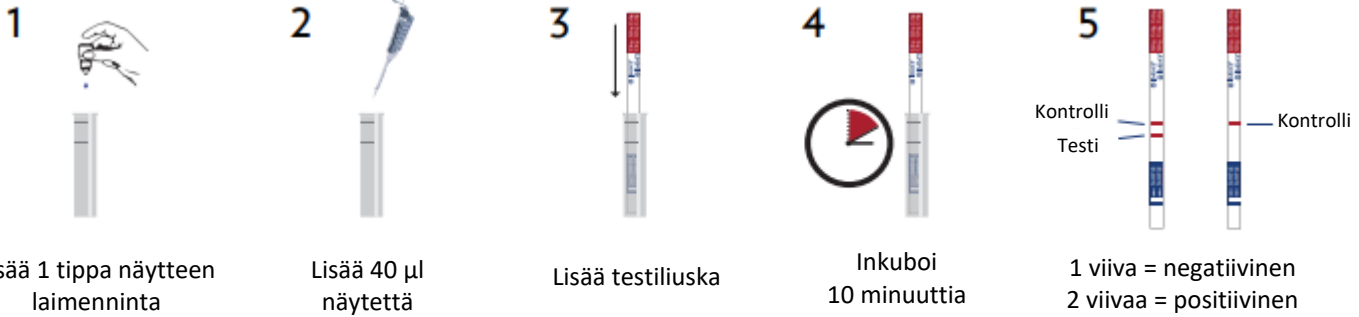


R_x ONLY



1 Lisää 1 tippa näytteen laimenninta

2 Lisää 40 µl näytettä

3 Lisää testiliuska

4 Inkuboi 10 minuuttia

5 1 viiva = negatiivinen
2 viivaa = positiivinen

KÄYTTÖTARKOITUS

Kryptokokkiantigeenin lateraalivirtaustesti (CrAg LFA) on ei-automaattinen immunokromatografinen testijärjestelmä *Cryptococcus*-lajikompleksin (*Cryptococcus neoformans* ja *Cryptococcus gattii*) kapselin polysakkaridiantigeenien kvalitatiiviseen tai semi-kuantitatiiviseen havaitsemiseen seerumista, plasmasta, laskimoverinäytteestä ja aivo-selkäydinnesteestä (CSF).

CrAg LFA on reseptillä käytettävä laboratoriotesti, jota voidaan käyttää apuna kryptokokkoosin diagnosoimisessa.

YHTENEVETO JA TESTIN SELITYS

Kryptokokkoosin aiheuttavat molemmat *Cryptococcus*-lajikompleksin lajit (*Cryptococcus neoformans* ja *Cryptococcus gattii*).¹ Henkilöillä, joilla on heikentynyt soluvälitteinen immunitaatio, on suurin infektioriski.² Kryptokokkoosi on yksi yleisimmistä opportunistisista infektioista AIDS-potilailla.³ Kryptokokkoosi on vastuussa 15 %:sta HIV-kuolemista maailmanlaajuisesti.⁴ Kryptokokkiantigeenin (CrAg) havaitsemista seerumista ja aivo-selkäydinnesteestä on käytetty laajasti erittäin korkealla herkkyydellä ja spesifisyydellä.⁵⁻⁶ CrAg LFA käyttää erittäin herkkiä ja spesifisiä hiiren monoklonaalisia kryptokokkivasta-aineita. Nämä vasta-aineet ovat erittäin herkkiä glukuronoksylomanaanille (GXM), organismin ensisijaisesti erittämälle antigeenille. CrAg LFA:lla on havaittu lisääntynyt herkkyys kaikille organismin serotyypeille, erityisesti serotyypille C (*C. gattii*).⁷⁻⁹ CrAg:n havaitsemista CrAg LFA:lla on käytetty laajalti epäiltäessä kryptokokkoosia.¹⁰⁻¹³

BIOLOGISET PERIAATTEET

CrAg LFA on ei-automaattinen, testiliuskamenetelmällä tehtävä immunokromatografinen testi, joka havaitsee kryptokokkiantigeenin seerumista, plasmasta, kokoverestä ja aivo-selkäydinnesteestä (CSF). Näytteet pipetoidaan puhtaaseen, tasapohjaiseen astiaan, laimennetaan LF-näytteenlaimentimella (viitenumero: GLF025) ja testataan CrAg-lateraalivirtaustestiliuskalla (viitenumero: LFCR50). Testi kestää 10 minuuttia, ja tulokset tulee lukea 10 minuutin ja 2 tunnin välillä.

CrAg LFA valmistetaan konjugoimalla anti-CrAg-monoklonaalisia vasta-aineita kolloidiseen kultaan, joka sitoutuu *Cryptococcus*-lajikompleksin (*Cryptococcus neoformans* ja *Cryptococcus gattii*) kapselin polysakkaridiantigeeneihin, joita voi olla näytteessä sen imeytyessä testiliuskaan. Jos näytteessä on CrAg:ta, se sitoutuu anti-CrAg-monoklonaalisiin vasta-aineisiin. Vasta-aine-antigeenikompleksi jatkaa kulkeutumistaan kalvoa pitkin kapillaarivirtauksen mukana, missä se on vuorovaikutuksessa testiviivan kanssa, johon on immobilisoitunut anti-CrAg-monoklonaalisia vasta-aineita. Vasta-aine-antigeenikompleksi muodostaa kerrosrakenteen testiviivaan, jolloin muodostuu näkyvä viiva. Kun virtaus ja reagenssien reaktiivisuus on oikea, minkä tahansa näytteen, positiivisen tai negatiivisen, imeytyminen saa kontrollivasta-aineen siirtymään kontrolliviivalle. Kontrolliviivalla olevat immobilisoidut vasta-aineet sitoutuvat kontrollivasta-aineeseen ja muodostavat näkyvän kontrolliviivan. **HUOMAUTUS:** Kontrolliviiva on migraatiokontrolli eikä näytteenlisäyskontrolli. Positiiviset testitulokset muodostavat kaksi viivaa (testi ja kontrolli). Negatiiviset testitulokset muodostavat vain yhden viivan (kontrolli). Jos kontrolliviivaa ei kehity, testi ei ole pätevä.

TOIMITETUT REAGENSIT

Jokainen pakkaus sisältää riittävästi reagensseja 50 testiin.

1	GLF025	LF-näytelaimennin Glysiinipuskuroitu suolaliuos; sisältää 0,095 % natriumatsidia, 0,5 mg/ml estoainetta	3 ml
2	EI0010	LF-titrauslaimennin Glysiinipuskuroitu suolaliuos; sisältää 0,095 % natriumatsidia	6 ml
3	LFCR50	CrAg-lateraalivirtaustestiliuskat 50 LFA-mittatikkaa pakattu korkilliseen kuivausainepulloon. Liuskat ovat 0,4 cm leveitä ja 7,6 cm korkeita	50 kpl

Asiakirjan numero: PIS-00317

	CB1020	CrAg-positiivinen kontrolli 500 ng/ml kryptokokkiantigeenia (kanta 184A – kliininen isolaatti Tulanan yliopistosta) ¹⁵ glysiinipuskuroidussa suolaliuoksessa; sisältää 0,095 % natriumatsidia	1 ml
--	--------	--	------

Lisätietoja vaaroista ja varoituksista on käyttöturvallisuustiedotteissa.

VAADITUT, MUTTA EI TOIMITETUT MATERIAALIT

- Kertakäyttökäsineet
- Suojalasit
- Pipetit, joilla voidaan mitata ja annostella 40 µl ja 80 µl ja niihin liittyvät kertakäyttökärjet tai kertakäyttöiset kiinteät ilavuusiset (40 µl) siirtopipetit
- Kertakäyttöiset tasapohjaiset mikrosentrifugiputket, tasapohjaiset koeputket tai tasapohjainen mikrotrausastia, johon testiliuska mahtuu
- Permanenttikynä putkien tai liuskojen merkitsemiseen
- Ajastin
- Biologisesti vaarallisten jätteiden säiliö

REAGENSIIEN STABIILIUUS JA SÄILYTYS

Koko CrAg LFA -testipakkaus tulee säilyttää ilmoitetussa lämpötilassa (2–30 °C) reagenssien etiketeissä mainittuihin viimeisiin käyttöpäiviin asti. Tuotteen laatua ei voida taata viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Käyttämättömät testiliuskat tulee laittaa välittömästi takaisin kuivausainepulloon, jonka korkki suljetaan tiukasti. Kaikki reagenssit on suljettava tiiviisti heti käytön jälkeen.

REAGENSSEIHIN LIITTYVÄT VAROTOIMET

1. Korkealaatuisten reagenssien ja materiaalien tuottaminen edellyttää erityistä standardointia. Käyttäjä on täysin vastuussa tässä esitettyihin menettelytapoihin tehtävistä muutoksista.
2. Älä käytä sarjaa tai mitään sarjan reagensseja ilmoitetun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
3. Jokaisen käyttökerran yhteydessä sarjan komponentit on tarkastettava silmämääräisesti ilmeisen mikrobikontaminaation, vuotojen tai testiliuskan merkittävien fyysisten vaurioiden varalta. Hävitä, jos näitä havaitaan.
4. IMMY ei voi taata tuotteidensa suorituskykyä, kun niitä käytetään muiden valmistajien materiaalien kanssa. Muiden tuotteiden käyttöä tämän testin kanssa ei ole arvioitu, ja se voi johtaa virheellisiin tuloksiin.
5. Käytä aina käsiäsi käsitellessäsi tämän pakkauksen reagensseja, sillä jotkut reagenssit on säilöty alle 0,1 % (w/w) natriumatsidilla. Natriumatsidia ei saa koskaan huuhdella viemäriin, koska se voi reagoida lyijy- tai kupariputkien kanssa ja muodostaa mahdollisesti räjähtäviä metallisidesejä. Ylimääräiset reagenssit tulee hävittää asianmukaisessa jäteastiassa.
6. Seuraavat komponentit eivät ole testijärjestelmän eräkohtaisia: LF-näytelaimennin (viitenumero: GLF025) ja LF-titrauslaimennin (viitenumero: EI0010), joten niitä voidaan käyttää minkä tahansa CrAg-lateraalivirtaustestiliuskojen (viitenumero: LFCR50) kanssa edellyttäen, että niiden viimeistä käyttöpäivää ei ole ohitettu.
7. Kontrolliviiva on migraatiokontrolli eikä sitä ole tarkoitettu näytteenlisäyskontrolliksi.

VAROITUKSET JA VAROTOIMET KÄYTTÄJILLE

1. Vain in vitro -diagnostiikkaan.
2. Tämän pakkauksen käyttöä muiden näytteiden kuin ihmisen seerumin, plasman, kokoveren ja aivo-selkäydinnesteen (CSF) kanssa ei suositella.
3. Käytä suojavaatteita, mukaan lukien laboratoriotakki, silmien-/kasvonsuojain ja kertakäyttökäsineet, ja käsittele pakkauksen reagensseja ja potilasnäytteitä vaadittujen hyvien laboriokäytäntöjen mukaisesti. Pese kädet huolellisesti testin suorittamisen jälkeen.
4. Vältä näytteiden tai liusten roiskumista.
5. Biologiset roiskeet tulee pyyhkiä huolellisesti tehokkaalla desinfiointiaineella. Käytettäviä desinfiointiaineita ovat muun muassa 10-prosenttinen valkaisuaineliuos, 70-prosenttinen etanoliliuos tai 0,5-prosenttinen Wescodyne Plus™ -liuos. Roiskeiden pyyhkimiseen käytetyt materiaalit saattavat vaatia hävittämistä biovaarallisen jätteen mukana.

- Hävitä kaikki testin suorittamiseen käytetyt näytteet ja materiaalit ikään kuin ne sisältäisivät tartuntatautia aiheuttavaa ainetta. Laboratoriokemikaaleja ja biovaarallisia jätteitä on käsiteltävä ja ne on hävitettävä kaikkien paikallisten, alueellisten ja kansallisten määräysten mukaisesti.
- CrAg-lateraalivirtaustestiliuskat (viitenumero: LFCR50) voivat olla biovaarallisia näytteiden testauksen jälkeen. Käsittele ja hävitä asianmukaisesti.
- Käyttöturvallisuustiedotteet ovat saatavilla pyynnöstä.

NÄYTEIDEN KERÄÄMINEN

Pätevän henkilöstön on kerättävä näytteet aseptisesti vakiintuneita menetelmiä käyttäen. Potilasnäytteitä käsiteltäessä on toteutettava riittävät toimenpiteet mahdollisten taudinaiheuttajien estämiseksi. Optimaalisten tulosten saavuttamiseksi tulee käyttää steriilejä, hemolysoimattomia näytteitä.

Jos näytteen käsittelyssä ilmenee viivettä, näytteen säilyttäminen 2–8 °C:ssa enintään 72 tuntia on sallittua. Seerumia, plasmata ja aivo-selkäydinnestettä voidaan säilyttää pidempiä aikoja alle -20 °C:ssa, edellyttäen, ettei niitä sulateta ja pakasteta uudelleen toistuvasti. Natrium-EDTA, kalium-EDTA, natriumsitraatti ja natriumhepariniantikoagulantit on validoitu plasman keräämiseen. Kokoveria EI SAA säilyttää alle 0 °C:ssa. Kuljetettava seerumi, plasma ja aivo-selkäydinneste tulee säilyttää 2–8 °C:ssa tai alle -20 °C:ssa. Kokoveri tulee säilyttää kuljetuksen aikana 2–8 °C:ssa, ei alle -20 °C:ssa.

Näytteet tulee saattaa huoneenlämpöön ennen testausta.

MENETTELY

KVALITATIIVINEN MENETTELY

- Lisää 1 tippa tai pipetoi 40 µl LF-näytelaimenninta (viitenumero: GLF025) sopivaan, merkittyyn, tasapohjaiseen astiaan (kertakäyttöinen tasapohjainen mikrosentrifugiputki, tasapohjainen koeputki tai tasapohjainen mikrotitrausastia jne.). On myös hyvä käytäntö merkitä lateraalivirtaustestiliuska ennen sen asettamista näytteeseen.
- Lisää 40 µl näytettä vaiheen 1 astiaan ja sekoita hyvin.
- Aseta yksi CrAg-lateraalivirtaustestiliuska (viitenumero: LFCR50) astiaan.
HUOMAUTUS: Palauta kaikki käyttämättömät testiliuskat kuivausainepulloon ja sulje korkki tiiviisti. Sulje kaikki reagenssipullot tiiviisti, kun niitä ei käytetä.
- Anna testin olla 10 minuuttia huoneenlämmössä.
HUOMAUTUS: Voit lukea tulokset 10 minuutin ja 2 tunnin välillä testiliuskojen asettamisen jälkeen.
- Lue ja kirjaa tulokset (katso alla oleva kohta "TESTITULOKSEN LUKEMINEN").

SEMIKVANTITATIIVINEN MENETTELY

- Valmista laimennukset aloittamalla laimennuksesta 1:5 ja jatkamalla laimennuksilla suhteessa 1:2 aina laimennussuhteeseen 1:2560 asti.
- Aseta 10 tasapohjaista mikrosentrifugiputkea tai tasapohjaista koeputkea sopivaan telineeseen ja merkitse ne numeroilla 1-10 (1:5–1:2560). Tässä vaiheessa voidaan käyttää 10 mikrokuoppaa tasapohjaisesta mikrotitrausastiasta.
HUOMAUTUS: Lisälaimennukset voivat olla tarpeen, jos näyte on positiivinen suhteella 1:2560. Testiliuskojen säästämiseksi ota yhteyttä IMMY:hyn ja pyydä titrausalgoritmimenettelyämme.
- Lisää 4 tippaa tai pipetoi 160 µl LF-näytelaimenninta (viitenumero: GLF025) putkeen nro 1.
- Lisää 2 tippaa tai pipetoi 80 µl LF-titrauslaimenninta (viitenumero: EI0010) jokaiseen 2–10-merkittyyn putkeen.
- Lisää 40 µl näytettä putkeen nro 1 ja sekoita hyvin. Tämä on näytteen laimennus suhteessa 1:5.
- Siirrä 80 µl 1:5-näytettä putkesta nro 1 putkeen nro 2 ja sekoita hyvin. Jatka tätä laimennustoimenpidettä putkeen nro 10 saakka. Hävitä 80 µl putkesta nro 10 ja 40 µl putkesta nro 1 siten, että kaikki 10 putkea sisältävät 80 µl liuosta.
- Aseta yksi CrAg-lateraalivirtaustestiliuska (viitenumero: LFCR50) kuhunkin 10 putkeen.
- Anna testin olla 10 minuuttia huoneenlämmössä.
HUOMAUTUS: Voit lukea tulokset 10 minuutin ja 2 tunnin välillä testiliuskojen asettamisen jälkeen.
- Lue ja kirjaa tulokset (katso alla oleva kohta "TESTITULOKSEN LUKEMINEN").

LAADUNVALVONTAMENETTELY

Positiiviset ja negatiiviset kontrollit varmistavat, että sarja toimii tarkoitetulla tavalla ja ettei tuotteessa ole vikaa tai kontaminaatiota. Positiivinen kontrolli (CrAg-positiivinen kontrolli) voidaan arvioida lisäämällä 1 tippa tai 40 µl LF-näytelaimenninta (viitenumero: GLF025) ja sen jälkeen 1 tippa tai 40 µl CrAg-positiivista kontrollia (viitenumero: CB1020) tasapohjaiseen mikrosentrifugiputkeen, tasapohjaiseen koeputkeen tai tasapohjaiseen mikrotitrausastiaan. Negatiivinen kontrolli (LF-näytteenlaimennin) voidaan arvioida lisäämällä 2 tippaa tai 80 µl LF-näytteenlaimenninta (viitenumero: GLF025) erilliseen tasapohjaiseen mikrosentrifugiputkeen, tasapohjaiseen koeputkeen tai tasapohjaiseen mikrotitrausastiaan. Aseta CrAg-lateraalivirtaustestiliuska (viitenumero: LFCR50) jokaiseen kontrollia sisältävään putkeen ja anna testin olla 10 minuuttia.
HUOMAUTUS: Voit lukea tulokset 10 minuutin ja 2 tunnin välillä liuskojen asettamisen jälkeen.

Kaksi (2) viivaa (testi ja kontrolli) osoittaa positiivisen tuloksen ja yksi viiva (kontrolli) osoittaa negatiivisen tuloksen. Lisäkontroleja voidaan testata paikallisten, osavaltioiden ja/tai liittovaltion määräysten tai akkreditointiorganisaatioiden ohjeiden tai vaatimusten mukaisesti.

TESTITULOKSEN LUKEMINEN

Lue reaktio jokaiselta testiliuskalta. Kahden viivan (testi- ja kontrolliviivan) esiintyminen testiviivan voimakkuudesta riippumatta, mukaan lukien heikot viivat, osoittaa positiivisen tuloksen.

Semikvantitatiivisessa titrausmenetelmässä potilaan titteri tulee ilmoittaa suurimpana laimennuksena, joka antaa positiivisen tuloksen. **HUOMAUTUS:**

Asiakirjan numero: PIS-00317

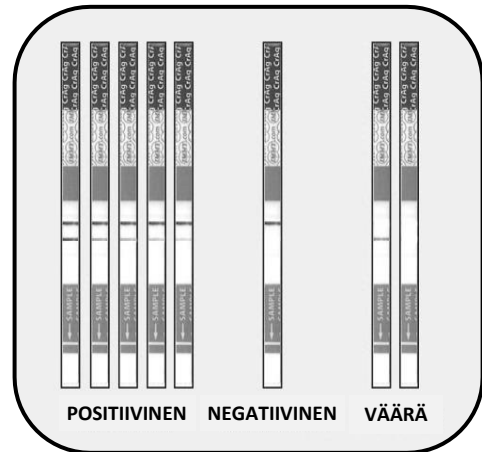
IMMY:n CrAg LFA:lla saadut titterit eivät ole yksiselitteisiä muilla kryptokokkiantigeenimäärityksillä saatujen tittereiden kanssa.

Heikko viivan intensiteetti voi viitata korkean titterin näytteeseen. Semikvantitatiivinen menetelmä on suoritettava korkean titterin aiheuttaman testiviivan eston poissulkemiseksi.

Yksi kontrolliviiva osoittaa negatiivisen tuloksen. Jos kliiniset oireet viittaavat kryptokokkoosi-infektioon, on suoritettava semikvantitatiivinen menetelmä, jotta voidaan sulkea pois väärät negatiiviset tulokset, jotka johtuvat näytteen korkeista antigeenipitoisuuksista, jotka voivat estää testiviivan muodostumisen.

Jos kontrolliviivaa ei näy, tulokset ovat virheellisiä ja testi on toistettava. Osittaiset testiviivat, jotka kehittyvät vain testiliuskan toiselle puolelle, tulee tulkita virheellisiksi ja toistaa testi positiivisten tai negatiivisten tulosten vahvistamiseksi. Kontrolliviiva on migraatiokontrolli eikä sitä ole tarkoitettu näytteenlisäyskontrolliksi.

Kontrolli- ja testiviivojen pysyvyyttä lukuajan (10 minuuttia – 2 tuntia) jälkeen ei ole validoitu.



TULOKSET

Kontrolliviivan täytyy näkyä, jotta testi on hyväksyttävä. Jos kontrolliviivaa ei näy, testi on katsottava virheelliseksi ja testi on toistettava. Osittaiset testiviivat, jotka kehittyvät vain testiliuskan toiselle puolelle, tulee tulkita virheellisiksi ja toistaa testi positiivisten tai negatiivisten tulosten vahvistamiseksi. Kontrolliviiva on migraatiokontrolli eikä sitä ole tarkoitettu näytteenlisäyskontrolliksi.

Kahden viivan (kontrolliviivan ja testialueella olevan viivan) esiintyminen testiviivan voimakkuudesta riippumatta, mukaan lukien heikot viivat, osoittaa positiivisen tuloksen. Heikko viivan intensiteetti voi viitata korkean titterin näytteeseen. Semikvantitatiivinen menetelmä on suoritettava korkean titterin aiheuttaman testiviivan eston poissulkemiseksi.

Yksi kontrolliviiva osoittaa negatiivisen tuloksen. Jos kliiniset oireet viittaavat kryptokokkoosi-infektioon, on suoritettava semikvantitatiivinen menetelmä, jotta voidaan sulkea pois väärät negatiiviset tulokset, jotka johtuvat näytteen korkeista antigeenipitoisuuksista, jotka voivat estää testiviivan muodostumisen.

Semikvantitatiiviseen menetelmään perustuvat tulokset voivat olla osoitus ennusteesta ja hoitovasteesta. Yli 1:160 olevat kryptokokkiantigeenititterit liittyvät aivokalvontulehduksen kehittymiseen.¹⁶

Negatiiviset tulokset eivät sulje pois taudin diagnoosia. Näyte voidaan ottaa ennen kuin elimistössä on havaittavaa antigeeniä.

Kontrolli- ja testiviivojen pysyvyyttä lukuajan (10 minuutista 2 tuntiin) jälkeen ei ole validoitu.

MENETTELYN RAJOITUKSET

- Testin suorituskykyominaisuuksia ei ole vahvistettu muille matriiseille kuin seerumille, plasmalle, kokoverelle ja aivo-selkäydinnesteelle.
- CrAg LFA:lla saadut titterit eivät ole vastaavia kuin muilla kryptokokkiantigeenitesteillä saadut titterit.¹⁷
- Taudin ja organismin esiintyvyydestä riippuen testausta ei tule suorittaa seulontamenetelmänä yleisväestölle. Positiivisen tai negatiivisen serologisen tuloksen ennuste arvo riippuu kryptokokkitaudin esiintymistodennäköisyydestä ennen testiä.
- Hemolysoitujen seeruminäytteiden testaaminen voi johtaa väärin negatiivisiin ja väärin positiivisiin tuloksiin liuskan voimakkaan taustaväriin vuoksi.
- Heikosti kapseloitunut kannat voivat johtaa väärin negatiivisiin tuloksiin.¹⁸
- Julkaistujen raporttien mukaan *T. beigellii* voi aiheuttaa väärä positiivisia tuloksia.¹⁹
- Potilaat, joilla on korkeita heterofiilisten vasta-aineiden, kuten ihmisen hiirivasta-aineiden (HAMA), pitoisuuksia (> 40 µg/ml), voivat aiheuttaa väärä positiivisia tuloksia.
- Korkeilla pitoisuuksilla (> 0,1 mg/ml) *Paracoccidioides brasiliensis* -sienen antigeenit voivat aiheuttaa ristireaktiivisuutta.
- Aspergillus* GM:ää sisältävien ihmisseerumien kanssa havaittiin jonkin verran ristireaktiivisuutta.
- CrAg LFA:ta ei ole arvioitu vastasyntyneillä.
- Testin aikana tulisi käyttää tasapohjaisia astioita, jotta näytteen ja CrAg LFA -testiliuskan välillä säilyy riittävä kosketus.
- Osittaiset testiviivat, jotka kehittyvät vain testiliuskan toiselle puolelle, tulee tulkita virheellisiksi ja toistaa testi positiivisten tai negatiivisten tulosten vahvistamiseksi.

13. Tätä testiä ei ole tarkoitettu itsetestaukseen tai vieritestaukseen EU:ssa.
 14. Potilailla, joilla on erittäin korkeat kryptokokkiantigeenipitoisuudet ($\geq 0,140$ mg/ml), testitulokset voivat olla heikkoja ja joissakin tapauksissa vääriä negatiivisia.

ODOTUSARVOT

Kryptokokkoosin esiintyvyys riippuu useista tekijöistä, kuten potilaspopulaatiosta, laitoksen tyypistä ja epidemiologiasta. Tässä tutkimuksessa havaittiin 100 % viljelyllä ja/tai India Ink -musteella määritetyistä oikeista positiivisista tuloksista.

ERITYISET SUORITUSKYKYMINAISUUDET

KLIININEN HERKKYYS JA SPESIFISYYS

CrAg LFA -testiä verrattiin kryptokokkoosin standardidiagnooseihin (viljely ja/tai India Ink) testin herkkyyden ja spesifisyyden arvioimiseksi. Näissä tutkimuksissa oli sekä prospektiivisiä että retrospektiivisiä näytteitä. Kerättyjen tietojen yhteenvetotaulukot ovat alla.

Seerumi		Viljely/India Ink	
		Positiivinen	Negatiivinen
CrAg LFA	Positiivinen	138	6
	Negatiivinen	0	152

Seerumi	Laskettu	95 %:n luottamusväli
Herkkyyks	100 %	97,4 % - 100 %
Spesifisyys	96,2 %	91,9 %–98,6 %

Plasma		Viljely/India Ink	
		Positiivinen	Negatiivinen
CrAg LFA	Positiivinen	81	0
	Negatiivinen	1	54

Plasma	Laskettu	95 %:n luottamusväli
Herkkyyks	98,8 %	93,4 % - 100 %
Spesifisyys	100 %	93,4 % - 100 %

Kokoveri		Viljely/India Ink	
		Positiivinen	Negatiivinen
CrAg LFA	Positiivinen	148	11
	Negatiivinen	2	186

Kokoveri	Laskettu	95 %:n luottamusväli
Herkkyyks	98,7 %	95,3–99,8 %
Spesifisyys	94,4 %	90,2 %–97,2 %

Selkäydinneste		Viljely/India Ink	
		Positiivinen	Negatiivinen
CrAg LFA	Positiivinen	65	1
	Negatiivinen	0	99

Selkäydinneste	Laskettu	95 %:n luottamusväli
Herkkyyks	100 %	94,5–100 %
Spesifisyys	99 %	94,6 % - 100 %

EIA-MENETELMÄN VERTAILU

CrAg LFA arvioitiin käyttämällä 197 seeruminäytettä, jotka toimitettiin yhdysvaltalaiseen vertailulaboratorioon kryptokokkiantigeenitestausta varten. Nämä näytteet testattiin käyttämällä CrAg LFA:ta ja kaupallisesti saatavilla olevaa kryptokokkiantigeeni EIA:ta. Näiden vertailujen tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Seerumi		CrAg EIA	
		Positiivinen	Negatiivinen
CrAg LFA	Positiivinen	96	7
	Negatiivinen	0	94

Seerumi	Laskettu	95 %:n luottamusväli
Positiivinen yhtäpitävyys (%)	100 % (96/96)	96–100 %
Negatiivinen yhtäpitävyys (%)	93 % (94/101)	86–97 %

IMMY-LATEKSIAGGLUTINAATIOMENETELMÄN VERTAILU

CrAg LFA arvioitiin käyttämällä 197 seeruminäytettä, jotka toimitettiin yhdysvaltalaiseen vertailulaboratorioon kryptokokkiantigeenitestausta varten. Nämä näytteet testattiin CrAg LFA- ja IMMY Cryptococcal Antigen Latex Agglutination Assay -testeillä. Tässä vertailussa saatiin 99 %:n kokonaisyhtäpitävyys.

SEMIKVANTITATIIVINEN MENETELMÄVERTAILU

Lisäksi 62 näistä näytteistä testattiin semikvantitatiivisella titrausmenetelmällä sekä CrAg LFA- että IMMY Cryptococcal Antigen Latex Agglutination Assay -testeillä. Datan lineaarinen regressioanalyysi antoi R^2 -arvoksi 0,905.

ANALYYTTINEN HERKKYYS

Havaitsemisrajan määrittämiseksi suoritettiin C_5 – C_{95} -koe CrAg LFA:lla laimentamalla puhdistettua kryptokokkiantigeeniä LF-näytteenlaimentimeen (viitenumero: GLF025) ja tekemällä 24 testiä pitoisuutta kohden käyttämällä CrAg

lateraalivirtaustestiliuskoja (viitenumero: LFCR50). Testitulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Pitoisuus	# Positiivinen	% Positiivinen
0,50 ng/ml	0	0 % (0/24)
0,75 ng/ml	0	0 % (0/24)
1,00 ng/ml	4	17 % (4/24)
1,25 ng/ml	12	50 % (12/24)
1,50 ng/ml	21	88 % (21/24)
1,75 ng/ml	24	100 % (24/24)
2,00 ng/ml	24	100 % (24/24)
2,50 ng/ml	24	100 % (24/24)
3,00 ng/ml	24	100 % (24/24)

C_5 – C_{95} -intervalli	1,00–1,50 ng/ml
------------------------------	-----------------

RISTIREAKTIIVISUUS

CrAg LFA:n ristireaktiivisuutta arvioitiin useiden eri patologioiden potilaiden seeruminäytteiden kanssa. Testitulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Patologia	Näytteiden lukumäärä	% Positiivinen
Penisilloosi	5	0 % (0/5)
Sporotrikoosi	6	0 % (0/6)
HAMA	5	0 % (0/5)
Syfilis	10	0 % (0/10)
Vihurirokko	5	0 % (0/5)
Mykoplasmoosi	10	0 % (0/10)
Toksoplasmoosi	7	0 % (0/7)
CMV	10	0 % (0/10)
Blastomykoosi	10	0 % (0/10)
Kokkidioidomykoosi	10	0 % (0/10)
Histoplasmoosi	10	0 % (0/10)
Kandidiaasi	10	0 % (0/10)
Aspergillus GM+	10	10 % (1/10)
Reumatekijä	10	0 % (0/10)

Lisäksi ristireaktiivisuutta arvioitiin testaamalla raakaviljelmäsuodoksen antigeenejä eri pitoisuuksilla käyttäen CrAg LFA:ta. Korkeilla pitoisuuksilla ($> 0,1$ mg/ml) *Paracoccidioides brasiliensis* -sienen antigeenit osoittivat jonkin verran ristireaktiivisuutta.

Seuraavien organismien antigeenejä testattiin, eikä niissä havaittu ristireaktiivisuutta:

Aspergillus terreus
Aspergillus niger

Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus

Testiä ei arvioitu ristireaktiivisuuden suhteen seuraavien organismien tai patologioiden osalta:

Candida dubliniensis
Candida tropicalis
Candida parapsidosis
Candida krusei
Candida glabrata
Cladosporium trichoides
Streptococcus pneumoniae
Salmonella typhi

Pneumocystis carinii
Zygomycetes
 Antinukleaarinen vasta-aine +
 Hepatiitti A -virus
 Hepatiitti C -virus
Staphylococcus aureus
Neisseria meningitidis
Mycobacterium tuberculosis

INTERFERENSSI

CrAg LFA:n interferenssiä arvioitiin testaamalla sekä kryptokokkiantigeenillä terästävämmiä että sitä sisältäviä ikerisiä, hemolysoituneita ja lipeemisiä seerumeita. Terästävämmien seerumien testitulokset olivat negatiivisia, kun taas terästettyjen seerumien testitulokset olivat positiivisia; siten interferenssiä ei havaittu. Hemolysoituneiden potilaiden seerumit tuottivat lateraalivirtaustestiliuskan korkeaa taustareaktiivisuutta, mikä voi johtaa vääriin negatiivisiin ja vääriin positiivisiin tuloksiin.

TOISTETTAVUUS JA TARKKUUS

CrAg LFA:n toistettavuutta ja tarkkuutta arvioitiin lisäämällä seerumiin kryptokokkiantigeeniä, jolloin saatiin paneeli, joka koostui negatiivisesta näytteestä, erittäin negatiivisesta (C_5) näytteestä, heikosti positiivisesta näytteestä ja kohtalaisen positiivisesta näytteestä. Tätä paneelia testattiin kahdesti päivässä kolmessa eri paikassa yhteensä viiden käyttäjän voimin viiden päivän aikana, jotta voitiin määrittää sekä laboratorioden välinen että laboratorion sisäinen toistettavuus ja tarkkuus. Tämän tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

PANEELI	Paikka 1 % Pos	Paikka 2 % Pos	Paikka 3 % Pos	Kokonais % Pos
Negatiivinen	0 % (0/30)	0 % (0/30)	0 % (0/15)	0 % (0/75)
Korkea negatiivinen	7 % (2/30)	0 % (0/30)	0 % (0/15)	3 % (2/75)
Alhainen positiivinen	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (15/15)	100 % (75/75)
Kohtalaisen positiivinen	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (15/15)	100 % (75/75)

SUUREN ANNOKSEN KOUKKUVAIKUTUS (PROZONOINTI)

Vaikka se on harvinaista, erittäin suuret kryptokokkiantigeenipitoisuudet ($\geq 0,140$ mg/ml) voivat johtaa heikkoihin testiviivoihin ja äärimmäisissä tapauksissa negatiivisiin testituloksiin. Jos heikosti positiivisissa tai negatiivisissa testituloksissa epäillään prozonointia, on noudatettava semikvantitatiivista titrausmenetelmää väärin negatiivisten tulosten poissulkemiseksi.

MITTAUSALUE

Testin CrAg LFA -mittausalue on LoD:n ja High Dose Hook Effect -rajan välissä, joka on 1,25–0,140 mg/ml.













VERTAILUMENETTELYT JA -MATERIAALIT

Käyttäjälle ei ole saatavilla vertailumittausmenetelmiä tai -materiaaleja.

LÄHDELUETTELO

- Lin X, Heitman J. The Biology of the *Cryptococcus neoformans* Species Complex. *Annu Rev Microbiol.* 2006;60(1): 69-105.
- Zhou Q, Murphy WJ. Immune response and immunotherapy to *Cryptococcus* infections. *Immunol Res.* 2006;35(3): 191-208.
- Park BJ, Wannemuehler K, Marston B, Govender N, Pappas P, Chiller T. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009;23(4): 525-530.
- Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8): 873-881.
- Doering TL. How sweet it is! Cell wall biogenesis and polysaccharide capsule formation in *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Microbiol.* 2009;63: 223-247.
- Goodman JS, Kaufman L, Koenig MG. Diagnosis of cryptococcal meningitis. Value of immunologic detection of cryptococcal antigen. *N Engl J Med.* 1971;285(8): 434-436.
- Kozel TR. Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol.* 1995;3(8):295-299.
- Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA, et al. Large-scale evaluation of the immune-mycology lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(1): 52-55.
- Gates-Hollingsworth MA, Kozel TR. Serotype sensitivity of a lateral flow immunoassay for cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(4): 634-635.
- Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):321-325.
- McMullan BJ, Halliday C, Sorrell TC, et al. Clinical utility of the cryptococcal antigen lateral flow assay in a diagnostic mycology laboratory. *PLoS One.* 2012;7(11): e49541.
- Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Chiller T, Castañeda E. Evaluation of a rapid lateral flow immunoassay for the detection of cryptococcal antigen for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV patients in Colombia. *Med Mycol.* 2013;51(7): 765-768.
- Huang HR, Fan LC, Rajbanshi B, Xu JF. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2015;10(5): e0127117.
- Rick F, Niyibizi AA, Shroufi A, et al. Cryptococcal antigen screening by lay cadres using a rapid test at the point of care: A feasibility study in rural Lesotho. *PLoS One.* 2017;12(9): e0183656.
- Domer JE, Lyon FL, Murphy JW. Cellular immunity in a cutaneous model of cryptococcosis. *Infect Immun.* 1983;40(3):1052-1059.
- Letang E, Müller MC, Ntamatungiro AJ, et al. Cryptococcal Antigenemia in Immunocompromised Human Immunodeficiency Virus Patients in Rural Tanzania: A Preventable Cause of Early Mortality. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2): ofv046.
- Binnicker MJ, Jespersen DJ, Bestrom JE, Rollins LO. Comparison of four assays for the detection of cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(12):1988-1990.
- Birkhead M, Naicker SD, Blasich NP, et al. *Cryptococcus neoformans*: Diagnostic Dilemmas, Electron Microscopy, and Capsular Variants. *Trop Med Infect Dis.* 2019; 4(1):1.
- Rivet-Dañon D, Guitard J, Grenouillet F, et al. Rapid diagnosis of *Cryptococcus* using an antigen detection immunochromatographic test. *J Infect.* 2015;70(5): 499-503.

KANSAINVÄLISTEN SYMBOLIEN KÄYTTÖ

	Säilytys 2–30 °C		Eränumero
	Valmistaja		Viitenumero
	Viimeinen käyttöpäivä		In vitro -diagnoosi
	Suojattava kosteudelta		Riittää # testille
	Lue käyttöohjeet		Vain reseptillä
	Vain kertakäyttöön		Täyttää Euroopan unionin IVDR-vaatimukset

HUOMAUTUS EUROOPAN UNIONIN KÄYTTÄJILLE

Kaikista tähän laitteeseen liittyvistä vakavista vaaratilanteista on ilmoitettava IMMY:lle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas sijaitsee.

Turvallisuutta ja suorituskykyä koskeva yhteenveto (SSP) on saatavilla Euroopan lääkinnällisten laitteiden tietokannassa (EUDAMED), kun EUDAMED on käytettävissä. SSP on linkitetty tämän tuotteen perus-UDI-DI-tunnukseen, joka on 081638702CR2003W9.

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Päivitetty 6.10.2025

Versio 0

Saat luettelon käyttöohjeiden muutoksista lähettämällä sähköpostia info@immy.com

Maakohtaiset käyttöohjeet löytyvät osoitteesta IMMY.com/resources.



IMMY, Inc.

2701 Corporate Centre Dr
Norman, OK 73069 Yhdysvallat
+1 (405) 360-4669 / (800) 654-3639
Faksi: +1 (405) 364-1058
Sähköposti: info@immy.com
www.immy.com



MDSS
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germany