikontrolli korda. Proovide ettevalmistamiseks, kontrollide käitlemiseks ja reaalse PCR-i seadistamiseks peab kasutama eraldi ruume. Täiendavad tõrkeotsingu nõuandeid on süsteemi *NeuMoDx 288 või 96 Molecular System käsiraamatus*.
 - b. Positiivse kontrolliproovi katsetulem Negative (Negatiivne) võib osutada reaktiiviga või instrumendiga seotud probleemile.
 - c. Kummalgi ülaltoodud juhul või juhul, kui tulemuseks on No Result (NR) (Tulemus puudub), Unresolved (UNR) (Lahendamata) või Indeterminate (IND) (Määramatu), korrake nurjunud kehtivustestiga kontrole värskest ettevalmistatud viaaliga.
 - d. Kui positiivsed välised kontrollid NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls annavad uuesti tulemuse Negative (Negatiivne), võtke ühendust ettevõtte QIAGEN tehnilise toega.
 - e. Kui negatiivsed välised kontrollid NeuMoDx™ HSV 1/2 External Controls annavad jätkuvalt tulemuse Positive (positiivne), proovige kõrvaldada kõik võimalikud saastumise allikad, sh asendage KÕIK reaktiivid, enne ettevõtte QIAGEN tehnilise toega ühenduse võtmist.
7. Kui välised kontrollid ei anna oodatud tulemusi, tuleb positiivsete ja negatiivsete kontrolliproovide komplekti korrata. Proove ei töödelda, kuni süsteem on töödeldud kehtiva väliste kontrollide komplekti. Juhul kui proove töödeldakse samal ajal, kui välised kontrollid aeguvad, nõuab süsteem kehtiva väliste kontrollide komplekti käitamist. Kui väliste kontrollide komplekt ei anna kehtivat tulemust, siis proovi tulemusi ei esitata.

Prooviprotsessi (sisemised) kontrollid

Eraldusplaati NeuMoDx™ Extraction Plate on kätetud eksogeenne proovi töötlemise kontroll (Sample Process Control, SPC1) ning see läbib iga prooviga kogu nukleiinhappe ekstraheerimise ja reaala PCR amplifikatsiooni protsessi. Iga testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip hulka kuuluvad SPC1-spetsiifilised praimerid ja sond, mis võimaldavad mitmekordse reaala PCR-i kaudu sihtmärgistatud HSV-1 ja HSV-2 DNA (kui olemas) abil tuvastada SPC1 olemasolu. SPC1 amplifikatsiooni tuvastamine võimaldab seadme NeuMoDx™ System tarkvaral jälgida DNA ekstraheerimise ja PCR-i amplifikatsiooni protsesside tõhusust.

Kehtetud tulemused

Kui seadmel NeuMoDx™ System läbi viidud analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay ei anna kehtivat tulemust, esitatakse see kas tulemusena Indeterminate (IND) (Määramatu), No Result (NR) (Tulemus puudub) või Unresolved (UNR) (Lahendamata) olenevalt tekkinud veatüübist. Analüüsi tuleb kehtiva tulemuse saamiseks korrata.

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

Kui proovi töötlemisel tuvastatakse seadme NeuMoDx System tõrge ja proovi töötlemine katkestatakse, siis esitatakse tulemus No Result (Tulemus puudub). Kui esitatakse tulemus No Result (Tulemus puudub), on soovitatav teostada kordusanalüüs.

Tulemus Unresolved (UNR) (Lahendamatu) esitatakse juhul, kui sihtmärki ei tuvastata ja HSV-1 DNA, HSV-2 DNA või SPC1 amplifitseerimist ei toimu, mis viitab võimalikule reaktiivi tõrkele või inhibiitorite olemasolule. Juhul, kui esitatakse UNR-i tulemus, on esimese sammuna soovitatav teha kordusanalüüs. Kui kordustest ebaõnnestub, võib proovi mistahes inhibeervate mõjude leevendamiseks kasutada lahjendatud proovi (vt täiendavaid juhiseid piirangute jaotisest).

Vt süsteemi NeuMoDx 288 Molecular System käsiraamatut (tootekood: 40600108) või süsteemi NeuMoDx 96 Molecular System käitaja käsiraamatut (tootekood: 40600317) kehtetute tulemustega seotud veakoode.

TOIMIVUSNÄITAJAD^{11,12,16}

Analüütiline sensitiivsus – tuvastuspiir¹³

Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay analüütilist sensitiivsust kirjeldati EDX HSV-1 Verification Paneli (Exact Diagnostics) ja HSV-2 Verification Paneli (Exact Diagnostics) lahuseseriite testimisega HSV-1/HSV-2 negatiivsetes plasmaroovides, et määrata seadmete NeuMoDx™ System tuvastuspiir (Limit of Detection, LoD). LoD määratleti kui lähim sihttase (määratud eksperimentaalselt) üle 95% usaldusvahemikuga (Confidence Interval, CI) Probit stiilis analüüsiga määratud kontsentratsioon. Uuringud viidi läbi 3 päeva jooksul mitmes seadmes reaktiivide NeuMoDx™ mitme partiiga. Iga seade töötles igal lahjendustasemel 42 kordust (positiivsed proovid) ja negatiivsete kontrollproovide 8 kordust igal päeval. Tuvastamismäärad on esitatud tabelites 2 ja 3.

Tabel 2. Positiivsed tuvastusmäärad analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay LoD määramisel

HSV-1					HSV-2				
Siht-kontsentratsioon [koopiat/ml]	Siht-kontsentratsioon [\log_{10} koopiat/ml]	Kehtivate testide arv	Positiivsete arv	Tuvastamismäär	Siht-kontsentratsioon [koopiat/ml]	Siht-kontsentratsioon [\log_{10} koopiat/ml]	Kehtivate testide arv	Positiivsete arv	Tuvastamismäär
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%

Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay LoD on Probit stiilis analüüsi kohaselt 114 koopiat/ml ($2,05 \log_{10}$ koopiat/ml) (95% usaldusvahemikuga: 93,5 kuni 133,7 koopiat/ml) HSV-1 jaoks ja 56 koopiat/ml ($1,75 \log_{10}$ koopiat/ml) (95% usaldusvahemikuga: 44,7 kuni 66,2 koopiat/ml) HSV-2 jaoks. HSV-1 jaoks kinnitati LoD kontsentratsioon (114 koopiat/ml) kokkulangevuse analüüsiga erinevatest geograafilistest piirkondadest pärit isolaatide põhjal: Aasia, Euroopa, Aafrika ja Põhja-Ameerika (tabel 3).

Tabel 3. Erinevatest geograafilistest piirkondadest pärit HSV-1 isolaatide kokkulangevuse analüüs alumise tuvastuspiiri kinnitamiseks. Testitud kontsentratsioonitase: 114 koopiat/ml.

Geograafilise ala isolaat	Kehtivad testid	Määratud proovid	Tuvastamismäär
Põhja-Ameerika	24	24	100
Euroopa	24	24	100
Aasia	24	24	100
Aafrika	24	24	100

Analüütiline sensitiivsus – kvantifitseerimise alampiir (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ja kvantifitseerimise ülempiir (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)¹³

Kvantifitseerimise alampiir (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) ja kvantifitseerimise ülempiir (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) on määratletud kui madalaim sihttase ja kõrgeim sihttase, mille korral saavutatakse > 95% tuvastamine JA TAE ≤ 1,0. LLoQ ja ULoQ määramiseks arvutati LoD arvutuse osana analüütiline koguviga (total analytical error, TAE) iga HSV-1 ja HSV-2 sihttaseme kohta, mille korral oli tuvastuspiiri testimisel tuvastus > 95%. TAE on defineeritud järgnevalt.

$$TAE = |Bias| + 2 * SD \text{ [Westgardi statistika]}$$

Nihe on keskmise arvatud kontsentratsiooni ja eeldatava kontsentratsiooni erinevuse absoluutväärtus. SD on proovi määratud kvantitatiivse väärtuse standardhälve.

LLoQ-/ULoQ-uuringus kasutatud HSV-1/HSV-2 plasmaproovide 5 taseme koondandmed on esitatud tabelites 4 ja 5. Selle andmekomplekti ja eelnevalt määratud LoD-i põhjal määrati, et LLoQ ja ULoQ on HSV-1 korral 114 koopiat/ml (2,05 log₁₀ koopiat/ml) ja 1,26x10⁶ koopiat/ml (siin ligikaudu 6 log₁₀ koopiat/ml) ning HSV-2 korral 60 koopiat/ml (1,78 log₁₀ koopiat/ml) ja 1,19x10⁶ koopiat/ml (siin ligikaudu 6 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 4. Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip; HSV-1 ULoQ ja LLoQ koos nihke ja TAE-ga

Sihtkont. [koopiat/ml]	Sihtkont. [log ₁₀ koopiat/ml]	Keskmine kont. [log ₁₀ koopiat/ml]	Tuvastus (%)	SD	Nihe	TAE
1,26x10 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

Tabel 5. Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip; HSV-2 ULoQ ja LLoQ koos nihke ja TAE-ga

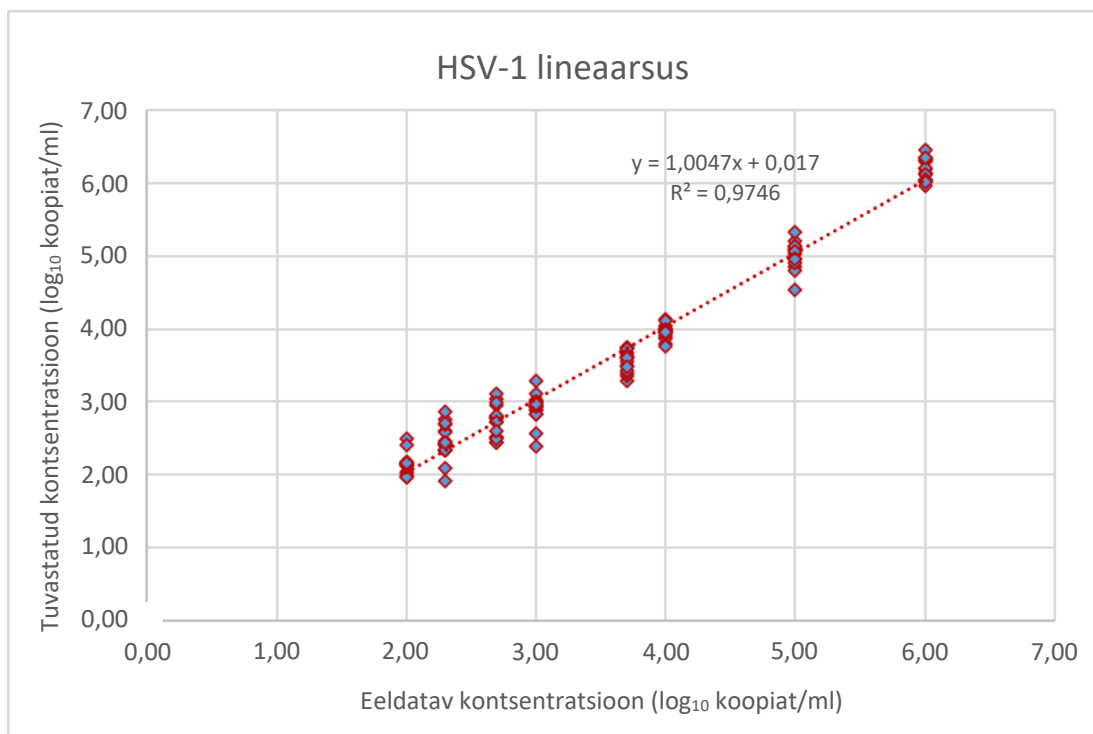
Sihtkont. [koopiat/ml]	Sihtkont. [log ₁₀ koopiat/ml]	Keskmine kont. [log ₁₀ koopiat/ml]	Tuvastus (%)	SD	Nihe	TAE
1,19x10 ⁶	6,08	5,95	100	0,07	0,13	0,27
100	2,00	2,29	97,62%	0,20	0,29	0,69
60	1,78	2,21	95,12%	0,21	0,43	0,84
40	1,60	2,21	95,24%	0,21	0,61	1,02
20	1,30	2,00	64,29%	0,27	0,69	1,24

Nende uuringute tulemuste põhjal määrati analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay LLoQ-ks HSV-1 korral 114 koopiat/ml (2,05 log₁₀ koopiat/ml) ja HSV-2 korral 60 IU/ml (1,78 log₁₀ IU/ml). Kõikide proovitüüpide ULoQ on HSV-1 korral 1,26x10⁶ koopiat/ml (6 log₁₀ koopiat/ml) ning HSV-2 korral 1,19x10⁶ koopiat/ml (6 log₁₀ koopiat/ml).

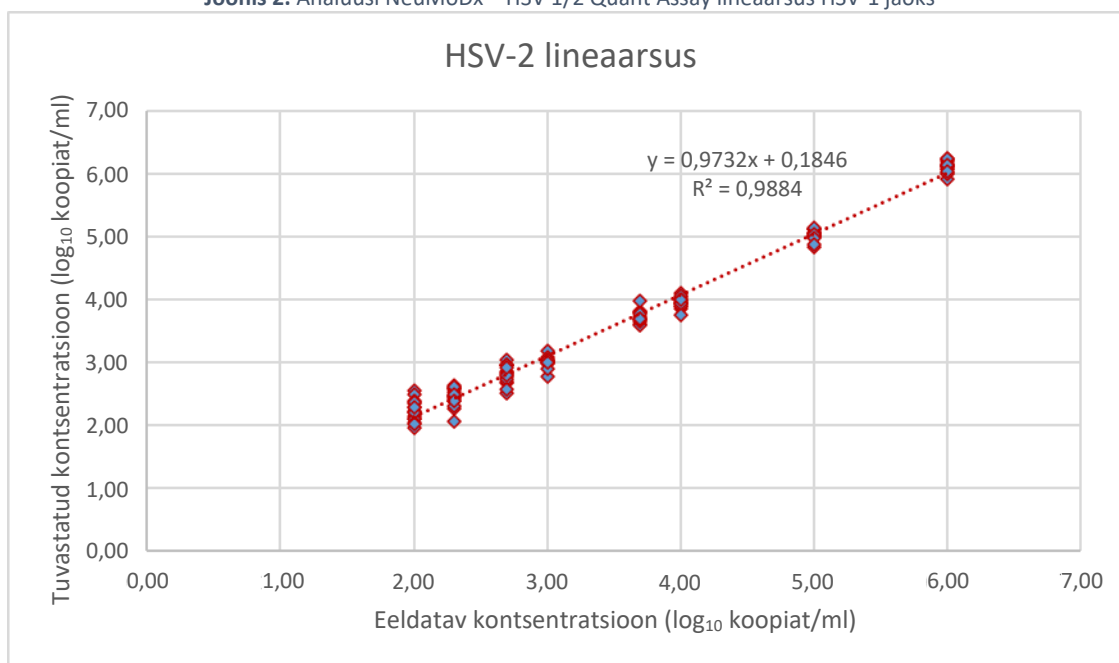
Lineaarsus¹⁴

Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip lineaarsus määrati plasmas, valmistades ette lahuseseriad HSV-1 Verification Paneliga (Exact Diagnostics) ja EDX HSV-2 Verification Paneliga (Exact Diagnostics). Loodi HSV-1/HSV-2 inimese negatiivse plasmaga ette valmistatud kaheksa (8) HSV-1/HSV-2 paneeli seerialahust, et hõlmata kontsentratsioonivahemikku 6–2 log₁₀ koopiat/ml.

Seadme NeuMoDx™ System esitatud HSV-1/HSV-2 analüüsi kontsentratsioonide võrdlus ootuspärase väärtustega on esitatud joonistel 2 ja 3.



Joonis 2. Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay lineaarsus HSV-1 jaoks



Joonis 3. Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay lineaarsus HSV-2 jaoks

Analüütiline spetsiifilisus – Ristreaktiivsus^{11, 12}

Analüütilist spetsiifilisust näidati, sõeludes 22 organismi, mida levinult leiab plasmaproovidest, ja liigi suhtes, mis on fülogeneetiliselt sarnased HSV-1 ja HSV-2 ristreaktiivsusele. Organismid valmistati ette 5/6 organismi kogumites ja neid testiti kõrge kontsentratsiooni juures. Testitud organismid on näidatud tabelis 6. Ühegi testitud organismi korral ei esinenud ristreaktiivsust, mis kinnitab analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay 100% analüütilist spetsiifilisust.

Tabel 6. Patogeenid, mida kasutatakse analüütilise spetsiifilisuse tõendamiseks

Mittesihtorganismid					
<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Inimese immuunpuudulikkuse viirus 1	B-hepatiidi viirus	5. tüüpi adenoviirus	Epstein-Barri viirus	Tuulerõugeviirus	Enteroviirus 68
BK-viirus	Inimese herpesviiruse 6. tüüp	Inimese herpesviiruse 8. tüüp	Tsütomegaloviirus	HHV-7	HTVL-1
HTVL-2	JC-viirus	SV40	Inimese immuunpuudulikkuse viirus 2		

Analüütiline spetsiifilisus – Segavad ained, kommensaalsed organismid^{11, 12}

Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay toimivust segava mõju esinemisel hinnati sihtmärgiks mitteolevate organismide lisamisega, milleks kasutati sama organismide ühendatud proove nagu ristreaktiivsuse analüüsimisel, mis on loetletud ülalolevas tabelis 6. Negatiivset HSV-1/HSV-2 plasmat rikastati 4-7-listes kogumites organismidega ja samuti HSV-1/HSV-2 sihtmärgiga kontsentratsioon 2,47 log₁₀ koopiat/ml (300 koopiat/ml). Olulist segavat mõju ei täheldatud nende kommensaalsete organismide esinemisel, mida näitas minimaalne kvantitatiivne hälve kontrollproovidest, mis ei sisaldanud segavaid aineid.

Analüütiline spetsiifilisus – Segavad ained, endogeensed ja eksogeensed ained^{11, 12}

Analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay hinnati HSV-1/HSV-2 kliinilises plasmas leiduvate tüüpiliste endogeensete ja eksogeensete ainete juuresolekul. Nende hulka kuulusid nii verekomponentide liiga kõrged tasemed kui ka levinud viirusevastased ravimid, mis on klassifitseeritud tabelis 7. Igat ainet lisati kinnitatud HSV-1-/HSV-2-negatiivsesse Basematrix 53-te, mida oli rikastatud 2,47 log₁₀ koopiat/ml (300 koopiat/ml) HSV-1-/HSV-2-ga ja proove analüüsiti segava mõju suhtes.

Kõigi testitud ainete keskmine kontsentratsioon ja nihked võrreldes kontrollproovidega, mida rikastati sama HSV-1/HSV-2 tasemega, on esitatud tabelis 8. Mitte ükski eksogeenne ega endogeenne aine ei mõjutanud analüüsi NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay spetsiifilisust.

Tabel 7. Interferentsi testimine – eksogeensed ained (ravimiklass)

Kogum	Ravimi nimi	Klassifikatsioon
Kogum 1	Valgantsükloviir	VIIRUSEVASTANE
	Prednisoon	IMMUUNSUPRESSIIVNE
	Tsidofoviir	VIIRUSEVASTANE
	Tsefotaksiim	ANTIBIOOTIKUM
	Mükofenolaatmofetiil	IMMUUNSUPRESSIIVNE
Kogum 2	Vankomütsiin	ANTIBIOOTIKUM
	Takroliimus	IMMUUNSUPRESSIIVNE
	Famotidiin	HISTAMIINI ANTAGONIST
	Valantsükloviir	VIIRUSEVASTANE
	Leflunomiid	IMMUUNSUPRESSIIVNE

Tabel 8. Interferentsi testimine – eksogeensed ja endogeensed ained

Endogeenne (plasma)	HSV-1		HSV-2	
	Keskmine kont.	Nihe	Keskmine kont.	Nihe
	log ₁₀ koopiat/ml	log ₁₀ koopiat/ml	log ₁₀ koopiat/ml	log ₁₀ koopiat/ml
Triglütseriidid (500 mg/dl)	3,04	-0,19	2,51	0,07
Kongjugeeritud bilirubiin (0,25 g/l)	3,18	-0,18	2,72	0,15
Kongjugeerimata bilirubiin (0,25 g/l)	3,62	-0,27	2,53	0,24
Albumiin (58,7 g/l)	2,88	-0,14	1,99	0,01
Hemoglobiin (2,9 g/l)	2,8	-0,07	2,69	-0,01
Eksogeenne (ravimid)	Keskmine kont.	Nihe	Keskmine kont.	Nihe
	log ₁₀ koopiat/ml	log ₁₀ koopiat/ml	log ₁₀ koopiat/ml	log ₁₀ koopiat/ml
Kogum 1: Valgantsükloviir, prednisoon, tsidofoviir, tsefotaksiim, mükofenolaatmofetiil	2,16	0,33	2,18	0,35
Kogum 2: Vankomütsiin, takroliimus, famotidiin, valatsükloviir, leflunomiid	2,53	0,32	2,44	0,56

Reprodutseeritavus ja laborisene täpsus¹⁵

Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip täpsus määrati, testides HSV-1/HSV-2 proovide 3-liikmelist paneeli 2 kordust, mida valmistati HSV-1 või HSV-2 plasmiidiga kaks korda päevas, kasutades ühte seadet NeuMoDx™ 96 System 20 päeva jooksul. Määrati sarjasisene, päevasine täpsus ja üldiseks standardhälbeks määrati $\leq 0,30$ log₁₀ koopiat/ml. Näidati suurepäraselt päevade- ja testideülest täpsust, nagu on näidatud tabelis 9. Kasutajate vahel täpsust ei määratud, kuna kasutaja ei ole proovide töötlemisel süsteemiga NeuMoDx™ System määrava tähtsusega.

Tabel 9. Laborisene täpsus – analüüs NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay seadmel NeuMoDx™ System 96

Proov	Korratavuse SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Sarjavaheline SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Päevasine SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Päevadevaheline (log ₁₀ koopiat/ml)	Üldine (laborisene) SD (log ₁₀ koopiat/ml)
HSV-1					
5,5 log ₁₀ koopiat/ml	0,18	0,00	0,18	0,10	0,20
4,5 log ₁₀ koopiat/ml	0,16	0,10	0,19	0,00	0,19
3,0 log ₁₀ koopiat/ml	0,19	0,09	0,21	0,10	0,23
HSV-2					
5,7 log ₁₀ koopiat/ml	0,14	0,05	0,15	0,07	0,16
4,7 log ₁₀ koopiat/ml	0,11	0,00	0,11	0,07	0,13
3,1 log ₁₀ koopiat/ml	0,16	0,13	0,20	0,00	0,20

Partiidevaheline reprodutseeritavus¹⁵

Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip partiidevaheline reprodutseeritavus määrati, kasutades testribade NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip kolme erinevat partiid. 4-liikmelist HSV-1 ja HSV-2 paneeli, mis valmistati ette HSV-1 Verification Paneliga (Exact Diagnostics) või EDX HSV-2 Verification Paneliga (Exact Diagnostics) kasutati ühel seadmel NeuMoDx™ 96 Molecular System toimivuse hindamiseks 5 eraldi testiga. Analüüsi partiiseseid ja partiidevahelisi erinevusi ning tulemused esitati partiide vahelise standardhälvena, mida näitab tabel 10. Suurim maksimaalne standardhälve oli 0,26 log₁₀ koopiat/ml. Samaväärset toimivust näidati kõikides partiides, kuna kõigi paneeli liikmete standardhälve oli täpsustatud tolerantsi juures (Reprodutseeritavuse SD $\leq 0,3$ log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 10. Partiidevaheline reprodutseeritavus – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Assay

Proov	Korratavuse SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Päevadevaheline SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Partiisene SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Partiide vaheline SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Reprodutseeritavuse SD (log ₁₀ koopiat/ml)
HSV-1					
1,26 x10 ⁵ koopiat/ml	0,12	0,22	0,25	0,00	0,25
1,26 x10 ⁴ koopiat/ml	0,16	0,19	0,25	0,00	0,25
300 koopiat/ml	0,18	0,17	0,25	0,00	0,25
HSV-2					
1,26 x10 ⁵ koopiat/ml	0,13	0,12	0,17	0,00	0,18
1,26 x10 ⁴ koopiat/ml	0,77	0,10	0,13	0,00	0,13
300 koopiat/ml	0,21	0,12	0,24	0,00	0,24

Seadmetevaheline reprodutseeritavus¹⁵

Testriba NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip seadmetevaheline reprodutseeritavus määrati kolme erineva seadme abil (üks seade NeuMoDx™ 288 Molecular System ja kaks seadet NeuMoDx™ 96 Molecular System). 4-liikmelist HSV-1/HSV-2 paneeli, mis valmistati ette HSV-1 Verification Paneliga (Exact Diagnostics) või EDX HSV-2 Verification Paneliga (Exact Diagnostics) kasutati toimivuse hindamiseks. Testimist teostati seadmetes 5 päeva. Määrati päevasine ja seadmetevaheline erinevus ja üldiseks standardhälbeks määrati ≤ 0,30 log₁₀ koopiat/ml. Samaväärset toimivust näidati kõikides seadmetes, kuna kõigi paneeli liikmete kvantifitseerimisel oli täpsustatud SD tolerantsi juures (Tabel 11).

Tabel 11. Seadmetevaheline reprodutseeritavus – NeuMoDx™ HSV 1/2 Quant Test Strip

Proov	Korratavuse SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Päevadevaheline SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Seadmesine SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Seadmetevaheline SD (log ₁₀ koopiat/ml)	Reprodutseeritavuse SD (log ₁₀ koopiat/ml)
HSV-1					
1,26 x10 ⁵ koopiat/ml	0,25	0,04	0,26	0,13	0,29
1,26 x10 ⁴ koopiat/ml	0,26	0,08	0,28	0,07	0,28
300 koopiat/ml	0,19	0,08	0,21	0,08	0,23
HSV-2					
1,26 x10 ⁵ koopiat/ml	0,15	0,16	0,22	0,00	0,22
1,26 x10 ⁴ koopiat/ml	0,14	0,18	0,23	0,08	0,24
300 koopiat/ml	0,14	0,20	0,25	0,00	0,25

VIITED

1. 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.
2. 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>
3. 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.
4. 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.
5. Rostamzadeh Khameneh Z, Sephehrvand 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.
6. 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>
7. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Ed. Washington,DC: US Government Printing Office, January 2009.
8. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed.Geneva: World Health Organization, 2004.
9. CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline — Fourth Edition (M29-A4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
10. 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
11. CLSI. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document MM03. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
12. CLSI. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document MM06-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2010.
13. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.
14. 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.
15. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2014.
16. CLSI. Metrological Traceability and Its Implementation; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Report EP32-R. Clinical and Laboratory Standards Institute: 2006.

KAUBAMÄRGID















NeuMoDx™ on ettevõtte NeuMoDx Molecular, Inc. kaubamärk.

TaqMan® on ettevõtte Roche Molecular Systems, Inc. registreeritud kaubamärk.

Seracare® on ettevõtte Seracare Life Sciences, Inc. registreeritud kaubamärk.

Kõik muud tootenimed, kaubamärgid ja registreeritud kaubamärgid, mis võivad esineda selles dokumendis, on nende vastavate omanike omandid.

SÜMBOLID

SÜMBOL	TÄHENDUS
	Ainult retseptiga kasutamiseks
	Tootja
	Turustaja
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	Katalooginumber
	Partii kood
	Lugege kasutusjuhendit
	Ettevaatust, lugege kaasasolevaid dokumente
	Temperatuuripiirangud
	Hoida kuivas
	Mitte korduskasutada
	Mitte jätta valguse kätte
	Sisaldab piisavalt <n> testi jaoks
	Kasutamiseks



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)
Tehniline tugi: support.qiagen.com
Valvsusega seotud teavitused: support.qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents