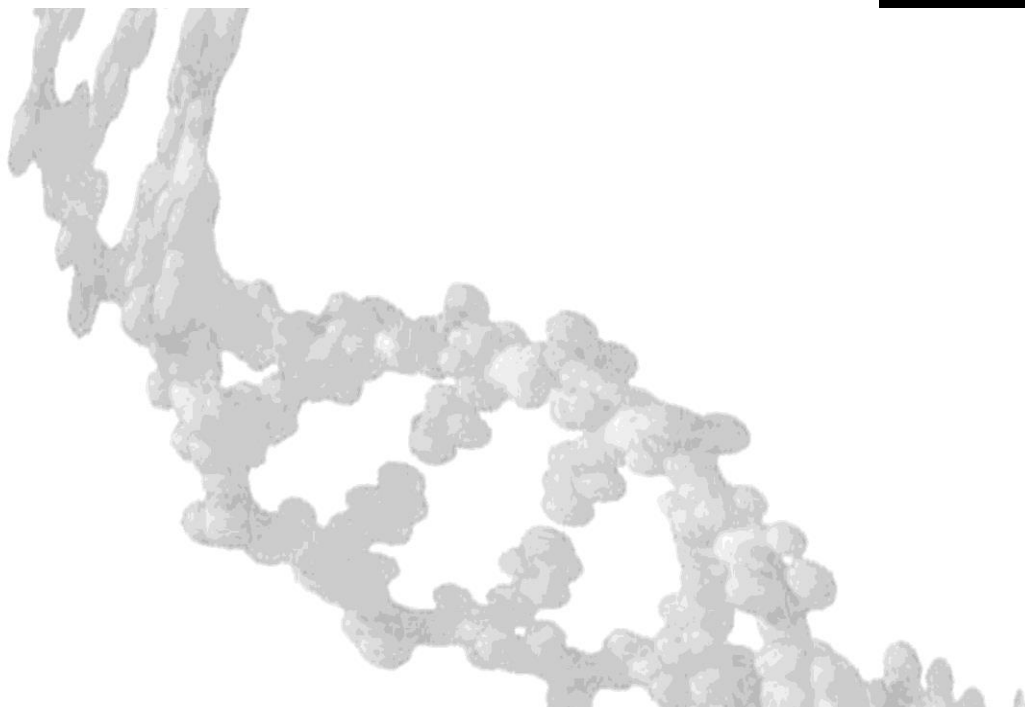


REF

RFIT-ASY-0118
RFIT-ASY-0119



FilmArray[®]
Meningitis/Encephalitis (ME)
Panel

Broșură cu instrucțiuni

IVD

CE 0086



A BIOMÉRIEUX COMPANY

Suport pentru clienți și suport tehnic pentru clienții din SUA

Contactați-ne pe web

<http://www.BioFireDX.com>

Contactați-ne prin e-mail

support@BioFireDX.com

Contactați-ne prin poștă

515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108
USA

Contactați-ne la telefon

1-800-735-6544 – Apel gratuit
(801) 736-6354 – Utah

Contactați-ne prin fax

(801) 588-0507

Suport pentru clienți și suport tehnic pentru clienții în afara SUA

Contactați reprezentantul de vânzări *bioMérieux* local sau un distribuitor autorizat pentru suport tehnic.



BioFire Diagnostics, LLC
515 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 84108
USA



Qarad b.v.b.a.
Cipalstraat 3
B-2440 Geel, Belgium

© Copyright 2007–2017, BioFire Diagnostics, LLC. Toate drepturile rezervate. RFIT-PRT-0917-03 iunie 2017

Informațiile cuprinse în acest prezentul document pot fi modificate fără notificare prealabilă. Nicio parte a prezentului document nu poate fi reprodusă sau transmisă, indiferent de formă sau mijloc, electronic sau mecanic, în orice alt scop, fără permisiunea expresă scrisă a BioFire Diagnostics, LLC.

Software-ul FilmArray, Detector, și modulele software Metacall © 2002–2017 BioFire Diagnostics, LLC

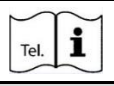
BioFire Diagnostics, BioFire, logo-ul BioFire, FilmArray și LCGreen sunt mărci comerciale ale BioFire Diagnostics, LLC sau BioFire Defense, LLC și sunt mărci comerciale înregistrate în Statele Unite ale Americii.

Toate celelalte denumiri de produse și mărci care apar în acest manual sunt mărci comerciale sau mărci comerciale înregistrate ale proprietarilor respectivi.

Achiziționarea acestui produs include o licență limitată, netransferabilă, care face obiectul unor revendicări specifice în baza unuia sau mai multor brevete SUA, astfel cum sunt menționate pe site-ul web al BioFire Diagnostics (<http://www.biofiredx.com/Legal-Notices/>) și deținute de către BioFire și University of Utah Research Foundation.

GLOSARUL SIMBOLURILOR

Următoarele simboluri se pot regăsi pe componentele kit-ului FilmArray ME Panel sau în această broșură cu instrucțiuni. Utilizați definițiile de mai jos ca orientări pentru interpretarea simbolurilor.

ISO 15223-1:2012					
Dispozitive medicale - simboluri care se utilizează pentru etichetele dispozitivelor medicale, pentru etichetare și informațiile care trebuie furnizate					
5.1.1		Producător	5.1.2		Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană
5.1.5		Codul lotului (Numărul lotului)	5.1.6		Număr catalog
5.1.7		Serie	5.1.4		Data expirării (AAAA-LL-ZZ)
5.2.8		A nu se utiliza dacă ambalajul este deteriorat	5.3.2		A se păstra la întuneric
5.3.7		Limită temperatură	5.4.2		A nu se refolosi
5.4.3		Consultați instrucțiunile de utilizare	5.5.1		Dispozitiv medical pentru diagnosticare <i>in vitro</i>
5.5.5		Conținut suficient pentru <n> teste			
Sistemul global armonizat de clasificare și etichetare a substanțelor chimice al Națiunilor Unite (GHS) (ST/SG/AC.10/30)					
	Lezare gravă a ochilor, cat. 1		Toxicitate acută, cat. 4 & Iritarea pielii, cat. 2		
Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro					
	Conformitate cu directivele UE				
Simbolurile producătorului (BioFire Diagnostics, LLC)					
	Consultați instrucțiunile de utilizare - Online		Consultați instrucțiunile de utilizare - Telefon		
Utilizarea simbolurilor în scopul etichetării – 81 FR 38911, rol nr. (FDA-2013-N-0125)					
Rx Only	Numai pe bază de prescripție				

E-ETICHETAREA

Manualul aferent acestui produs poate fi accesat online la adresa www.online-ifu.com/KEY-CODE. KEY-CODE al produsului este menționat pe eticheta amplasată pe cutie, după adresa URL. De asemenea, KEY-CODE pentru această broșură cu instrucțiuni este menționat mai jos. În plus, la cerere, puteți obține un exemplar pe suport hârtie, contactând serviciul pentru clienți prin telefon, fax, e-mail sau poștă.

FilmArray ME Panel CE IVD 6 și kit cu 30 de bucăți - IFU	https://www.online-ifu.com/ITI0035
FilmArray ME Panel CE IVD 6 și kit cu 30 de bucăți - Ghid rapid	https://www.online-ifu.com/ITI0012
FilmArray ME Panel CE IVD 6 și kit cu 30 de bucăți - SDS	https://www.online-ifu.com/ITI0067

CONȚINUT

GLOSARUL SIMBOLURILOR	II
E-ETICHETAREA	III
NUME ȘI UTILIZARE	2
FILMARRAY MENINGITIS/ENCEPHALITIS (ME) PANEL	2
REZUMAT ȘI EXPLICAREA TESTULUI	2
REZUMATUL ORGANISMELOR DETECTATE	3
PRINCIPIUL PROCEDURII	6
MATERIALE INCLUSE	8
MATERIALE NECESARE, DAR NEINCLUSE	8
AVERTISMENTE ȘI PRECAUȚII	8
PRECAUȚII GENERALE	8
MĂSURI DE PRECAUȚIE	8
MĂSURI DE PRECAUȚIE ÎN LABORATOR	9
PRECAUȚII REFERITOARE LA RAPORTAREA PRIVIND SĂNĂTATEA PUBLICĂ ÎN STATELE UNITE	10
DEPOZITAREA REACTIVILOR, MANIPULAREA ȘI STABILITATEA	10
CERINȚE PRIVIND PROBELE	10
PROCEDURA	10
PREGĂTIREA PUNGII	11
HIDRATAREA PUNGII	11
PREGĂTIREA MIXULUI PROBEI	11
ÎNCĂRCAREA MIXULUI PROBEI	12
EFFECTUAREA PROCEDURII	12
CONTROLUL CALITĂȚII	14
CONTROLUL PROCEDURII	14
MONITORIZAREA PERFORMANȚEI SISTEMULUI DE TESTARE	14
INTERPRETAREA REZULTATELOR	15
INTERPRETAREA TESTULUI	15
INTERPRETAREA ORGANISMELOR	15
RAPORT DE TESTARE FILMARRAY ME PANEL	16
CÂMPUL CONTROLS (CONTROALE)	16
RESULT SUMMARY (REZUMATUL REZULTATELOR)	18
LIMITĂRI	19
VALORILE PRECONIZATE	21
CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ	22
PERFORMANȚA CLINICĂ	22
LIMITA DE DETECȚIE	30

REACTIVITATE ANALITICĂ (INCLUZIVITATE)	32
SPECIFICITATE ANALITICĂ (REACTIVITATE ÎNCRUCIȘATĂ ȘI EXCLUSIVITATE)	35
REPRODUCTIBILITATE.....	36
INTERFERENȚĂ	42
REFERINȚE	44
INFORMAȚII PRIVIND GARANȚIA.....	49

NUME ȘI UTILIZARE

FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel este un test *in vitro* calitativ pe bază de acid nucleic de tip multiplex care se folosește pentru sistemele FilmArray. FilmArray ME Panel poate detecta și identifica simultan mai mulți acizi nucleici bacterieni, virali și de ciuperci, direct din eșantioane de lichid cerebrospinal (LCR) obținute prin puncție lombară de la indivizi care prezintă semne și/sau simptome de meningită și/sau encefalită. Următoarele organisme sunt identificate utilizând FilmArray ME Panel:

Bacterii:

- *Escherichia coli* K1
- *Haemophilus influenzae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Neisseria meningitidis* (încapsulat)
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*

Virusuri:

- Citomegalovirus
- Enterovirus
- Virusul herpes simplex 1
- Virusul herpes simplex 2
- Virusul herpetic uman 6
- Parecovirus uman
- Virus varicella zoster

Ciuperci:

- *Cryptococcus neoformans/gattii*

FilmArray ME Panel este indicat ca ajutor pentru diagnosticarea agenților specifici de meningită și/sau encefalită iar rezultatele sunt menite a fi utilizate împreună cu alte date clinice, epidemiologice și de laborator. Rezultatele FilmArray ME Panel nu sunt destinate a fi utilizate ca unică bază pentru diagnosticarea, tratamentul sau alte decizii de management al pacienților. Rezultatele pozitive nu exclud co-infecția cu organisme care nu sunt incluse în FilmArray ME Panel. Este posibil ca agentul detectat să nu fi cauza definitivă a bolii. Rezultatele negative nu exclud infectarea sistemului nervos central (CNS). Nu toți agenții infecției CNS sunt detectați prin acest test, iar sensibilitatea în utilizarea clinică poate fi diferită de cea descrisă în prospect.

FilmArray ME Panel nu este destinat pentru testarea eșantioanelor colectate de la dispozitivele medicale CNS existente.

FilmArray ME Panel este destinat să fie utilizat împreună cu cultura standard pentru recuperarea organismului, serotipizarea și testarea sensibilității antimicrobiene.

REZUMAT ȘI EXPLICAREA TESTULUI

Infecțiile sistemului nervos central (CNS) sunt responsabile pentru provocarea unor afecțiuni inflamatorii ale creierului și/sau ale țesuturilor meningeale care înconjoară creierul (meningita, encefalita, meningoencefalita, denumite colectiv ME). Aproximativ 15% dintre cazuri sunt fatale iar multe alte cazuri rezultă în handicap pe toată durata vieții, cum ar fi pierderea membrelor, deficitul vizual și auditiv, crizele convulsive și alterarea capacității de învățare și a memoriei.¹

FilmArray ME Panel efectuează teste pentru identificarea a 14 patogeni potențiali ai CNS din LCR (Tabelul 1). Eșantionul poate fi testat utilizând FilmArray ME Panel cu rezultate disponibile în aproximativ o oră.

Tabelul 1. Bacterii, virusuri și ciuperci detectate de FilmArray ME Panel

Bacterii	
<i>Escherichia coli</i> K1	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Virusuri	
Citomegalovirus (CMV)	Enterovirus (EV)
Virusul herpetic uman 6 (HHV-6)	Virusul herpes simplex 1 (VHS-1)
Parecovirus uman (HPEV)	Virusul herpes simplex 2 (VHS-2)
Virus varicella zoster (VZV)	
Ciuperci	
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	

Rezumatul organismelor detectate

Bacterii

Tulpinile de ***Escherichia coli* K1** reprezintă aproape 80% din tulpinile de *E. coli* izolate în LCR.² Deși majoritatea *E. coli* sunt organisme enterice inofensive care se găsesc în intestinalele oamenilor și ale animalelor, unele provoacă boli gastro-intestinale și infecții extra-intestinale (de exemplu, infecții ale tractului urinar, bacteriemie și meningită). *E. coli* asociată cu meningita conține factori de virulență care contribuie la patogeneză, permițându-i să se răspândească prin sânge, să distrugă funcțiile normale ale celulei gazdă, să se infiltreze în celulele endoteliale și să aibă acces la țesuturile sistemului nervos central.³ Antigenul K1 este o capsulă care protejează bacteriile de sistemul imunitar. Aceste infecții reprezintă o preocupare deosebită în cazul copiilor născuți înainte de termen și al populației prenatale și sunt responsabile pentru aproape 45% sau 30% dintre cazurile de meningită la aceste grupe de vârstă, cu o rată a mortalității de 13 sau, respectiv, 25%.⁴ Infecțiile la adulți sunt mai puțin frecvente și, în general, oportuniste, după expunerea organelor sterile la conținutul tractului gastrointestinal în urma unor traume sau proceduri chirurgicale; rata mortalității la adulți este de 28-36%.^{5,6}

Haemophilus influenzae este un coccobacil gram-negativ izolat exclusiv de la oameni.⁷ Tulpinile de *H. influenzae* sunt împărțite în două grupuri pe baza prezenței sau absenței unei capsule de polizaharidă.^{7,8} Tulpinile încapsulate sunt, ulterior, împărțite în șase serotipuri (de la a la f). Înainte de utilizarea pe scară largă a vaccinurilor conjugate *H. influenzae* tip b (Hib), tulpina Hib era responsabilă pentru > 80% din infecțiile invazive cu *H. influenzae*, predominant la copii sub vârsta de cinci ani,⁷ cu o rată a mortalității de 3 până la 6%, între 20 și 30% dintre pacienți dezvoltând sechele permanente, de la o pierdere ușoară a auzului până la retard mental.⁸ În zonele în care se efectuează vaccinarea de rutină, majoritatea infecțiilor invazive cu *H. influenzae* sunt cauzate de tulpini care nu pot fi supuse lizotipiei și rămân o cauză importantă a meningitei, în special pentru persoanele cu afecțiuni predispozante cum ar fi otita sau sinuzita, diabetul, imunodeficiența sau traumatismele craniene cu scurgere de LCR.⁹ Meningita cauzată de *H. influenzae* apare la o rată estimată de aproximativ 0,08 cazuri la 100.000 de persoane în Statele Unite¹ și a fost raportată ca agent etiologic al meningitei bacteriene în 20-50% din cazuri în întreaga lume în ultimele decenii¹⁰.

Listeria monocytogenes, agentul care cauzează listerioza, este un bacil gram-pozitiv omniprezent în sol și apă, și care poate fi găsit în tractul gastrointestinal a până la 5% din adulții sănătoși^{11,12}. Listerioza este considerată una dintre cele mai grave infecții bacteriene transmise pe cale alimentară, datorită ratei sale ridicate de mortalitate, chiar în cazul tratamentului precoce cu antibiotice (11 - 60%)^{12,13}. Listerioza invazivă poate cauza avort, septicemie, meningită și meningoencefalită. Populațiile cu risc de dezvoltare a listeriozei invazive includ femeile imunosuprimate, gravidele, nou-născuții, fetele și vârstnicii^{2,11}. Meningita cauzată de *L. monocytogenes* are o incidență raportată de aproximativ 0,05 cazuri la 100.000 de persoane în SUA pe an¹ și cauzează între 0,5-2,0% de cazuri de meningită bacteriană în țări din afara SUA¹⁰.

Neisseria meningitidis (încapsulată) este un diplococ aerob, gram-negativ pretențios, transmis prin contactul cu mucus sau cu secreții respiratorii, adesea de la transportatori asimptomatici. Există cel puțin 12 serogrupuri diferite de *N. meningitidis*, dintre care șase sunt asociate cu epidemii (grupuri A, B, C, W, X și Y).¹⁴ Serogrupul se referă la tipurile de antigeni capsulari, în general numai *N. meningitidis* încapsulată este considerată patogenă. Boala meningococică (meningita spinală și/sau meningococcemia) este rară în țările dezvoltate, dar poate apărea în focare și reprezintă încă o problemă de sănătate publică în țările în curs de dezvoltare. Apare cel mai frecvent la sugari, copii și adulți tineri, în locuri aglomerate (de exemplu, cămine și barăci militare). Incidența sezonieră este ridicată la sfârșitul iernii și primăvara devreme¹⁵, cu o incidență anuală de aproximativ 0,2 cazuri la 100.000 de persoane în SUA¹. Boala poate progresa extrem de rapid (<24 ore) cu hipotensiune, disfuncția multiplelor organe, șoc, ischemie periferică și pierderea membrelor, având o rată a mortalității de aproximativ 5-10%¹⁶. Există șase vaccinuri meningococice autorizate disponibile în SUA care pot fi utilizate la persoane de toate vârstele, în funcție de vaccin¹⁷. În ciuda eforturilor extinse de vaccinare la nivel mondial, mai multe serogrupuri de *N. meningitidis* încă provoacă focare sezoniere, în special în Africa subsahariană¹⁴. Reducerea extremă a incidenței serogrupului C al meningitei meningococice a fost observată în țările în care au fost introduse vaccinuri care asigură protecția pentru acest serogrup¹⁸.

Streptococcus agalactiae (streptococ din grupa B sau GBS) este un declanșator important al meningitei la nou-născuți, în special la populațiile născute înainte de termen și coincide adesea cu septicemia neonatală^{2,19}. Cel mai important factor de risc pentru boala neonatală este colonizarea maternă cu GBS.² Din 1996, orientările CDC (actualizate în 2010)²⁰ au făcut apel la tratamentul profilactic cu antibiotice cu câteva ore înainte de naștere și au condus la scăderea ratelor de GBS neonatal.²¹ La pacienții adulți, GBS este asociat cu vârsta înaintată sau cu probleme medicale severe existente. Incidența generală în SUA este estimată la 0,25 infecții la 100.000 de persoane¹ iar cazurile de GBS neonatal au variat între 0,2-2,4 la 1000 de nașteri în Europa în ultimele decenii.²² Ratele mortalității variază între 10% la nou-născuți²³ și 25-30% la adulți^{24,25}.

Streptococcus pneumoniae colonizează tractul respirator superior și este patogenul respirator cel mai frecvent izolat în pneumonia comunitară. Reprezintă, de asemenea, o cauză majoră a meningitei, în special la pacienții pediatrici și vârstnici, și în special la cei cu afecțiuni medicale preexistente, cu o rată de incidență de aproximativ 0,8 infecții la 100.000 de persoane în SUA¹ și cauzează 20-31% dintre cazurile de meningită bacteriană în afara SUA¹⁰. De asemenea, rata mortalității este ridicată: 8-15% la copii și 20-37% la adulți.²⁶ Mortalitatea se apropie de 50% în țările sărace, în special în cazul în care co-infecția cu HIV este un alt factor.²⁷ Sechelele neurologice (insuficiență cognitivă, surditate, epilepsie) sunt raportate în cazul a până la 40% dintre supraviețuitori.^{28,29} Există două vaccinuri pneumococice multivalente autorizate în SUA (PPV23 și PCV13), care sunt recomandate pentru nou-născuții imunocompromiși și persoanele cu vârsta peste 65 de ani³⁰ și contribuie la reducerea cu 50-80% a riscului pneumoniei invazive și pneumoniei pneumococice.³¹

Virusuri

Citomegalovirusul uman (CMV) este un virus ADN dublu catenar din familia *Herpesviridae*. Datele privind seroprevalența arată că infecția este aproape omniprezentă în populația mondială, cu rate care se apropie de 100% în țările în curs de dezvoltare³² și de 36-90% în SUA, în funcție de vârstă și rasă/etnie.³³ Transferul CMV pe cale maternă poate cauza infecții congenitale cu sechele grave pe termen lung, dar, în general, infecțiile trec neobservate la indivizi sănătoși sau pot prezenta o boală asemănătoare cu mononucleoza. Deși boala severă la pacienții imunocompetenți este rară,³⁴ CMV este un agent patogen oportunist la indivizii imunocompromiși sau imunosuprimați, fie sub formă de infecție inițială sau la activarea unei infecții latente. Până în anii 1990, înainte de apariția terapiei antiretrovirale foarte active, se estimează că aproape jumătate dintre pacienții infectați cu HIV au dezvoltat o infecție CMV severă, în special retinită CMV, colită sau pneumonie.³⁵ Lăsată netratată, boala CMV poate fi fatală la aceste populații.

Enterovirusurile (EV) sunt virusuri ARN de mici dimensiuni, din familia *Picornaviridae*, asociate bolilor umane, de la infecții asimptomatice sau ușoare până la boli grave ale CNS care necesită spitalizare. Ratele de infectare sunt cele mai ridicate la copii, majoritatea infecțiilor apărând în timpul verii.³⁶ Cele mai frecvente serotipuri EV sunt virusurile Coxsackie

A9 și B1 și echovirusurile 6, 9 și 18, care reprezintă peste 50% din detectările serotipice.³⁶ Infecțiile se răspândesc pe cale fecalo-orală și respiratorie, putându-se răspândi rapid în comunitate, în special în zonele cu salubritate precară.³⁷ EV este indicată frecvent ca fiind una dintre cauzele encefalitei/meningitei infecțioase, cu rate de prevalență raportate între 5,5-30% în funcție de localizarea și demografia pacientului.³⁸⁻⁴⁰

Virusurile herpes simplex 1 și 2 (VHS-1 și VHS-2) sunt virusuri ADN din familia *Herpesviridae* cunoscute pentru răspândirea ulcerărilor cutanate cauzate de infecția cu aceste virusuri. Infecțiile cu VHS-1 apar de obicei la începutul copilăriei și se manifestă în primul rând sub formă de leziuni orale, iar VHS-2 se asociază în primul rând cu leziunile genitale; în acest caz, infecțiile sunt dobândite mai târziu în viață și sunt asociate cu activitatea sexuală. VHS se stabilește în celulele nervoase după infecția inițială (care este, în majoritatea cazurilor, asimptomatică). Activarea virală care rezultă în leziuni sau alte forme severe ale bolii (cum ar fi infecția CNS) poate apărea pe tot parcursul vieții și este asociată cu febră, leziuni, expunere la radiații UV (soare), stres emoțional, disfuncții hormonale și modificări imunitare.³⁷ În SUA, seroprevalența globală a VHS-1 este de aproximativ 60%.⁴¹ Seroprevalența globală a VHS-2 este de aproximativ 16%, dar variază în funcție de vârstă, sex și etnie.⁴² În întreaga lume, se estimează că aproximativ 90% dintre persoane sunt infectate cu VHS-1, iar infecția cu VHS-2 este mai puțin frecventă, cu o rată a infecției de 15-80%.⁴³ VHS este una dintre cele mai frecvente cauze ale encefalitei virale și este o cauză semnificativă a meningitei. Într-un studiu amplu cu peste 1600 eșantioane de LCR din Regatul Unit,⁴⁴ VHS-1 a fost identificat la 25 (1,5%) de pacienți (aproape toți având encefalită) iar VHS-2 a fost identificat la 33 de pacienți (1,9%) (aproape toți având meningită). Această prevalență generală de circa 3% în LCR este similară cu cea observată într-un studiu recent pe pacienți LCR din statul New York.⁴⁰ Acest studiu a arătat, de asemenea, o distribuție similară a prevalenței VHS-1 și VHS-2 în encefalită, comparativ cu meningita.

Virusul herpetic uman tip 6 (HHV-6) a fost descoperit la mijlocul anilor 1980⁴⁵, când creșterea numărului pacienților imunocompromiși a condus la o creștere a populației susceptibile la un rezultat grav al bolii.³⁷ Există două specii ale virusului: HHV-6A și HHV-6B. Studiile au arătat că peste 95% dintre persoanele cu vârsta mai mare de doi ani prezintă teste pozitive pentru una sau ambele variante,⁴⁶ iar infecția determină o latență datorată integrării virale în celulele gazdă. Deși infecția primară cu HHV-6B provoacă erupții cutanate la sugari, manifestările clinice ale infecției primare cu HHV-6A rămân oarecum nedefinite; totuși, unele studii au sugerat că infecția cu HHV-6A poate avea legătură cu bolile inflamatorii sau neurologice și că HHV-6A poate prezenta un neurotropism crescut față de HHV-6B.^{47,48} Această ipoteză este susținută de constatarea că HHV-6 se găsește în țesuturile sistemului nervos central, inclusiv în creier,⁴⁹ unde poate provoca leziuni ale țesuturilor, care provoacă encefalită/meningită. Mai mult, HHV-6 a fost identificat în LCR a 1,8% dintre pacienții cu encefalită/meningită într-un studiu recent.⁴⁰ Boala CNS asociată cu HHV-6 este prevalentă atât la copii, cât și la adulți, sugerând că o invazie CNS este posibilă cu ocazia infecției primare.⁴⁶ Deși pacienții imunocompetenți pot prezenta infecție CNS, este mult mai frecventă la persoanele imunosuprimate sever.^{37,46} Cu toate acestea, se știe că HHV-6 se reactivează la pacienții asimptomatici și poate fi detectat prin testarea PCR la indivizi de altfel sănătoși, care nu prezintă semne de infecție activă cu HHV-6.⁵⁰ Studiile privind HHV-6 în țesutul cerebral normal au identificat și ADN de HHV-6 prin testarea PCR în până la 85% dintre pacienții care nu prezintă semne de infecție activă⁵¹ iar ADN-ul HHV-6 poate persista în LCR după o infecție acută. Într-un studiu efectuat pe 56 de pacienți cu transplant de celule sușă alogene, ADN-ul HHV-6 a fost detectat în LCR la 14 (27%) pacienți fără simptomatică CNS.⁵² Având în vedere prevalența infecției latente și potențialul de reactivare asimptomatică, rezultatele pozitive ale HHV-6 trebuie interpretate cu atenție în asociere cu simptomele clinice și testele suplimentare de laborator.

Parecovirusurile umane (HPeV) includ un alt gen din familia *Picornaviridae*. Virusurile HPeV au fost inițial clasificate ca fiind enterovirusuri după descoperirea lor în anii 1950; cel puțin o duzină de serotipuri au fost identificate. Seroprevalența HPeV-1 se apropie de 100% la populațiile adulte, cele mai multe infecții apar la începutul copilăriei.⁵³⁻⁵⁵ Similar infecțiilor cu EV, infecțiile se răspândesc pe cale fecalo-orală și respiratorie, cele mai frecvente simptome fiind ușoare afecțiuni respiratorii sau gastro-intestinale.⁵³ Boala CNS cauzată de HPeV-1 este rară, dar HPeV-3 este asociat cu efecte severe ale bolii, cum ar fi septicemia, encefalita, meningita și hepatita la copii cu vârsta <3 luni.⁵⁶ Studiile recente privind LCR prelevat de la sugari suspecti de boală CNS sau septicemie au demonstrat că HPeV are o prevalență de 3-17%, aproape

toate infecțiile fiind cauzate de HPeV-3.^{57–59} Studiile de imagistică prin rezonanță magnetică pe sugarii care supraviețuiesc bolii HPeV la nivelul CNS arată deteriorarea materiei cerebrale albe și prezența dizabilităților de dezvoltare pe parcursul vieții.⁶⁰

Virusul varicella zoster (VZV) este un virus ADN dublu catenar din familia *Herpesviridae* care, de obicei, provoacă infecții în copilărie (varicelă) și stabilește o prezență latentă în celulele, putându-se reactiva de-a lungul vieții (zona zoster cu debut la adult). VZV se răspândește în principal prin aerosolizarea particulelor virale de la individul infectat iar infecția noilor gazde începe la nivelul celulelor epiteliale ale tractului respirator. După infecția primară (febră și stare generală de rău însoțită de o erupție cutanată maculopapulară), VZV se stabilește în ganglionii senzoriali ai sistemului nervos unde rămâne latent.³⁷ În SUA, aproape 90% din populație a fost infectată cu VZV înainte de apariția vaccinurilor.³⁷ Rate similare au fost raportate în țările europene.^{61,62} Dintre cei infectați, între 10-30% dezvoltă zona zoster (o erupție dureroasă de-a lungul ganglionilor dorsali), mai ales în a doua parte a vieții.^{63,64} Se estimează că incidența mediană globală a zonei zoster este de 4,0-4,5 la 1000 persoane-ani,⁶⁵ ceea ce evidențiază frecvența reactivării VZV la nivel mondial. Studiile au arătat că VZV este detectabil tranzitoriu prin testarea PCR în sângele persoanelor în vârstă, asimptomatice (atât imunocompetente cât și imunocompromise), sugerând că reactivarea survine pe tot parcursul vieții, dar este de obicei gestionată de sistemul imunitar.^{66,67} Encefalita și meningita sunt complicații atât ale infecțiilor cu varicelă, cât și ale infecțiilor cu zona zoster. Într-un studiu, VZV a fost al treilea cel mai detectat virus în rândul pacienților cu semne și simptome de encefalită/meningită, cu o prevalență raportată de 1,9% din populația studiată.⁴⁰ Pentru pacienții imunocompromiși, boala neuronală VZV poate deveni cronică și poate duce la deteriorarea progresivă a organismului și la deces.⁶³ Există două vaccinuri vii atenuate de VZV autorizate în SUA; unul pentru vaccinarea copiilor împotriva varicelei iar celălalt pentru zona zoster la adulții în vârstă.⁶⁸

Ciuperci

Cryptococcus neoformans și ***Cryptococcus gattii*** sunt fungi patogeni care se găsesc în sol și în dejecțiile păsărilor; aceștia pot deveni patogeni după inhalare și se răspândesc în alte organe (în special creier și meninge). *C. neoformans* este considerat un agent patogen oportunist în indivizii imunocompromiși. Este boala care definește infecția cu SIDA în până la 50% din pacienții cu SIDA.^{2,69} Infecțiile cu *C. gattii* sunt relativ rare, dar par să se înmulțească. Deși în mod obișnuit asociate cu climatele tropicale și subtropicale, începând cu anii 1990, infecțiile cu *C. gattii* au fost raportate în British Columbia, Canada, regiunea Pacificului de nord-vest din SUA, nord-estul SUA și în Europa.^{70–73} Pe lângă persoanele cu o funcție imunitară redusă, *C. gattii* poate provoca boala și în rândul persoanelor imunocompetente, în special al celor cu probleme de sănătate subiacente.² Mortalitatea în cazul meningitei criptococice este ridicată, variind de la 10% până la aproape 50% din pacienții imunocompromiși.^{69,72}

Principiul procedurii

Punga FilmArray ME este un sistem închis de unică folosință care include toate substanțele chimice necesare pentru a izola, amplifica și detecta acidul nucleic de la mai mulți patogeni de meningită și encefalită într-un singur eșantion LCR obținut dintr-o puncție lombară. Componenta plastică rigidă (dispozitivul) a pungii FilmArray ME conține reactivi liofilizați. Porțiunea flexibilă din plastic a pungii este împărțită în segmente discrete (blistere) unde se efectuează procesele chimice necesare. Utilizatorul FilmArray ME Panel încarcă proba în punga FilmArray ME, plasează punga în dispozitivul/Module FilmArray și pornește procedura. Toate celelalte operațiuni sunt automatizate.

În continuare, se prezintă procedura generală de testare:

1. Scoateți punga FilmArray din pachetul închis etanș prin vidare. Deoarece soluțiile sunt aspirate în punga FilmArray ME prin vidare, este important să păstrați pungile în ambalajul lor de protecție până în momentul utilizării.
2. Plasați punga FilmArray ME în Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray. Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray a fost concepută pentru a preveni erorile prin furnizarea de instrucțiuni și indicii vizuale sub formă de săgeți colorate, pentru a vă asigura că punga este încărcată corect.

3. Introduceți Hydration Solution (Soluția de hidratare) în pungă FilmArray ME utilizând Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare). Flaconul este prevăzut cu o canulă din oțel inoxidabil, care este utilizată pentru a introduce soluția în pungă. Introducerea Hydration Solution (Soluția de hidratare) în pungă rehidratează reactivii liofilizați din dispozitivul pungii.
4. Strângeți fiola Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) pentru a introduce conținutul în Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe) și adăugați eșantionul LCR folosind Transfer Pipette (Pipeta de transfer). Închideți strâns capacul Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe) și amestecați prin poziționarea flaconului cu capul în jos. Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) conține reactivi care promovează legarea acizilor nucleici de bilele magnetice pentru izolare.
5. Încărcați amestecul de sample/buffer (probă/tampon) în pungă FilmArray ME utilizând Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe). Când se încarcă amestecul pentru probă, în proba se introduce un control al procesului inclus în dispozitivul pungii. Controlul procesului monitorizează toate procesele critice care au loc în pungă.
6. Transferați pungă în dispozitiv/Module și inițiați o procedură. Software-ul FilmArray afișează animații pe ecran care ilustrează pașii necesari pentru a porni procedura.
7. Vizualizați rezultatele raportului de testare la finalizarea procedurii.

În continuare, se prezintă operațiunile și procesele generale în cadrul unei proceduri FilmArray:

1. **Purificarea acidului nucleic** - Purificarea acidului nucleic se produce în primele trei blistere ale pungii. Proba este lizată prin agitare (bead beating) iar acidul nucleic eliberat este capturat, spălat și eluat utilizând tehnologia cu bile magnetice. Aceste etape durează aproximativ zece minute, iar aparatul bead-beater poate fi auzit ca un șuierat înalt în primul minut de funcționare.
2. **Transcrierea inversă și PCR de tip multiplex inițială** - Unii agenți patogeni identificați în pungă FilmArray ME sunt virusuri ARN, astfel că se efectuează o transcriere inversă (RT) pentru a converti ARN-ul viral în cADN înainte de amplificare. Soluția de acid nucleic purificat este combinată cu un master mix preîncălzit pentru a iniția etapa RT și termociclarea ulterioară pentru testarea PCR de tip multiplex. Efectul testării PCR inițiale presupune îmbogățirea acizilor nucleici țintă prezenți în probă.
3. **PCR secundară** - Produsele PCR inițiale sunt diluate și amestecate cu reactivi PCR proaspeți care conțin un colorant ADN fluorescent intercalat (LCGreen^(R) Plus, BioFire Defense, LLC). Această soluție este distribuită în testarea PCR secundară. Godeurile individuale ale matricei conțin primeri pentru analize diferite (fiecare prezent în trei exemplare) care vizează secvențele de acid nucleic specifice din fiecare dintre agenții patogeni detectați, precum și materialul șablon de control. Aceste primeri sunt „internalizați” sau prezenți la nivel intern în produsele specifice ale reacției de tip multiplex inițiale, sporind atât sensibilitatea, cât și specificitatea reacțiilor.
4. **Analiza topirii ADN-ului** - După testarea PCR secundară, temperatura crește lent iar fluorescența din fiecare godeu al matricei este monitorizată și analizată pentru a genera o curbă de topire. Temperatura la care se topește un produs PCR specific (temperatura de topire sau T_m) este constantă și previzibilă, iar software-ul FilmArray evaluează automat datele din godeurile copii pentru fiecare test pentru a raporta rezultatele. Pentru o descriere a interpretării și raportării datelor, consultați secțiunea Interpretarea rezultatelor din această broșură.

Software-ul FilmArray controlează funcționarea dispozitivului/Module, colectează și analizează datele și generează automat un raport de testare la sfârșitul procedurii. Întregul proces durează aproximativ o oră. Detalii suplimentare pot fi găsite în Manualul de operare FilmArray.

MATERIALE INCLUSE

Fiecare kit conține reactivi suficienți pentru a testa 30 sau 6 probe:

- Pungi FilmArray ME Panel ambalate individual
- Fiole cu Sample Buffer (Soluție tampon pentru probe) de unică folosință (1,0 mL)
- Hydration Injection Vial (Flacon de injecție cu soluție de hidratare) preumplut (1,5 mL) de unică folosință (albastru)
- Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe) de unică folosință (roșu)
- Transfer Pipette (Pipete de transfer) ambalate individual

MATERIALE NECESARE, DAR NEINCLUSE

Sistemul FilmArray, care include:

- FilmArray, FilmArray 2.0 sau FilmArray Torch și software
- FilmArray Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi)

AVERTISMENTE ȘI PRECAUȚII

Precauții generale

1. Numai pentru diagnosticare *in vitro*.
2. Vânzarea acestui dispozitiv este limitată la cererea unui medic sau laborator clinic; utilizarea sa este limitată la, de către sau prin cererea unui medic.
3. Specialistul medical trebuie să interpreteze cu atenție rezultatele FilmArray ME Panel împreună cu semnele și simptomele pacientului și rezultatele altor teste de diagnosticare.
4. Pungile FilmArray ME se utilizează numai pentru sistemele FilmArray.
5. Verificați întotdeauna data de expirare a pungii și nu utilizați o pungă după data expirării.
6. Pungile FilmArray trebuie depozitate etanș în recipiente ambalate individual. Pentru a menține integritatea pungii etanșe în vederea operării corecte, asigurați-vă că dispozitivul/Module FilmArray este disponibil și funcțional înainte de a desface pungile pentru încărcare.

Măsuri de precauție

1. Purtați echipamentul de protecție personală adecvat (PPE), care include (dar nu se limitează la) mănuși de unică folosință fără pudră și halate de laborator.- Protejați-vă pielea, ochii și membranele mucoase. Schimbați frecvent mănușile când manipulați reactivii sau probele.
2. Manipulați toate probele și deșeurile ca și când ar putea transmite agenți infecțioși. Respectați orientările privind siguranța, precum *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (CDC/NIH),⁷⁴ documentul CLSI M29 privind *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*,⁷⁵ sau alte orientări adecvate.
3. Urmați procedurile de siguranță ale instituției dvs. pentru manipularea probelor biologice.
4. Îndepărtați materialele utilizate în acest test, inclusiv reactivii, eșantioanele și flacoanele cu soluția de tampon utilizate, în conformitate cu reglementările federale, de stat și locale.
5. Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) are următoarele clasificări: Toxicitate acută (categoria 4), Deteriorarea gravă a ochilor (categoria 1) și Iritarea pielii (categoria 2). Pentru mai multe informații, consultați Fișa tehnică de securitate pentru kitul de reactivi FilmArray (SDS).

6. Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) va forma compuși periculoși și abur când este amestecată cu soluție pe bază de clor sau alte dezinfectante.

AVERTISMENT: Soluția pe bază de clor nu trebuie adăugată niciodată în Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) sau eliminată împreună cu proba.

Măsuri de precauție în laborator

1. Prevenirea contaminării organismelor

Datorită naturii delicate a FilmArray ME Panel, este important să vă asigurați că nu contaminați eșantionul și zona de lucru, urmărind cu atenție procesul de testare descris în această broșură, inclusiv următoarele orientări:

- Probele trebuie prelucrate într-o nișă de securitate biologică. În cazul în care nu se utilizează o nișă de securitate biologică, un cabinet cu recirculator (de exemplu, stația de lucru AirClean PCR), un ecran (de exemplu, Bel-Art Scienceware Splash Shields) sau o mască de față ar trebui utilizate la pregătirea probelor.
- Nișa de securitate biologică care este utilizată pentru testarea agentului patogen LCR (de exemplu, cultura) nu trebuie utilizată pentru pregătirea probelor sau încărcarea pungilor.
- Înainte de prelucrarea probelor, curățați temeinic atât zona de lucru, cât și Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray utilizând un detergent adecvat, cum ar fi o soluție pe bază de clor proaspăt preparată în concentrație de 10% sau un dezinfectant similar. Pentru a evita acumularea de reziduuri și posibile deteriorări ale eșantioanelor sau interferențe cauzate de dezinfectanți, ștergeți suprafețele dezinfectate cu apă.
- Probele și pungile trebuie manipulate individual.
- Utilizați mănuși curate pentru a elimina materialele din pungile de ambalare în vrac și pentru a resigila pungile de ambalare în vrac atunci când nu le utilizați.
- Schimbați mănușile și curățați zona de lucru după pregătirea fiecărei probe.

2. Prevenirea contaminării cu amplicon

O temă de preocupare uzuală în cazul testelor bazate pe analiza PCR este rezultatul fals pozitiv cauzat de contaminarea zonei de lucru cu ampliconul PCR. Deoarece punga FilmArray ME este un sistem închis, riscul de contaminare cu amplicon este scăzut, cu condiția ca pungile să rămână intacte după terminarea testului. Respectați următoarele orientări pentru a preveni contaminarea cu amplicon:

- Eliminați pungile utilizate într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic imediat după terminarea procedurii.
- Evitați manipularea excesivă a pungilor după procedura de testare.
- Evitați expunerea pungilor aproape de margini ascuțite sau de orice alt obiect care le-ar putea perfora.
- Utilizați mănuși curate pentru a elimina materialele din pungile de ambalare în vrac și pentru a resigila pungile de ambalare în vrac atunci când nu le utilizați.

AVERTISMENT: În cazul în care observați lichid pe exteriorul unei pungi, lichidul și punga trebuie curățate imediat și eliminate într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic. Dispozitivul/Module și spațiul de lucru trebuie să fie decontaminate astfel cum se descrie în Manualul de operare FilmArray.
NU EFECTUAȚI TESTĂRI SUPLIMENTARE ÎNAINTE DE DECONTAMINAREA SPAȚIULUI.

Precauții referitoare la raportarea privind sănătatea publică în Statele Unite

Reglementările locale, statale și federale pentru notificarea maladiilor care trebuie raportate sunt actualizate în permanență și includ un număr de organisme care trebuie supravegheate precum și investigații privind focarele.^{76,77} În plus, Centrele pentru Controlul Bolilor (CDC) recomandă ca, atunci când agenții patogeni proveniți de la maladiile care trebuie raportate sunt detectați printr-un diagnostic independent de cultură (CIDT), laboratorul trebuie să faciliteze obținerea izolatei sau a materialelor clinice pentru a le transmite laboratorului de sănătate publică în vederea detectării epidemiilor și a investigației epidemiologice. Laboratoarele sunt responsabile pentru respectarea reglementărilor de stat și/sau locale și trebuie să se consulte cu laboratoarele de sănătate publică locale și/sau de stat pentru normele privind transmiterea probelor izolate și/sau clinice.

DEPOZITAREA REACTIVILOR, MANIPULAREA ȘI STABILITATEA

1. Depozitați kitul de testare, inclusiv pungile cu reactivi și soluții tampon, la temperatura camerei (15-25°C). **NU REFRIGERAȚI.**
2. Evitați depozitarea materialelor în apropierea orificiilor de încălzire sau de răcire sau în lumina directă a soarelui.
3. Toate componentele kitului trebuie păstrate și utilizate împreună. Nu utilizați componentele unui kit cu cele ale unui alt kit. Aruncați orice componente suplimentare din kit după ce au fost folosite toate pungile.
4. Verificați întotdeauna data de expirare și nu folosiți reactivi după data de expirare tipărită pe pungă sau kit.
5. Nu scoateți plicurile din ambalaj dacă proba nu este pregătită pentru testare. După deschiderea ambalajului pungii, punga trebuie încărcată cât mai curând posibil (în aproximativ 30 de minute).
6. După încărcarea pungii, procedura de testare trebuie inițiată cât mai curând posibil (în decurs de 60 de minute).

CERINȚE PRIVIND PROBELE

Această secțiune descrie cerințele privind colectarea, pregătirea și manipularea eșantioanelor, care vor contribui la asigurarea rezultatelor corecte ale testelor.

Colectarea eșantioanelor de LCR - Eșantioanele de LCR trebuie colectate prin puncție lombară și nu trebuie centrifugate.

Volumul minim al probei - 0,2 mL (200 µL) de eșantion LCR este necesar pentru testare.

Transport și depozitare - eșantioanele trebuie procesate și testate cât mai repede cu FilmArray ME Panel, deși pot fi păstrate timp de o zi la temperatura camerei (aproximativ 23°C) sau în condiții de refrigerare (aproximativ 4°C) până la șapte zile.

PROCEDURA

Consultați Ghidul rapid privind kitul pentru meningită/encefalită FilmArray, videoclipul de formare FilmArray sau Manualul de operare FilmArray pentru mai multe detalii și imagini cu privire la aceste instrucțiuni.

La manipularea pungilor și a eșantioanelor trebuie folosite mănuși și alte echipamente de protecție personală (PPE). O singură pungă FilmArray ME trebuie pregătită pentru procedură. Odată ce proba este introdusă în pungă, aceasta

trebuie transferată imediat în dispozitiv/Module pentru a porni procedura. După finalizarea procedurii, punga trebuie eliminată într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic.

Pregătirea pungii

1. Curățați temeinic zona de lucru și Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray utilizând o soluție pe bază de clor proaspăt preparată în concentrație de 10% (sau un dezinfectant adecvat) și clătiți cu apă proaspătă.
2. Îndepărtați punga din ambalajul etanșat prin vidare, rupând sau tăind ambalajul exterior și deschizând recipientul de protecție din aluminiu.

NOTĂ: Dacă închiderea etanșă prin vidare a pungii nu este intactă, punga poate fi totuși folosită. Încercați să hidratați punga urmând pașii din secțiunea Hydrate Pouch (Hidratarea pungii). Dacă puteți hidrata punga, continuați procedura. Dacă nu puteți hidrata punga, aruncați punga și utilizați o pungă nouă pentru a testa proba.

3. Introduceți punga în Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray astfel încât etichetele roșii și albastre de pe pungă să se alinieze cu săgețile roșii și albastre de pe Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray.
4. Introduceți un Hydration Injection Vial (Flacon de injecție cu soluție de hidratare) cu capac albastru în godeul albastru al Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray.
5. Introduceți un Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe) cu capac roșu în godeul roșu al Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray.

Hidratarea pungii

1. Învârțiți și ridicați Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare), lăsând capacul albastru în godeul Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray.
2. Introduceți vârful canulei în portul din pungă care se află direct sub săgeata albastră a Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru pungi) FilmArray. Împingeți cu forța, cu o mișcare fermă și rapidă, până când auziți un sunet slab și simțiți că rezistența cedează. Volumul corect al lichidului va fi tras în pungă datorită vidului.
3. Verificați că punga a fost hidratată. Răsuciți eticheta cu codul de bare în jos și verificați dacă lichidul a intrat în godeurile cu reactiv (situate la baza părții din plastic rigid a pungii). Se pot vedea mici bule de aer. Dacă punga nu se hidratează (reactivii uscați apar ca niște celule albe), repetați pasul 2 pentru a verifica dacă sigiliul portului era rupt sau luați o pungă nouă și repetați de la pasul 2 al secțiunii Pregătirea pungii.

Pregătirea mixului probei

1. Țineți fiola Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) astfel încât să fie poziționată cu vârful în sus.

NOTĂ: Aveți grijă să nu atingeți vârful în timpul manipulării, deoarece acest lucru poate duce la contaminare.

2. Strângeți ușor eticheta din plastic cu textură de pe latura fiolei până se rupe sigiliul.
3. Întoarceți fiola cu capul în jos deasupra Sample Injection Vial (Flacon de injecție pentru probe) cu capac roșu și repoziționați-vă degetul mare și arătătorul pentru a prinde partea inferioară a fiolei. Introduceți Sample Buffer

(Soluția tampon pentru probe) strângând o dată, încet și cu forță, și pe urmă strângând a doua oară. Strângerea de mai multe ori a fiolelor va genera bule excesive, care trebuie evitate.

4. Amestecați bine proba pacientului.
5. Utilizând Transfer Pipette (Pipeta de transfer) din kitul de testare, extrageți proba de lichid cefalorahidian (LCR) până la a doua linie (aproximativ 0,2 mL) din Transfer Pipette (Pipeta de transfer). Adăugați proba în Sample Buffer (Soluția tampon pentru probe) cu Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe). Aruncați Transfer Pipette (Pipeta de transfer) în recipientul pentru materiale cu pericol biologic și închideți bine capacul Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe).

NOTĂ: NU utilizați Transfer Pipette (Pipeta de transfer) pentru a amesteca proba după încărcarea în Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe).

6. Îndepărtați Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) din Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru punși) FilmArray și întoarceți ușor flaconul de cel puțin 3 ori pentru a se amesteca.
7. Returnați Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) în Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru punși) FilmArray.

Încărcarea mixului probei

1. Învârțiți încet Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe), astfel încât acesta să se desprindă de capacul roșu și opriți-vă timp de 3-5 secunde. Ridicați Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe), lăsând capacul roșu în godeul Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru punși) FilmArray.
2. Introduceți vârful canulei în portul dispozitivului punșii situat chiar sub săgeata roșie a Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru punși) FilmArray. Împingeți cu forță, cu o mișcare fermă și rapidă, până când auziți un sunet slab și simțiți că rezistența cedează. Volumul corect al lichidului va fi tras în pungă datorită vidului.
3. Verificați dacă proba a fost încărcată. Răsuciți eticheta cu codul de bare în jos și verificați dacă lichidul a intrat în godeul cu reactiv de lângă portul de încărcare a probei. Dacă punșa nu extrage proba din Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe), punșa trebuie aruncată. Luați o pungă nouă și repetați de la secțiunea Pregătirea punșii.
4. Eliminați Sample Injection Vial (Flaconul de injecție pentru probe) și Hydration Injection Vial (Flaconul de injecție cu soluție de hidratare) într-un recipient pentru materiale ascuțite cu pericol biologic.
5. Înregistrați Sample ID (Cod probă) în zona indicată pe eticheta punșii (sau aplicați un Sample ID (Cod probă) cu cod de bare) și scoateți punșa din Pouch Loading Station (Stația de încărcare pentru punși) FilmArray.

Efectuarea procedurii

Software-ul FilmArray include un tutorial pas cu pas care însoțește operatorul în etapele de efectuare a procedurii. Un rezumat al instrucțiunilor pentru sistemele FilmArray, FilmArray 2.0 și FilmArray Torch este prezentat mai jos. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați Manualul de operare a FilmArray.

FilmArray și FilmArray 2.0

1. Asigurați-vă că sistemul FilmArray este pornit și că software-ul a fost lansat.
2. Urmați instrucțiunile și procedurile de pe ecran, descrise în Manualul de operare, pentru a plasa punșa într-un dispozitiv, introduceți informațiile privind punșa, proba și operatorul și porniți procedura.

Informațiile de identificare a pungii (Lot Number (Număr de lot), Serial Number (Serie)), Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol sunt preprogramate în codul de bare dreptunghiular situat pe punga FilmArray. Informațiile vor fi introduse automat la scanarea codului de bare. În cazul în care nu este posibilă scanarea codului de bare, Lot Number (Număr de lot), Serial Number (Serie), Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol pot fi introduse manual din informațiile furnizate pe eticheta pungii în câmpurile corespunzătoare. Pentru a reduce numărul erorilor de introducere a datelor, este recomandat să introduceți informațiile despre pungă prin scanarea codului de bare.

3. Introduceți Sample ID (Cod probă). Sample ID (Cod probă) poate fi introdus manual sau scanat utilizând scannerul de coduri de bare atunci când se utilizează un Sample ID (Cod probă) cu cod de bare.
4. Dacă este necesar, selectați și/sau confirmați protocolul corespunzător pentru tipul de probă din meniul derulant Protocol.
5. Introduceți un nume de utilizator și o parolă în câmpurile Name (Nume) și Password (Parolă).

NOTĂ: Aparatul bead-beater poate fi auzit ca un sunet înalt (șuierat) în primul minut de funcționare.

6. Începeți procedura.
7. După terminarea procedurii, urmați instrucțiunile de pe ecran pentru a scoate punga și eliminați-o imediat într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic.
8. Fișierul procedurii este salvat automat în baza de date FilmArray, iar raportul cu rezultate poate fi vizualizat, imprimat și/sau salvat ca fișier PDF.

FilmArray Torch

1. Asigurați-vă că sistemul FilmArray Torch este pornit.
2. Selectați un Module disponibil pe ecranul tactil.
3. Scanați codul de bare de pe punga FilmArray folosind scannerul de coduri de bare.

Informațiile de identificare a pungii (Lot Number (Număr de lot), Serial Number (Serie)), Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol sunt preprogramate în codul de bare dreptunghiular situat pe punga FilmArray. Informațiile vor fi introduse automat la scanarea codului de bare. În cazul în care nu este posibilă scanarea codului de bare, Lot Number (Număr de lot), Serial Number (Serie), Pouch Type (Tipul pungii) și Protocol pot fi introduse manual din informațiile furnizate pe eticheta pungii în câmpurile corespunzătoare. Pentru a reduce numărul erorilor de introducere a datelor, este recomandat să introduceți informațiile despre pungă prin scanarea codului de bare.

4. Introduceți Sample ID (Cod probă). Sample ID (Cod probă) poate fi introdus manual sau scanat utilizând scannerul de coduri de bare atunci când se utilizează un Sample ID (Cod probă) cu cod de bare.
5. Introduceți punga în Module.
Asigurați-vă că eticheta dispozitivului pungii este așezată plat în partea superioară a pungii și că nu este pliată. Pe măsură ce introduceți punga, Module va prinde punga și o va trage în cameră.
6. Dacă este necesar, selectați și/sau confirmați un protocol din meniul derulant Protocol.
7. Introduceți numele de utilizator și parola operatorului, apoi selectați Next (Înainte).

NOTĂ: Culoarea fontului numelui de utilizator rămâne roșie până când acesta este recunoscut de software.

8. Examinați informațiile privind procedura introduse pe ecran. Dacă sunt corecte, selectați Start Run (Pornire procedură).

După inițierea procedurii, ecranul va afișa o listă a pașilor care efectuați de Module și numărul de minute rămase din procedură.

NOTĂ: Aparatul bead-beater poate fi auzit ca un sunet înalt (șuierat) în primul minut de funcționare.

9. La sfârșitul procedurii, statusul Module se modifică în Finished (Finalizat) iar punga este expulzată parțial.
10. Selectați Finished Module (Modul finalizat) de pe Dashboard (Tabloul de bord) pentru a vizualiza raportul. Selectați Print (Imprimare) pentru a imprima raportul sau Save (Salvare) pentru a salva raportul ca fișier.
11. Scoateți punga din Module și eliminați-o imediat într-un recipient pentru materiale cu pericol biologic.

NOTĂ: După eliminarea pungii, raportul poate fi vizualizat numai din funcția Browse Runs (Căutare procedură).

CONTROLUL CALITĂȚII

Controlul procedurii

În fiecare pungă sunt incluse două controale de proces:

1. **RNA Process Control (Controlul procedurii ARN)**

Testele RNA Process Control (Controlul procedurii ARN) vizează o transcriere ARN din ciuperca *Schizosaccharomyces pombe*. Ciuperca este prezentă în pungă în formă liofilizată și se rehidratează la încărcarea probei. Materialul de control este folosit în toate etapele procesului de testare, incluzând liza, purificarea acidului nucleic, transcrierea inversă, PCR inițială, diluție, PCR secundară și topirea ADN-ului. Un rezultat pozitiv al controlului indică faptul că toate etapele efectuate în punga FilmArray ME au fost finalizate cu succes.

2. **PCR2 Control (Control PCR2)**

Testul PCR2 Control (Control PCR2) detectează o țintă de ADN uscată în godeul matricei împreună cu primerii corespunzători. Un rezultat pozitiv indică faptul că matricea PCR secundară a fost finalizată cu succes.

Ambele teste de control trebuie să fie pozitive pentru ca procedura de testare să fie considerată finalizată. Dacă un control nu se finalizează, câmpul Controls (Controale) din raportul de testare (colțul din dreapta sus) va afișa mesajul Failed (Respins) iar toate rezultatele vor fi listate ca Invalid (Nevalid) În cazul în care controalele nu se finalizează, proba trebuie retestată cu ajutorul unei pungi noi.

Monitorizarea performanței sistemului de testare

Software-ul FilmArray nu va finaliza cu succes procedura în cazul în care temperatura de topire (T_m) fie pentru RNA Process Control (Controlul procedurii ARN) sau PCR2 Control (Control PCR2) este în afara unui interval acceptabil (80,2-84,2 pentru RNA Process Control (Controlul procedurii ARN) și 74,1-78,1 PCR2 Control (Control PCR2)). La cererea organizației locale, de stat sau de acreditare privind controlul calității, utilizatorii pot monitoriza sistemul prin analiza tendințelor valorii T_m pentru testele de control și păstrarea înregistrărilor în conformitate cu practicile standard de control al calității în laborator.^{78,79} Consultați Manualul de operare FilmArray pentru instrucțiuni privind obținerea valorilor T_m ale testului de control. PCR2 Control (Control PCR2) este utilizat în toate tipurile de pungi FilmArray (de exemplu, RP, GI, ME

și BCID) și, prin urmare, poate fi utilizat pentru monitorizarea sistemului atunci când se utilizează mai multe tipuri de pungi pe același sistem sau dispozitiv/Module FilmArray.

Practica de laborator standard recomandă efectuarea regulată a controalelor pozitive și negative externe. Se pot folosi apa de calitate moleculară sau LCR artificial ca mijloc de control negativ extern. Probele LCR caracterizate anterior ca pozitive sau probele negative injectate cu organisme bine caracterizate pot fi utilizate ca controale pozitive externe. Controalele externe trebuie utilizate în conformitate cu cerințele corespunzătoare ale organizației de acreditare, după caz.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Software-ul FilmArray analizează și interpretează în mod automat rezultatele testului și afișează rezultatele finale într-un raport de testare (a se vedea Ghidul rapid privind FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel pentru un exemplu de raport de testare). Analizele efectuate de software-ul FilmArray și detaliile raportului de testare sunt descrise mai jos.

Interpretarea testului

La finalizarea testării PCR secundare, dispozitivul/Module FilmArray efectuează o analiză de topire ADN de înaltă rezoluție pe produsele PCR și măsoară semnalul de fluorescență generat în fiecare godeu (pentru mai multe informații, consultați Manualul de operare FilmArray). Software-ul FilmArray efectuează apoi mai multe analize și atribuie un rezultat final al testării. Etapele analizelor sunt descrise mai jos.

Analiza curbelor de topire. Software-ul FilmArray evaluează curba de topire a ADN-ului pentru fiecare godeu în cadrul testării PCR secundare, pentru a determina dacă un produs PCR a fost prezent în acel godeu. Dacă profilul de topire indică prezența unui produs PCR, atunci software-ul de analiză calculează temperatura de topire (T_m) a curbei. Valoarea T_m este apoi comparată cu intervalul T_m preconizat pentru testare. Dacă software-ul determină că curba de topire este pozitivă iar T_m se încadrează în intervalul T_m specific pentru testare, curba de topire este considerată pozitivă. Dacă software-ul determină că curba de topire este negativă sau nu se încadrează în intervalul T_m specific, curba de topire este considerată negativă.

Analiza copiilor. După identificarea curbelor de topire, software-ul evaluează cele trei copii pentru fiecare testare pentru a determina rezultatul testării. Pentru ca o testare să fie considerată pozitivă, cel puțin două din cele trei curbe de topire asociate trebuie să fie considerate pozitive, iar T_m pentru cel puțin două din cele trei curbe de topire pozitive trebuie să fie similare (în limita a 1°C). Testele care nu îndeplinesc aceste criterii sunt considerate negative.

Interpretarea organismelor

Rezultatele raportate ale FilmArray ME Panel privind organismul (Detected (Detectat) sau Not Detected (Nedetectat)) se bazează pe analiza și interpretarea unui singur test (majoritatea organismelor) sau a unei combinații de două teste (*Haemophilus influenzae*, virusul Herpes simplex 2 și virusul Varicella zoster). Pentru rezultatele care se bazează pe două teste, rezultatul Detected (Detectat) este raportat atunci când unul sau ambele teste sunt pozitive iar rezultatul Not Detected (Nedetectat) este raportat numai atunci când ambele teste sunt negative.

NOTĂ: Serotipurile *E. coli* non-K1 pot fi prezente într-un eșantion și să nu fie detectate de FilmArray ME Panel.

NOTĂ: Tulpinile neîncapsulate de *Neisseria meningitidis* nu sunt detectate de FilmArray ME Panel.

NOTĂ: FilmArray ME Panel nu face distincția între infecțiile latente și active cu CMV și HHV-6. Detectarea acestor virusuri poate indica infecția primară, reactivarea secundară sau prezența virusului latent. Rezultatele trebuie întotdeauna interpretate împreună cu alte informații clinice, de laborator și epidemiologice.

Raport de testare FilmArray ME Panel

Raportul de testare FilmArray ME Panel se afișează automat la finalizarea unei proceduri și conține trei secțiuni, Run Summary (Rezumatul procedurii), Result Summary (Rezumatul rezultatelor) și Run Details (Detaliile procedurii) (a se vedea Ghidul rapid privind FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel pentru un exemplu de raport de testare). Raportul de testare poate fi salvat ca fișier PDF sau poate fi imprimat.

Secțiunea **Run Summary (Rezumatul procedurii)** din raportul de testare conține Sample ID (Cod probă), ora și data procedurii, rezultatele controalelor și un rezumat general al rezultatului testului. Orice organism care prezintă un rezultat Detected (Detectat) va fi listat în câmpul corespunzător al rezumatului. Dacă toate testele organismului au fost negative, atunci mențiunea None (Niciunul) va fi afișată în câmpul Detected (Detectat). Controls (Controale) sunt listate ca Passed (Aprobat), Failed (Respins) sau Invalid (Nevalid). Consultați secțiunea Controls Field (Câmpul de control) de mai jos pentru informații detaliate despre interpretarea controalelor și monitorizarea corespunzătoare în cazul unor controale respinse.

Secțiunea **Result Summary (Rezumatul rezultatelor)** din raportul de testare listează rezultatul pentru fiecare țintă testată de kit. Rezultatele posibile pentru fiecare organism sunt Detected (Detectat), Not Detected (Nedetectat) sau Invalid (Nevalid). A se vedea secțiunea Result Summary (Rezumatul rezultatelor) de mai jos pentru informații detaliate despre interpretarea rezultatelor testelor și despre monitorizarea corespunzătoare a rezultatelor Invalid (Nevalid).

Secțiunea **Run Details (Detaliile procedurii)** oferă informații suplimentare despre procedură, inclusiv: informații despre pungă, (tipul, numărul lotului și seria), Run Status (Starea procedurii) (Completed (Finalizat), Incomplete (Incomplet), Aborted (Întrerupt), Instrument Error (Eroare dispozitiv), Instrument Communication Error (Eroare de comunicare a dispozitivului) sau Software Error (Eroare software)), protocolul folosit pentru efectuarea testului, identitatea operatorului care a efectuat testul și dispozitivul/Module utilizat pentru efectuarea testului.

După finalizarea procedurii, este posibilă editarea Sample ID (Cod probă). Dacă aceste informații au fost modificate, o secțiune suplimentară numită **Change History** (Istoric modificări) va fi adăugată în raportul de testare. Această secțiune Change History (Istoric modificări) afișează câmpul modificat, intrarea inițială, intrarea revizuită, operatorul care a efectuat modificarea și data la care s-a efectuat aceasta. Sample ID (Cod probă) este singurul câmp al raportului care poate fi modificat.

Câmpul Controls (Controale)

Câmpul Controls (Controale) din raportul de testare va afișa mesajele Passed (Aprobat), Failed (Respins) sau Invalid. Câmpul Controls (Controale) va afișa mesajul Passed (Aprobat) numai în cazul în care procedura a fost efectuată cu succes (nu au apărut erori de dispozitiv/Module sau de software) iar atât testul de control al pungii (RNA Process Control (Controlul procedurii ARN) și PCR2 Control (Control PCR2)) au fost finalizate cu succes. Câmpul Controls (Controale) va afișa mesajul Failed (Respins) în cazul în care procedura a fost finalizată cu succes (nu au apărut erori de dispozitiv/Module sau de software), dar unul sau ambele teste de control ale pungilor au fost respinse. Dacă rezultatul controlului este Failed (Respins), atunci rezultatul tuturor testelor din kit va fi afișat ca Invalid (Nevalid) iar proba va fi retestată cu o nouă pungă.

Tabelul 2 prezintă un rezumat și o explicație a posibilelor rezultate ale controlului și a acțiunilor ulterioare.

Tabelul 2. Interpretarea câmpurilor Controls (Controale) în raportul de testare FilmArray ME Panel

Rezultatul controlului	Explicație	Acțiune solicitată	Rezultat
Passed (Aprobat)	Procedura a fost finalizată cu succes. Și Ambele controale ale pungii au fost aprobate.	None (Niciunul)	Raportați rezultatele furnizate în raportul de testare.
Failed (Respins)	Procedura a fost finalizată cu succes. DAR Cel puțin unul dintre controalele pungii (RNA Process Control (Controlul procedurii ARN) și/sau PCR2 Control (Control PCR2)) au fost respinse.	Repetăți testul utilizând o pungă nouă.	Acceptați rezultatele testelor repetate. Dacă eroarea persistă, contactați Suport tehnic pentru instrucțiuni suplimentare.
Invalid (Nevalid)	Controalele sunt nevalide deoarece procedura nu a fost finalizată. (De obicei, aceasta indică o eroare de software sau de hardware).	Observați codurile de eroare afișate în timpul procedurii și câmpul Run Status (Starea procedurii) din secțiunea Run Details (Detaliile procedurii) a raportului. Consultați Manualul de operare FilmArray sau contactați Suport tehnic pentru instrucțiuni suplimentare. Odată ce eroarea a fost soluționată, repetați testul sau repetați testul folosind un alt dispozitiv/Module.	Acceptați rezultatele valide ale testelor repetate. Dacă eroarea persistă, contactați Suport tehnic pentru instrucțiuni suplimentare.

Result Summary (Rezumatul rezultatelor)

Secțiunea Result Summary (Rezumatul rezultatelor) oferă o listă completă a rezultatelor testelor. Rezultatele posibile pentru fiecare organism includ Detected (Detectat), Not Detected (Nedetectat) și Invalid (Nevalid). Tabelul 3 oferă o explicație pentru fiecare interpretare și orice măsură ulterioară necesară pentru obținerea unui rezultat final.

Tabelul 3. Raportarea rezultatelor și acțiunile necesare

Rezultat	Explicație	Acțiune
Detected (Detectat)	Procedura a fost finalizată cu succes. Și Controalele pungii au fost finalizate cu succes (Passed (Aprobat)) Și Testul (testele) asociat(e) cu interpretarea a(u) fost pozitiv(e) pe baza următoarelor cerințe pentru cel puțin 2 din cele 3 copii ale testului: - o curbă pozitivă de topire; și - Tm pentru datele de topire a fost în limitele specifice ale testului; și - Tm pentru datele de topire a fost la o diferență de 1°C.	Raportați rezultatele. NOTĂ: Dacă rezultatele Detected (Detectat) sunt raportate pentru 2 sau mai multe organisme dintr-o probă, se recomandă retestarea eșantionului pentru a confirma rezultatul polimicrobian.
Not Detected (Nedetectat)	Procedura a fost finalizată cu succes. Și Controalele pungii au fost finalizate cu succes (Passed (Aprobat)) Și Analizele asociate interpretării au fost negative (nu au îndeplinit cerințele pentru un test pozitiv descris în câmpul Detected (Detectat)).	Raportați rezultatele.
Invalid (Nevalid)	Procedura nu a fost finalizată cu succes (Aborted (Întrerupt), Incomplete (Incomplet), Instrument Communication Error (Eroare de comunicare a dispozitivului), Instrument Error (Eroare dispozitiv) sau Software Error (Eroare software)) SAU Controalele pungii nu au fost finalizate cu succes (Failed (Respins))	Consultați Tabelul 2, <i>Interpretarea câmpurilor Controls (Controale) în raportul de testare FilmArray ME Panel</i>, pentru instrucțiuni.

LIMITĂRI

- Numai pe bază de prescripție.
- Pot apărea rezultate fals negative atunci când concentrația organismului (organismelor) din eșantion este sub limita de detecție a dispozitivului. În studiul clinic prospectiv, două eșantioane au fost pozitive în cultura standard și negative în sistemul FilmArray ME Panel.
- Datorită numărului redus de eșantioane pozitive prospective și retrospective pentru anumite organisme, caracteristicile de performanță pentru *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, citomegalovirus și parecovirus uman au fost stabilite în primul rând utilizând eșantioane clinice surogat.
- Datorită numărului redus de eșantioane pozitive colectate pentru anumite organisme cu ocazia studiului clinic prospectiv, caracteristicile de performanță pentru VHS-1, VHS-2, parecovirus uman, varicelă, HHV-6 și *C. neoformans/gattii*, s-au stabilit, de asemenea, cu eșantioane clinice retrospective.
- Performanța FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel a fost stabilită numai pentru sistemele FilmArray, FilmArray 2.0 și FilmArray Torch.
- Acest test este un test calitativ și nu oferă o valoare cantitativă pentru organismul (organismele) din eșantion.
- Rezultatele acestui test trebuie corelate cu istoricul clinic, datele epidemiologice și alte date disponibile medicului care evaluează pacientul.
- Eficacitatea acestui test nu a fost stabilită pentru eșantioanele LCR de la pacienți fără semne și/sau simptome de meningită și/sau encefalită.
- Performanța acestui test nu a fost evaluată în mod specific pentru eșantioane de LCR de la indivizi imunocompromiși.
- Efectul tratamentului cu antibiotice asupra performanței testului nu a fost evaluat.
- Performanța acestui test nu a fost stabilită pentru monitorizarea tratamentului infecției cu oricare dintre organismele din kit.
- Acest test nu este destinat utilizării cu LCR colectat de la dispozitivele medicale existente (de exemplu, drenajul LCR).
- Eșantioanele LCR nu trebuie centrifugate înainte de testare.
- Efectul substanțelor care interferează a fost evaluat numai pentru substanțele enumerate pe etichetă. Interferența cu alte substanțe decât cele descrise în secțiunea Interference (Interferențe) de mai jos ar putea duce la rezultate eronate.
- Un rezultat negativ FilmArray ME Panel nu exclude posibilitatea infecției CNS și nu trebuie utilizat ca unică bază pentru diagnostic, tratament sau alte decizii de management. Există riscul unor valori fals negative datorate prezenței variantelor de secvență sau rearanjamentelor în țintele genetice ale testului, erorilor procedurale, inhibitorilor din eșantioane, erorii tehnice, amestecului de probe sau infecției provocată de un organism nedetectat de FilmArray ME Panel. Rezultatele testului pot fi, de asemenea, afectate de terapia antimicrobiană concomitentă sau de nivelurile de organisme din probă care sunt sub limita de detectare.
- Detectarea acidului nucleic al organismului depinde de colectarea, manipularea, transportul, depozitarea și pregătirea corespunzătoare a probelor. Nerespectarea procedurilor adecvate în oricare dintre aceste etape poate

duce la rezultate incorecte. Există riscul unor rezultate fals pozitive și fals negative datorate eșantioanelor colectate, transportate sau manipulate în mod necorespunzător. RNA Process Control (Controlul procedurii ARN) și PCR 2 Control (Control PCR 2) nu indică dacă acidul nucleic a fost sau nu pierdut ca urmare a colectării, transportului sau depozitării necorespunzătoare a eșantioanelor.

- Valorile predictive pozitive și negative sunt extrem de dependente de prevalență. Rezultatele fals pozitive sunt mai probabile pentru analiții cu prevalență scăzută.
- Acidul nucleic viral, bacterian și fungic poate persista *in vivo* independent de viabilitatea organismului. Detectarea țintelor organismului nu implică faptul că organismele corespunzătoare sunt infecțioase sau agenți cauzali pentru simptome clinice.
- HHV-6 sau CMV pot exista în formă latentă, reactivată în timpul infecției din cauza altor agenți patogeni, incluzând agenți care nu sunt detectați de FilmArray ME Panel, care poate provoca meningită/encefalită (de exemplu, *Mycobacterium tuberculosis* sau HIV). Dacă sunt detectate de FilmArray ME, virusurile HHV-6 sau CMV ar trebui considerate ca fiind cauza probabilă a meningitei/encefalitei numai în contextele clinice adecvate și după consultarea experților.
- Excreția virală în LCR apare adesea în cazurile de zona zoster (zona zoster, cauzată de reactivarea VZV). Este posibil ca VZV să provoace boala CNS în aceste cazuri.
- Contaminarea organismului și a ampliconului poate determina rezultate eronate pentru acest test. O atenție deosebită trebuie acordată Măsurilor de precauție în laborator menționate în secțiunea Avertismente și precauții.
- Unele organisme detectate de FilmArray ME Panel, cum ar fi *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, pot fi excretate din tractul respirator al persoanelor sănătoase. VHS-1 poate fi, de asemenea, excretat de la persoane cu herpes activ sau recurent. O atenție deosebită trebuie acordată Măsurilor de precauție în laborator menționate în secțiunea Avertismente și precauții. Se recomandă prudență și în timpul colectării și testării eșantioanelor pentru a preveni contaminarea care ar putea duce la rezultate fals pozitive.
- Dacă sunt detectate două sau mai multe organisme într-un eșantion, se recomandă retestarea pentru a confirma rezultatul polimicrobian.
- Reactivitatea încrucișată cu organisme, altele decât cele enumerate în secțiunea Specificitate analitică poate duce la rezultate eronate. Poate apărea reactivitate încrucișată cu rinovirusuri umane, dar rinovirusurile sunt rareori prezente în lichidul cefalorahidian uman și nu sunt o cauză recunoscută a meningitei. Se recomandă prudență în timpul colectării și testării eșantioanelor pentru a preveni contaminarea cu rinovirus asociat infecțiilor respiratorii.
- Numai tulpinile de *E. coli* cu antigenul capsular K1 pot fi detectate. Toate celelalte tulpini/serotipuri de *E. coli* nu vor fi detectate.
- Vor fi detectate numai tulpini de *N. meningitidis* încapsulate. Tulpinile de *N. meningitidis* neîncapsulate nu vor fi detectate.

VALORILE PRECONIZATE

În cadrul evaluării clinice prospective a sistemului FilmArray ME Panel, au fost colectate și testate 1560 de eșantioane eligibile (LCR colectat prin puncție lombară) la 11 situri de studiu din Statele Unite, în aproximativ opt luni (februarie - septembrie 2014). Numărul și procente rezultate pozitive determinate de FilmArray ME Panel, stratificate pe grupe de vârstă, sunt prezentate în tabelul următor. În general, FilmArray ME Panel a detectat cel puțin un organism dintr-un total de 136 de eșantioane prospective (rata de pozitivitate de 8,7%), cu un total de 141 de detectări ale analitului (au fost observate co-detectări în cinci eșantioane, a se vedea Tabelul 6).

Tabelul 4. Rezumat al valorilor preconizate (determinate de FilmArray ME Panel) pe grupă de vârstă pentru evaluarea clinică prospectivă (februarie - septembrie 2014)

Rezultat FilmArray ME Panel	Total (n=1.560)	< 2 luni (n=299)	2-23 luni (n=143)	2-17 ani (n=197)	18-34 ani (n=224)	35-64 ani (n=522)	65+ ani (n=175)
Bacterii							
<i>E. coli</i> K1	3 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
<i>H. influenzae</i>	2 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)
<i>L. monocytogenes</i>	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>N. meningitidis</i>	0 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>S. agalactiae</i>	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)
<i>S. pneumoniae</i>	16 (1,0%)	2 (0,7%)	2 (1,4%)	2 (1%)	3 (1,3%)	4 (0,8%)	3 (1,7%)
Virusuri							
CMV	6 (0,4%)	4 (1,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
EV	51 (3,3%)	31 (10,4%)	5 (3,5%)	11 (5,6%)	4 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)
VHS-1	4 (0,3%)	0 (0%)	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
VHS-2	12 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	8 (1,5%)	3 (1,7%)
HHV-6	22 (1,4%)	9 (3%)	7 (4,9%)	2 (1%)	3 (1,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)
HPeV	12 (0,8%)	12 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VZV	7 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,3%)	3 (0,6%)	1 (0,6%)
Ciuperci							
<i>C. neoformans/gattii</i>	5 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)	1 (0,6%)

Tabelul 5. Rata pozitivității FilmArray ME Panel în evaluarea clinică prospectivă; total și pe grupe de vârstă

Total (n=1.560)	
Negativă	1.424 (91,3%)
Pozitivă	136 (8,7%)
Detectării unice	131 (8,4%)
Co-detectări	5 (0,3%)
Valori pozitive pe grupe de vârstă	
< 2 luni (n=299)	58 (19,4%)
2-23 luni (n=143)	17 (11,9%)
2-17 ani (n=197)	15 (7,6%)
18-34 ani (n=224)	15 (6,7%)
35-64 ani (n=522)	23 (4,4%)
65+ ani (n=175)	8 (4,6%)

În evaluarea clinică prospectivă, FilmArray ME Panel a raportat un număr total de 5 eșantioane cu analiți multipli detectați (adică infecții mixte). Aceasta reprezintă 3,7% (5/136) din eșantioanele pozitive și 0,3% din toate eșantioanele testate (5/1.560). Valorile preconizate pentru fiecare rezultat FilmArray ME Panel în co-detectări sunt prezentate în tabelul următor.

Tabelul 6. Valorile preconizate pentru analiți în co-detectări (determinate de FilmArray ME Panel) în evaluarea clinică prospectivă (februarie-septembrie 2014)

Analit	Prevalență în co-detectări Total (n=5)	
Bacterii		
<i>E. coli</i> K1	0	0%
<i>H. influenzae</i>	0	0%
<i>L. monocytogenes</i>	0	0%
<i>N. meningitidis</i>	0	0%
<i>S. agalactiae</i>	1	20%
<i>S. pneumoniae</i>	2	40%
Virusuri		
CMV	1	20%
EV	1	20%
VHS-1	1	20%
VHS-2	1	20%
HHV-6	1	20%
HPeV	1	20%
VZV	1	20%
Ciuperci		
<i>C. neoformans/gattii</i>	0	0%

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ

Studiile clinice și paraclinice au stabilit că caracteristicile de performanță ale FilmArray ME Panel, inclusiv LD (a se vedea secțiunea Limita de detecție de mai jos), concordanța procentuală pozitivă, concordanța procentuală negativă și reproductibilitatea sunt echivalente în sistemele FilmArray și FilmArray 2.0. Studiile paraclinice demonstrează, de asemenea, caracteristici de performanță similare pe sistemele FilmArray Torch.

NOTĂ: Modulele FilmArray Torch sunt dispozitive FilmArray 2.0 care au fost reconfigurate pentru a fi stivuite, pentru a asigura o mai mare performanță într-un spațiu de lucru mai mic.

Performanța clinică

Performanța clinică a FilmArray ME Panel a fost stabilită în cadrul unui studiu derulat în mai multe centre, în 11 situri de studiu din S.U.A., distincte din punct de vedere geografic, între februarie și septembrie 2014. Eșantioanele utilizate între februarie și iunie au fost colectate și înghețate imediat pentru teste ulterioare în laboratorul sursă. Pentru studiul clinic a fost obținut un număr total de 1.643 de eșantioane prospective de LCR; 83 dintre acestea au fost excluse. Motivul cel mai frecvent invocat pentru excluderea eșantioanelor a fost acela că eșantionul nu îndeplinea criteriile de includere după înrolare. Setul final de date a constat din 1.560 de eșantioane, dintre care 545 (35%) fuseseră înghețate înainte de testare. Tabelul 7 prezintă un rezumat al informațiilor demografice pentru cele 1.560 de eșantioane incluse în studiul prospectiv.

Tabelul 7. Rezumat demografic pentru evaluarea prospectivă clinică a FilmArray ME Panel

Eșantioane prospective pentru studiu (%)	
Proaspete	1015 (65%)
Înghețate	545 (35%)
Total eșantioane	1560
Sex	Număr de eșantioane (%)
Bărbați	797 (51%)
Femei	763 (49%)
Grup de vârstă	Număr de eșantioane (%)
< 2 luni	299 (19%)
2-23 luni	143 (9%)
2-17 ani	197 (13%)
18-34 ani	224 (14%)
35-64 ani	522 (33%)
65+ ani	175 (11%)
Stare	Număr de eșantioane (%)
Ambulator	112 (7%)
Spitalizare	920 (59%)
Urgență	528 (34%)

Performanța FilmArray ME Panel a fost evaluată prin compararea rezultatelor testului FilmArray ME Panel pentru fiecare membru al kitului, utilizându-se metodele comparative/metodele de referință adecvate prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 8. Metode comparative pentru evaluarea clinică a FilmArray ME Panel

Analit FilmArray	Metoda comparativă	Localizarea testului comparativ
<i>E. coli</i> K1	Cultură bacteriană LCR	Laborator sursă
<i>H. influenzae</i>		
<i>L. monocytogenes</i>		
<i>N. meningitidis</i>		
<i>S. agalactiae</i>		
<i>S. pneumoniae</i>		
CMV	Două teste PCR cu secvențiere bidirecțională ^a	Laborator BioFire
EV		
VHS-1		
VHS-2		
HHV-6		
HPeV		
VZV		
<i>C. neoformans/gattii</i>		

^a Toate testele au vizat secvențe de acid nucleic diferite de cele identificate de FilmArray ME Panel.

1.560 de eșantioane au fost evaluate în total în acest studiu. Sensibilitatea clinică sau concordanța procentuală pozitivă (PPA) a fost calculată ca $100\% \times (TP/(TP+FN))$. O valoare real pozitivă (TP) indică faptul că atât FilmArray ME Panel, cât și metoda de referință/comparativă au înregistrat un rezultat pozitiv pentru analitul specific, iar o valoare fals negativă (FN) indică faptul că rezultatul FilmArray a fost negativ în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost pozitiv.

Specificitatea sau concordanța procentuală negativă (CPN) a fost calculată ca $100\% \times (TN/(TN + FP))$. O valoare real negativă (TN) indică faptul că atât FilmArray ME Panel, cât și metoda de referință/comparativă au înregistrat un rezultat negativ, iar o valoare fals pozitivă (FP) indică faptul că rezultatul FilmArray ME Panel a fost pozitiv în timp ce rezultatul obținut prin metoda comparativă a fost negativ. S-a calculat o margine dublă a intervalului de încredere de 95%.

Tabelul 9. Rezumat al performanței clinice prospective FilmArray ME^a

Analit		Sensibilitate (Comparativ cu cultura)			Specificitate (Comparativ cu cultura)		
		TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Bacterii							
<i>E. coli</i> K1	Proaspete	1/1	100	-	1014/1014	100	99,6-100
	Închețate	1/1	100	-	543/544	99,8	99,0-100
	Total	2/2	100	34,2-100	1557/1558^{b,c}	99,9	99,6-100
<i>H. influenzae</i>	Proaspete	1/1	100	-	1013/1014	99,9	99,4-100
	Închețate	0/0	-	-	545/545	100	99,3-100
	Total	1/1	100	-	1558/1559^d	99,9	99,6-100
<i>L. monocytogenes</i>	Proaspete	0/0	-	-	1015/1015	100	99,6-100
	Închețate	0/0	-	-	545/545	100	99,3-100
	Total	0/0	-	-	1560/1560	100	99,8-100
<i>N. meningitidis</i>	Proaspete	0/0	-	-	1015/1015	100	99,6-100
	Închețate	0/0	-	-	545/545	100	99,3-100
	Total	0/0	-	-	1560/1560	100	99,8-100
<i>S. agalactiae</i>	Proaspete	0/1	0,0	-	1013/1014	99,9	99,4-100
	Închețate	0/0	-	-	545/545	100	99,3-100
	Total	0/1^e	0,0	-	1558/1559^e	99,9	99,6-100
<i>S. pneumoniae</i>	Proaspete	2/2	100	34,2-100	1008/1013	99,5	98,8-99,8
	Închețate	2/2	100	34,2-100	536/543	98,7	97,4-99,4
	Total	4/4	100	51,0-100	1544/1556^f	99,2	98,7-99,6
Analit		Concordanță procentuală pozitivă (comparativ cu PCR cu secvențiere bidirecțională)			Concordanță procentuală negativă (comparativ cu PCR cu secvențiere bidirecțională)		
		TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Virusuri							
CMV	Proaspete	2/2	100	34,2-100	1010/1013	99,7	99,1-99,9
	Închețate	1/1	100	20,7-100	544/544	100	99,3-100
	Total	3/3	100	43,9-100	1554/1557^g	99,8	99,4-99,9
EV	Proaspete	43/44	97,7	88,2-99,6	965/971	99,4	98,7-99,7
	Închețate	1/2	50,0	-	542/543	99,8	99,0-100
	Total	44/46^h	95,7	85,5-98,8	1507/1514^h	99,5	99,0-99,8
VHS-1	Proaspete	1/1	100	-	1013/1014	99,9	99,4-100
	Închețate	1/1	100	-	543/544	99,8	99,0-100
	Total	2/2	100	34,2-100	1556/1558ⁱ	99,9	99,5-100

VHS-2	Proaspete	6/6	100	61,0-100	1008/1009	99,9	99,4-100
	Închețate	4/4	100	51,0-100	540/541	99,8	99,0-100
	Total	10/10	100	72,2-100	1548/1550^j	99,9	99,5-100
HHV-6	Proaspete	13/15	86,7	62,1-96,3	997/1000	99,7	99,1-99,9
	Închețate	5/6	83,3	43,6-97,0	535/536	99,8	99,0-100
	Total	18/21^k	85,7	65,4-95,0	1532/1536^k	99,7	99,3-99,9
HPeV	Proaspete	9/9	100	70,1-100	1003/1006	99,7	99,1-99,9
	Închețate	0/0	-	-	545/545	100	99,3-100
	Total	9/9	100	70,1-100	1548/1551^l	99,8	99,4-99,9
VZV	Proaspete	3/3	100	43,9-100	1010/1012	99,8	99,3-99,9
	Închețate	1/1	100	-	543/544	99,8	99,0-100
	Total	4/4	100	51,0-100	1553/1556^m	99,8	99,4-99,9
Ciuperci							
<i>C. neoformans/gattii</i>	Proaspete	0/0	-	-	1015/1015	100	99,6-100
	Închețate	1/1	100	-	540/544	99,3	98,1-99,7
	Total	1/1	100	-	1555/1559ⁿ	99,7	99,3-99,9

^a Măsurătorile de performanță privind sensibilitatea și specificitatea se referă numai la analiții bacterieni pentru care standardul de aur al culturii bacteriene LCR a fost utilizat ca metodă de referință. Măsurătorile de performanță ale concordanței procentuale pozitive și concordanței procentuale negative se referă la toți ceilalți analiți, pentru care, ca metode comparative, s-au folosit testele PCR/de secvențiere.

^b Eșantionul FP a fost negativ pentru *E. coli* K1 la testarea cu un test PCR independent (care vizează o regiune a acidului nucleic diferită de cea identificată de FilmArray ME Panel). Meningita a fost exclusă clinic la acest pacient.

^c Încă un copil cu pleocitoză LCR (WBC 3738) și bacteriemie *E. coli*. Culturile LCR și FilmArray ME Panel au fost negative, însă nu au fost disponibile informații privind tratamentul prealabil cu antibiotice iar pacientul a fost diagnosticat clinic cu meningită.

^d *H. influenzae* a fost detectat în unicul eșantion FP utilizând un test PCR independent, fiind, de asemenea, observată prin colorația Gram; subiectul de la care a fost colectat acest eșantion a primit un diagnostic medical de meningită bacteriană gram-negativă.

^e Laboratorul a raportat că *S. agalactiae* a fost prezentă la un nivel foarte scăzut (două colonii) pentru eșantionul FN. Eșantionul FP a fost testat negativ pentru *S. agalactiae* utilizând un test PCR independent.

^f *S. pneumoniae* a fost detectat în 5/12 eșantioane FP utilizând un test PCR independent; informații suplimentare privind șapte eșantioane FP neconfirmate sunt detaliate mai jos, în Tabelul 10.

^g CMV a fost detectat în 1/3 eșantioane FP folosind un test PCR independent.

^h EV a fost detectat în 2/2 eșantioane FN utilizând un test PCR independent; un eșantion a fost pozitiv la re-testarea cu FilmArray ME. EV a fost detectat în 5/7 eșantioane FP folosind un test PCR independent.

ⁱ Ambele eșantioane FP au fost negative pentru VHS-1 utilizând un test PCR independent.

^j VHS-2 a fost detectat în 1/2 eșantioane FP utilizând un test PCR independent; subiectul de la care a fost colectat acest eșantion a primit un diagnostic medical de meningită VHS.

^k HHV-6 a fost detectat în 2/3 eșantioane FN și 1/4 eșantioane FP folosind un test PCR independent.

^l HPeV a fost detectat în 1/3 eșantioane FP utilizând un test PCR independent; subiectul de la care a fost colectat acest eșantion a primit un diagnostic medical de meningită HPeV. Ambii subiecți de la care au fost colectate celelalte două eșantioane au primit un diagnostic de infecție HPeV după detectarea HPeV în sânge.

^m VZV a fost detectat în 1/3 eșantioane FP utilizând un test PCR independent; subiectul de la care a fost colectat acest eșantion a primit un diagnostic medical de herpes zoster. Dintre celelalte două eșantioane cu rezultate FP, unul a fost colectat de la un subiect care fusese diagnosticat cu herpes zoster oticus.

ⁿ *C. neoformans/gattii* a fost detectat în 2/4 eșantioane FP utilizând un test antigen disponibil în comerț. Un eșantion FP a fost pozitiv la analiza culturii standard. Informații suplimentare privind performanța FilmArray ME Panel în ceea ce privește testarea antigenului criptococic sunt detaliate mai jos.

Din cele 12 eșantioane *S. pneumoniae* fals pozitive, șapte nu au putut fi confirmate utilizând un test PCR independent. A fost efectuată o revizuire a datelor medicale pentru subiecții de la care au fost colectate aceste eșantioane, aceasta fiind rezumată mai jos, în Tabelul 10. Niciunul dintre subiecți nu a prezentat simptome de meningită/encefalită bacteriană. Cauza acestor rezultate fals pozitive nu a fost determinată.

Tabelul 10. Caracteristicile clinice ale subiecților cu rezultate fals pozitive de *S. pneumoniae* neconfirmate

Vârsta subiectului	LCR WBC	Rezultatul FilmArray	Metodă comparativă cultură/investigație PCR ^a	Diagnosticul raportat în dosarul medical
< 2 luni	3	Poz	Neg/Neg	Infecție, non-CNS (cultură urină <i>S. agalactiae</i>)
65+	2	Poz	Neg/Neg	<i>Imposibil de obținut</i>
2-17	0	Poz	Neg/Neg	Infecție, non-CNS (foliculită)
< 2 luni	3	Poz	Neg/Neg	Infecție, non-CNS (virusul paragripal)
18-34	1	Poz	Neg/Neg	Boală CNS, neinfecțioasă (epilepsie)
35-64	1	Poz	Neg/Neg	Infecție, non-CNS (Hep B), mielom multiplu
18-34	1	Poz	Neg/Neg	Infecție, non-CNS (Bell's Palsy)

^a Acest test PCR este identic cu cel descris în nota de subsol f din Tabelul 9.

Metoda comparativă utilizată pentru a evalua performanța FilmArray ME Panel pentru *C. neoformans/gattii* a fost analiza PCR cu secvențiere bidirecțională. Performanța FilmArray Panel pentru detectarea *Cryptococcus* a fost, de asemenea, calculată în comparație cu testarea specifică pentru *Cryptococcus* efectuată de laborator pe baza cererilor de testare clinică pentru un subset de subiecți. Pentru datele disponibile, performanța FilmArray ME Panel este prezentată în Tabelul 11 referitor la testarea antigenului criptococic (N=196), cultura standard (N=1560) și cultura fungică (N=23). Îndeosebi, șapte din cele opt eșantioane CrAg-pozitive nu au fost în concordanță cu rezultatele FilmArray ME Panel. Toate cele șapte eșantioane au fost negative pentru *Cryptococcus* la testarea cu ambele teste comparative PCR. Revizuirea diagramei medicale a indicat faptul că fiecare subiect a urmat o terapie antifungică pentru tratamentul meningitei criptococice sau al criptococozii la momentul recoltării eșantionului și/sau a avut antecedente de infecție cu *Cryptococcus*. Prin urmare, rezultatele pozitive privind antigenul pentru acești pacienți, în absența analizei PCR și a detectării organismelor pe baza culturilor, se datorează probabil persistenței antigenului și nu prezenței organismului viu.

Tabelul 11. Performanța testului FilmArray ME Panel privind *C. neoformans/gattii* în relație cu alte metode comparative

Metoda comparativă pentru testul <i>Cryptococcus</i>	Concordanță procentuală pozitivă			Concordanță procentuală negativă		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Antigen criptococoză	1/8 ^a	12,5	2,2-47,1	187/188 ^b	99,5	97,0-99,5
Cultură standard	2/3 ^c	66,7	20,8-93,9	1554/1557 ^d	99,8	99,4-99,9
Cultură fungică	0/0	-	-	22/23 ^e	95,7	79,0-99,2

^a Șapte eșantioane au fost identificate ca fiind pozitive prin testarea CrAg efectuată în situl clinic, dar au fost identificate ca fiind negative în cultura standard, în sistemul FilmArray ME Panel și în două teste comparative. Toți cei șapte subiecți de la care au fost colectate aceste eșantioane au primit terapie antifungică înainte de LP și/sau au avut antecedente de infecție cu *Cryptococcus*. Al optulea eșantion a fost identificat ca fiind pozitiv prin testarea CrAg, FilmArray ME Panel și cultura standard.

^b *Cryptococcus* a fost detectat în eșantionul unic FP folosind un kit de testare CrAg al BioFire.

^c Singurul eșantion FN a fost, de asemenea, identificat ca fiind pozitiv în cultura standard, dar negativ în FilmArray ME Panel și două teste comparative. Laboratorul a raportat că a fost recuperată o singură colonie.

^d *Cryptococcus* a fost detectat în 1/3 eșantioane FP utilizând kituri de testare CrAg ale BioFire (aceeași valoare FP descrisă în nota de subsol b).

^e Singurul eșantion FP negativ a fost identificat în cultura standard, în testarea CrAg efectuată la situl clinic și în două teste comparative, dar a fost identificat ca fiind pozitiv prin testarea CrAg efectuată la BioFire (aceeași valoare FP este descrisă în nota de subsol b).

FilmArray ME Panel a raportat un total de 5 eșantioane cu detectări ale organismelor multiple detectabile (0,3% din toate eșantioanele, 5/1.560 și 3,7% din eșantioanele pozitive, 5/136). Fiecare detectare multi-analit conține două organisme, dintre care cel puțin unul nu a fost detectat prin metoda de referință/comparativă (adică fiecare eșantion conține cel puțin un rezultat fals pozitiv).

Tabelul 12. Combinații de co-detectare determinate de FilmArray ME Panel

Co-detectare Combinație	Număr de eșantioane	Discrepanță Analit (depistată numai de FilmArray)
CMV + <i>S. pneumoniae</i>	1	CMV
EV + HPeV	1	EV
VHS-1 + HHV-6	1	VHS-1
VHS-2 + <i>S. agalactiae</i>	1	<i>S. agalactiae</i>
<i>S. pneumoniae</i> + VZV	1	<i>S. pneumoniae</i> , VZV

Rata de succes totală pentru testarea FilmArray ME Panel pentru testul inițial al acestor eșantioane a fost de 98,9% (1.560/1.577); 17 teste au fost nereușite (11 din cauza testelor incomplete și șase din cauza eșecurilor de control). Nu s-au observat scurgeri din pungă.

Testarea eșantioanelor arhivate preselectate

Mai mulți analiți nu au fost întâlniți sau au avut o prevalență scăzută în studiul clinic prospectiv. Pentru a completa rezultatele studiului clinic prospectiv, a fost efectuată o evaluare a 235 de eșantioane arhivate preselectate (din care 25 au fost negative). Aceste eșantioane erau eșantioanele clinice arhivate care au fost selectate deoarece au fost identificate anterior ca fiind pozitive pentru unul dintre următorii analiți: *Cryptococcus*, CMV, *E. coli*, *H. influenzae*, VHS-1, VHS-2, HHV-6, HPeV, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* și VZV; sau au fost negative în testele anterioare de laborator. Înainte de testare cu FilmArray ME Panel, prezența (sau absența) analiților preconizați a fost verificată în fiecare eșantion, folosind un test de confirmare moleculară (de exemplu, PCR cu secvențiere bi-direcțională). Din cele 210 de rezultate pozitive, rezultatul istoric a fost confirmat prin metoda comparativă pentru 150 (150/210; 71,4%); numai analiții confirmați au fost utilizați la calcularea PPA, dar toate eșantioanele au fost utilizate pentru analizele CPN astfel cum se prezintă în Tabelul 15.

Eșantioanele au fost organizate în „kituri de testare” și au fost randomizate astfel încât utilizatorii care au efectuat testul FilmArray ME Panel nu au avut informații privind rezultatul preconizat al testului. Un rezumat al informațiilor demografice disponibile privind probele testate este prezentat în Tabelul 13, iar rezultatele testării FilmArray ME sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 13. Rezumat demografic

Eșantioane arhivate preselectate	
Total eșantioane	235
Sex	Număr de eșantioane (%)
Bărbați	70 (30%)
Femei	90 (38%)
Necunoscut	75 (32%)
Grup de vârstă	Număr de eșantioane (%)
< 2 luni	5 (2%)
2-23 luni	19 (8%)
2-17 ani	19 (8%)
18-34 ani	33 (14%)
35-64 ani	65 (28%)
65+ ani	26 (11%)
Necunoscut	68 (29%)

Tabelul 14. Rezumatul datelor privind performanța eșantioanelor arhivate FilmArray ME Panel

Analit	Concordanță procentuală pozitivă			Concordanță procentuală negativă		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Bacterii						
<i>E. coli</i> K1	2/2	100	34,2-100	35/35	100	90,1-100
<i>H. influenzae</i>	3/3	100	43,9-100	39/39	100	91-100
<i>L. monocytogenes</i>	1/1	100	-	41/41	100	91,4-100
<i>N. meningitidis</i>	7/7	100	64,6-100	34/34	100	89,8-100
<i>S. agalactiae</i>	2/2	100	34,2-100	40/40	100	91,2-100
<i>S. pneumoniae</i>	17/17	100	81,6-100	21/21	100	84,5-100
Virusuri						
CMV	7/8	87,5	52,9-97,8	181/181	100	97,9-100
VHS-1	16/16	100	80,6-100	156/157	99,4	96,5-99,9
VHS-2	33/34	97,1	85,1-99,5	136/136	100	97,3-100
HHV-6	12/16 ^a	75,0	50,5-89,8	168/168	100	97,8-100
HPeV	2/3	66,7	20,8-93,9	187/187	100	98,0-100
VZV	22/22	100	85,1-100	162/164	98,8	95,7-99,7
Ciuperci						
<i>C. neoformans/gattii</i>	19/19 ^b	100	83,2-100	171/171	100	97,8-100

^a Două eșantioane au fost secvențiate și identificate ca HHV-6A, în timp ce 14 au fost identificate ca HHV-6B. Dintre cele patru eșantioane FilmArray FN, unul a fost secvențiat și identificat ca HHV-6A, iar celelalte trei eșantioane FN au fost identificate ca HHV-6B. PPA rezultat a fost de 50% (1/2); 95% CI 9,5 - 90,5% și 79% (11/14); 95% CI 52,4 - 92,4% pentru HHV-6A și, respectiv, HHV-6B.

^b Un eșantion a fost secvențiat și identificat ca *C. gattii* iar 18 ca *C. neoformans*.

Testarea eșantioanelor surogat

Mai mulți analiți, cum ar fi *Haemophilus influenzae*, nu au fost detectați în număr suficient în ambele testări prospective și arhivate pentru a demonstra performanța sistemului. Pentru a completa datele prospective și arhivate, a fost efectuată o evaluare a eșantioanelor surogat. Eșantioanele surogat au fost pregătite folosind eșantioane reziduale identificate anterior ca negative pentru toți analiții ME Panel prin metoda FilmArray și metoda comparativă. Pentru fiecare analit, cel puțin 25 de eșantioane au fost injectate la 2 × LD, iar restul au fost injectate la patru concentrații suplimentare care depășesc intervalul relevant din punct de vedere clinic, folosind cel puțin cinci tulpini cuantificate diferite pentru fiecare organism. Eșantioanele au fost pregătite și distribuite în mod aleatoriu împreună cu eșantioanele negative (neinjectate), astfel încât statutul de analit al fiecărui eșantion surogat să fie invizibil pentru utilizatorii care au analizat eșantioanele. Eșantioanele surogat au fost înghețate, apoi distribuite siturilor pentru studiu clinic prospectiv în vederea testării. Rezultatele testării FilmArray sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15. Performanța FilmArray ME Panel folosind eșantioane surogat

Analit	PPA			CPN		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
<i>E. coli</i> K1	47/49 ^a	95,9	86,3-98,9	245/245	100	98,5-100
<i>H. influenzae</i>	50/50	100	92,9-100	243/244	99,5	97,7-99,9
<i>L. monocytogenes</i>	50/50	100	92,9-100	244/244	100	98,5-100
<i>N. meningitidis</i>	75/75	100	95,1-100	219/219	100	98,3-100
<i>S. agalactiae</i>	48/50 ^b	96,0	86,5-98,9	244/244	100	98,5-100

Analit	PPA			CPN		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
CMV	47/49 ^c	95,9	86,3-98,9	245/245	100	98,5-100
HHV-6	50/50	100	92,9-100	243/244	99,5	97,7-99,9
HPeV	50/50	100	92,9-100	244/244	100	98,5-100

^a S-a observat o tulpină *E coli K1* fals negativă la 2×LD și o tulpină *E coli K1* fals negativă la 0,2×LD.

^b Ambele tulpini fals negative de *S. agalactiae* au fost observate la 0,2 x LD.

^c Ambele tulpini fals negative de CMV au fost observate la 0,2 x LD.

Comparație clinică FilmArray 2.0

Pentru a demonstra că performanța sistemului FilmArray ME Panel utilizat cu FilmArray 2.0 este echivalentă cu cea a FilmArray, au fost evaluate o combinație de eșantioane LCR reziduale, fără informații de identificare și eșantioane LCR surogat, acoperind toți cei 14 analiți de pe FilmArray ME Panel. Au fost testate în total 149 de eșantioane constând în 21 de eșantioane clinice și 128 de eșantioane surogat. Fiecare analit a fost reprezentat de cel puțin cinci ori în setul de eșantioane. Toate probele au fost evaluate pe ambele sisteme. Rezultatele testelor FilmArray sunt prezentate în Tabelul 16 (rezultatele FilmArray 2.0 sunt reprezentate ca numărător iar rezultatele FilmArray ca numitor).

Tabelul 16. Rezumat al comparației performanței clinice a FilmArray ME Panel, testat împreună cu FilmArray 2.0 (FA2.0) și FilmArray (FA)

Analit		Concordanță procentuală pozitivă			Concordanță procentuală negativă		
		FA2.0/FA	%	95% CI	FA2.0/FA	%	95% CI
Bacterii							
<i>E. coli K1</i>	Clinic	0/0	-	-	21/21	100%	84,5-100%
	Surogat	5/6	83,3%	43,7-97,0%	122/122	100%	97,0-100%
	Total	5/6	83,3%	43,7-97,0%	143/143	100%	97,4-100%
<i>H. influenzae</i>	Clinic	0/0	-	-	21/21	100%	84,5-100%
	Surogat	10/10	100%	72,3-100%	118/118	100%	96,9-100%
	Total	10/10	100%	72,3-100%	139/139	100%	97,3-100%
<i>L. monocytogenes</i>	Clinic	0/0	-	-	21/21	100%	84,5-100%
	Surogat	5/5	100%	56,6-100%	123/123	100%	97,0-100%
	Total	5/5	100%	56,6-100%	144/144	100%	97,4-100%
<i>N. meningitidis</i>	Clinic	0/0	-	-	21/21	100%	84,5-100%
	Surogat	11/11	100%	74,1-100%	117/117	100%	96,8-100%
	Total	11/11	100%	74,1-100%	138/138	100%	97,3-100%
<i>S. agalactiae</i>	Clinic	1/1	100%	20,7-100%	20/20	100%	83,9-100%
	Surogat	5/5	100%	56,6-100%	123/123	100%	97,0-100%
	Total	6/6	100%	61,0-100%	143/143	100%	97,4-100%
<i>S. pneumoniae</i>	Clinic	1/1	100%	20,7-100%	20/20	100%	83,9-100%
	Surogat	6/7	85,7%	48,7-97,4%	120/121	99,2%	95,5-99,9%
	Total	7/8	87,5%	52,9-97,8%	140/141	99,3%	96,1-99,9%
Virusuri							
CMV	Clinic	1/1	100%	20,7-100%	20/20	100%	83,9-100%
	Surogat	5/5	100%	56,6-100%	123/123	100%	97,0-100%
	Total	6/6	100%	61,0-100%	143/143	100%	97,4-100%

EV	Clinic	1/1	100%	20,7-100%	20/20	100%	83,9-100%
	Surogat	11/12	91,7%	64,6-98,5%	114/116	98,3%	93,9-99,5%
	Total	12/13	92,3%	66,7-98,6%	134/136	98,5%	94,8-99,6%
VHS-1	Clinic	3/3	100%	43,9-100%	18/18	100%	82,4-100%
	Surogat	3/3	100%	43,9-100%	125/125	100%	97,0-100%
	Total	6/6	100%	61,0-100%	143/143	100%	97,4-100%
VHS-2	Clinic	2/2	100%	34,2-100%	19/19	100%	83,2-100%
	Surogat	3/3	100%	43,9-100%	125/125	100%	97,0-100%
	Total	5/5	100%	56,6-100%	144/144	100%	97,4-100%
HHV-6	Clinic	3/3	100%	43,9-100%	18/18	100%	82,4-100%
	Surogat	9/9	100%	70,1-100%	117/119	98,3%	94,1-99,5%
	Total	12/12	100%	75,8-100%	135/137	98,5%	94,8-99,6%
HPeV	Clinic	0/0	-	-	21/21	100%	84,5-100%
	Surogat	8/8	100%	67,6-100%	120/120	100%	96,9-100%
	Total	8/8	100%	67,6-100%	141/141	100%	97,4-100%
VZV	Clinic	3/3	100%	43,9-100	18/18	100%	82,4-100%
	Surogat	4/4	100%	51,0-100%	124/124	100%	97,0-100%
	Total	7/7	100%	64,6-100%	142/142	100%	97,4-100%
Ciuperci							
C. neoformans/gattii	Clinic	2/2	100%	34,2-100%	19/19	100%	83,2-100%
	Surogat	15/15	100%	79,6-100%	112/113	99,1%	95,2-99,9%
	Total	17/17	100%	81,6-100%	131/132	99,2%	95,8-99,9%
Concordanță totală		117/120	97,5%	92,9-99,2%	1960/1966	99,7%	99,3-99,9%

FilmArray ME Panel a demonstrat o concordanță de 100% pentru 18 eșantioane clinice individuale. În plus, concordanța de 100% a fost observată, de asemenea, pentru nouă din cei 14 analiți la evaluarea eșantioanelor surogat. Ocazional, au fost observate discrepante; acest lucru se datorează probabil detectării diferențiale care rezultă din injectarea în apropierea LD sau detectarea neașteptată a analitului de nivel scăzut (sub-LD) prezent pe fundal în matricea clinică care a fost caracterizată inițial ca fiind negativă. Concordanța procentuală pozitivă totală pentru eșantioanele clinice și surogat combinate a fost de 97,5%, limita inferioară a marginii duble a intervalului de încredere de 95% (CI 95%) fiind de 92,9%, iar concordanța procentuală negativă totală a fost 99,7%, limita inferioară a marginii duble a intervalului de încredere de 95% CI fiind de 99,3%

Limita de detecție

Limita de detecție (LD) pentru analiții FilmArray ME Panel a fost estimată prin testarea diluțiilor probelor surogat care conțin concentrații cunoscute de unu până la cinci organisme (bacterii, virusuri și ciuperci). Confirmarea LD a fost obținută prin testarea a 20 de copii ale unei probe surogat care conține analiții la concentrația LD estimată. LD a fost confirmată atunci când organismul a fost detectat în cel puțin 19 din cele 20 de copii testate (19/20 = 95%).

LD confirmată pentru fiecare analit FilmArray ME Panel este prezentată în Tabelul 17. Detectarea în cel puțin 95% din copii la această concentrație LD a fost demonstrată pentru fiecare analit pe sistemele FilmArray, FilmArray 2.0 și FilmArray Torch. Pentru bacterii și ciuperci, LD este prezentată în unități de CFU/mL sau celule/mL, iar pentru majoritatea virusurilor LD este prezentată în unități infecțioase (doză infecțioasă de cultură tisulară sau TCID₅₀/mL). Pentru unele virusuri și bacterii, scorul LD este enumerat (și) în copii/mL de acid nucleic determinat prin cuantificare moleculară cu test PCR cantitativ în timp real.

NOTĂ: CFU/mL este o valoare care măsoară celulele viabile și poate fi o subestimare a cantității de material genetic inclus în probă, în special pentru bacterii fastidioase (de exemplu *N. meningitidis* și *S. pneumoniae*). În mod similar, cuantificarea moleculară depinde de eficiența testului și a caracterizării șablonului standard utilizat pentru a determina copiile/mL.

Tabelul 17. Limita de detecție (LD) pentru analiții FilmArray ME Panel

Rezultatul testului FilmArray ME Panel	Specii/izolate testate	Concentrația LD	Detectare la concentrația LD ^a
BACTERII			
<i>E. coli</i> K1	<i>E. coli</i> K1, tulpina C5 [Bort]; tip O18ac:K1:H7 ATCC 700973	1×10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> , tulpina AMC 36-A-1 [572] tip b, biotip I ATCC 10211	1×10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i> , tulpina 1071/53, tip 4b ATCC 13932	1×10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i> , tulpina M-1574 [199/W135] ATCC 43744	100 CFU/mL (~1,80×10 ³ copii/mL)	19/20 95%
<i>S. agalactiae</i>	<i>S. agalactiae</i> , tip tulpină, G19, grupa B ATCC 13813	1×10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> , tulpina SV 1, serotip 1 ATCC 33400	100 celule/mL (~1,50×10 ³ copii/mL)	19/20 95%
VIRUSURI			
CMV ^b	CMV, tulpina AD-169 Zeptomatrix 0810003CF	100 TCID ₅₀ /mL (4,30×10 ³ copii/mL)	20/20 100%
EV (Speciile A-D)	Virusul Coxsackie A6, specia A, tulpina Gdula ATCC VR-1801	50 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
	Virusul Coxsackie A9, specia B Zeptomatrix 0810017CF	5 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
	Virusul Coxsackie A17, specia C, tulpina G-12 ATCC VR-1023	5 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
	EV 70, specia D, tulpina J670/71 ATCC VR-836	50 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
VHS-1	VHS-1, tulpina MacIntyre Zeptomatrix 0810005CF	250 TCID ₅₀ /mL (1,51×10 ³ copii/mL)	20/20 100%
VHS-2	VHS-2, tulpina MS Zeptomatrix 0810006CF	50 TCID ₅₀ /mL (1,29×10 ³ copii/mL)	20/20 100%
HHV-6	HHV-6A, tulpina U1102 NCPV 0003121v	1×10 ⁴ copii/mL	19/20 95%
	HHV-6B, tulpina HST NCPV 0006111v	1×10 ⁴ copii/mL	19/20 95%
HPeV	HPeV, tip 3 Zeptomatrix 0810147CF	500 TCID ₅₀ /mL	19/20 95%
VZV	VZV, tulpina Ellen Zeptomatrix 0810171CF	0,10 TCID ₅₀ /mL (1,66×10 ³ copii/mL)	20/20 100%
CIUPERCI			
<i>C. neoformans/gattii</i>	<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> , tip tulpină, H99 [H99JP, NYSD 1649] ATCC 208821	100 CFU/mL	20/20 100%
	<i>C. gattii</i> , tulpina A6MR38, AFLP6C, VGIIc ATCC MYA-4877	100 CFU/mL	20/20 100%

^a Datele de detectare rezultă din testul de confirmare LD efectuat cu sistemul FilmArray.

^b O serie de diluție a Standardului Internațional CMV al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (NIBSC 09/162) a fost, de asemenea, testată pe sistemele FilmArray și FilmArray 2.0. CMV a fost detectat în 100% din copii (10/10) la o concentrație redusă de până la 5,0×10³ IU/mL (IU = unități internaționale).

Reactivitate analitică (incluzivitate)

Reactivitatea analitică (incluzivitatea) FilmArray ME Panel a fost evaluată cu un set de 96 de izolate care reprezintă diversitatea analiților FilmArray ME Panel. Izolatele au fost selectate pentru a reprezenta speciile, subspeciile sau serotipurile relevante. Izolatele au fost inițial testate la concentrații apropiate de limita de detecție (LD) (1-3×), iar toate cele 96 de izolate au fost detectate de FilmArray ME Panel la concentrații în limita a 10×LD. Dacă este posibil, analiza *in silico* a datelor secvențiale a fost folosită pentru a face previziuni privind reactivitatea testului pentru tulpini sau serotipurilor mai puțin comune care nu au fost testate dar care pot fi detectate de FilmArray ME Panel.

Rezumatul datelor de reactivitate ME Panel bazate pe date empirice cu note privind previziunile privind reactivitatea în baza analizei *in silico* este prezentat în Tabelul 18 iar toate izolatele testate sunt prezentate în Tabelele 19-20. Nu s-a identificat nicio limitare a reactivității FilmArray ME Panel.

Tabelul 18. Rezumatul reactivității analitice (incluzivitate) a FilmArray ME Panel

Rezultatul testului FilmArray ME Panel	# de izolate testate și detectate	Concentrația detectată	Izolate testate și detectate
Bacterii			
<i>E. coli</i> K1	5	1.000 - 3.000 CFU/mL	Tulpini <i>E. coli</i> exclusiv serotipul K1
<i>H. influenzae</i>	9	1.000 - 3.000 CFU/mL	Tulpini care pot fi și care nu pot fi supuse izotipiei (tipurile a-f) de <i>H. influenzae</i>
<i>L. monocytogenes</i>	6	1.000 - 3.000 CFU/mL	Tipurile 1/2a, 1/2b și 4b de <i>L. monocytogenes</i> ^a
<i>N. meningitidis</i>	7	100 - 300 CFU/mL	<i>N. meningitis</i> încapsulată (serotipurile W135, A, B, C, D, Y și ADN din tulpini cu variantă de genă <i>ctrA</i>)
<i>S. agalactiae</i>	5	1.000 - 3.000 CFU/mL	Serotipuri multiple sau izolate de <i>S. agalactiae</i> (<i>Streptococcus</i> grupa B)
<i>S. pneumoniae</i>	6	100 - 300 celule/mL	Serotipuri multiple de <i>S. pneumoniae</i>
Virusuri			
CMV	5	100 - 300 TCID ₅₀ /mL (4,3×10 ³ - 1,3×10 ⁴ copii/mL)	Tulpini multiple de citomegalovirus (CMV).
EV	18	5 - 50 TCID ₅₀ /mL	Izolate reprezentative pentru toate speciile (A-D) și mai multe serotipuri de enterovirus uman, virus Coxsackie și echovirus ^b
VHS-1	5	250 - 750 TCID ₅₀ /mL (1,5×10 ³ - 4,5×10 ³ copii/mL)	Tulpini multiple de virus herpes simplex 1 (VHS-1)
VHS-2	5	50 - 150 TCID ₅₀ /mL (1,3×10 ³ - 3,9×10 ³ copii/mL)	Tulpini multiple de virus herpes simplex 2 (VHS-2)
HHV-6	4	1×10 ⁴ - 3×10 ⁴ copii/mL	Variantele A și B ale virusului herpetic uman 6 (HHV-6)
HPeV	6	500 - 5.000 TCID ₅₀ /mL	Serotipurile 1-6 ale parecovirusului uman (HPeV) ^c
VZV	5	0,1 - 0,3 TCID ₅₀ /mL (1,7×10 ³ - 5×10 ³ copii/mL)	Tulpini multiple de virus varicella zoster (VZV)
Ciuperci			
<i>C. neoformans/gattii</i>	10 (5 pe specie)	100 - 300 CFU/mL	Tulpini multiple, serotipuri și genotipuri de <i>Cryptococcus neoformans</i> și <i>Cryptococcus gattii</i>

^a Analiza *in silico* a secvențelor disponibile preconizează că FilmArray ME Panel va reacționa cu toate tulpinile și serotipurile de *L. monocytogenes* caracterizate în acest moment.

^b Analiza *in silico* a secvențelor disponibile preconizează că FilmArray ME Panel va reacționa cu toate serotipurile caracterizate în acest moment (> 100) de enterovirusuri umane (inclusiv enterovirusuri, virusuri Coxsackie și echovirusuri).

^c Pe baza analizei secvențiale, se preconizează că FilmArray ME Panel va reacționa cu serotipurile HPeV 7 și 8. Nu există date secvențiale disponibile pentru a preconiza reactivitatea cu alte serotipuri.

Tabelul 19. Izolate bacteriene testate aproape de LD (1-3*) și detectate de FilmArray ME Panel

Izolată	Informații privind tulpina/serotipul	Cod Izolată	Informații privind tulpina/serotipul
<i>E. coli</i> K1		<i>S. agalactiae</i>	
ATCC 700973	Serotip O18ac:K1:H7	ATCC 13813	Serotip Ia/c
BEI NR-17666	Serotip O2:K1:H4	ATCC 12403	Serotip III
BEI NR-17674	Serotip O16:K1:H-	ATCC BAA-611	Serotip V
NCTC 9007	Serotip O9:K1:H-	Izolată clinic - 2010	Serotip necunoscut
NCTC 9045	Serotip O45:K1:H10	NCTC 8017	Serotip necunoscut
<i>H. influenzae</i>		<i>N. meningitidis</i>	
ATCC 51907	Tulpină care nu poate fi supusă lizotipiei [tulpina Rd [KW20]	ATCC 43744	Serotip W135
ATCC 11116	Tulpină care nu poate fi supusă lizotipiei, <i>aegyptius</i>	ATCC 13077	Serotip A
ATCC 9006	Tip a [tulpina AMC 36-A-3]	ATCC 13090	Serotip B
ATCC 31512	Tip b [tulpină Rab]	ATCC 13102	Serotip C
ATCC 10211	Tip b, [biotip 1]	ATCC 13113	Serotip D
ATCC 49699	Tip c [tulpină C 9007]	ATCC 35561	Serotip Y
ATCC 9008	Tip d [tulpina AMC 36-A-6]	Variantă <i>ctrA</i>	Tulpină cu varianta de genă <i>ctrA</i> ⁸⁰
ATCC 8142	Tip e [tulpina AMC 36-A-7]		
ATCC 700223	Tip f [tulpina GA-1264]		
<i>L. monocytogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
FSL-J2-020	Tip 1/2a	ATCC 33400	Serotip 1
FSL-C1-056	Tip 1/2a	ATCC BAA-334	Serotip 4
FSL-J2-064	Tip 1/2b	ATCC BAA-341	Serotip 5
Izolată clinic – 2009 CDPH	Tip 1/2b	NCTC 11900	Serotip 11A
FSL-J1-110	Tip 4b	ATCC 700672	Serotip 14
ATCC 13932	Tip 4b	ATCC 700673	Serotip 19A

Tabelul 20. Izolate virale testate aproape de LD (1-3*) și detectate de FilmArray ME Panel

Izolată	Informații privind tulpina/serotipul	Cod Izolată	Informații privind tulpina/serotipul
CMV		VHS-1	
Zeptomatrix 0810003CF	Tulpina AD-169	Zeptomatrix 0810005CF	Tulpina MacIntyre
ATCC VR-977	Tulpina Towne	ATCC VR-733	Tulpina F
ATCC VR-1590	Tulpina Merlin	ATCC VR-260	Tulpina HF
ATCC VR-807	Tulpina Davis	ATCC VR-1493	Tulpina KOS
NCPV 0302162v	Tulpina Toledo	ATCC VR-1778	aka ATCC-2011-1
EV		VHS-2	

Izolată	Informații privind tulpina/serotipul	Cod Izolată	Informații privind tulpina/serotipul
ATCC VR-1801	Virus Coxsackie A6	Zeptomatrix 0810006CF	Tulpina MS
ATCC VR-168	Virus Coxsackie A10	ATCC VR-734	Tulpina G
NCPV 0812071v	Virus Coxsackie A16	ATCC VR-1779	aka ATCC-2011-2
NCPV 0812215v	Enterovirus 71	NCPV 0406272v	Tulpina 131596
Zeptomatrix 0810017CF	Virus Coxsackie A9	NCPV 0104152v	Tulpina HG52
NCPV 0812078v	Virus Coxsackie B1	HHV-6	
NCPV 0812142v	Virus Coxsackie B2	NCPV 0003121v	6A - tulpina U1102
Zeptomatrix 0810074CF	Virus Coxsackie B3	NCPV 0006111v	6B - tulpina HST
Zeptomatrix 0810075CF	Virus Coxsackie B4	ATCC VR-1480	6B - tulpina SF
Zeptomatrix 0810019CF	Virus Coxsackie B5	Zeptomatrix 0810072CF	6B - tulpina Z29
Zeptomatrix 0810076CF	Echovirus 6	HPeV	
Zeptomatrix 0810077CF	Echovirus 9	Zeptomatrix 0810145CF	Serotip 1
NCPV 0901047v	Echovirus 18	Zeptomatrix 0810146CF	Serotip 2
ATCC VR-1023	Virus Coxsackie A17	Zeptomatrix 0810147CF	Serotip 3
ATCC VR-850	Virus Coxsackie A21	Zeptomatrix 0810148CF	Serotip 4
ATCC VR-583	Virus Coxsackie A24	Zeptomatrix 0810149CF	Serotip 5a
ATCC VR-836	Enterovirus 70	Zeptomatrix 0810150CF	Serotip 6
Zeptomatrix 0810237CF	Enterovirus 68 (aka rinovirus 87)	VZV	
		Zeptomatrix 0810171CF	Ellen (aka ATCC VR-1367)
		Zeptomatrix 0810172CF	Izolată A
		Zeptomatrix 0810173CF	Izolată B
		Zeptomatrix 0810168 CF	Tulpina 275
		ATCC VR-916	Webster

^a Detectat la o concentrație de 5.000 TCID₅₀/mL (10× LD). Toate celelalte serotipuri testate au fost detectate la 500-1.500 TCID₅₀/mL (1-3×LD).

Tabelul 21. Izolate de ciuperci testate aproape de LD (1-3×) și detectate de FilmArray ME Panel

Izolată	Informații privind tulpina	Cod Izolată	Informații privind tulpina
<i>C. neoformans</i>		<i>C. gattii</i>	
ATCC 32045	Serotip necunoscut Tip tulpină, CBS 132	ATCC MYA-4560	Serotip B Tulpină WM179, tip VGI
ATCC 208821	Serotip A, tulpină H99 Tip tulpină var. <i>grubii</i>	ATCC MYA-4094	Serotip B Tulpină R272, tip VGIIb
ATCC MYA-4564	Serotip A Tulpină WM148, tip VNI	ATCC MYA-4877	Serotip necunoscut Tulpină R38, tip VGIIc
ATCC MYA-4566	Serotip AD Tulpină WM628, tip VNIII	ATCC MYA-4562	Serotip B Tulpină WM161, tip VGIII
ATCC MYA-4567	Serotip D Tulpină WM629, tip VNIV	ATCC MYA-4563	Serotip C Tulpină WM779, tip VGIV

Specificitate analitică (reactivitate încrucișată și exclusivitate)

Potențialul de amplificare și detectare nespecifică prin testele FilmArray ME Panel (reactivitate încrucișată) a fost evaluat prin testarea unor concentrații mari de organisme în kit (identificate prin testele ME Panel) și în afara kitului (care nu sunt destinate să fie identificate prin testele ME Panel).

În total, 19 organisme în kit (a se vedea Tabelul 17, secțiunea Limita de detecție) și 107 de organismelor în afara kitului (a se vedea mai jos) au fost testate, pe lângă analiza *in silico*, pentru a identifica secvențe sau organisme cu reactivitate încrucișată potențială. Organismele în afara kitului au fost selectate pentru testare pe baza unei combinații de mulți factori, inclusiv (1) apropierea de speciile detectate de ME Panel (vecinii apropiați), (2) relevanța clinică, (3) probabilitatea de a fi prezente în LCR și (4) similaritatea genetică cu primerii testului ME Panel, conform rezultatelor analizei *in silico*.

Anterior testării, analiza *in silico* a indicat că testul (testele) FilmArray ME Panel pentru *Haemophilus influenzae* pot reacționa încrucișat cu *Haemophilus haemolyticus* și că testul pentru enterovirus FilmArray ME Panel poate detecta multe serotipuri de rinovirusuri umane apropiate. Atât *H. haemolyticus*, cât și rinovirusurile se regăsesc în tractul respirator superior, dar sunt rareori izolate de LCR.

Tabelul 22 prezintă bacterii, virusuri, fungi și protiste în afara kitului testate cu FilmArray ME Panel. Toate organismele au fost testate la cea mai mare concentrație posibilă pe baza concentrației de cultură (în general $\geq 1,0 \times 10^6$ UFC/mL pentru bacterii, $\geq 1,0 \times 10^4$ unități/mL pentru virusuri și $\geq 1,0 \times 10^5$ celule/mL pentru fungi și protiste). Reactivitatea încrucișată cu *H. haemolyticus* și cu rinovirusuri, prevăzută în analiza *in silico*, a fost confirmată prin teste iar reactivitatea încrucișată a fost observată în cazul *Cryptococcus amyloletus*, o rudă a *Cryptococcus neoformans* care nu infectează oamenii. Nu a fost prevăzută sau observată nicio altă reactivitate încrucișată.

NOTĂ: Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se manipulează eșantioanele de LCR pentru a evita contaminarea cu organisme comensale sau patogene cu potențial de reactivitate încrucișată din tractul respirator.

Tabelul 22. Organisme în afara kitului testate de FilmArray ME Panel (organismele care prezintă reactivitate încrucișată sunt marcate cu caractere aldine)

Bacterii gram-pozitive	Bacterii gram-negative	Virusuri	
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	Adenovirus A12	Virus paragripal 2
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	Adenovirus B35	Virus paragripal 3
<i>Corynebacterium striatum</i>	<i>Cronobacter sakazakii</i>	Adenovirus C2	Virus paragripal 4
<i>Corynebacterium urealyticus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Adenovirus D20	Parvovirus B19
<i>Listeria ivanovii</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	Adenovirus E4	Virus sincițial respirator
<i>Listeria innocua</i>	<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	Adenovirus F41	Rotavirus
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Escherichia fergusonii</i>	Polyomavirus BK	Virus rubeolic
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Escherichia hermannii</i>	Coronavirus 229E	Virusul encefalic St. Louis
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia vulneris</i>	Coronavirus NL63	Virus West Nile
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Coronavirus OC43	Fungi
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Haemophilus haemolyticus</i>^a	Virus Dengue (tip 2)	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Virus Epstein-Barr	<i>Candida albicans</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Virus hepatic B (HBV)	<i>Candida krusei</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Virus hepatic C (HCV)	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Morganella morganii</i>		<i>Candida tropicalis</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> (neîncapsulat)	Virusul herpetic uman 8	<i>Cryptococcus albidus</i>
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virusul imunodeficienței umane	<i>Cryptococcus amyloletus</i>^c

Bacterii gram-pozitive	Bacterii gram-negative	Virusuri	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	Rinovirus uman A1 ^b	<i>Cryptococcus laurentii</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	Rinovirus uman A16 ^b	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>
<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	<i>Neisseria sicca</i>	Rinovirus uman B3 ^b	<i>Filobasidium capsuligenum</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>	Rinovirus uman B83 ^b	
<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Influenza A H1N1	Protiste patogene
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Influenza A H1N1-2009	<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella bongori</i>		<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Salmonella enterica</i>	Influenza B	
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Serratia marcescens</i>	Polyomavirus JC	
	<i>Shigella boydii</i>	Virusul encefalitei La Crosse	
	<i>Shigella flexneri</i>	Virus rujeolic	
	<i>Shigella sonnei</i>	Virus urlian	
	<i>Treponema pallidum</i>		

^a Detectat de FilmArray ME Panel ca *Haemophilus influenzae*. *H. haemolyticus* este o bacterie comensală a tractului respirator superior, rareori izolată de LCR. Reactivitatea încrucișată a fost observată numai la concentrații > 1×10⁵ CFU/mL.

^b Detectat de FilmArray ME Panel ca enterovirus. Rinovirusurile umane sunt agenți patogeni ai căilor respiratorii și rareori sunt izolați de LCR.

^c Detectat de FilmArray ME Panel ca *Cryptococcus neoformans/gattii*. *C. amyloletus* nu este izolat de oameni (habitatul normal este format din excremente de insecte).

Reproductibilitate

Studiile privind reproductibilitatea multicentrică și multi-sistem au fost realizate pe FilmArray și FilmArray 2.0 pentru a determina reproductibilitatea FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. Testele de reproductibilitate ale probelor surogat au fost efectuate în trei situri de testare (FilmArray) sau într-un singur sit pe trei sisteme (FilmArray 2.0). Studiul a încorporat o serie de variații potențiale introduse în funcție de sit sau de sistem, de zi, de operator (cel puțin doi operatori per sit sau sistem), lot de punji (cel puțin trei) și dispozitiv (cel puțin trei per site și șase per sistem). Eșantioanele au cuprins diferite combinații de nouă analizi ME Panel diferiți, fiecare la trei concentrații diferite (negativ, slab pozitiv și moderat pozitiv). Probele înghețate au fost testate în cinci zile diferite la 90 de puncte de date per eșantion pe FilmArray și 90 de puncte de date per eșantion pe FilmArray 2.0.

Un rezumat al rezultatelor (concordanță procentuală (%) cu rezultatul așteptat) pentru fiecare analit (în funcție de sit sau sistem) este prezentat în Tabelul 23. Reproducibilitatea Tm pentru fiecare test pozitiv (în cadrul unui sit sau sistem) este prezentată în Tabelul 24.

FilmArray ME Panel a demonstrat o reproductibilitate similară pe FilmArray și FilmArray 2.0 pentru toți analizii, cu o deviație Tm standard pentru fiecare testare de cel mult ± 0,5°C.

NOTĂ: Reproducibilitatea rezultatelor FilmArray ME Panel pe sistemul FilmArray Torch a fost evaluată într-un studiu similar, cu rezultate similare (concordanță cu rezultate Detected (Detectat) și Not Detected (Nedetectat) în ≥ 95,6% dintre eșantioanele testate, cu o deviație Tm standard pentru fiecare testare de cel mult ± 0,5°C).

Tabelul 23. Reproducibilitatea rezultatul testului FilmArray ME Panel pe FilmArray și FilmArray 2.0

Rezultatul testului (organism/izolată testată)	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			Sit A	Sit B	Sit C	Toate siturile (interval de încredere 95%)	Sistem A	Sistem B	Sistem C	Toate sistemele (interval de încredere 95%)
BACTERII										
<i>E. coli</i> K1 (ATCC 700973)	Moderat pozitiv 3× LD 3×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 1×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	29/30 96,7%	29/30 96,7%	29/30 96,7%	87/90 96,7% (90,6%-99,3%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
<i>H. influenzae</i> (ATCC 10211)	Moderat pozitiv 3× LD 3×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 1×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98,9% (94,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
<i>L. monocytogenes</i> (ATCC 13932)	Moderat pozitiv 3× LD 3×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98,9% (94,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 1×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
<i>N. meningitidis</i>	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0% - 100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)
<i>S. agalactiae</i> (ATCC 13813)	Moderat pozitiv 3× LD 3×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	30/30 100%	27/30 90,0%	86/90 95,6% (89,0%-98,8%)	29/30 96,7%	30/30 100%	29/30 96,7%	88/90 97,8% (92,2%-99,7%)

Rezultatul testului (organism/izolată testată)	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			Sit A	Sit B	Sit C	Toate siturile (interval de încredere 95%)	Sistem A	Sistem B	Sistem C	Toate sistemele (interval de încredere 95%)
	Slab pozitiv 1× LD 1×10 ³ CFU/mL	Detected (Detectat)	26/30 86,7%	30/30 100%	27/30 90,0%	83/90 92,2% (84,6%-96,8%)	29/30 96,7%	29/30 96,7%	30/30 100%	88/90 97,8% (92,2%-99,7%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
<i>S. pneumoniae</i>	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	118/120 98,3%	118/120 98,3%	118/120 98,3%	354/360 ^a 98,3% (96,4%-99,4%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)
VIRUSURI										
CMV	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)
EV Virus Coxsackie A9 (Zeptomatrix 0810017CF)	Moderat pozitiv 3× LD 15 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 5 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	28/30 93,3%	88/90 97,8% (92,2%-99,7%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
VHS-1	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)
VHS-2 (Zeptomatrix 0810006CF)	Moderat pozitiv 3× LD 150 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 50 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	29/30 96,7%	89/90 98,9% (94,0%-100%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
HHV-6	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	120/120 100%	119/120 99,2%	120/120 100%	359/360 99,7% (98,5%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99,0%-100%)

Rezultatul testului (organism/izolată testată)	Concentrația testată	Rezultat preconizat	Concordanță cu rezultatul preconizat							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			Sit A	Sit B	Sit C	Toate siturile (interval de încredere 95%)	Sistem A	Sistem B	Sistem C	Toate sistemele (interval de încredere 95%)
HPeV (Zeptomatrix 0810147CF)	Moderat pozitiv 3× LD 1,5×10 ³ TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 500 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98,9% (94,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
VZV (Zeptomatrix 0810171CF)	Moderat pozitiv 3× LD 0,3 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	29/30 96,7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98,9% (94,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	29/30 96,7%	89/90 98,9% (94,0%-100%)
	Slab pozitiv 1× LD 0,1 TCID ₅₀ /mL	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)
CIUPERCI										
C. neoformans/gattii C. gattii (ATCC MYA-4877)	Moderat pozitiv 30× ^b sau 3× LD 3×10 ³ CFU/mL (FilmArray) 300 CFU/mL (FilmArray 2.0)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)
	Slab pozitiv 10× ^b sau 1× LD 1×10 ³ CFU/mL (FilmArray) 100 CFU/mL (FilmArray 2.0)	Detected (Detectat)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96,0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	28/30 93,3%	88/90 97,8% (92,2%-99,7%)
	Negativ (Fără analit)	Not Detected (Nedetectat)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98,0%-100%)

^a S-au raportat șase rezultate pozitive de *S. pneumoniae*. Rezultatele neașteptate au fost observate în toate cele trei situri de testare, în eșantioane diferite, în zile diferite și în loturi de punji diferite. Incidența globală a rezultatelor false de *S. pneumoniae* observate la toate testele de reproductibilitate a fost < 1%.

^b *C. gattii* a fost testat la concentrații echivalente cu 10× și 30× LD pentru rezultatul testului combinat *Cryptococcus neoformans/gattii* cu sistemului FilmArray, iar *C. gattii* a fost testat la concentrațiile dorite de 1× și 3× LD cu sistemul FilmArray 2.0.

Tabelul 24. Reproducibilitatea Tm (°C) pentru anumite teste FilmArray ME Panel pentru FilmArray și FilmArray 2.0

Rezultatul testului (organism/izolată testată)	Test	Concentrația testată (× LD)	Tm medie (°C) (±deviație standard)							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			Sit A	Sit B	Sit C	Toate siturile	Sistem A	Sistem B	Sistem C	Toate sistemele
RNA Process Control (Controlul procedurii ARN)	RNA ciuperci		82,4	82,5	82,0	82,3	81,7	81,9	81,7	81,8
			±0,2	±0,3	±0,2	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3
PCR2 Control (Control PCR2)	PCR2		76,5	76,6	76,1	76,4	75,5	75,7	75,5	75,6
			±0,1	±0,3	±0,2	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3
BACTERII										
E. coli K1 (ATCC 700973)	Ecoli 3	3× LD	82,9 ±0,1	82,8 ±0,3	82,6 ±0,1	82,8 ±0,3	82,1 ±0,3	82,3 ±0,3	82,1 ±0,3	82,2 ±0,3
		1× LD	83,0 ±0,1	83,1 ±0,3	82,6 ±0,2	82,9 ±0,3	82,2 ±0,3	82,4 ±0,3	82,3 ±0,3	82,3 ±0,3
H. influenzae (ATCC 10211)	Hinfluenzae 1	3× LD	78,6 ±0,1	78,6 ±0,4	78,2 ±0,2	78,5 ±0,4	77,9 ±0,3	77,9 ±0,3	77,7 ±0,2	77,8 ±0,3
		1× LD	78,6 ±0,2	78,7 ±0,3	78,3 ±0,2	78,5 ±0,3	78,0 ±0,3	78,0 ±0,3	77,9 ±0,3	78,0 ±0,3
	Hinfluenzae 2	3× LD	82,0 ±0,1	81,9 ±0,4	81,6 ±0,2	81,8 ±0,3	81,0 ±0,2	81,1 ±0,2	81,0 ±0,2	81,0 ±0,2
		1× LD	82,0 ±0,1	82,0 ±0,3	81,7 ±0,2	81,9 ±0,3	81,2 ±0,2	81,3 ±0,2	81,2 ±0,3	81,2 ±0,2
L. monocytogenes (ATCC 13932)	Lmonocytogenes	3× LD	80,4 ±0,2	80,6 ±0,3	80,2 ±0,2	80,4 ±0,3	80,0 ±0,4	80,1 ±0,3	80,0 ±0,3	80,0 ±0,3
		1× LD	80,5 ±0,2	80,6 ±0,4	80,1 ±0,2	80,4 ±0,4	80,0 ±0,4	80,1 ±0,3	79,9 ±0,2	80,0 ±0,3
S. agalactiae (ATCC 13813)	Sagalactiae	3× LD	82,0 ±0,1	82,0 ±0,3	81,6 ±0,2	81,9 ±0,3	81,1 ±0,3	81,3 ±0,3	81,2 ±0,2	81,2 ±0,3
		1× LD	82,1 ±0,1	82,2 ±0,3	81,7 ±0,2	82,0 ±0,3	81,2 ±0,3	81,4 ±0,2	81,2 ±0,2	81,3 ±0,3
VIRUSURI										
EV (Virus Cocksackie A9) (Zeptomatrix 0810017CF)	EV2	3× LD	89,7 ±0,1	89,7 ±0,3	89,3 ±0,2	89,6 ±0,3	89,1 ±0,3	89,3 ±0,3	89,2 ±0,3	89,2 ±0,3
		1× LD	89,7 ±0,1	89,7 ±0,4	89,3 ±0,2	89,6 ±0,3	89,1 ±0,3	89,3 ±0,3	89,2 ±0,2	89,2 ±0,3

Rezultatul testului (organism/izolată testată)	Test	Concentrația testată (× LD)	Tm medie (°C) (±deviație standard)							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			Sit A	Sit B	Sit C	Toate siturile	Sistem A	Sistem B	Sistem C	Toate sistemele
VHS-2 (Zeptomatrix 0810006CF)	HSV2 1	3× LD	75,6 ±0,3	75,5 ±0,3	75,1 ±0,3	75,4 ±0,3	74,6 ±0,3	74,8 ±0,3	74,6 ±0,3	74,7 ±0,3
		1× LD	75,9 ±0,2	76,0 ±0,2	75,4 ±0,3	75,7 ±0,4	74,9 ±0,3	75,1 ±0,3	74,9 ±0,3	75,0 ±0,3
	HSV2 2	3× LD	88,8 ±0,2	88,9 ±0,4	88,4 ±0,2	88,7 ±0,3	88,1 ±0,3	88,3 ±0,3	88,2 ±0,2	88,2 ±0,3
		1× LD	88,9 ±0,2	89,0 ±0,3	88,5 ±0,2	88,8 ±0,4	88,2 ±0,3	88,5 ±0,3	88,3 ±0,2	88,3 ±0,3
HPeV (Zeptomatrix 0810147CF)	HPeV	3× LD	82,8 ±0,2	82,8 ±0,4	82,5 ±0,2	82,7 ±0,3	82,2 ±0,3	82,3 ±0,3	82,1 ±0,2	82,2 ±0,3
		1× LD	82,8 ±0,2	82,9 ±0,3	82,5 ±0,2	82,7 ±0,3	82,3 ±0,3	82,3 ±0,2	82,2 ±0,3	82,3 ±0,3
VZV (Zeptomatrix 0810171CF)	VZV 1	3× LD	88,9 ±0,2	89,0 ±0,4	88,5 ±0,2	88,8 ±0,4	88,5 ±0,4	88,5 ±0,2	88,4 ±0,2	88,5 ±0,3
		1× LD	89,0 ±0,2	89,0 ±0,5	88,5 ±0,2	88,8 ±0,4	88,5 ±0,3	88,5 ±0,3	88,3 ±0,2	88,4 ±0,3
	VZV 2	3× LD	82,0 ±0,1	82,1 ±0,3	81,7 ±0,2	81,9 ±0,3	81,5 ±0,3	81,5 ±0,2	81,4 ±0,2	81,5 ±0,2
		1× LD	82,1 ±0,1	82,1 ±0,4	81,7 ±0,2	82,0 ±0,3	81,5 ±0,3	81,5 ±0,2	81,4 ±0,2	81,5 ±0,2
CIUPERCI										
C. neoformans/gattii (C. gattii) (ATCC MYA-4877)	Cryptococcus	30× ^a (FilmArray)	82,0	82,0	81,6	81,8	81,2	81,4	81,3	81,3
		3× LD (FilmArray 2.0)	±0,1	±0,3	±0,2	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3
		10× ^a (FilmArray)	82,0	82,1	81,6	81,9	81,3	81,5	81,3	81,4
		1× LD (FilmArray 2.0)	±0,2	±0,2	±0,2	±0,3	±0,3	±0,4	±0,2	±0,3

^a *C. gattii* a fost testat la concentrații echivalente cu 10× și 30× LD pentru rezultatul testului combinat *Cryptococcus neoformans/gattii* cu sistemului FilmArray, iar *C. gattii* a fost testat la concentrațiile dorite de 1× și 3× LD cu sistemul FilmArray 2.0.

Interferență

Substanțele potențial interferente care ar putea fi prezente în probele de LCR sau introduse în timpul colectării și testării eșantioanelor au fost evaluate pentru efectul lor asupra performanței FilmArray ME Panel. Fiecare substanță a fost adăugată eșantioanelor surogat care conțin organisme reprezentative pentru ME Panel în concentrații echivalente cu aproximativ 3×LD. Concentrația substanței adăugate eșantioanelor a fost egală cu sau mai mare decât cel mai ridicat nivel preconizat în probele LCR (pe baza concentrațiilor de referință pentru LCR normal sau LCR meningită/encefalită, astfel cum se indică în Tabelul 25).

Majoritatea substanțelor evaluate nu au avut niciun efect asupra testelor de control FilmArray ME Panel sau asupra rezultatelor testării organismului. Au fost obținute rezultate valide iar fiecare organism a fost detectat în probe conținând niveluri relevante și/sau ridicate de substanțe endogene cum ar fi lactat, glucoză, proteine (≤ 15 mg/mL), celule albe, ADN genomic uman și sânge, în eșantioane adăugate în mediile de transport și în probele care conțin etanol (a se vedea Tabelul 25). Au fost observate interferențe sau deteriorări ale probei la niveluri ridicate de proteine (albumină > 15 mg/mL) sau cu soluție pe bază de clor la o concentrație $>0,1\%$ (v/v).

Tabelul 25. Efectul substanțelor cu potențial de interferență asupra FilmArray ME Panel

Substanțe endogene	Concentrația de referință pentru LCR		Concentrația testată	Rezultate de interferență
	Normal	Meningită/encefalită		
Glucoză	40-70 mg/dL ⁸¹ (0,4-0,7 mg/mL)	≤ 70 mg/dL ($\leq 0,7$ mg/mL) ⁸²	≤ 990 mg/dL (9,9 mg/mL)	Fără interferență
Lactat	10-20 mg/dL ⁸¹ (0,1-0,2 mg/mL)	> 30 mg/dL ($> 0,3$ mg/mL) ⁸³	220 mg/dL (2,2 mg/mL)	Fără interferență
Proteină [Albumină]^a	45 mg/dL Total Proteină (0,45 mg/mL) ⁸²	50-500 mg/dL Total Proteină (0,5-5,0 mg/mL) ⁸²	5.000 mg/dL (50 mg/mL)	Interferență ^b
			4.000 mg/dL (40 mg/mL)	Interferență ^b
			1.500 mg/dL (15 mg/mL)	Fără interferență
			500 mg/dL (5 mg/mL)	Fără interferență
			100 mg/dL (1 mg/mL)	Fără interferență
Imunoglobulină (IgG)	0-8,0 mg/dL (0,0-0,08 mg/mL) ⁸⁴	$> 8,0$ mg/dL ($> 0,08$ mg/mL)	1000 mg/dL (10 mg/mL)	Fără interferență
Celule albe (WBC)	0-20 celule/ μ L ⁸⁵	5-5,000 celule/ μ L ⁸¹	10.000 celule/ μ L	Fără interferență
ADN genomic uman^c	$\leq 0,068$ ng/ μ L	≤ 17 ng/ μ L	≤ 20 ng/ μ L	Fără interferență
Sânge uman brut^c	Nu există ^d		10% (v/v)	Fără interferență
Hemoglobină	Nu există ^d		200 mg/dL (2 mg/mL)	Fără interferență
Medii de transport	Concentrația testată			Rezultat
Mediu de trans-Izolată (T-I)	50% (v/v)			Fără interferență
Mediu de transport viral (VTM)	50% (v/v)			Fără interferență
Dezinfectanți	Concentrația testată			Rezultat
Etanol	7% (v/v)			Fără interferență
Soluție pe bază de clor	1% (v/v) [570 ppm clor în probă]			Interferență ^e
	0,1% (v/v) [57 ppm clor]			Fără interferență
	0,01% (v/v) [5,7 ppm clor]			Fără interferență

- ^a Nivelurile normale pentru albumină în LCR se situează între 0,0-0,27 mg/mL⁸³ sau aproximativ jumătate din proteina totală.
- ^b Interferența (rezultate nedetectate pentru unul sau mai mulți analiți dintr-o probă) a fost observată numai la concentrații substanțial mai mari decât cele mai ridicate niveluri de proteine totale preconizate pentru o probă LCR.
- ^c S-a observat detectarea suplimentară a HHV-6. Detectarea acestui virus a fost suspectată sau confirmată a fi o consecință a integrării virale⁸⁶, mai degrabă decât a reactivității încrucișată nespecifice sau a interferenței substanței propriu-zise.
- ^d Sângele (și hemoglobina) pot fi prezente în eșantioane LCR ca urmare a unei prelevări cu sânge (puncție lombară) sau a unei hemoragii subarahnoidale.
- ^e Nu s-au detectat organisme în ciuda funcționării normale a testelor de control al pungilor. Investigațiile ulterioare au arătat că organismele nu au fost detectate ca urmare a deteriorării asociate cu soluțiile pe bază de clor (oxidare sau alte deteriorări) a acizilor nucleici din probă înainte de testare.

NOTĂ: Datorită potențialului de interferență al proteinei și a potențialului de deteriorare a eșantioanelor în contact cu soluția pe bază de clor, trebuie acordată atenție interpretării rezultatelor negative ale testului FilmArray ME Panel în cazul eșantioanelor LCR care pot conține niveluri neobișnuit de ridicate de proteine (> 15 mg/mL) sau al eșantioanelor care este posibil să fi fost expuse la soluții pe bază de clor înainte de testare.

NOTĂ: Deși nu s-a constatat că mediile de transport interferează cu testarea FilmArray ME Panel, kitul nu a fost validat pentru a fi utilizat cu eșantioane LCR în mediile de transport.

Virusurile potențial concurente sau care interferează și alte microorganisme au fost, de asemenea, evaluate pentru a se analiza efectul lor asupra performanței FilmArray ME Panel (Tabelul 26). Probele surogat care conțin organisme reprezentative ME Panel la concentrații echivalente cu aproximativ 3×LD au fost injectate cu concentrații ridicate de alte virusuri, bacterii sau fungi care sunt detectate de ME Panel (inhibare competitivă) sau care nu sunt detectate de ME Panel (interferență virală sau microbiană). S-au obținut rezultate valide iar fiecare organism pentru ME Panel 3×LD a fost detectat în probele care conțin un nivel ridicat de organism utilizat în kit sau în afara kitului.

Tabelul 26. Efectele virusurilor și a altor microorganisme potențial concurente sau cu interferență potențială asupra FilmArray ME Panel

Inhibare competitivă	Concentrația testată	Rezultate
<i>Escherichia coli</i> (K1)	1,02×10 ⁸ CFU/mL	Fără inhibare/interferență
Virusul Coxsackie A9 (Enterovirus)	2,19×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Fără inhibare/interferență
Virusul herpes simplex 1	1,95×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Fără inhibare/interferență
<i>Cryptococcus neoformans</i>	8,10×10 ⁵ CFU/mL	Fără inhibare/interferență
Interferență virală sau microbiană	Concentrația testată	Rezultate
Virus Epstein-Barr	1,64×10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	Fără interferență
Influenza A H1N1-2009	2,45×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Fără interferență
<i>Propionibacterium acnes</i>	1,12×10 ⁷ celule/mL	Fără interferență
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,95×10 ⁷ CFU/mL	Fără interferență
<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	1,38×10 ⁸ CFU/mL	Fără interferență
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,55×10 ⁶ CFU/mL	Fără interferență
<i>Candida albicans</i>	1,01×10 ⁶ CFU/mL	Fără interferență

REFERINȚE

1. Thigpen, M. C. *et al.* Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2016–2025 (2011).
2. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. (ASM Press, 2011).
3. Kim, B. Y., Kang, J. & Kim, K. S. Invasion processes of pathogenic *Escherichia coli*. *Int. J. Med. Microbiol.* **295**, 463–470 (2005).
4. Gaschignard, J. *et al.* Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 212–217 (2011).
5. Lu, C. H., Chang, W. N., Chuang, Y. C. & Chang, H. W. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J. Hosp. Infect.* **40**, 27–34 (1998).
6. Gower, D. J., Barrows, A. A., 3rd, Kelly, D. L., Jr & Pegram, S., Jr. Gram-negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South. Med. J.* **79**, 1499–1502 (1986).
7. Agrawal, A. & Murphy, T. F. Haemophilus influenzae infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. *J. Clin. Microbiol.* **49**, 3728–3732 (2011).
8. Ladhani, S. *et al.* Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006. *Emerging Infect. Dis.* **16**, 455–463 (2010).
9. Brouwer, M. C., van de Beek, D., Heckenberg, S. G. B., Spanjaard, L. & de Gans, J. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* **13**, 439–442 (2007).
10. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (Elsevier).
11. Wing, E. J. & Gregory, S. H. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J. Infect. Dis.* **185 Suppl 1**, S18–24 (2002).
12. Disson, O. & Lecuit, M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. *Virulence* **3**, 213–221 (2012).
13. Vázquez-Boland, J. A. *et al.* *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 584–640 (2001).
14. World Health Organization. Meningococcal meningitis fact sheet, February, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>
15. Munro, R. Meningococcal disease: treatable but still terrifying. *Intern Med J* **32**, 165–169 (2002).
16. Pollard, A. J., Nadel, S., Ninis, N., Faust, S. N. & Levin, M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch. Dis. Child.* **92**, 283–286 (2007).
17. Cohn, A. C. *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **62**, 1–28 (2013).
18. McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B. & van de Beek, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* **380**, 1703–1711 (2012).
19. Andersen, J., Christensen, R. & Hertel, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* **93**, 1334–1339 (2004).
20. Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J. & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* **59**, 1–36 (2010).

21. Schrag, S. J. *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N. Engl. J. Med.* **342**, 15–20 (2000).
22. Rodriguez-Granger, J. *et al.* Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 2097–2104 (2012).
23. Heath, P. T. *et al.* Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* **363**, 292–294 (2004).
24. Dunne, D. W. & Quagliarello, V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* **72**, 1–10 (1993).
25. Domingo, P. *et al.* Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin. Infect. Dis.* **25**, 1180–1187 (1997).
26. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R. & van de Beek, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 467–492 (2010).
27. Scarborough, M. *et al.* Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2441–2450 (2007).
28. Baraff, L. J., Lee, S. I. & Schriger, D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **12**, 389–394 (1993).
29. Østergaard, C., Konradsen, H. B. & Samuelsson, S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* **5**, 93 (2005).
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **62**, 521–524 (2013).
31. Musher, D. M. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect. Dis. Clin. North Am.* **27**, 229–241 (2013).
32. Kothari, A., Ramachandran, V. G., Gupta, P., Singh, B. & Talwar, V. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* **20**, 348–351 (2002).
33. Staras, S. A. S. *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1143–1151 (2006).
34. Rafailidis, P. I., Mourtzoukou, E. G., Varbobitis, I. C. & Falagas, M. E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol. J.* **5**, 47 (2008).
35. Drew, W. L. Cytomegalovirus Disease in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr Infect Dis Rep* **5**, 257–265 (2003).
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance --- United States, 2006–2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 1577–1580 (2010).
37. Specter, S. *Clinical virology manual*. (ASM Press, 2009).
38. Cabrerizo, M. *et al.* Molecular characterization of enteroviruses associated with neurological infections in Spain, 2008. *J. Med. Virol.* **85**, 1975–1977 (2013).
39. Slika, S., Abbas, F. & Mahfouz, R. Implementation of the Cepheid Xpert EV assay for rapid detection of enteroviral meningitis: experience of a tertiary care center and a technical review. *Genet Test Mol Biomarkers* **17**, 232–235 (2013).

40. Dupuis, M. *et al.* Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. *J. Med. Virol.* **83**, 2172–2181 (2011).
41. Xu, F. *et al.* Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* **296**, 964–973 (2006).
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 456–459 (2010).
43. Wald, C. in *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (eds. Arvin, A., Campadelli-Fiume, G. & Mocarski, E. *al, et*) (Cambridge University Press, 2007).
44. Read, S. J. & Kurtz, J. B. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 1352–1355 (1999).
45. Salahuddin, S. Z. *et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* **234**, 596–601 (1986).
46. Braun, D. K., Dominguez, G. & Pellett, P. E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**, 521–567 (1997).
47. Bates, M. *et al.* Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology* **81**, 779–789 (2009).
48. Álvarez-Lafuente, R., las Heras, V. De, Bartolomé, M., Picazo, J. J. & Arroyo, R. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Human Herpesvirus 6 Active Infection. *Archives of Neurology* **61**, 1523 (2004).
49. Luppi, M., Barozzi, P., Maiorana, A., Marasca, R. & Torelli, G. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J. Infect. Dis.* **169**, 943–944 (1994).
50. Hall, C. B. *et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* **331**, 432–438 (1994).
51. Chan, P. K., Ng, H. K., Hui, M. & Cheng, A. F. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J. Med. Virol.* **64**, 42–46 (2001).
52. Ogata, M. *et al.* Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* **57**, 671–681 (2013).
53. Stanway, G., Joki-Korpela, P. & Hyypiä, T. Human parechoviruses--biology and clinical significance. *Rev. Med. Virol.* **10**, 57–69 (2000).
54. Tauriainen, S. *et al.* Human parechovirus 1 infections in young children--no association with type 1 diabetes. *J. Med. Virol.* **79**, 457–462 (2007).
55. Westerhuis, B. *et al.* Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J. Clin. Virol.* **58**, 211–215 (2013).
56. Harvala, H., Wolthers, K. C. & Simmonds, P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **23**, 224–230 (2010).
57. Sharp, J. *et al.* Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 213–216 (2013).
58. Walters, B. *et al.* Detection of human parechovirus (HPeV)-3 in spinal fluid specimens from pediatric patients in the Chicago area. *J. Clin. Virol.* **52**, 187–191 (2011).

59. Renaud, C. *et al.* Introduction of a novel parechovirus RT-PCR clinical test in a regional medical center. *J. Clin. Virol.* **51**, 50–53 (2011).
60. Verboon-Macielek, M. A. *et al.* Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann. Neurol.* **64**, 266–273 (2008).
61. Pierik, J. G., Gumbs, P. D., Fortanier, S. A., Van Steenwijk, P. C. & Postma, M. J. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* **12**, 110 (2012).
62. Bonanni, P. *et al.* Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Medicine* **7**, 26 (2009).
63. Dworkin, R. H. *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* **44 Suppl 1**, S1–26 (2007).
64. Thomas, S. L. & Hall, A. J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* **4**, 26–33 (2004).
65. Yawn, B. P. & Gilden, D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* **81**, 928–930 (2013).
66. Mainka, C., Fuss, B., Geiger, H., Höfelmayr, H. & Wolff, M. H. Characterization of viremia at different stages of varicella-zoster virus infection. *J. Med. Virol.* **56**, 91–98 (1998).
67. Schünemann, S., Mainka, C. & Wolff, M. H. Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Intervirology* **41**, 98–102 (1998).
68. Gilden, D., Mahalingam, R., Nagel, M. A., Pugazhenth, S. & Cohrs, R. J. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **37**, 441–463 (2011).
69. Hasimoto e Souza, L. K. *et al.* Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **46**, 343–347 (2013).
70. Marr, K. A. *Cryptococcus gattii* as an important fungal pathogen of western North America. *Expert Rev Anti Infect Ther* **10**, 637–643 (2012).
71. McCulloh, R. J. *et al.* *Cryptococcus gattii* genotype VGI infection in New England. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 1111–1114 (2011).
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Cryptococcus gattii*-- Pacific Northwest, 2004–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 865–868 (2010).
73. Hagen, F. *et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerging Infectious Diseases* **18**, 1618–1624 (2012).
74. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
75. Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.
76. Adams, D. A. *et al.* Summary of Notifiable Diseases - United States, 2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **61**, 1–122 (2014) at <<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6153.pdf>>
77. CIFOR Analysis of State Legal Authorities. at <<http://www.cifor.us/>>
78. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
79. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).

80. Jaton, K., Ninet, B., Bille, J. & Greub, G. False-Negative PCR Result Due to Gene Polymorphism: the Example of *Neisseria meningitidis*. *Journal of Clinical Microbiology* **48**, 4590–4591 (2010).
81. Braunwald, E. *Principles of Internal Medicine*. (2001).
82. Solomon, T., Hart, I. J. & Beeching, N. J. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* **7**, 288–305 (2007).
83. R A Komorowski, S G Farmer, G A Hanson, and L L Hause. Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.* **8**, 89–92 (1978).
84. SFIN - Clinical: Cerebrospinal Fluid (CSF) IgG Index. at <<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8009>>
85. Seehusen, D. A., Reeves, M. M. & Fomin, D. A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* **68**, 1103–1108 (2003).
86. Morissette, G. & Flamand, L. Herpesviruses and Chromosomal Integration. *Journal of Virology* **84**, 12100–12109 (2010).

INFORMAȚII PRIVIND GARANȚIA

Informațiile privind garanția produsului sunt disponibile online la adresa:

<http://www.biofiredx.com/support/>

Pentru informații privind garanția în cazul în care sunteți un client din afara Statelor Unite ale Americii, contactați reprezentantul de vânzări bioMérieux local sau un distribuitor autorizat.



A BIOMÉRIEUX COMPANY

Pentru informații suplimentare privind produsele și aplicațiile noastre, contactați Departamentul pentru Asistența Clienților din cadrul BioFire Diagnostics, reprezentantul de vânzări bioMérieux local sau un distribuitor autorizat.