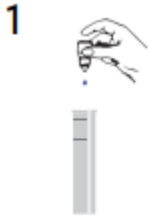
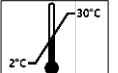


R_x ONLY



1 Bætið við 1 dropa af sýnisþynningarefni



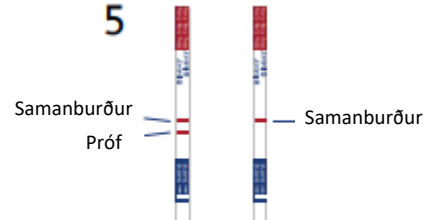
2 Bætið við 40 µl af sýni



3 Stingið inn strimli



4 Ræktið í 10 mín.



5 1 lína = neikvætt
2 línur = jákvætt

FYRIRHUGUÐ NOTKUN

Hliðrænt flæðiþróf fyrir mótefnavaka cryptococca (e. Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay, CrAg LFA) er ósjálfvirk mæliaðferð sem notast við bæði vökvagreiningu og ónæmisfræðilega greiningu, sem er eigindleg og hálfmeginleg, á mótefnavökum hjúpfjölsyrkruna fyrir *cryptococcus*-tegundarflettuna (*Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii*) í sermi, plasma, heilblóði bláæða og heila- og mænuvökva.

CrAg LFA er próf sem framkvæmt er á rannsóknarstofum og þarf að ávísa. Hægt er að nota það við að greina cryptococcosýkingu (sætumyglu).

SAMANTEKT OG SKÝRING Á PRÓFINU

Sýkingar af völdum beggja tegunda *Cryptococcus*-tegundarflettunnar (*Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii*).¹ Einstaklingar með skert frumumiðlað ónæmi eru í mestri hættu á sýkingum.² Sýkingar af völdum cryptococca eru ein algengasta tækifærissýkingin hjá alnæmissjúklingum.³ Sýkingar af völdum cryptococca eru orsök 15% HIV-dauðsfalla um allan heim.⁴ Greining á cryptococca-mótefnavaka (CrAg) í sermi og heila- og mænuvökva hefur verið mikið notuð með mjög mikilli næmni og sértækni.⁵⁻⁶ CrAg LFA notar afar næm og sértæk einstofna mótefni gegn cryptococcam í músum. Þessi mótefni eru afar næm fyrir glúkúrónoxlómannan, (GXM), aðalmótefnavakanum sem losaður er af lífverunni. CrAg LFA sýnir aukna næmi fyrir öllum sermisgerðum (undirflokkum) lífverunnar, sérstaklega sermisgerðinni C (*C.gattii*).⁷⁻⁹ Mikið hefur verið notast við greiningu á CrAg með CrAg LFA þegar grunur leikur á að um cryptococcosýkingu sé að ræða.¹⁰⁻¹³

LÍFRÆÐILEG GRUNNVIRKNI

CrAg LFA er ósjálfvirk mæliaðferð sem notast við bæði vökvagreiningu og ónæmisfræðilega strimlagreiningu með samlokuaðferð sem greinir mótefnavaka cryptococca í sermi, plasma, heilblóði og heila- og mænuvökva. Sýnin eru flutt með pípettu í hreint ílát með flötum botni og LF-sýnisþynningarefni (TILVÍSUNARNÚMER: GLF025) er síðan bætt við CrAg-strimilinn fyrir hliðræna flæðiþrófun (TILVÍSUNARNÚMER: LFCR50). Prófið tekur 10 mínútur og lesa ætti niðurstöður 10 mínútum til 2 klukkustundum eftir að prófi líkur.

CrAg LFA er framleitt með því að hafa einstofna mótefni gegn CrAg tengd vatnsfríu gulli sem binst við mótefnavaka hjúpfjölsyrkruna *Cryptococcus*-tegundarflettunnar (*Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii*) sem kunna að vera til staðar í sýninu þegar það vætir prófunarstrimilinn. Ef CrAg er til staðar í sýninu binst það einstofna mótefnum gegn CrAg. Mótefnis-mótefnavakaflettan heldur áfram að flytjast upp himnuna með háráðflæði þar sem hún mun hafa áhrif á prófunarlínuna, sem inniheldur kyrrstæð einstofna mótefni gegn CrAg. Mótefnis-mótefnavakaflettan myndar samloku við prófunarlínuna og sýnileg lína birtist. Með réttu flæði og hvarfgirni hvarfefnisins mun uppsög hvaða sýnis sem er, hvort sem það er jákvætt eða neikvætt, valda því að samanburðarmótefnið færir að samanburðarlínunni. Óhreyfanleg mótefni við samanburðarlínuna munu bindast samanburðarmótefninu og mynda sýnilega samanburðarlínu. **ATH.:** Samanburðarlínan er flutningsviðmið og ekki samanburður fyrir viðbætt sýni. Jákvæð próf mynda tvær línur (próf og samanburður). Neikvæð próf mynda aðeins eina línu (samanburður). Ef samanburðarlínan myndast ekki þá er prófið ekki gilt.

HVARFEFNI SEM FYLGJA

Í hverju setti fylgir með nóg af hvarfefni fyrir 50 prófanir.

1	GLF025	LF-sýnisþynningarefni Glýsínjofnuð saltlausn; inniheldur 0,095% natríumasíð, 0,5 mg/ml blokkandi efni	3 ml
2	EI0010	LF-títrunarþynningarefni Glýsínjofnuð saltlausn; inniheldur 0,095% natríumasíð	6 ml
3	LFCR50	CrAg-strimlar fyrir hliðræna flæðiþrófun 50 LFA-prófstrimlar sem pakkað er í hettuglas með þurrkefni með áföstu loki; strimlarnir eru 0,4 cm á breidd og 7,6 cm að lengd.	50 Ea

Skjalanúmer: PIS-00317

	CB1020	CrAg-jákvæður samanburður 500 ng/ml mótefnavaki fyrir cryptococca (stofn 184A – klínískt einangur frá Tulane University) ¹⁵ í glýsín-jafnaðri saltlausn; inniheldur 0,095% natríumasíð	1 ml
--	--------	---	------

Sjá öryggisblöðin fyrir frekari upplýsingar um hættur og viðvaranir.

NAUÐSYNLEG EFNI SEM FYLGJA EKKI

- Einnota hanskar
- Hlífðargleraugu
- Pípetta/pípettur sem geta mælt og skammtað 40 µl og 80 µl og tilheyrandi einnota oddar eða einnota flutningspípettur með föstu rúmmáli (40 µl)
- Einnota örskilvinduglas með flötum botni, tilraunaglas með flötum botni eða örtítrunarplata með flötum botni sem getur haldið um prófunarstrimilinn.
- Penni með varanlegu bleki til að merkja glös og strimla
- Tímateljari
- Ílát fyrir hættulegan lífrænan úrgang

STÖÐUGLEIKI HVARFEFNIS OG GEYMSLA

Geyma skal CrAg LFA-prófunarsettið í heild sinni við tilgreint hitastig (2-30°C) þar til komið er að þeim fyrningardagsetningum sem tilgreindar eru á merkimiðum hvarfefna. Ekki er hægt að tryggja gæði vörunnar eftir að fyrningartími hefur runnið út.

Ónotaða prófunarstrimla skal setja strax aftur í hettuglasíð með þurrkefninu, með loki tryggilega fest á. Festa skal lokið tryggilega á öll hvarfefni strax eftir notkun.

VARÚÐARRÁÐSTAFANIR FYRIR HVARFEFNI

1. Styðjast þar við ákveðna stöðlun til að tryggja framleiðslu á hágæða hvarfefnum og öðrum efnum. Notandinn ber fulla ábyrgð á öllum breytingum á verklaagsreglum sem hér eru birtar.
2. Ekki nota settið eða önnur hvarfefni settsins eftir tilgreinda fyrningardagsetningu.
3. Við hverja notkun skal skoða íhluti búnaðarins með sjónrænum hætti til að skima eftir augljósam merkjum um örverumengun, leka eða verulegar efnislegar skemmdir á prófunarstrimlinum. Farga skal íhlut(um) ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.
4. IMMY getur ekki ábyrgst virkni vara fyrirtækisins þegar þær eru notaðar með efnem sem keypt eru frá öðrum framleiðendum. Notkun annarra vara með þessu prófi hefur ekki verið metin og getur leitt til rangra niðurstaðna.
5. Alltaf skal nota hanska þegar hvarfefni í þessu setti eru meðhöndluð þar sem sum hvarfefnanna eru varðveitt með innan við 0,1% (w/w) af natríumasíði. Natríumasíði ætti aldrei að skola niður í niðurföll þar sem þetta efni getur hvarfast við blý- eða koparlagnir og myndað sprengifimt málmasíð. Umframhvarfefnum skal farga í viðeigandi ílát.
6. Eftirfarandi íhlutir eru ekki háðir lotu prófunarkerfisins: LF-sýnisþynningarefni (TILVÍSUNARNÚMER: GLF025) og LF-títrunarþynningarefni (TILVÍSUNARNR.: EI0010) og því er hægt að nota þau með hvaða lotu sem er af CrAg-strimlum fyrir hliðrænt flæði (TILVÍSUNARNR.: LFCR50), að því tilskildu að þeir séu ekki útrunnir.
7. Samanburðarlínan er flutningsviðmið og ekki samanburður fyrir viðbætt sýni.

VIÐVARANIR OG VARNADARORÐ FYRIR NOTENDUR

1. Eingöngu ætlað fyrir in vitro greiningar.
2. Ekki er mælt með notkun þessa setts með öðrum sýnum en sermi, plasma, heilblóði og heila- og mænuvökva úr mönnum.
3. Klæðist hlífðarfatnaði, þar á meðal rannsóknarstofuslopp, augn-/andlitshlífum og einnota hönskum, og meðhöndlið hvarfefni búnaðarins og sjúklingasýni samkvæmt tilskildum, góðum starfsvenjum á rannsóknarstofum (e. Good Laboratory Practices). Þvíð hendur vandlega eftir að hafa framkvæmt prófið.
4. Forðist að sýni eða lausnir skvettist.
5. Ef líffræðileg efni hellast niður þá skal þurrka þau upp vandlega með viðeigandi sóthreinsiefni. Sóthreinsiefni sem hægt er að nota eru meðal annars lausn af 10% bleikiefni, 70% etanóli eða 0,5% Wescodyne Plus™. Efni sem notuð eru til að þurrka upp leka gæti þurft að farga sem hættulegum lífrænum úrgangi.
6. Fargið öllum sýnum og efnem sem notuð eru til að framkvæma prófið eins og þau innihaldi smitandi efni. Meðhöndla skal og farga efnem og hættulegum

- lífrænum úrgangi frá rannsóknarstofum í samræmi við allar reglugerðir á staðnum, á svæðinu og á landsvísi.
- CrAg-strimlar fyrir hliðræna flæðiprófun (TILVÍSUNARNR.: LFCR50) geta falið í sér lífsýnahættu eftir að sýni hafa verið greind. Meðhöndlið og fargið á viðeigandi hátt.
 - Hægt er að nálgast öryggisblað samkvæmt beiðni.

SÝNASÖFNUN

Starfsfólk með viðeigandi hæfni skal sjá um að safna sýnum að viðhafðri smitgát og samkvæmt viðurkenndum aðferðum. Við meðhöndlun sjúklingsásýna skal grípa til viðeigandi ráðstafana til að koma í veg fyrir útsetningu fyrir hugsanlegum sjúkdómsvaldandi efnum. Það skilar bestum niðurstöðum ef notuð eru smitsæfð og órauðleyst sýni.

Ef tafir verða á vinnslu sýnanna er heimilt að geyma þau við 2-8°C í allt að 72 klukkustundir. Sermi, plasma og heila- og mænuvökva má geyma í lengri tíma við -20°C, að því tilskildu að þau séu ekki þiðin og fryst aftur ítrekað. Segavarnarlyfin natríum EDTA, kalíum EDTA, natríumsítrat og natríumheparín hafa verið staðfest til notkunar við plasmásöfnun. Heilblóð **MÁ EKKI** geyma við <math><0^{\circ}\text{C}</math>. Geyma skal sermi, plasma og heila- og mænuvökva við 2-8°C eða -20°C meðan á flutningum stendur. Geyma skal heilblóð við 2-8°C, ekki -20°C meðan á flutningum stendur.

Leyfa skal sýnum að ná stofuhita áður en þau eru prófuð.

AÐFERÐ

EIGINDLEG AÐFERÐ

- Skammtið 1 dropa eða flytjið með pípettu 40 µl af LF-sýnisþýnningarefni (TILVÍSUNARNR.: GLF025) í viðeigandi, merkt ílát með flötum botni (einnotta ör-skilvinduglas með flötum botni, tilraunaglas með flötum botni eða örtítrunarplata með flötum botni o.s.frv.). Einnig teljast það góðir starfshættir að merkja strimlana með hliðrænu flæði áður en þeim er stungið inn í sýnið.
- Bætið 40 µl af sýninu í ílátið frá skrefi 1 og blandið vel saman.
- Setjið einn CrAg-prófunarstrimil fyrir hliðrænt flæði (TILVÍSUNARNR.: LFCR50) í ílátið.
ATHUGIÐ: Ónotaða prófunarstrimla skal setja aftur í hettuglasið með þurrkefninu, með lokið tryggilega fest á. Festa skal lokið tryggilega á öll hvarfefni þegar þau eru ekki í notkun.
- Leyfið prófinu að ganga í 10 mínútur við stofuhita.
ATHUGIÐ: Hægt er að lesa niðurstöðurnar 10 mínútum eða allt að 2 klukkustundum eftir búið er að setja prófunarstrimlana í.
- Lesið og skráið niðurstöðurnar (sjá „PRÓFNIÐURSTÖÐUR LESNAR“ að neðan)

HÁLFMEGINDLEG AÐFERÐ

- Útbúið þýnningar með því að byrja með upphafsþýnningu 1:5, og raðþýnna síðan í 1:2 í hlutfallinu 1:2560:
- Komið 10 örskilvinduglösunum með flötum botni eða tilraunaglösunum með flötum botni fyrir í viðeigandi rekka og merktu þau á bilinu 1-10 (1:5 til 1:2560). Hægt er að nota 10 örbrunna á örtítrunarplötu með flötum botni fyrir þetta stig.
ATH.: Það gæti þurft að þýnna sýnið frekar ef það er jákvætt við 1:2560. Til að geyma strimla hafðu samband við IMMY til að biðja um títrunarreikniformúluna okkar.
- Skammtið 4 dropa eða flytjið með pípettu 160 µl af LF-sýnisþýnningarefni (TILVÍSUNARNR.: GLF025) í glas 1.
- Skammtið 2 dropa eða flytjið með pípettu 80 µl af LF-títrunarþýnningsefni (TILVÍSUNARNR.: EI0010) í glösin merkt 2-10.
- Bætið við 40 µl af sýni í glas 1 og blandið vel. Þetta er 1:5 þýnning sýnisins.
- Flytjið 80 µl af 1:5 sýninu úr glasi 1 í glas 2 og blandið vel. Haldið þessu þýnningarferli áfram þar til komið er að glasi 10. Fargið 80 µl úr glasi 10 og 40 µl úr glasi 1 þannig að hvert af glösunum 10 innihaldi rúmmálið 80 µl.
- Setjið einn CrAg-prófunarstrimil fyrir hliðrænt flæði (TILVÍSUNARNR.: LFCR50) í hvert af glösunum 10.
- Leyfið prófinu að ganga í 10 mínútur við stofuhita.
ATHUGIÐ: Hægt er að lesa niðurstöðurnar 10 mínútum eða allt að 2 klukkustundum eftir búið er að setja prófunarstrimlana í.
- Lesið og skráið niðurstöðurnar (sjá „PRÓFNIÐURSTÖÐUR LESNAR“ að neðan)

GÆÐAEFTIRLITSFERLI

Jákvæð og neikvæð samanburðarpróf staðfesta að búnaðurinn virki eins og til er ætlast og tryggja að engin bilun í vörunni eða mengun hafi átt sér stað. Hægt er að greina jákvæðan samanburð (CrAg-jákvæður samanburður) með því að bæta 1 dropa (40 µl) af LF-sýnisþýnningarefni (TILVÍSUNARNR.: GLF025) ásamt 1 dropa eða 40 µl af CrAg-jákvæðum samanburði (tilvísunarnr.: CB1020) í örskilvinduglas með flötum botni, tilraunaglas með flötum botni eða á örtítrunarplötu með flötum botni. Hægt er að greina neikvæðan samanburð (LF-sýnisþýnningarefni) með því að bæta 2 dropum eða 80 µl af LF-sýnisþýnningarefni (TILVÍSUNARNR.: GLF025) í örskilvinduglas með flötum botni, tilraunaglas með flötum botni eða á örtítrunarplötu með flötum botni). Setjið einn CrAg-prófunarstrimil fyrir hliðrænt flæði (TILVÍSUNARNR.: LFCR50) í hvert glas með samanburðarefni og keyrið prófið í 10 mínútur.

ATHUGIÐ: Hægt er að lesa niðurstöðurnar 10 mínútum eða allt að 2 klukkustundum eftir að strimlarnir voru settir í.

Tvær (2) línur (próf og samanburðarlína) gefa til kynna jákvæða niðurstöðu og ein lína (samanburður) gefur til kynna neikvæða niðurstöðu. Hægt er að prófa frekari samanburð samkvæmt leiðbeiningum eða kröfum sveitarfélaga, héraðs og/eða ríkis eða faggildingarstofnana.

PRÓFNIÐURSTÖÐUR LESNAR

Lesið niðurstöðuna af hverjum prófunarstrimli. Ef tvær línur (próf og samanburðarlína) eru til staðar, óháð því hversu sterk próflínan er, þar með talda daufar línur, bendir það til jákvæðrar niðurstöðu.

Skjalanúmer: PIS-00317

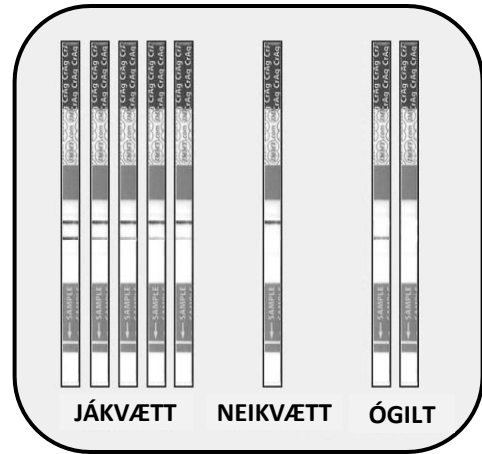
Fyrir hálfmegindlega títrunaraðferð skal tilkynna títrun sjúklingsins sem hæstu þýnningu sem veitir jákvæða niðurstöðu. **ATHUGIÐ:** Títranir sem fengust með CrAg LFA prófun IMMY jafngilda ekki títrunum sem fengust með öðrum mælingum á mótefnavaka cryptococca.

Dauf lína gæti bent til þess að um sé að ræða sýni með háa títrun. Keyra skal hálfmegindlegu aðferðina til að útiloka mikla hömlun prófunarlínunnar vegna mikillar títrunar.

Stök samanburðarlína bendir til þess að um neikvæða niðurstöðu sé að ræða. Ef klínísk einkenni og teikn benda til sýningar af völdum cryptococca þá ætti að framkvæma hálfmegindlega aðferð til að útiloka falskar neikvæðar niðurstöður sem rekja má til þess að þéttni mótefnavaka í sýninu sé of há, þar sem slíkt getur hindrað myndun próflínunnar.

Ef viðmiðunarlínan birtist ekki eru niðurstöðurnar ógildar og það ætti að endurtaka prófið. Hlutapróflínur sem aðeins myndast á helmingi prófunarstrimilsins skulu túlkast sem ógildar og prófið skal endurtekið til að staðfesta jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður. Samanburðarlínan er flutningsviðmið og ekki samanburður fyrir viðbætt sýni.

Stöðugleiki samanburðar- og prófunarlínanna eftir lestrartímann (10 mínútur – 2 klukkustundir) hefur ekki verið staðfestur.



NIÐURSTÖÐUR

Samanburðarlínan þarf að vera til staðar til að prófið sé gilt. Ef engin samanburðarlína er til staðar ætti að líta á prófið sem ógilt og endurtaka prófið. Hlutapróflínur sem aðeins myndast á helmingi prófunarstrimilsins skulu túlkast sem ógildar og prófið skal endurtekið til að staðfesta jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður. Samanburðarlínan er flutningsviðmið og ekki samanburður fyrir viðbætt sýni.

Ef tvær línur (lína á prófsvæði og samanburðarlína) eru til staðar, óháð því hversu sterk próflínan er, þar með talda daufar línur, bendir það til jákvæðrar niðurstöðu. Dauf lína gæti bent til þess að um sé að ræða sýni með háa títrun. Keyra skal hálfmegindlegu aðferðina til að útiloka mikla hömlun prófunarlínunnar vegna mikillar títrunar.

Stök samanburðarlína bendir til þess að um neikvæða niðurstöðu sé að ræða. Ef klínísk einkenni og teikn benda til sýningar af völdum cryptococca þá ætti að framkvæma hálfmegindlega aðferð til að útiloka falskar neikvæðar niðurstöður sem rekja má til þess að þéttni mótefnavaka í sýninu sé of há, þar sem slíkt getur hindrað myndun próflínunnar.

Túlkunir sem byggjast á hálfmegindlegri aðferðafræði geta gefið vísbendingu um horfur og svörun við meðferð. Títrun cryptococca-mótefnavaka sem er yfir 1:160 tengist myndun heilahimnubólgu.¹⁶

Neikvæð niðurstaða útilokar ekki greiningu sjúkdómsins. Hægt er að taka sýnið áður en mótefnavaki er greinanlegur.

Stöðugleiki samanburðar- og prófunarlínanna eftir lestrartímann (10 mínútur til 2 klukkustundir) hefur ekki verið staðfestur.

TAKMARKANIR AÐFERÐARINNAR

- Eiginleikar prófunarárangurs hafa ekki verið staðfestir fyrir önnur fylki en sermi, plasma, heilblóð og heila- og mænuvökva.
- Títranir sem fengust með CrAg LFA jafngilda ekki títrunum sem fengust með öðrum prófunum á mótefnavökum cryptococca.¹⁷
- Það veltur á því um hvaða sjúkdóm er að ræða og hversu algeng lífveran er, en það ætti ekki að framkvæma þessar prófanir sem almenna skimunaraðferð. Forspárgildi jákvæðra eða neikvæðra sermisfræðilegra niðurstaða veltur á líkum á að cryptococca-sýkingin sé til staðar fyrir prófun.
- Prófun á rauðleystum sermissýnum gæti leitt til falskra neikvæðra og falskra jákvæðra niðurstaðna ef það er of mikið af bakgrunnslitarefni á strimlinum.
- Tegundarhópar með veika hjúpun geta leitt til falskra jákvæðra niðurstaða.¹⁸
- Samkvæmt birtum heimildum getur *T. beigelii* leitt til falskra jákvæðra niðurstaða.¹⁹
- Hjá sjúklingsum með hátt gildi (> 40 µg/ml) af ólíkum mótefnum eins og manna-músamótefnum (HAMA) geta komið fram falskar jákvæðar niðurstöður.
- Við háa þéttni (> 0,1 mg/ml) komu fram mótefnavakar frá Paracoccidioides brasiliensis með einhverja þverlæga svörun.
- Einhver þverlæg svörun kom fram fyrir sermi úr mönnum sem innihélt *Aspergillus* GM.

- CrAg LFA hefur ekki verið metið hjá nýburum.
- Nota skal ílát með flötum botni við prófanir til að viðhalda nægilegri snertingu á milli sýnisins og CrAg LFA- prófunarstrimilsins.
- Hlutaprófslífnur sem aðeins myndast á helmingi prófunarstrimilsins skulu túlkast sem ógildar og prófið skal endurtekið til að staðfesta jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður.
- Þetta próf er ekki ætlað fyrir sjálfsprófanir eða nærprófanir á sjúklingum innan ESB.
- Sjúklingar með afar háa þéttni ($\geq 0,140$ mg/ml) af mótefnavaka cryptococca geta leitt til þess að próflinan verði dauf og getur í einstaka tilvikum leitt til falskrar neikvæðrar niðurstöðu.

ÆTLUÐ GILDI

Tíðni cryptococcosýkingar er háð nokkrum þáttum, þar á meðal sjúklingahópi, gerð stofnunar og faraldsfræðilegum þáttum. Í þessari rannsókn greindust 100% af raunverulegum jákvæðum niðurstöðum sem ákvarðaðar voru með ræktun og/eða indversku bleki.

SÉRTÆKIR VIRKNIEIGINLEIKAR

KLÍNÍSK NÆMI OG SÉRTÆKI

CrAg LFA var borið saman við gullstaðalinn í greiningum á cryptococcosýkingu (ræktun og/eða indverskt blek) til að meta næmi og sértæki prófsins. Þessar rannsóknir samanstóðu af blöndu af bæði framskyggnum og afturskyggnum sýnum. Samantektartöflu yfir þau gögn sem var safnað er að finna að neðan.

Sermi	Ræktun/indverskt blek	
	Jákvætt	Neikvætt
CrAg LFA	Jákvætt	138
	Neikvætt	0

Sermi	Reiknað	95% Öryggisbil
Næmi	100%	97,4% - 100%
Sértæki	96,2%	91,9% - 98,6%

Plasma	Ræktun/indverskt blek	
	Jákvætt	Neikvætt
CrAg LFA	Jákvætt	81
	Neikvætt	1

Plasma	Reiknað	95% Öryggisbil
Næmi	98,8%	93,4% - 100%
Sértæki	100%	93,4% - 100%

Heilblóð	Ræktun/indverskt blek	
	Jákvætt	Neikvætt
CrAg LFA	Jákvætt	148
	Neikvætt	2

Heilblóð	Reiknað	95% Öryggisbil
Næmi	98,7%	95,3% - 99,8%
Sértæki	94,4%	90,2% - 97,2%

Heila- og mænuvökvi	Ræktun/indverskt blek	
	Jákvætt	Neikvætt
CrAg LFA	Jákvætt	65
	Neikvætt	0

Heila- og mænuvökvi	Reiknað	95% Öryggisbil
Næmi	100%	94,5% - 100%
Sértæki	99%	94,6% - 100%

SAMANBURÐUR Á AÐFERÐUM VIÐ ÓNÆMISMÆLINGU ENSÍMA (EIA)

CrAg LFA var metið með 197 sermisýnum sem send voru til bandarískrar tilvísunarrannsóknarstofu fyrir prófanir á mótefnavaka cryptococca. Þessi sýni voru prófuð með CrAg LFA og EIA, sem er fánlegt á markaði, til að mæla mótefnavaka cryptococca. Niðurstöður þessa samanburðar er að finna í töflunni að neðan.

Sermi	CrAg EIA	
	Jákvætt	Neikvætt
CrAg LFA	Jákvætt	96
	Neikvætt	0

Sermi	Reiknað	95% Öryggisbil
% jákvæð samsvörun	100% (96/96)	96% - 100%
% neikvæð samsvörun	93% (94/101)	86% - 97%

SAMANBURÐUR Á IMMY-LATEXKEKKJUNARAÐFERÐ

CrAg LFA var metið með 197 sermisýnum sem send voru til bandarískrar tilvísunarrannsóknarstofu fyrir prófanir á mótefnavaka cryptococca. Þessi sýni voru prófuð með CrAg LFA og IMMY latexkekkjunarprófi fyrir cryptococca (IMMY Cryptococcal Antigen Latex Agglutination Assay). Þessi samanburður leiddi í ljós 99% samsvörun/samræmi hlutfallslega.

SAMANBURÐUR Á HÁLFMEGINDLEGUM AÐFERÐUM

Skjalanúmer: PIS-00317

Að auki voru 62 af þessum sýnum prófuð með hálfmegindlegri títrunaraðferð, bæði í CrAg LFA og IMMY-latexkekkjunarprófi fyrir cryptococca. Línuleg aðhvarfsgreining gagnanna gaf R^2 gildi sem nam 0,905.

GREININGARNÆMI

Til að ákvarða greiningarmörk var C_5 - C_{95} tilraun framkvæmd á CrAg LFA með því að þynna hreinsaðan mótefnavaka fyrir cryptococca í LF-sýnisþynningarefni (TILVÍSUNARNÚMER: GLF025) og með því að prófa 24 endurtekningar fyrir hvern styrk með CrAg-prófunarstrimla með hliðrænt flæði (TILVÍSUNARNÚMER: LFCR50). Niðurstöður þessa samanburðar er að finna í töflunni að neðan:

Þéttni	# jákvætt	% jákvætt
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} bil	1,00 – 1,50 ng/ml
----------------------	-------------------

ÞVERLÆG SVÖRUN

Þverlæg svörun CrAg LFA var metin fyrir sermissýni úr hópi sjúklinga með ýmsar gerðir meina. Niðurstöður þessarar prófunar er að finna í töflunni að neðan.

Meinafræði	# sýna	% jákvætt
Penicilliosis	5	0% (0/5)
Sporotrichosis (hnútamygla)	6	0% (0/6)
HAMA	5	0% (0/5)
Sárasótt	10	0% (0/10)
Rauðir hundar	5	0% (0/5)
Mycoplasmosis (fluglakregða)	10	0% (0/10)
Toxoplasmosis (bogfrymlasótt)	7	0% (0/7)
CMV	10	0% (0/10)
Blastomycosis (sprotamygla)	10	0% (0/10)
Coccidioidomycosis (þekjumygla)	10	0% (0/10)
Histoplasmosis (váfumygla)	10	0% (0/10)
Candidiasis (hvítsveppasýking)	10	0% (0/10)
Aspergillus GM+	10	10% (1/10)
Gigtarmótefni	10	0% (0/10)

Að auki var þverlæg svörun metin með því að prófa mótefnavaka úr hráræktarsíuvökva við mismunandi þéttni með því að nota CrAg LFA. Við háa þéttni ($> 0,1$ mg/ml) komu fram mótefnavakar frá *Paracoccidioides brasiliensis* með einhverja þverlæga svörun.

Mótefnavaki úr eftirfarandi lífverum var prófaður og sýndi enga þverlæga svörun:

Aspergillus terreus
Aspergillus niger

Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus

Prófið var ekki metið fyrir þverlæga svörun gegn eftirfarandi lífverum eða meinum:

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

Pneumocystis carinii
Zygomycetes
Kjarnamótefni +
Lifrabólgu A veira
Lifrabólgu C veira
Staphylococcus aureus
Neisseria meningitidis
Mycobacterium tuberculosis

TRUFLUN

Truflun CrAg LFA var metin með því að prófa sermi sjúklinga með skolpgulu, rauðaleysu og fituskýjun, bæði þar sem hafði verið búið að bæta við mótefnavaka cryptococca og þar sem honum hafði ekki verið bætt við. Sermi þar sem efni hafði ekki verið bætt við skiluðu neikvæðri niðurstöðu en sermi þar sem efni hafði verið bætt við reyndust öll jákvæð; því kom engin truflun fram. Sermi sjúklinga sem búið var að rauðleysa olli mikilli bakgrunnshvarfignir á prófunarstrimlum með hliðrænt flæði og gat leitt til falskra neikvæðra og falskra jákvæðra niðurstaðna.

SAMANBURÐARNÁKVÆMNI OG NÁKVÆMNI

Samanburðarnákvæmni og nákvæmni CrAg LFA var metin með því að bæta mótefnavaka cryptococca í sermi til að framleiða hóp sem samanstóð af neikvæðu sýni, sýni með háa neikvæða svörun (C_5), sýni með lága jákvæða svörun og sýni með miðlungsjákvæða svörun. Þessi hópur var prófaður tvisvar á dag á þrem rannsóknarstöðum með samtals fimm stjórnendum yfir fimm daga tímabil til að ákvarða bæði samanburðarnákvæmni og nákvæmni prófunarinnar á milli rannsóknarstofa og innan þeirra. Niðurstöður þessarar rannsóknar er að finna í töflunni að neðan.

HÓPUR	Rannsóknarstaður 1 % jákv.	Rannsóknarstaður 2 % jákv.	Rannsóknarstaður 3 % jákv.	Heildar % jákv.
Neikvætt	0% (0/30)	0% (0/30)	0% (0/15)	0% (0/75)

Hátt neikvætt	7% (2/30)	0% (0/30)	0% (0/15)	3% (2/75)
Lágt jákvætt	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (15/15)	100% (75/75)
Miðlungsjákvætt	100% (30/30)	100% (30/30)	100% (15/15)	100% (75/75)

KRÓKÁHRIF VIÐ HÁA SKAMMTA (OFGNÓTT MÓTEFNAVAKA)

Þótt það sé sjaldgæft þá getur afar há þéttni ($\geq 0,140$ mg/ml) af mótefnavaka cryptococca leitt til þess að próflínan verði dauf og getur í einstaka tilvikum, þó afar ólíklegt sé, leitt til neikvæðrar niðurstöðu. Ef grunur leikur á ofgnótt mótefnavaka í veikum jákvæðum eða neikvæðum prófniðurstöðum, ætti að beita hálfmegindlegri títrunaraðferð til að útiloka falskar neikvæðar niðurstöður.

MÆLISVIÐ

Mælisvið CrAg LFA-prófsins er á bilinu LoD til háskammta krókáhrifa sem er mælisvið á bilinu 1,25 ng/ml til 0,140 mg/ml.

EFNI OG AÐFERÐIR TIL TILVÍSUNAR

Það eru engar mæliaðferðir eða efni tiltæk sem notandi getur ráðfært sig við.

HEIMILDASKRÁ

- 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.

NOTKUN ALPÞÓÐLEGRA TÁKNA

	Geymsla 2-30 °C		Lotunúmer
	Framleitt af		Tilvísunarnúmer
	Fyrningardagsetning		In Vitro greining
	Verjið fyrir raka		Nægir fyrir „#“ próf
	Sjá notkunarleiðbeiningar		Eingöngu gegn ávísun
	Eingöngu einnota		Samræmist IVDR reglugerðum Evrópusambandsins

TILKYNNING FYRIR NOTENDUR Í EVRÓPUSAMBANDINU

Tilkynna verður um öll alvarleg tilvik sem hafa komið upp í tengslum við þetta tæki til IMMY og til lögbærra yfirvalda í aðildarríkinu þar sem notandinn og/eða sjúklingurinn er með staðfestu.

Hægt verður að nálgast samantekt á öryggi og virkni (SSP) í Evrópska gagnagrunninum um lækningatæki (EUDAMED) þegar aðgengi er komið að EUDAMED. SSP er tengt grunnkennimerki tækis fyrir einkvæma tækjauðkenningu (UDI-DI), sem er 081638702CR2003W9.

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

Dagsetning endurskoðunar 2025-10-06

Útgáfa 0

Nálgast má lista yfir breytingar á notkunarleiðbeiningum með því að senda

tölvupóst á info@immy.com

Nálgast má notkunarleiðbeiningar fyrir tiltekið land á IMMY.com/resources



IMMY, Inc.

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



MDSS
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germany