

## Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

Per uso diagnostico *in vitro*.

Solo per esportazione dagli USA.

<b>Informazioni generali</b> .....	<b>2</b>
Usato previsto .....	2
Sommario e spiegazione del test .....	2
Principi della procedura .....	3
Avvertenze e precauzioni .....	3
Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti .....	5
Raccolta e conservazione dei campioni .....	5
<b>Panther System</b> .....	<b>8</b>
Reagenti e materiali forniti .....	8
Materiali richiesti ma disponibili separatamente .....	9
Procedura di analisi del Panther System .....	10
Note procedurali .....	12
<b>Controllo della qualità</b> .....	<b>14</b>
<b>Interpretazione del test</b> .....	<b>15</b>
<b>Limiti</b> .....	<b>16</b>
<b>Prestazioni del test analitico Panther System</b> .....	<b>17</b>
Mezzo di trasporto virale (VTM) .....	17
Sensibilità analitica .....	17
Verifica LoD .....	17
Co-infezione .....	18
Reattività crociata .....	18
Interferenza .....	19
Campioni orali artificiali di HSV-2 .....	20
<b>Prestazioni del test clinico Panther System</b> .....	<b>21</b>
Riproducibilità .....	21
Prestazioni cliniche .....	22
Gamma di riferimento e valori attesi .....	31
<b>Bibliografia</b> .....	<b>34</b>

## Informazioni generali

### Uso previsto

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 assay (Aptima HSV 1 & 2 assay) (test per i virus dell'herpes simplex 1 e 2 Aptima) è un test *in vitro* di amplificazione in real time degli acidi nucleici (NAAT) per il rilevamento qualitativo e la differenziazione dell'RNA messaggero (mRNA) dal virus dell'herpes simplex (HSV) di tipo 1 (HSV-1) e di tipo 2 (HSV-2) sul Panther™ System.

Il test può essere utilizzato per analizzare campioni di tampone raccolti da un medico da lesioni cutanee nella regione anogenitale o orale e collocati in un mezzo di trasporto virale (Viral Transport Media, VTM) o un mezzo di trasporto per campioni (Specimen Transport Medium, STM) Aptima. Il test sarà utilizzato come ausilio nella diagnosi di infezioni da HSV-1 e/o HSV-2 in pazienti sintomatici di sesso maschile e femminile.

Il dispositivo non è realizzato per essere utilizzato con liquido cerebrospinale o per screening prenatali.

### Sommario e spiegazione del test

I tipi di virus dell'herpes simplex 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2) sono caratterizzati da DNA a doppio filamento e appartengono alla sottofamiglia di alpha herpesviridae. Sebbene l'HSV-1 e l'HSV-2 siano strettamente correlati, sono geneticamente e sierologicamente differenti (1). Negli Stati Uniti, dal 2005 al 2010, la sieroprevalenza di HSV-1 era pari al 53,9% e la sieroprevalenza di HSV-2 era pari al 15,7% (2).

Generalmente, HSV-1 e HSV-2 infettano la cute abrasa o la mucosa orale o genitale, causando dolorose lesioni. In seguito a una fase sintomatica iniziale, i virus provocano infezioni latenti nei gangli dei nervi sensori causando nell'uomo infezioni permanenti e incurabili. Diversi eventi, quali stress fisico o emotivo, febbre, luce ultravioletta e danni ai tessuti, possono causare la riattivazione virale comportando lesioni ricorrenti o l'assenza di sintomi (1, 3).

Sebbene sia HSV-1 sia HSV-2 possano infettare le mucose orali e genitali, HSV-1 interessa la maggior parte delle infezioni non genitali. L'infezione genitale da HSV è una delle infezioni sessualmente trasmissibili più diffuse negli Stati Uniti. Sebbene HSV-2 rappresenti tuttora la causa più comune di herpes genitale, studi recenti dimostrano un incremento dell'incidenza di herpes genitali causati da HSV-1 (4). Le infezioni genitali da HSV possono favorire il contagio e la trasmissione di HIV (5). Inoltre, le donne in stato di gravidanza con infezione genitale da HSV primaria a lungo termine hanno il 50% di probabilità di trasmettere il virus al feto e corrono un rischio maggiore di aborto spontaneo e parto prematuro (6).

Un'elevata percentuale di infezioni da HSV asintomatiche non viene riconosciuta dal paziente o dal medico (7). Una diagnosi accurata di infezioni da HSV migliora la consulenza, favorisce l'adozione di un trattamento efficace e riduce il contagio (4).

Storicamente, le infezioni da HSV venivano diagnosticate utilizzando una coltura virale seguita da tipizzazione HSV tramite immunofluorescenza, ossia procedure che richiedono molto tempo e lavoro in laboratorio. I test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) hanno dimostrato di essere più sensibili rispetto ai metodi di coltura e forniscono un risultato in tempi decisamente più rapidi (4).

Aptima HSV 1 & 2 assay è un NAAT sviluppato per l'utilizzo sul Panther System automatico che si avvale di cattura del target, amplificazione mediata da trascrizione (TMA™) e rilevamento in tempo reale di HSV-1, HSV-2 e controllo interno (CI). Aptima HSV 1 & 2 assay amplifica e rileva gli mRNA per HSV-1 e HSV-2 (8). Tali RNA sono espressi dal genoma virale durante il ciclo di infezione e vengono condizionati nelle particelle virali dell'HSV-1 e dell'HSV-2 prima del rilascio del virus dalle cellule infette (9). Aptima HSV 1 & 2 assay, quindi, rileva le cellule infettate dal virus e le particelle del virus mature stesse.

## Principi della procedura

Aptima HSV 1 & 2 assay comprende tre fasi principali che avvengono tutte in un'unica provetta sul Panther System: cattura del target, amplificazione del target mediante TMA e rilevamento dei prodotti di amplificazione (amplicone) mediante sonde marcate con composti fluorescenti (torce). Il test integra un CI in ogni test per monitorare la cattura dell'acido nucleico mirata, l'amplificazione e il rilevamento.

I campioni vengono raccolti o trasferiti in una provetta contenente un STM che provoca la lisi delle cellule, libera l'mRNA e lo protegge dalla degradazione durante la conservazione. Quando viene eseguito il test Aptima HSV 1 & 2 assay, l'mRNA target viene isolato dal campione mediante oligomeri di cattura legati a microparticelle magnetiche. Gli oligomeri di cattura contengono sequenze complementari a regioni specifiche delle molecole target dell'mRNA dell'HSV, oltre a un filamento di residui di deossiadenosina. Durante il procedimento di ibridizzazione, le regioni specifiche delle sequenze degli oligomeri di cattura si legano a regioni specifiche della molecola target di mRNA dell'HSV. Il complesso oligomero di cattura:target viene quindi catturato fuori dalla soluzione mediante riduzione della temperatura di reazione fino a temperatura ambiente. Questa riduzione della temperatura permette l'ibridizzazione fra la regione della deossiadenosina sull'oligomero di cattura e le molecole di poli-deossitimidina unite con legame covalente alle particelle magnetiche. Le microparticelle, incluse le molecole target catturate di mRNA dell'HSV a esse legate, vengono attirate sul lato della provetta di reazione usando dei magneti, e il supernatante viene aspirato. Le particelle vengono lavate per rimuovere la matrice residua di campione che potrebbe contenere inibitori dell'amplificazione.

Una volta completata la cattura del target, l'mRNA dell'HSV viene amplificato mediante TMA: un metodo di amplificazione degli acidi nucleici basato su trascrizione che utilizza due enzimi, la transcriptasi inversa MMLV (virus della leucemia murina di Moloney) e la polimerasi dell'RNA T7. La transcriptasi inversa viene usata per generare una copia del DNA della sequenza dell'mRNA target contenente una sequenza promotrice per la polimerasi dell'RNA T7. La polimerasi dell'RNA T7 produce copie multiple di amplicone di RNA dal modello della copia di DNA.

Il rilevamento si ottiene utilizzando torce di acido nucleico monofilamento presenti durante l'amplificazione del target e che ibridizzano specificamente con l'amplicone in tempo reale. Ogni torcia presenta un fluoroforo e un quencher. Il quencher sopprime la fluorescenza del fluoroforo in quanto è realizzato per essere in stretta prossimità quando non ibridizzato sull'amplicone. Quando la torcia si lega all'amplicone, il quencher viene allontanato dal fluoroforo ed emetterà un segnale a una specifica lunghezza d'onda quando eccitato da una sorgente luminosa. Più torce ibridizzano quando è presente una discreta quantità di amplicone. L'incremento del segnale fluorescente dall'amplificazione progressiva è rilevato mediante fluorometri nel Panther System. Il Panther System può rilevare e discriminare fra i tre segnali fluorescenti corrispondenti a HSV-1, HSV-2 e prodotti di amplificazione CI. La fluorescenza (misurata in unità di fluorescenza relativa [relative fluorescence units, RFU]) è monitorata nel tempo per produrre una curva di emergenza fluorescente in tempo reale per ciascun colorante reporter. Il software del Panther System confronta le curve di emergenza fluorescenti sui tempi di cutoff fissi con i risultati del report (TTime) per HSV-1, HSV-2 e CI.

## Avvertenze e precauzioni

- A. Per ridurre il rischio di risultati non validi, leggere attentamente l'intero foglietto illustrativo e il *Panther System Operator's Manual* (Manuale per l'operatore del Panther System) prima di eseguire questo test.

## Pertinenti al laboratorio

- B. Usare solo contenitori da laboratorio monouso forniti o indicati in modo specifico come monouso.
- C. Adottare le consuete precauzioni di laboratorio. Non pipettare con la bocca. Non mangiare, bere né fumare nelle aree di lavoro designate. Quando si maneggiano campioni e reagenti del kit, indossare guanti monouso senza talco, occhiali protettivi e camici da laboratorio. Lavarsi accuratamente le mani dopo aver maneggiato campioni e reagenti del kit.
- D. Le superfici di lavoro, le pipette e le altre apparecchiature devono essere decontaminate regolarmente con una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5 – 3,5% (0,35 M – 0,5 M).

- E. Smaltire tutti i materiali che sono entrati in contatto con campioni e reagenti in conformità alle normative nazionali, internazionali e regionali in vigore (10, 11, 12, 13). Pulire e disinfettare accuratamente tutte le superfici di lavoro.

### **Pertinenti ai campioni**

- F. Le date di scadenza per i kit di trasferimento dei campioni si riferiscono alla raccolta/al trasferimento di campioni e non all'analisi dei campioni. I campioni raccolti/trasferiti in qualsiasi momento precedente a queste date di scadenza sono validi per l'analisi purché siano stati trasportati e conservati secondo le istruzioni incluse nel foglietto illustrativo, anche se la data di scadenza indicata sulla provetta di trasferimento è superata.
- G. I campioni potrebbero essere infettivi. Nell'eseguire questo test, adottare le precauzioni universali (10, 11, 12). Metodi adeguati di manipolazione e smaltimento vanno stabiliti dal direttore del laboratorio (13). Solo il personale adeguatamente formato nell'utilizzo di Aptima HSV 1 & 2 assay e nella manipolazione di materiali potenzialmente infettivi deve eseguire questa procedura.
- H. Mantenere le corrette condizioni di conservazione durante la spedizione del campione per assicurarne l'integrità. La stabilità del campione in condizioni di spedizione diverse da quelle raccomandate non è stata determinata.
- I. Evitare la contaminazione crociata durante i procedimenti di manipolazione dei campioni. Prestare particolare attenzione a evitare la contaminazione provocata dalla diffusione degli aerosol quando si allentano o si tolgono i cappucci dei contenitori dei campioni. I campioni possono contenere livelli di organismi estremamente alti. Assicurarsi che i contenitori dei campioni biologici non vengano in contatto tra di loro ed eliminare i materiali usati senza farli passare sopra i contenitori aperti. Cambiare i guanti se vengono a contatto con i campioni biologici.
- J. In certe condizioni, i cappucci delle provette di trasporto Aptima possono liberare liquido quando vengono forati. Per maggiori informazioni, consultare la *Procedura di analisi* nella corrispondente confezione.
- K. Se il laboratorio riceve una provetta di trasporto dei campioni di tampone Aptima che non contiene alcun tampone o contiene due tamponi o un tampone non fornito da Hologic, il campione va rifiutato.

### **Pertinenti al test**

- L. Non scambiare, mescolare o combinare reagenti del test provenienti da kit con numeri di lotto master diversi. Controlli e liquidi per test possono essere scambiati.
- M. Evitare la contaminazione microbica e da nucleasi dei reagenti.
- N. Tappare e conservare tutti i reagenti del test alle temperature specificate. L'uso di reagenti conservati in modo improprio può influire sulle prestazioni del test. Consultare "*Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti*" e "*Procedura di analisi del Panther System*" per maggiori informazioni.
- O. Non combinare reagenti o liquidi del test senza istruzioni specifiche. Non rabboccare i flaconi di reagenti o liquidi. Il Panther System verifica i livelli dei reagenti.

## Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti

- A. La seguente tabella mostra le condizioni di conservazione e la stabilità di reagenti e controlli.

Reagente	Conservazione a confezione chiusa	Kit aperto (ricostituito)	
		Conservazione	Stabilità
Reagente di amplificazione	Da 2 °C a 8 °C		
Soluzione di ricostituzione amplificazione	Da 15 °C a 30 °C	Da 2 °C a 8 °C	30 giorni <sup>1</sup>
Reagente enzimatico	Da 2 °C a 8 °C		
Soluzione di ricostituzione enzimatica	Da 15 °C a 30 °C	Da 2 °C a 8 °C	30 giorni <sup>1</sup>
Reagente promotore	Da 2 °C a 8 °C		
Soluzione di ricostituzione promotrice	Da 15 °C a 30 °C	Da 2 °C a 8 °C	30 giorni <sup>1</sup>
Reagente di cattura del target (Target Capture Reagent)	Da 15 °C a 30 °C	Da 15 °C a 30 °C <sup>2</sup>	30 giorni <sup>1</sup>
Controllo negativo	Da 2 °C a 8 °C		Fiala monouso
Controllo positivo	Da 2 °C a 8 °C		Fiala monouso
Controllo interno	Da 2 °C a 8 °C		Fiala monouso

<sup>1</sup> Quando i reagenti vengono rimossi dal Panther System, devono essere immediatamente riportati alle loro temperature di conservazione appropriate.

<sup>2</sup> Condizione di conservazione per il reagente di cattura del target di lavoro (reagente di cattura del target con controllo interno aggiunto).

- B. Smaltire qualsiasi reagente ricostituito inutilizzato e il reagente di cattura del target di lavoro (wTCR) dopo 30 giorni o dopo la data di scadenza del lotto master, a seconda di quale data cada per prima.
- C. I reagenti conservati sul Panther System sono stabili per 120 ore quando sono conservati sullo strumento.
- D.  Il reagente promotore e il reagente promotore ricostituito sono fotosensibili. Proteggere questi reagenti dalla luce durante la conservazione e la preparazione per l'uso.
- E. Evitare la contaminazione crociata durante la manipolazione e la conservazione del reagente. Prima della conservazione, tappare sempre tutti i reagenti ricostituiti con nuovi cappucci del reagente.
- F. **Non congelare i reagenti.**

## Raccolta e conservazione dei campioni

**Nota.** Maneggiare tutti i campioni come se contenessero agenti potenzialmente infettivi. Adottare le precauzioni universali.

**Nota.** Prestare attenzione a evitare la contaminazione crociata durante le fasi di manipolazione dei campioni. Ad esempio, smaltire il materiale utilizzato senza farlo passare sulle provette aperte.

È possibile utilizzare campioni di tampone raccolti da un medico da lesioni anogenitali e orali collocati nell'STM o nel VTM.

I campioni delle lesioni possono essere raccolti utilizzando:

- Aptima Multitest Swab Specimen Collection kit (Kit di raccolta dei campioni di tampone multitest Aptima) (per STM);
- Kit di raccolta VTM disponibili in commercio.

A. Istruzioni per la raccolta

Per istruzioni specifiche sulla raccolta, consultare il foglietto illustrativo dell'appropriato kit di raccolta dei campioni.

B. Trasporto e conservazione dei campioni prima dell'analisi

1. Campioni di tampone raccolti in Aptima Multitest Swab Specimen Collection kit

- a. Trasportare e conservare il campione nella provetta di trasporto dei campioni di tampone Aptima a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C fino a un massimo di 60 giorni dopo la raccolta.
- b. Se occorre conservarli più a lungo, conservare i campioni a  $\leq -20$  °C per un massimo di 90 giorni dopo la raccolta.

2. Campioni di tampone raccolti nel kit di raccolta VTM

- a. Trasportare e conservare il campione nella provetta VTM a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino a un massimo di 3 giorni dopo la raccolta.
- b. Prima di effettuare l'analisi con il test Aptima HSV 1 & 2 assay, i campioni raccolti in VTM devono essere trasferiti nella provetta di trasporto dal kit Aptima Specimen Transport (Trasporto per campioni Aptima) che contiene 2,9 ml di STM in conformità alle istruzioni indicate di seguito.
- c. Preparazione dell'area di trasferimento dei campioni
  - i. Indossare guanti puliti senza polvere.
  - ii. Passare sulle superfici di lavoro e sui pipettatori una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5% – 3,5% (0,35 M – 0,5 M).
  - iii. Lasciare la soluzione di ipoclorito di sodio a contatto con le superfici di lavoro e i pipettatori per almeno 1 minuto, quindi risciacquare con acqua DI. Asciugare le superfici con salviette pulite.
  - iv. Coprire il banco con teli da banco di laboratorio puliti, assorbenti e plastificati.
  - v. Nell'area di trasferimento del campione, collocare una rastrelliera delle provette per test contenenti un numero sufficiente di provette di trasporto del campione Aptima corrispondente al numero di campioni VTM da analizzare.
  - vi. Etichettare ciascuna provetta di trasporto del campione Aptima con il numero di accesso o l'ID campione.
- d. Procedura di trasferimento del campione
  - i. Per ridurre il rischio di contaminare altri campioni, lavorare con un campione VTM alla volta.
  - ii. Indossare dei guanti senza polvere puliti e collocare i campioni da analizzare nell'area di trasferimento specifica.
  - iii. Ottenere un campione VTM. Svitare il cappuccio della provetta di trasporto del campione Aptima corrispondente, collocandolo sul banco con le filettature rivolte verso l'alto.
  - iv. Miscelare con vortex i campioni VTM per 3 – 10 secondi. Svitare il cappuccio della provetta, collocandolo sul banco con le filettature rivolte verso l'alto.
  - v. Entro 1 minuto di miscelazione con vortex, pipettare 0,5 ml di campione VTM nella provetta di trasporto del campione Aptima dal kit di trasporto per campioni Aptima che contiene 2,9 ml di STM.

- vi. Smaltire il puntale in un contenitore di soluzione di ipoclorito di sodio allo 0,5%.
  - vii. Riposizionare il cappuccio sulla provetta di trasporto del campione, serrando bene. Capovolgere con attenzione 2 o 3 volte la provetta per assicurare la completa miscelazione del campione.
  - viii. Riposizionare il cappuccio sulla provetta contenente il campione VTM residuo per la conservazione a  $\leq -70$  °C, se desiderato.
  - ix. Ripetere le fasi dalla iii alla viii per il trasporto dei campioni successivi. Cambiare spesso i guanti senza polvere, soprattutto se vengono a contatto con i campioni biologici.
- e. Dopo il trasferimento in una provetta di trasporto del campione Aptima, i campioni possono essere trasportati e conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C per un massimo di 30 giorni.
- f. Se occorre conservarli più a lungo, congelare il campione VTM nella provetta di trasporto del campione Aptima a  $\leq -20$  °C per un massimo di 90 giorni.

C. Conservazione dei campioni dopo l'analisi

1. I campioni analizzati devono essere conservati su una rastrelliera, in posizione verticale.
2. Le provette del campione vanno coperte con una nuova barriera pulita di pellicola di plastica o di alluminio.
3. Se i campioni dosati devono essere congelati o spediti, rimuovere i tappi penetrabili e sostituirli con nuovi tappi non penetrabili sulle provette di trasporto del campione. Se i campioni devono essere spediti per essere sottoposti ad analisi in un'altra struttura, occorre mantenere le temperature consigliate.
4. Prima di rimuovere i cappucci di campioni precedentemente analizzati e reincappucciati, occorre sottoporre a centrifuga le provette di trasporto dei campioni per 5 minuti a una forza centrifuga relativa (RCF) di 420 per portare tutto il liquido verso il basso sul fondo della provetta. **Evitare schizzi e contaminazione crociata.**

**Nota.** I campioni devono essere spediti in conformità alle normative sul trasporto nazionali, internazionali e regionali applicabili.

## Panther System

Sono elencati di seguito i reagenti di Aptima HSV 1 & 2 assay per il Panther System. Accanto al nome di ciascun reagente è indicato anche il rispettivo simbolo di identificazione.

### Reagenti e materiali forniti

**Nota:** per informazioni sulle dichiarazioni relative a pericoli e precauzioni che possono essere associate ai reagenti, consultare la libreria delle schede di sicurezza reperibile sul sito [www.hologic.com/sds](http://www.hologic.com/sds).

#### Kit Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

100 test (2 scatole del test e 1 kit controlli), N. di cat. PRD-03568

I controlli sono disponibili separatamente. Vedere sotto il numero di catalogo delle singole confezioni.

#### Confezione refrigerata del test Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

(alla consegna, conservare a 2 °C – 8 °C)

Simbolo	Componente	Quantità
<b>A</b>	<b>Reagente di amplificazione</b> <i>Acidi nucleici non infettivi essiccati in soluzione tamponata.</i>	1 fiala
<b>E</b>	<b>Reagente enzimatico</b> <i>Transcriptasi inversa e polimerasi dell'RNA essiccate in soluzione tamponata HEPES.</i>	1 fiala
<b>PRO</b>	<b>Reagente promotore</b> <i>Acidi nucleici non infettivi essiccati in soluzione tamponata.</i>	1 fiala
<b>CI</b>	<b>Controllo interno</b> <i>Acidi nucleici non infettivi in soluzione tamponata.</i>	1 x 0,3 ml

#### Confezione a temperatura ambiente del test Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

(alla consegna, conservare a 15 °C – 30 °C)

Simbolo	Componente	Quantità
<b>AR</b>	<b>Soluzione di ricostituzione amplificazione</b> <i>Soluzione acquosa contenente glicerolo e conservanti.</i>	1 x 7,2 ml
<b>ER</b>	<b>Soluzione di ricostituzione enzimatica</b> <i>Soluzione tamponata HEPES contenente un tensioattivo e glicerolo.</i>	1 x 5,8 ml
<b>PROR</b>	<b>Soluzione di ricostituzione promotrice</b> <i>Soluzione acquosa contenente glicerolo e conservanti.</i>	1 x 4,5 ml
<b>TCR</b>	<b>Reagente di cattura del target (Target Capture Reagent)</b> <i>Acidi nucleici in una soluzione salina tamponata contenente acidi nucleici non infettivi in fase solida.</i>	1 x 26,0 ml
	<b>Collari per ricostituzione</b>	3
	<b>Scheda del codice a barre del lotto master</b>	1 scheda

**Kit controlli per il test Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay (N. di cat. PRD-03569)**

(alla consegna, conservare a 2 °C – 8 °C)

Simbolo	Componente	Quantità
CONTROLLO -	Controllo negativo <i>Soluzione tamponata.</i>	5 x 2,7 ml
CONTROLLO +	Controllo positivo <i>Acidi nucleici non infettivi in soluzione tamponata.</i>	5 x 1,7 ml
	Foglio dei codici a barre dei controlli	1 scheda

**Materiali richiesti ma disponibili separatamente***Nota. I materiali con numeri di catalogo elencati sono disponibili da Hologic, salvo altrimenti specificato.*

Materiale	N. di cat.
Panther System	—
Kit sessione analitica Panther System per test in tempo reale (esclusivamente per test in tempo reale)	PRD-03455 (5000 test)
<i>Kit di liquidi per Aptima Assay (noto anche come kit dei liquidi universali) contiene soluzione di lavaggio Aptima, tampone per liquido di disattivazione Aptima e reagente oleoso Aptima</i>	303014 (1000 test)
<i>Unità multiprovetta (MTU)</i>	104772-02
<i>Kit dei sacchetti di rifiuti Panther</i>	902731
<i>Coperchio del contenitore per rifiuti Panther</i>	504405
Oppure Kit sessione analitica Panther System	303096 (5000 test)
<i>(quando si eseguono test TMA non in tempo reale parallelamente a test TMA in tempo reale) contiene MTU, sacchetti per rifiuti, coperchi del contenitore per i rifiuti, rilevamento automatico e liquidi del test</i>	
Kit di liquidi per test Aptima	303014 (1000 test)
<i>(contiene soluzione di lavaggio Aptima, tampone per liquido di disattivazione Aptima e reagente oleoso Aptima)</i>	
Unità multiprovetta (MTU)	104772-02
Puntali, 1000 µl conduttivi, rilevatori di liquido	10612513 (Tecan)
Kit di trasferimento dei campioni Aptima	301154C
<i>per l'uso con campioni raccolti in VTM</i>	
Puntali P1000	—
Kit di raccolta dei campioni di tampone multitest Aptima	PRD-03546

Materiale	N. di cat.
Candeggina (soluzione di ipoclorito di sodio, al 5,0% o 0,7 M minimo)	—
<i>Nota: miscelare una parte di candeggina con una parte di acqua deionizzata per creare una soluzione candeggiante diluita [soluzione di ipoclorito di sodio 2,5% – 3,5% (0,35 M – 0,5 M)].</i>	
Guanti monouso senza polvere	—
Tappi penetrabili Aptima	105668
Tappi non penetrabili di ricambio	103036A
Cappucci di ricambio per reagenti	
Soluzioni di ricostituzione dei reagenti di amplificazione, enzimatici e promotori	CL0041 (100 cappucci)
TCR	501604 (100 cappucci)
Teli da banco di laboratorio plastificati	—
Panni che non lasciano pelucchi	—
Pipettatore	—
Puntali	—
Miscelatore vortex	—

## Procedura di analisi del Panther System

**Nota.** Per ulteriori informazioni procedurali, vedere il *Panther System Operator's Manual (Manuale per l'operatore del Panther System)*.

### A. Preparazione dell'area di lavoro

1. Pulire le superfici di lavoro dove verranno preparati i reagenti. Passare sulle superfici di lavoro una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5% – 3,5% (0,35 M – 0,5 M). Lasciare la soluzione di ipoclorito di sodio a contatto con le superfici per almeno 1 minuto, quindi risciacquare con acqua DI. Non lasciare asciugare la soluzione di ipoclorito di sodio.
2. Pulire una superficie di lavoro separata su cui preparare i campioni. Utilizzare la procedura descritta in precedenza (passaggio A.1).
3. Coprire le superfici del banco sulle quali verranno preparati i reagenti con teli da banco di laboratorio puliti, assorbenti e plastificati.
4. Passare sui pipettatori una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5% – 3,5% (0,35 M – 0,5 M). Lasciare la soluzione di ipoclorito di sodio a contatto con le superfici per almeno 1 minuto, quindi risciacquare con acqua DI. Non lasciare asciugare la soluzione di ipoclorito di sodio.

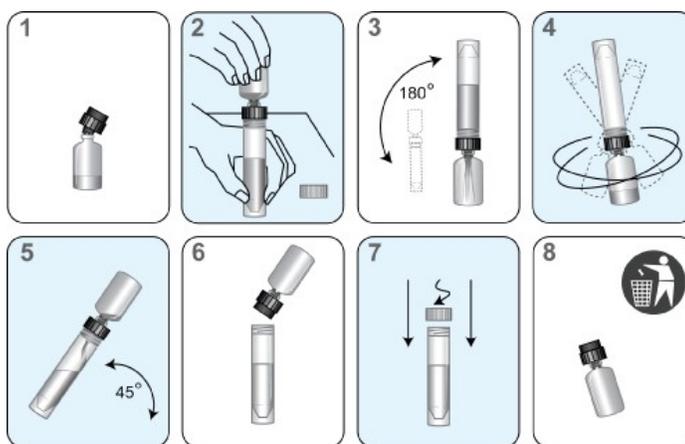
### B. Ricostituzione del reagente/preparazione di un nuovo kit

**Nota.** Eseguire la ricostituzione dei reagenti prima di iniziare qualsiasi lavoro sul Panther System.

1. Prima di eseguire l'analisi, i reagenti di amplificazione, enzimatici e promotori devono essere ricostituiti combinando il contenuto dei flaconi di reagente liofilizzato con la soluzione di ricostituzione appropriata.
  - a. Lasciare che i reagenti liofilizzati raggiungano la temperatura ambiente (15 °C – 30 °C) prima dell'uso.
  - b. Abbinare ciascuna soluzione di ricostituzione al rispettivo reagente liofilizzato. Prima di fissare il collare di ricostituzione, assicurarsi che la soluzione di ricostituzione e il reagente presentino simboli delle etichette uguali.

- c. Controllare i numeri di lotto sulla scheda del codice a barre del lotto master per assicurarsi di abbinare i reagenti appropriati.
- d. Aprire la fiala del reagente liofilizzato e inserire con fermezza l'estremità indentata del collare di ricostituzione nell'apertura della fiala (Figura 1, Procedimento 1).
- e. Aprire il flacone della soluzione di ricostituzione corrispondente e appoggiare il cappuccio su una superficie di lavoro pulita e coperta.
- f. Tenendo il flacone di soluzione di ricostituzione sul banco, inserire con fermezza l'altra estremità del collare di ricostituzione nell'apertura del flacone (Figura 1, Procedimento 2).
- g. Capovolgere lentamente i flaconi assemblati. Lasciare scendere la soluzione dal flacone nella fiala di vetro (Figura 1, Procedimento 3).
- h. Agitare roteando con attenzione la soluzione nel flacone per miscelarla. Evitare di formare schiuma mentre si agita il flacone con movimento rotatorio (Figura 1, Procedimento 4).
- i. Attendere almeno 15 minuti che il reagente liofilizzato passi in soluzione, quindi capovolgere di nuovo i due flaconi assemblati, inclinandoli con un angolo di 45° per ridurre al minimo la formazione di schiuma (Figura 1, Procedimento 5). Lasciare che tutto il liquido ritorni nel flacone di plastica.
- j. Rimuovere il collare di ricostituzione e la fiala di vetro (Figura 1, Procedimento 6).
- k. Rimettere il cappuccio sul flacone di plastica. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data di ricostituzione (Figura 1, Procedimento 7).
- l. Rimuovere il collare di ricostituzione e la fiala di vetro (Figura 1, Procedimento 8).

**Avvertenza.** Evitare la formazione di schiuma durante la ricostituzione dei reagenti. La schiuma pregiudica la sensibilità di rilevamento del livello di liquido nel Panther System.



**Figura 1. Processo di ricostituzione dei reagenti**

2. Preparazione del reagente di cattura del target (Target Capture Reagent, wTCR)
  - a. Abbinare i flaconi di TCR e di controllo interno (CI).
  - b. Controllare i numeri di lotto dei reagenti sul foglio dei codici a barre dei lotti master per assicurarsi di abbinare i reagenti ai kit appropriati.
  - c. Aprire il flacone di TCR e disporre il cappuccio su una superficie di lavoro pulita e coperta.
  - d. Togliere il cappuccio dal flacone di CI e versare l'intero contenuto nel flacone di TCR. È normale che nel flacone di CI resti una piccola quantità di liquido.
  - e. Chiudere con il cappuccio il flacone e roteare con attenzione la soluzione per miscelare il contenuto. Evitare la formazione di schiuma durante questo procedimento.

- f. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data corrente.
  - g. Eliminare il flacone e il cappuccio del CI.
- C. Preparazione di reagenti per i reagenti precedentemente preparati
1. I reagenti di amplificazione, enzimatici e promotori precedentemente preparati devono essere portati a temperatura ambiente (15 °C – 30 °C) prima di iniziare l'analisi.
  2. Se il wTCR contiene precipitato, riscaldarlo a 42 °C – 60 °C per un massimo di 90 minuti. Prima di usare il reagente, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente. Non usare il wTCR se persiste il precipitato.
  3. Verificare che i reagenti non superino i relativi tempi di stabilità di conservazione, inclusa la stabilità sullo strumento.
  4. Miscelare accuratamente ciascun reagente capovolgendolo con attenzione prima di caricarlo sul sistema. Evitare la formazione di schiuma durante il capovolgimento dei reagenti.
  5. Evitare di riempire i flaconi dei reagenti fino all'orlo. Il Panther System riconosce e rifiuta i flaconi rabboccati.
- D. Manipolazione dei campioni
1. Prima dell'analisi, lasciare che i controlli e i campioni raggiungano la temperatura ambiente.
  2. **Non mettere i campioni sul vortex.**
  3. Controllare visivamente che ciascuna provetta del campione soddisfi almeno uno dei seguenti criteri:
    - a. La presenza di un singolo tampone di raccolta Aptima rosa in una provetta di trasporto dei campioni di tampone.
    - b. L'assenza di un tampone nella provetta di trasporto del campione Aptima per i campioni VTM.
  4. Ispezionare le provette dei campioni prima di caricarle sulla rastrelliera.
    - a. Se una provetta del campione contiene bollicine nello spazio fra il liquido e il cappuccio, centrifugarla per 5 minuti a 420 RCF per eliminare le bollicine.
    - b. Se una provetta del campione presenta un volume inferiore a quello tipicamente osservato quando sono state seguite le istruzioni per la raccolta, centrifugare la provetta per 5 minuti a 420 RCF per assicurarsi che non sia presente liquido nel cappuccio.
- Nota:** la mancata osservanza dei Procedimenti 4a-4b può causare un versamento di liquido dal cappuccio della provetta del campione.
- Nota:** da ciascuna provetta del campione possono essere analizzate fino a 3 aliquote separate. I tentativi di pipettare più di 3 aliquote dalla provetta del campione possono causare errori di volume insufficiente.
- E. Preparazione del sistema
1. Impostare il sistema in base alle istruzioni fornite nel *Panther System Operator's Manual* (Manuale per l'operatore del Panther System) e in "Note procedurali". Assicurarsi di utilizzare rastrelliere reagenti e adattatori TCR di dimensioni appropriate.

## Note procedurali

- A. Controlli
1. Le provette del controllo positivo e del controllo negativo possono essere caricate in qualsiasi posizione della rastrelliera o in qualsiasi vano dello scomparto campioni sul Panther System. Il pipettaggio dei campioni biologici inizierà quando verranno soddisfatte 2 delle seguenti condizioni:
    - a. I controlli sono in fase di trattamento sul sistema.
    - b. I risultati validi dei controlli sono stati registrati nel sistema.

2. Dopo che le provette dei controlli saranno state pipettate e sottoposte a trattamento per uno specifico kit di reagenti, i campioni del paziente possono essere analizzati con il kit associato entro un intervallo massimo di 24 ore **a meno che**:
  - a. i risultati dei controlli non siano validi;
  - b. il kit di reagenti del test associato non venga rimosso dal sistema;
  - c. il kit di reagenti del test associato non abbia superato i limiti di stabilità.
3. Ciascuna provetta di controllo può essere analizzata una volta. I tentativi di pipettare più di una volta dalla provetta possono causare errori di trattamento.

B. Temperatura

Per temperatura ambiente si intende un range di temperatura da 15 °C a 30 °C.

C. Polvere dei guanti

Come in qualsiasi sistema di reagenti, la polvere eccessiva in alcuni guanti può causare la contaminazione delle provette aperte. Si consigliano guanti privi di polvere.

## Controllo della qualità

### A. Criteri di validità della sessione analitica:

Il software stabilisce automaticamente la validità della sessione analitica. Il software non convaliderà una sessione analitica se uno o entrambi i controlli (negativo e positivo) presentano risultati non validi.

Una sessione analitica può essere considerata non valida da un operatore se si osservano e si documentano durante il test difficoltà tecniche, dell'operatore o dello strumento.

Una sessione analitica non valida deve essere ripetuta.

### B. Validità del controllo:

la Tabella 1 indica i criteri di validità TTime per i controlli negativo e positivo.

Tabella 1. Criteri di validità TTime

	TTime CI	TTime HSV-1	TTime HSV-2
<b>Controllo negativo</b>	$\geq 7,0$ e $\leq 40,0$	-	-
<b>Controllo positivo</b>	$\geq 7,0$ e $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ e $\leq 35,0$	$\geq 3,0$ e $\leq 35,0$

**Nota:** i campioni di controllo di qualità esterni (non forniti) devono essere analizzati in conformità alle normative nazionali, internazionali e regionali in vigore o ai requisiti di accreditamento e le procedure di controllo di qualità standard di ciascun laboratorio.

**Nota:** per assistenza con controlli al di fuori del range, contattare l'assistenza tecnica Hologic.

**Nota:** quando TTime non può essere calcolato, viene visualizzato un trattino (-).

## Interpretazione del test

I risultati del test vengono determinati automaticamente dal software di dosaggio. I risultati per il rilevamento di HSV-1 e HSV-2 vengono riportati separatamente. La Tabella 2 mostra i risultati possibili riportati in un'analisi valida e le interpretazioni dei risultati. I campioni con risultati del test non validi vanno rianalizzati. Riportare il primo risultato valido.

Tabella 2. Interpretazione dei risultati

Risultato relativo a HSV-1	Risultato relativo a HSV-2	Interpretazione
HSV1 neg	HSV2 neg	Negativo: nessun mRNA rilevato per HSV-1 o HSV-2
HSV1 neg	HSV2 POS	HSV-2 positivo: mRNA rilevato per HSV-2
HSV1 POS	HSV2 neg	HSV-1 positivo: mRNA rilevato per HSV-1
HSV1 POS	HSV2 POS	HSV-1 e HSV-2 positivo: rilevato mRNA per HSV-1 e HSV-2
Non valido	Non valido	Non valido: si è verificato un errore nella generazione del risultato. Il campione biologico deve essere rianalizzato.

La Tabella 3 mostra i criteri TTime per la determinazione del risultato per un determinato campione biologico. Un test può anche essere non valido a causa di altri parametri che si trovano al di fuori dei range previsti.

Tabella 3. Criteri TTime

	TTime CI	TTime HSV-1	TTime HSV-2
<b>Negativo</b>	$\geq 7,0$ e $\leq 45,0$	-	-
<b>HSV1 positivo</b>	- o $\geq 7,0$ e $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ e $\leq 53,0$	-
<b>HSV2 negativo</b>			
<b>HSV1 negativo</b>	- o $\geq 7,0$ e $\leq 53,0$	-	$\geq 3,0$ e $\leq 53,0$
<b>HSV2 positivo</b>			
<b>HSV1 positivo</b>	- o $\geq 7,0$ e $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ e $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ e $\leq 53,0$
<b>HSV2 positivo</b>			
<b>Non valido</b>	-	-	-

**Nota:** quando TTime non può essere calcolato, viene visualizzato un trattino (-).

**Limiti**

- A. L'uso di questo test va limitato al personale che è stato addestrato nella relativa procedura. La mancata osservanza delle istruzioni fornite in questo foglietto illustrativo può determinare risultati erranei.
- B. L'affidabilità dei risultati è subordinata alla raccolta, al trasporto, alla conservazione e al trattamento adeguati del campione.
- C. Il dispositivo non è realizzato per essere utilizzato con liquido cerebrospinale o per screening prenatali.

## Prestazioni del test analitico Panther System

### Mezzo di trasporto virale (VTM)

Le prestazioni del test Aptima HSV 1 & 2 assay sono state valutate con tipi di VTM comunemente utilizzati (mezzo di trasporto virale universale BD/mezzo di trasporto universale Copan, Remel M4RT, Remel M4, e Remel M5). Ciascun mezzo di trasporto è stato corretto separatamente con particelle di ceppi virali MacIntyre HSV-1 o SM HSV-2 a ~3X il limite di rilevamento (LoD). Ciascun pannello è stato trasferito in conformità alle istruzioni nel foglietto illustrativo STM. Per valutare la potenziale interferenza di diversi tipi di VTM, i pannelli HSV-negativi (non corretti) sono stati diluiti anche in STM e analizzati a quaranta replicati per pannello. Tutti i pannelli negativi sono risultati validi al 100% e negativi e tutti i pannelli corretti HSV-1 o HSV-2 sono risultati positivi al 100% per il tipo di HSV appropriato.

### Sensibilità analitica

La sensibilità analitica/LoD del test Aptima HSV 1 & 2 Assay è stata determinata analizzando una serie di pannelli contenenti virus di HSV-1 o HSV-2 diluito in campioni clinici negativi in pool in STM e VTM diluiti in matrici a base di STM. Per HSV-1, sono stati analizzati i ceppi virali MacIntyre e HF. Per HSV-2, sono stati analizzati i ceppi SM e G. Almeno 60 replicati sono stati analizzati su ciascuna concentrazione per ogni elemento del pannello per tutti i ceppi virali e le matrici su 3 lotti di reagente.

Un'analisi di regressione di probit è stata effettuata per fornire il limite di rilevamento al 95% previsto per ciascun ceppo HSV in ogni matrice di ciascun lotto. Il LoD è stato definito come la concentrazione a cui la positività  $\geq 95\%$  di replicati analizzati viene ottenuta in base al calcolo massimo fra i tre lotti di reagente.

Tabella 4. LoD HSV 1 e 2 in VTM e STM

Ceppo/tipo di HSV	Tipo di campione	LoD TCID 50/ml (confidenza 95%)
MacIntyre HSV-1	STM	60,6 (37,9 - 143,2)
	VTM	186,9 (148,1 - 266,5)
HF HSV-1	STM	78,9 (47,7 - 195,3)
	VTM	159,3 (98,3 - 326,7)
SM HSV-2	STM	18,2 (10,7 - 46,1)
	VTM	28,7 (15,6 - 105,6)
G HSV-2	STM	18,8 (13,2 - 36,4)
	VTM	128,8 (57,8 - 584,2)

### Verifica LoD

Il LoD è stato verificato utilizzando due isolati clinici di HSV-1 e due isolati clinici di HSV-2 che erano stati isolati dai campioni clinici HSV-positivi e messi in coltura e quantificati in sede. Ciascun isolato è stato analizzato con il test Aptima HSV 1 & 2 assay utilizzando 60 replicati ciascuno a LoD pari a 1X, 3X e 10X. L'analisi è stata completata nella matrice STM e VTM per tutti e quattro gli isolati clinici ed è stata eseguita utilizzando 3 lotti di reagenti. Tutti i replicati per tutti gli isolati clinici a tutte e tre le concentrazioni analizzate sono stati rilevati dal test Aptima HSV 1 & 2 assay, il quale ha dimostrato che il test è in grado di rilevare accuratamente una gamma di isolati sia HSV-1 sia HSV-2 al LoD determinato.

## Co-infezione

I pannelli sono stati realizzati con particelle virali di HSV-1 a LoD 3X e virus HSV-2 a LoD 1000X, nonché con HSV-2 a LoD 3X e HSV-1 a LoD 1000X. I pannelli aggiuntivi sono stati creati con contenuto di HSV-2 a 100X la concentrazione di HSV-1 a LoD 3X. Tutte le analisi risultavano in un rilevamento del 100% sia per HSV-1 sia per HSV-2.

## Reattività crociata

Per valutare la sensibilità analitica e la specificità del test Aptima HSV 1 & 2 assay in presenza di microrganismi non target che potrebbero essere presenti nei campioni clinici, i pannelli di microrganismi non target sono stati realizzati in STM su una concentrazione di test di  $1 \times 10^5$  unità/ml per i virus e  $1 \times 10^6$  unità/ml per tutti gli altri organismi. Gli organismi sono stati analizzati in assenza di HSV o in presenza di HSV-1 o HSV-2 a LoD 3X. Su quarantasette dei 48 microbi analizzati non sono stati rilevati effetti sulle prestazioni del test a  $1 \times 10^6$  unità/ml; *Streptococcus pneumoniae* ha mostrato un'interferenza a  $1 \times 10^5$  unità/ml (Tabella 5).

Tabella 5. Specificità analitica

Microrganismo	Concentrazione
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Actinomyces israelii</i>	$1 \times 10^6$ copie RNA/ml <sup>2</sup>
<i>Adenovirus tipo 1</i>	$1 \times 10^5$ TCID 50/ml <sup>3</sup>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1</sup>
<i>Atopobium vaginae</i>	$1 \times 10^6$ copie RNA/ml <sup>2</sup>
<i>Bacteroides fragilis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Virus BK</i>	$1 \times 10^5$ copie DNA/ml <sup>3</sup>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Bordetella pertussis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Candida glabrata</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Clostridium difficile</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Clostridium perfringens</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Enterococcus faecium</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Enterococcus faecalis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Virus di Epstein-Barr</i>	$1 \times 10^5$ copie DNA/ml <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Virus dell'epatite B</i>	$1 \times 10^5$ UI/ml <sup>4,3</sup>

Tabella 5. Specificità analitica

Microrganismo	Concentrazione
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 <sup>6</sup> copie RNA/ml <sup>2</sup>
<i>Mycoplasma orale</i>	1x10 <sup>6</sup> copie RNA/ml <sup>2</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
Parvovirus B19	1x10 <sup>5</sup> TCID 50/ml <sup>3</sup>
<i>Prevotella bivia</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Streptococcus mitis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100.000 CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
Varicella-zoster virus	1x10 <sup>5</sup> copie DNA/ml <sup>3</sup>
Virus del Nilo occidentale	1x10 <sup>5</sup> TCID 50/ml <sup>3</sup>

<sup>1</sup> CFU = Colony Forming Units (unità formanti colonie), <sup>2</sup> Procurato internamente da Hologic, Inc.,

<sup>3</sup> Ottenuto da ZeptoMetrix Corporation (Buffalo NY), <sup>4</sup> IU = Unità Internazionali

## Interferenza

Sostanze potenzialmente interferenti elencate nella Tabella 6 sono state analizzate nel test Aptima HSV 1 & 2 assay a concentrazioni iniziali di 5% vol/vol (V/V), equivalenti a capacità di tampone 100% (SC); o a concentrazioni di 0,03% o 5% wt/vol (W/V); o ancora a 4 x 10<sup>5</sup> cellule/ml per i leucociti. I pannelli sono stati realizzati in STM e valutati per gli effetti potenziali sia sulla sensibilità analitica sia sulla specificità. Le prestazioni relative alla sensibilità sono state valutate separatamente per HSV-1 e HSV-2 correggendo le particelle virali nei pannelli contenenti la sostanza a LoD 3X. È stata valutata anche la specificità dei pannelli HSV-negativi contenenti ciascuna sostanza.

Non sono stati osservati effetti sulle prestazioni del test in presenza di un marchio rappresentativo delle seguenti sostanze esogene al 5% di W/V o V/V (SC al 100%): lubrificanti vaginali, creme antimicotiche, saponi intimi, spray femminili, farmaci per herpes, burro di cacao, lozioni per il corpo, polveri per il corpo, soluzioni di lavaggio a base di acido acetico glaciale, creme per le emorroidi, calmanti per la tosse, dentifricio e collutorio. I gel spermicidi/contraccettivi non hanno provocato alcuna interferenza a una concentrazione di W/V al 4% o SC all'80%. Non sono state osservate interferenze in presenza di un marchio rappresentativo di farmaci antivirali a W/V al 5%. Non sono stati osservati effetti sulle prestazioni del test nelle sostanze endogene seguenti analizzate a V/V o W/V al 5% (SC al 100%): urina, muco e liquido seminale. Non sono state osservate interferenze nelle seguenti sostanze endogene su tutte le concentrazioni finali indicate: leucociti (4x10<sup>5</sup> cellule/ml); saliva (W/V al 4%/SC all'80%); proteine (W/V al 4%/SC all'80%); sangue intero (V/V allo 0,5%/SC al 10%); feci (W/V allo 0,03%/SC allo 0,6%).

Tabella 6: Sostanze interferenti

Sostanza	Marchio/fonte	Concentrazione finale*
lubrificante vaginale	KY Jelly	V/V 5%
gel spermicida/contraccettivo	Options Gynol II	W/V 4%
crema antimicotica	Monistat 3	W/V 5%
sapone intimo	Up & Up Feminine Wash	V/V 5%
spray femminile	FDS Feminine Deodorant Spray	W/V 5%
farmaco per herpes	Releev	W/V 5%
burro di cacao	Carmex	W/V 5%
lozione per il corpo	Vaseline Aloe Fresh	W/V 5%
polvere	Summer's Eve Powder	W/V 5%
soluzione di lavaggio a base di acido acetico glaciale	soluzione di lavaggio a base di acido acetico glaciale	V/V 5%
crema per le emorroidi	Preparazione H	W/V 5%
urina	Raccolta delle urine in sede	V/V 5%
sangue intero	Raccolta di sangue intero in sede	V/V 0,5%
leucociti	Biological Specialty Corporation Leukocytes	4x10 <sup>5</sup> cellule/ml
saliva	Raccolta della saliva in sede	W/V 4%
muco	Sigma Aldrich Mucine	W/V 0,3%
liquido seminale	liquido seminale	V/V 5%
feci	feci	W/V 0,03%
calmante per la tosse	Dayquil	V/V 5%
dentifricio	Sensodyne	W/V 5%
proteine	Casein	W/V 4%
farmaco antivirale	acyclovir	W/V 5%
collutorio	Listerine	V/V 5%

\* Le concentrazioni finali indicano la concentrazione finale (FC) nel campione se analizzato sullo strumento Panther. In termini di SC di raccolta, FC 5% = SC 100%; FC 4% = SC 80%; FC 0,5% = SC 10%; FC 0,03% = SC 0,6%

## Campioni orali artificiali di HSV-2

Il test Aptima HSV 1 & 2 assay è stato condotto utilizzando una matrice di campione clinico artificiale per fornire dati sulle prestazioni aggiuntive per il rilevamento di HSV-2 in campioni orali. Le particelle virali del ceppo SM HSV-2 sono state corrette nelle matrici cliniche orali VTM o STM HSV-negative con LoD 3X o LoD 1000X rispettivamente per ciascun mezzo di trasporto. Quindici replicati di campioni HSV-negativi, venticinque replicati di HSV-2 a LoD 3X e venticinque replicati di HSV-2 a LoD 1000X per le matrici VTM e STM sono stati analizzati da operatori in cieco relativamente al contenuto del pannello. I risultati mostravano un rilevamento del 100% di pannelli artificiali orali positivi contenenti HSV-2 e un rilevamento pari a 0% in tutti i campioni negativi nelle matrici cliniche STM e VTM.

## Prestazioni del test clinico Panther System

### Riproducibilità

La riproducibilità del test Aptima HSV 1 & 2 assay è stata valutata presso tre siti statunitensi esterni. L'analisi è stata eseguita utilizzando tre lotti di reagenti del test e sei operatori (due per ciascun sito). Presso ogni sito, l'analisi è stata eseguita per almeno sei giorni. Gli elementi del pannello sono stati creati correggendo le particelle virali di HSV-1 e/o HSV-2 in STM. Le concentrazioni finali di HSV-1 erano comprese tra 0 TCID<sub>50</sub>/ml e 86,96 TCID<sub>50</sub>/ml e le concentrazioni finali di HSV-2 erano comprese tra 0 TCID<sub>50</sub>/ml e 1,63 TCID<sub>50</sub>/ml.

La solidità del test Aptima HSV 1 & 2 assay è stata determinata analizzando gli elementi del pannello HSV-negativi e gli elementi del pannello contenenti livelli bassi e moderati di HSV-1 e HSV-2. La concordanza con i risultati attesi era pari al 100% per HSV-1 e HSV-2 negli elementi del pannello positivo moderato e negativo e ≤ 100% negli elementi del pannello con concentrazioni vicine o inferiori al LoD del 95% del test in STM corretto con particelle virali.

La Tabella 7 mostra la concordanza dei risultati del test Aptima HSV 1 & 2 assay con i risultati attesi per tutti gli elementi del pannello.

Tabella 7. Concordanza dei risultati di Aptima HSV 1 & 2 Assay con i risultati attesi

Conc.		Conc. target (TCID <sub>50</sub> /ml)		Risultato atteso		N	Concordanza (n)		Concordanza (%) (IC 95%)	
HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2		HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2
Neg	Neg	0	0	Neg	Neg	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
LPos	Neg	28,90	0	Pos	Neg	108	103	108	95,4 (89,6-98,0)	100 (96,6-100)
Neg	LPos	0	0,54	Neg	Pos	108	108	105	100 (96,6-100)	97,2 (92,1-99,1)
LPos	MPos	28,90	1,63	Pos	Pos	108	97	108	89,8 (82,7-94,2)	100 (96,6-100)
MPos	LPos	86,96	0,54	Pos	Pos	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
HNeg	Neg	3,00	0	Pos	Neg	108	50	108	46,3 (37,2-55,7)	100 (96,6-100)
Neg	HNeg	0	0,20	Neg	Pos	108	108	86	100 (96,6-100)	79,6 (71,1-86,1)

IC = Intervallo di confidenza punteggio, Conc. = concentrazione, HNeg = alto negativo, LPos = basso positivo, MPos = moderato positivo, Neg = negativo, Pos = positivo

La Tabella 8 mostra la variabilità del segnale HSV-1 e HSV-2 in elementi del pannello bassi e moderati positivi tra siti, tra operatori, tra lotti, tra diversi giorni, tra diverse sessioni analitiche, durante sessioni analitiche e complessivamente negli elementi del pannello con risultati del test Aptima HSV 1 & 2 assay positivi.

Tabella 8. Variabilità del segnale del test Aptima HSV 1 &amp; 2 Assay in elementi del pannello bassi e moderati positivi

Virus	Conc.	N	Valore mediano TTime	Tra siti	Tra operatori diversi	Tra lotti diversi	Tra diversi giorni	Tra diverse sessioni analitiche	Durante le sessioni analitiche	Totale
				DS (%CV)	DS (%CV)	DS (%CV)	DS (%CV)	DS (%CV)	DS (%CV)	DS (%CV)
HSV-1										
LPos	103	24,68	0	0,23	1,63	0,71	0,54	0,88	2,07	
			(0)	(0,95)	(6,62)	(2,89)	(2,18)	(3,55)	(8,40)	
LPos	97	23,91	0	0	2,18	0,86	0	1,60	2,84	
			(0)	(0)	(9,11)	(3,58)	(0)	(6,71)	(11,87)	
MPos	108	22,96	0	0,22	1,54	0,31	0,68	0,94	1,96	
			(0)	(0,97)	(6,69)	(1,34)	(2,96)	(4,11)	(8,55)	
HSV-2										
LPos	105	25,49	0	0,70	0,84	0	0	2,52	2,74	
			(0)	(2,74)	(3,30)	(0)	(0)	(9,87)	(10,76)	
LPos	108	25,34	0	0	1,54	0,86	0,59	2,67	3,26	
			(0)	(0)	(6,08)	(3,41)	(2,34)	(10,53)	(12,85)	
MPos	108	22,91	0	0	1,09	0,35	0,42	1,06	1,62	
			(0)	(0)	(4,76)	(1,53)	(1,83)	(4,64)	(7,07)	

Conc. = concentrazione, CV = coefficiente di variazione, LPos = basso positivo, MPos = moderato positivo, DS = deviazione standard

Nota: la variabilità da alcuni fattori potrebbe essere numericamente negativa. Ciò può verificarsi se la variabilità dovuta a tali fattori è piuttosto ridotta. In tali casi, i valori DS e CV sono uguali a 0.

## Prestazioni cliniche

È stato condotto uno studio clinico multicentrico, prospettico, per stabilire le caratteristiche prestazionali del test Aptima HSV 1 & 2 assay. Sono stati arruolati soggetti di sesso maschile e femminile (n = 839) con lesioni cutanee attive nelle regioni anogenitali<sup>1</sup> o orali<sup>2</sup> da 19 sedi cliniche statunitensi, tra cui sedi specializzate in pianificazione familiare, dermatologia, malattie pediatriche/dell'adolescenza, infezioni sessualmente trasmesse, laboratori privati e cliniche sanitarie pubbliche, ospedali, università e ricerca clinica. Sono stati raccolti due (2) campioni di tampone da una singola lesione di ciascun soggetto: uno è stato prelevato con un tampone di un kit di raccolta VTM disponibile in commercio e l'altro con un tampone del kit di raccolta di tampone Aptima Multitest. I campioni sono stati elaborati in conformità alle istruzioni del foglietto illustrativo appropriato e testati con la coltura virale del sistema ELVIS HSV ID e D<sup>3</sup> Typing Test (Test di tipizzazione) e una procedura di sequenziamento/PCR bidirezionale convalidata per stabilire un'interpretazione del metodo di riferimento composito per HSV-1 e HSV-2. L'interpretazione del metodo di riferimento composito è stata considerata: A) positiva se la coltura virale del sistema ELVIS HSV ID e D<sup>3</sup> Typing Test o il sequenziamento/PCR ha ottenuto un risultato positivo per il tipo di HSV (HSV-1 o HSV-2) e B) negativa se il sequenziamento/PCR ha ottenuto un risultato negativo per un tipo di HSV, mentre la coltura virale del sistema ELVIS HSV ID e D<sup>3</sup> Typing Test ha ottenuto un risultato negativo (o un risultato positivo per l'altro tipo HSV<sup>3</sup>). I campioni sono stati analizzati con un test approvato dalla FDA per HSV-1 e HSV-2 per chiarire il tipo di HSV quando: A) il sequenziamento/PCR ha rilevato sia HSV-1 sia HSV-2 e B) i risultati combinati dei test del metodo di riferimento composito sono risultati positivi per entrambi i tipi di HSV.

<sup>1</sup> Include addome, ano, natiche, cervice, prepuzio, glande/balano, inguine, monte di Venere, pene (fusto), area perianale, perineo, retto, scroto, coscia, uretra/orifizio uretrale, vagina, area vulvare e altro.

<sup>2</sup> Include gengive, labbra, bocca, lingua e altro.

<sup>3</sup> Il sistema ELVIS HSV ID e D<sup>3</sup> Typing Test non può rilevare campioni co-infettati. Solo i campioni HSV-2 negativi possono essere tipizzati per HSV-1.

Le prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-1 e HSV-2 sono state valutate in campioni biologici/campioni prelevati da lesioni nelle regioni anogenitali e orali. L'analisi con Aptima HSV 1 & 2 assay è stata eseguita presso 3 laboratori esterni. Sono state generate 108 sessioni analitiche con Aptima HSV 1 & 2 assay; 107 (99,1%) sessioni analitiche sono risultate valide, mentre 1 (0,9%) è risultata non valida a causa di un errore di hardware. Sono stati elaborati 1629 campioni durante sessioni analitiche con Aptima HSV 1 & 2 assay; 1628 (99,9%) di queste ultime hanno ottenuto risultati finali validi, mentre 1 (0,1%) ha ottenuto un risultato finale non valido a causa di un errore di hardware (questo campione non è stato rianalizzato perché il volume non era sufficiente). Sono stati rilevati risultati iniziali non validi in 7 campioni (0,4%); di questi, 6 sono stati rianalizzati e sono stati ottenuti risultati validi.

In totale, 790 soggetti (285 di sesso maschile e 505 di sesso femminile) erano valutabili per inclusione nelle analisi prestazionali; 544 presentavano lesioni nella regione anogenitale e 246 nella regione orale.

Complessivamente, per il rilevamento di HSV-1 e HSV-2 in campioni biologici/campioni raccolti da lesioni nella regione anogenitale, la sensibilità variava dal 93,4% al 98,4%, mentre i valori della specificità oscillavano tra il 92,8% e il 99,8% (Tabelle 9 e 10).

La Tabella 9 mostra la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (VPP) e il valore predittivo negativo (VPN) del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-1 e la prevalenza di HSV-1 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni anogenitali per ciascun tipo di campione.

Tabella 9. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 Assay per il rilevamento di HSV-1 nelle lesioni anogenitali mediante tipi di campione

Tipo di campione	Posizione della lesione	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>3</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>3</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>4</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>4</sup>
VTM	Anogenitale	528	71	1	451	5 <sup>1</sup>	14,4	93,4 (85,5-97,2)	99,8 (98,8->99,9)	98,6 (93,0-100)	98,9 (97,6-99,6)
	Anogenitale uomo	192	19	1	170	2	10,9	90,5 (71,1-97,3)	99,4 (96,8-99,9)	95,0 (78,6-99,8)	98,8 (96,4-99,9)
	Anogenitale donna	336	52	0	281	3	16,4	94,5 (85,1-98,1)	100 (98,7-100)	100 (93,7-100)	98,9 (97,1-99,8)
STM tampone Aptima	Anogenitale	531	71	2	454	4 <sup>2</sup>	14,1	94,7 (87,1-97,9)	99,6 (98,4-99,9)	97,3 (91,1-99,6)	99,1 (97,9-99,8)
	Anogenitale uomo	192	20	2	169	1	10,9	95,2 (77,3-99,2)	98,8 (95,8-99,7)	90,9 (74,5-98,7)	99,4 (97,2-100)
	Anogenitale donna	339	51	0	285	3	15,9	94,4 (84,9-98,1)	100 (98,7-100)	100 (93,6-100)	99,0 (97,2-99,8)

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Due campioni hanno ottenuto risultati di coltura negativi, mentre uno ha ottenuto un risultato di coltura positivo per HSV non tipizzabile.

<sup>2</sup> Un campione ha ottenuto un risultato di coltura negativo, mentre uno ha ottenuto un risultato di coltura positivo per HSV non tipizzabile.

<sup>3</sup> Punteggio IC

<sup>4</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

La Tabella 10 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-2 e la prevalenza di HSV-2 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni anogenitali per ciascun tipo di campione.

Tabella 10. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 &amp; 2 Assay per il rilevamento di HSV-2 nelle lesioni anogenitali mediante tipi di campione

Tipo di campione	Posizione della lesione	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>3</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>3</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>4</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>4</sup>
VTM	Anogenitale	533	248	7	270	8 <sup>1</sup>	48,0	96,9 (94,0-98,4)	97,5 (94,9-98,8)	97,3 (94,7-98,8)	97,1 (94,6-98,7)
	Anogenitale uomo	194	79	2	110	3	42,3	96,3 (89,8-98,7)	98,2 (93,7-99,5)	97,5 (92,0-99,7)	97,3 (93,0-99,4)
	Anogenitale donna	339	169	5	160	5	51,3	97,1 (93,5-98,8)	97,0 (93,1-98,7)	97,1 (93,8-99,0)	97,0 (93,4-99,0)
STM tampone Aptima	Anogenitale	535	253	20	258	4 <sup>2</sup>	48,0	98,4 (96,1-99,4)	92,8 (89,1-95,3)	92,7 (89,4-95,3)	98,5 (96,3-99,6)
	Anogenitale uomo	194	79	6	106	3	42,3	96,3 (89,8-98,7)	94,6 (88,8-97,5)	92,9 (86,5-97,1)	97,2 (92,8-99,4)
	Anogenitale donna	341	174	14	152	1	51,3	99,4 (96,8-99,9)	91,6 (86,3-94,9)	92,6 (88,5-95,7)	99,3 (96,6-100)

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Tutti gli otto campioni hanno ottenuto risultati di coltura negativi.

<sup>2</sup> Tutti i quattro campioni hanno ottenuto risultati di coltura negativi.

<sup>3</sup> Punteggio IC

<sup>4</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

La sensibilità per il rilevamento di HSV-1 in campioni biologici/campioni raccolti nella regione orale era pari al 97,5% nei campioni di tampone Aptima Multitest e all'81,5% nei campioni VTM. Dei 22 campioni VTM con i risultati falsi negativi per HSV-1, 19 campioni hanno ottenuto risultati di coltura negativi (Tabella 13). La specificità per il rilevamento di HSV-1 era pari all'88,7% nei campioni di tampone Aptima Multitest e al 99,2% nei campioni VTM. Nove (9) dei 14 campioni di tampone Aptima Multitest con risultati falsi positivi provenivano da 2 dei 17 siti di prelievo che hanno raccolto campioni dalla regione orale (siti 1 e 18, Tabella 17).

La Tabella 11 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-1 e la prevalenza di HSV-1 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni orali per ciascun tipo di campione.

Tabella 11. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 &amp; 2 Assay per il rilevamento di HSV-1 nelle lesioni orali mediante tipi di campione

Tipo di campione	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>3</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>3</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>4</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>4</sup>
VTM	241	97	1	121	22 <sup>1</sup>	49,4	81,5 (73,6-87,5)	99,2 (95,5-99,9)	99,0 (95,0-100)	84,6 (79,3-89,3)
STM tampone Aptima	243	116	14	110	3 <sup>2</sup>	49,0	97,5 (92,8-99,1)	88,7 (81,9-93,2)	89,2 (83,9-93,5)	97,3 (93,1-99,4)

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Diciannove campioni hanno ottenuto risultati di coltura negativi, mentre uno ha ottenuto un risultato di coltura positivo per HSV non tipizzabile.

<sup>2</sup> Tutti i tre i campioni hanno ottenuto risultati di coltura negativi.

<sup>3</sup> Punteggio IC

<sup>4</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

Poiché la maggior parte delle infezioni orali da HSV è causata da HSV-1, la prevalenza di infezioni da HSV-2 osservate nella regione orale era molto bassa (compresa tra 0,9% e 1,3%) (Tabella 12). Di 235 campioni VTM e 237 campioni biologici di tampone Aptima Multitest, solo 2 campioni VTM e 3 campioni biologici di tampone Aptima Multitest hanno ottenuto risultati positivi basati sull'analisi di riferimento. La sensibilità per il rilevamento di HSV-2 in campioni biologici/campioni raccolti nella regione orale era pari al 66,7% nei campioni di tampone Aptima Multitest e al 100% nei campioni VTM. L'unico campione di tampone Aptima Multitest raccolto da una lesione orale con un risultato falso negativo ha ottenuto un risultato di coltura negativo. Come descritto in precedenza, la sensibilità analitica per il rilevamento di HSV-2 mediante campioni orali artificiali era pari al 100%. La specificità per il rilevamento di HSV-2 era pari al 100% nei campioni di tampone Aptima Multitest e al 100% nei campioni VTM.

La Tabella 12 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-2 e la prevalenza di HSV-2 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni orali per ciascun tipo di campione.

Tabella 12. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 Assay per il rilevamento di HSV-2 nelle lesioni orali mediante tipi di campione

Tipo di campione						Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>2</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>2</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>3</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>3</sup>
	N	TP	FP	TN	FN					
VTM	235	2	0	233	0	0,9	100 (34,2-100)	100 (98,4-100)	100 (30,1-100)	100 (99,3-100)
STM tampone Aptima	237	2	0	234	1 <sup>1</sup>	1,3	66,7 (20,8-93,9)	100 (98,4-100)	100 (29,1-100)	99,6 (98,9-100)

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Questo campione ha ottenuto un risultato di coltura negativo.

<sup>2</sup> Punteggio IC

<sup>3</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

La Tabella 13 riassume i risultati del test Aptima HSV 1 & 2 assay discrepanti dall'interpretazione del metodo di riferimento composito per HSV-1.

Tabella 13. Risultati discrepanti tra l'interpretazione del metodo di riferimento composito per HSV-1 e Aptima HSV 1 & 2 Assay tramite posizione della lesione e tipo di campione

Posizione della lesione	Tipo di campione	Metodo di riferimento composito		Risultato del test Aptima HSV 1 & 2		
		Risultato della coltura	Risultato del sequenziamento/PCR	Assay	Interpretazione	Conteggio
Anogenitale	VTM	Negativo	Negativo	Positivo	Falso positivo	1
	STM tampone Aptima	Negativo	Negativo	Positivo	Falso positivo	2
Orale	VTM	Negativo	Negativo	Positivo	Falso positivo	1
	STM tampone Aptima	Negativo	Negativo	Positivo	Falso positivo	14
Anogenitale	VTM	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	2
	STM tampone Aptima	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	1
Orale	VTM	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	19
	STM tampone Aptima	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	3
Anogenitale	VTM	Non tipizzabile <sup>1</sup>	Positivo	Negativo	Falso negativo	1
	STM tampone Aptima	Non tipizzabile <sup>1</sup>	Positivo	Negativo	Falso negativo	1
Orale	VTM	Non tipizzabile <sup>1</sup>	Positivo	Negativo	Falso negativo	1
Anogenitale	VTM	Positivo	Negativo	Negativo	Falso negativo	2
	STM tampone Aptima	Positivo	Negativo	Negativo	Falso negativo	2
Orale	VTM	Positivo	Positivo	Negativo	Falso negativo	2

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Positivo per HSV, tipo non determinato.

La Tabella 14 riassume i risultati del test Aptima HSV 1 & 2 assay discrepanti dall'interpretazione del metodo di riferimento composito per HSV-2.

Tabella 14. Risultati discrepanti tra l'interpretazione del metodo di riferimento composito per HSV-2 e Aptima HSV 1 & 2 Assay tramite posizione della lesione e tipo di campione

Posizione della lesione	Tipo di campione	Metodo di riferimento composito		Risultato del test Aptima HSV 1 & 2		
		Risultato della coltura	Risultato del sequenziamento/PCR	Assay	Interpretazione	Conteggio
Anogenitale	VTM	Negativo	Negativo	Positivo	Falso positivo	6
		HSV-1 positivo	Negativo	Positivo	Falso positivo	1
	STM tampone Aptima	Negativo	Negativo	Positivo	Falso positivo	18
		HSV-1 positivo	Negativo	Positivo	Falso positivo	2
Anogenitale	VTM	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	8
	STM tampone Aptima	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	4
Orale	STM tampone Aptima	Negativo	Positivo	Negativo	Falso negativo	1

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, VTM = campione VTM

La Tabella 15 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-1 e la prevalenza di HSV-1 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni anogenitali per ciascun tipo di campione e sito di prelievo.

Tabella 15. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 Assay per il rilevamento di HSV-1 nelle lesioni anogenitali tramite tipi di campione e sito di prelievo

Tipo di campione	Sito	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>1</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>1</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>2</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>2</sup>	
VTM	2	2	1	0	1	0	50,0	100 (20,7 - 100)	100 (20,7 - 100)	100 (9,1 - 100)	100 (9,1 - 100)	
	3	14	1	0	13	0	7,1	100 (20,7 - 100)	100 (77,2 - 100)	100 (6,6 - 100)	100 (92,8 - 100)	
	4	6	0	0	6	0	0,0	NC	100 (61,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	5	4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	6	32	4	0	27	1	15,6	80,0 (37,6 - 96,4)	100 (87,5 - 100)	100 (54,6 - 100)	96,4 (88,3 - 99,9)	
	7	7	0	0	7	0	0,0	NC	100 (64,6 - 100)	NC	100 (NC)	
	8	67	6	0	60	1	10,4	85,7 (48,7 - 97,4)	100 (94,0 - 100)	100 (64,6 - 100)	98,4 (93,7 - 100)	
	9	25	0	0	25	0	0,0	NC	100 (86,7 - 100)	NC	100 (NC)	
	10	8	0	0	8	0	0,0	NC	100 (67,6 - 100)	NC	100 (NC)	
	11	193	33	0	159	1	17,6	97,1 (85,1 - 99,5)	100 (97,6 - 100)	100 (90,3 - 100)	99,4 (96,8 - 100)	
	12	27	12	0	15	0	44,4	100 (75,8 - 100)	100 (79,6 - 100)	100 (78,6 - 100)	100 (82,5 - 100)	
	13	38	7	0	30	1	21,1	87,5 (52,9 - 97,8)	100 (88,6 - 100)	100 (68,6 - 100)	96,8 (87,7 - 99,9)	
	14	4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	15	4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	17	46	3	1	41	1	8,7	75,0 (30,1 - 95,4)	97,6 (87,7 - 99,6)	75,0 (26,3 - 98,8)	97,6 (92,8 - 99,9)	
	18	50	4	0	46	0	8,0	100 (51,0 - 100)	100 (92,3 - 100)	100 (53,0 - 100)	100 (95,0 - 100)	
	19	1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
	STM tampone Aptima	2	2	1	0	1	0	50,0	100 (20,7 - 100)	100 (20,7 - 100)	100 (9,1 - 100)	100 (9,1 - 100)
		3	14	1	0	13	0	7,1	100 (20,7 - 100)	100 (77,2 - 100)	100 (6,6 - 100)	100 (92,8 - 100)
4		5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6 - 100)	NC	100 (NC)	
5		3	0	0	3	0	0,0	NC	100 (43,9 - 100)	NC	100 (NC)	
6		32	4	0	27	1	15,6	80,0 (37,6 - 96,4)	100 (87,5 - 100)	100 (54,6 - 100)	96,4 (88,3 - 99,9)	
7		7	0	0	7	0	0,0	NC	100 (64,6 - 100)	NC	100 (NC)	
8		70	7	0	62	1	11,4	87,5 (52,9 - 97,8)	100 (94,2 - 100)	100 (68,0 - 100)	98,4 (93,6 - 100)	
9		26	0	0	26	0	0,0	NC	100 (87,1 - 100)	NC	100 (NC)	
10		8	0	0	8	0	0,0	NC	100 (67,6 - 100)	NC	100 (NC)	
11		193	32	0	160	1	17,1	97,0 (84,7 - 99,5)	100 (97,7 - 100)	100 (90,0 - 100)	99,4 (96,9 - 100)	
12		27	12	0	15	0	44,4	100 (75,8 - 100)	100 (79,6 - 100)	100 (78,6 - 100)	100 (82,5 - 100)	
13		38	7	0	30	1	21,1	87,5 (52,9 - 97,8)	100 (88,6 - 100)	100 (68,6 - 100)	96,8 (87,7 - 99,9)	
14		4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
15		4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
17		47	4	2	41	0	8,5	100 (51,0 - 100)	95,3 (84,5 - 98,7)	66,7 (35,1 - 94,2)	100 (94,6 - 100)	
18		50	3	0	47	0	6,0	100 (43,9 - 100)	100 (92,4 - 100)	100 (45,1 - 100)	100 (95,7 - 100)	
19		1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, NC = non calcolabile, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Punteggio IC

<sup>2</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

Nota: i siti 1 e 16 non hanno arruolato soggetti con lesioni categorizzate come anogenitali.

La Tabella 16 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-2 e la prevalenza di HSV-2 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni anogenitali per ciascun tipo di campione e sito di prelievo.

Tabella 16. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 Assay per il rilevamento di HSV-2 nelle lesioni anogenitali tramite tipi di campione e sito di prelievo

Tipo di campione	Sito	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>1</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>1</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>2</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>2</sup>	
VTM	2	2	1	0	1	0	50,0	100 (20,7 - 100)	100 (20,7 - 100)	100 (9,1 - 100)	100 (9,1 - 100)	
	3	14	8	1	5	0	57,1	100 (67,6 - 100)	83,3 (43,6 - 97,0)	88,9 (67,5 - 99,7)	100 (63,8 - 100)	
	4	7	4	0	3	0	57,1	100 (51,0 - 100)	100 (43,9 - 100)	100 (63,7 - 100)	100 (51,9 - 100)	
	5	4	2	0	2	0	50,0	100 (34,2 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (38,7 - 100)	100 (38,7 - 100)	
	6	32	15	1	16	0	46,9	100 (79,6 - 100)	94,1 (73,0 - 99,0)	93,8 (75,5 - 99,8)	100 (83,7 - 100)	
	7	7	5	0	2	0	71,4	100 (56,6 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (73,4 - 100)	100 (33,9 - 100)	
	8	66	24	1	40	1	37,9	96,0 (80,5 - 99,3)	97,6 (87,4 - 99,6)	96,0 (82,5 - 99,9)	97,6 (88,9 - 99,9)	
	9	26	15	0	10	1	61,5	93,8 (71,7 - 98,9)	100 (72,2 - 100)	100 (83,7 - 100)	90,9 (67,4 - 99,7)	
	10	8	3	0	5	0	37,5	100 (43,9 - 100)	100 (56,6 - 100)	100 (50,6 - 100)	100 (69,7 - 100)	
	11	194	94	2	94	4	50,5	95,9 (90,0 - 98,4)	97,9 (92,7 - 99,4)	97,9 (93,2 - 99,7)	95,9 (90,6 - 98,8)	
	12	29	7	0	22	0	24,1	100 (64,6 - 100)	100 (85,1 - 100)	100 (67,3 - 100)	100 (88,5 - 100)	
	13	38	13	0	25	0	34,2	100 (77,2 - 100)	100 (86,7 - 100)	100 (79,1 - 100)	100 (88,6 - 100)	
	14	4	1	0	3	0	25,0	100 (20,7 - 100)	100 (43,9 - 100)	100 (7,3 - 100)	100 (65,0 - 100)	
	15	4	2	0	2	0	50,0	100 (34,2 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (38,7 - 100)	100 (38,7 - 100)	
	17	46	22	1	22	1	50,0	95,7 (79,0 - 99,2)	95,7 (79,0 - 99,2)	95,7 (81,9 - 99,9)	95,7 (81,9 - 99,9)	
	18	51	31	1	18	1	62,7	96,9 (84,3 - 99,4)	94,7 (75,4 - 99,1)	96,9 (86,6 - 99,9)	94,7 (78,4 - 99,8)	
	19	1	1	0	0	0	100,0	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	NC	
	STM tampone Aptima	2	2	1	0	1	0	50,0	100 (20,7 - 100)	100 (20,7 - 100)	100 (9,1 - 100)	100 (9,1 - 100)
		3	14	8	1	5	0	57,1	100 (67,6 - 100)	83,3 (43,6 - 97,0)	88,9 (67,5 - 99,7)	100 (63,8 - 100)
4		5	2	0	3	0	40,0	100 (34,2 - 100)	100 (43,9 - 100)	100 (36,2 - 100)	100 (57,4 - 100)	
5		3	1	0	2	0	33,3	100 (20,7 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (7,8 - 100)	100 (45,1 - 100)	
6		32	15	2	15	0	46,9	100 (79,6 - 100)	88,2 (65,7 - 96,7)	88,2 (70,8 - 98,4)	100 (83,3 - 100)	
7		7	5	0	2	0	71,4	100 (56,6 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (73,4 - 100)	100 (33,9 - 100)	
8		69	27	3	39	0	39,1	100 (87,5 - 100)	92,9 (81,0 - 97,5)	90,0 (76,7 - 97,7)	100 (92,3 - 100)	
9		27	16	1	9	1	63,0	94,1 (73,0 - 99,0)	90,0 (59,6 - 98,2)	94,1 (78,9 - 99,8)	90,0 (65,8 - 99,6)	
10		8	3	1	4	0	37,5	100 (43,9 - 100)	80,0 (37,6 - 96,4)	75,0 (37,9 - 99,2)	100 (62,9 - 100)	
11		194	97	5	91	1	50,5	99,0 (94,4 - 99,8)	94,8 (88,4 - 97,8)	95,1 (89,7 - 98,3)	98,9 (94,5 - 100)	
12		29	7	1	21	0	24,1	100 (64,6 - 100)	95,5 (78,2 - 99,2)	87,5 (58,2 - 99,6)	100 (88,4 - 100)	
13		38	13	2	23	0	34,2	100 (77,2 - 100)	92,0 (75,0 - 97,8)	86,7 (66,6 - 98,2)	100 (88,4 - 100)	
14		4	1	1	2	0	25,0	100 (20,7 - 100)	66,7 (20,8 - 93,9)	50,0 (3,1 - 97,5)	100 (41,4 - 100)	
15		4	1	0	2	1	50,0	50,0 (9,5 - 90,5)	100 (34,2 - 100)	100 (7,8 - 100)	66,7 (24,0 - 98,8)	
17		47	23	2	21	1	51,1	95,8 (79,8 - 99,3)	91,3 (73,2 - 97,6)	92,0 (78,7 - 98,8)	95,5 (81,4 - 99,9)	
18		51	32	1	18	0	62,7	100 (89,3 - 100)	94,7 (75,4 - 99,1)	97,0 (86,6 - 99,9)	100 (84,4 - 100)	
19		1	1	0	0	0	100,0	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	NC	

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, NC = non calcolabile, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Punteggio IC

<sup>2</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

Nota: i siti 1 e 16 non hanno arruolato soggetti con lesioni categorizzate come anogenitali.

La Tabella 17 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-1 e la prevalenza di HSV-1 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni orali per ciascun tipo di campione e sito di prelievo.

Tabella 17. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 Assay per il rilevamento di HSV-1 nelle lesioni orali tramite tipi di campione e sito di prelievo

Tipo di campione	Sito	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>1</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>1</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>2</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>2</sup>	
VTM	1	11	7	0	4	0	63,6	100 (64,6 - 100)	100 (51,0 - 100)	100 (74,4 - 100)	100 (58,0 - 100)	
	3	14	3	0	10	1	28,6	75,0 (30,1 - 95,4)	100 (72,2 - 100)	100 (47,0 - 100)	90,9 (75,5 - 99,7)	
	4	15	10	0	5	0	66,7	100 (72,2 - 100)	100 (56,6 - 100)	100 (79,3 - 100)	100 (61,8 - 100)	
	5	4	2	0	2	0	50,0	100 (34,2 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (38,7 - 100)	100 (38,7 - 100)	
	7	1	0	0	0	1	100,0	0,0 (0,0 - 79,3)	NC	NC	0,0 (NC)	
	8	7	3	0	3	1	57,1	75,0 (30,1 - 95,4)	100 (43,9 - 100)	100 (49,2 - 100)	75,0 (39,0 - 99,2)	
	9	1	1	0	0	0	100,0	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	NC	
	10	7	3	0	4	0	42,9	100 (43,9 - 100)	100 (51,0 - 100)	100 (51,9 - 100)	100 (63,7 - 100)	
	11	38	9	0	29	0	23,7	100 (70,1 - 100)	100 (88,3 - 100)	100 (72,2 - 100)	100 (90,6 - 100)	
	12	2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	13	2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	14	12	3	0	8	1	33,3	75,0 (30,1 - 95,4)	100 (67,6 - 100)	100 (47,7 - 100)	88,9 (70,7 - 99,7)	
	15	66	39	1	17	9	72,7	81,3 (68,1 - 89,8)	94,4 (74,2 - 99,0)	97,5 (89,5 - 99,9)	65,4 (51,7 - 79,4)	
	16	24	9	0	13	2	45,8	81,8 (52,3 - 94,9)	100 (77,2 - 100)	100 (75,5 - 100)	86,7 (69,5 - 98,1)	
	17	4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	18	31	7	0	17	7	45,2	50,0 (26,8 - 73,2)	100 (81,6 - 100)	100 (69,7 - 100)	70,8 (61,2 - 84,1)	
	19	2	1	0	1	0	50,0	100 (20,7 - 100)	100 (20,7 - 100)	100 (9,1 - 100)	100 (9,1 - 100)	
	STM tampone Aptima	1	12	7	4	1	0	58,3	100 (64,6 - 100)	20,0 (3,6 - 62,4)	63,6 (50,6 - 83,2)	100 (6,8 - 100)
		3	14	4	1	9	0	28,6	100 (51,0 - 100)	90,0 (59,6 - 98,2)	80,0 (43,1 - 99,4)	100 (79,8 - 100)
4		15	10	0	5	0	66,7	100 (72,2 - 100)	100 (56,6 - 100)	100 (79,3 - 100)	100 (61,8 - 100)	
5		4	2	0	2	0	50,0	100 (34,2 - 100)	100 (34,2 - 100)	100 (38,7 - 100)	100 (38,7 - 100)	
7		1	1	0	0	0	100,0	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	NC	
8		7	4	0	3	0	57,1	100 (51,0 - 100)	100 (43,9 - 100)	100 (63,7 - 100)	100 (51,9 - 100)	
9		1	1	0	0	0	100,0	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	NC	
10		7	3	0	4	0	42,9	100 (43,9 - 100)	100 (51,0 - 100)	100 (51,9 - 100)	100 (63,7 - 100)	
11		39	9	0	30	0	23,1	100 (70,1 - 100)	100 (88,6 - 100)	100 (72,2 - 100)	100 (90,8 - 100)	
12		1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
13		2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
14		11	2	1	7	1	27,3	66,7 (20,8 - 93,9)	87,5 (52,9 - 97,8)	66,7 (18,4 - 98,3)	87,5 (69,0 - 99,5)	
15		66	46	2	16	2	72,7	95,8 (86,0 - 98,8)	88,9 (67,2 - 96,9)	95,8 (88,4 - 99,4)	88,9 (71,0 - 98,3)	
16		25	11	1	13	0	44,0	100 (74,1 - 100)	92,9 (68,5 - 98,7)	91,7 (69,9 - 99,8)	100 (81,5 - 100)	
17		4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
18		32	15	5	12	0	46,9	100 (79,6 - 100)	70,6 (46,9 - 86,7)	75,0 (61,2 - 89,5)	100 (80,6 - 100)	
19		2	1	0	1	0	50,0	100 (20,7 - 100)	100 (20,7 - 100)	100 (9,1 - 100)	100 (9,1 - 100)	

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, NC = non calcolabile, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

Nota: i siti 2 e 6 non hanno arruolato soggetti con lesioni categorizzate come orali.

<sup>1</sup> Punteggio IC

<sup>2</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

La Tabella 18 mostra la sensibilità, la specificità, il VPP e il VPN del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-2 e la prevalenza di HSV-2 (in base al metodo di riferimento composito) nelle lesioni orali per ciascun tipo di campione e sito di prelievo.

Tabella 18. Prestazioni cliniche del test Aptima HSV 1 & 2 Assay per il rilevamento di HSV-2 nelle lesioni orali tramite tipi di campione e sito di prelievo

Tipo di campione	Sito	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità % (IC 95%) <sup>1</sup>	Specificità % (IC 95%) <sup>1</sup>	VPP % (IC 95%) <sup>2</sup>	VPN % (IC 95%) <sup>2</sup>	
VTM	1	11	0	0	11	0	0,0	NC	100 (74,1 - 100)	NC	100 (NC)	
	3	14	1	0	13	0	7,1	100 (20,7 - 100)	100 (77,2 - 100)	100 (6,6 - 100)	100 (92,8 - 100)	
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	5	4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	7	1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
	8	7	0	0	7	0	0,0	NC	100 (64,6 - 100)	NC	100 (NC)	
	9	1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
	10	7	0	0	7	0	0,0	NC	100 (64,6 - 100)	NC	100 (NC)	
	11	38	0	0	38	0	0,0	NC	100 (90,8 - 100)	NC	100 (NC)	
	12	2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	13	2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	14	12	1	0	11	0	8,3	100 (20,7 - 100)	100 (74,1 - 100)	100 (6,6 - 100)	100 (91,5 - 100)	
	15	63	0	0	63	0	0,0	NC	100 (94,3 - 100)	NC	100 (NC)	
	16	24	0	0	24	0	0,0	NC	100 (86,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	17	4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
	18	30	0	0	30	0	0,0	NC	100 (88,6 - 100)	NC	100 (NC)	
	19	2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
	STM tampone Aptima	1	12	0	0	12	0	0,0	NC	100 (75,8 - 100)	NC	100 (NC)
		3	14	1	0	13	0	7,1	100 (20,7 - 100)	100 (77,2 - 100)	100 (6,6 - 100)	100 (92,8 - 100)
4		13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2 - 100)	NC	100 (NC)	
5		4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
7		1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
8		7	0	0	7	0	0,0	NC	100 (64,6 - 100)	NC	100 (NC)	
9		1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
10		7	0	0	7	0	0,0	NC	100 (64,6 - 100)	NC	100 (NC)	
11		39	0	0	38	1	2,6	0,0 (0,0 - 79,3)	100 (90,8 - 100)	NC	97,4 (96,8 - 99,9)	
12		1	0	0	1	0	0,0	NC	100 (20,7 - 100)	NC	100 (NC)	
13		2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	
14		11	1	0	10	0	9,1	100 (20,7 - 100)	100 (72,2 - 100)	100 (6,7 - 100)	100 (90,6 - 100)	
15		63	0	0	63	0	0,0	NC	100 (94,3 - 100)	NC	100 (NC)	
16		25	0	0	25	0	0,0	NC	100 (86,7 - 100)	NC	100 (NC)	
17		4	0	0	4	0	0,0	NC	100 (51,0 - 100)	NC	100 (NC)	
18		31	0	0	31	0	0,0	NC	100 (89,0 - 100)	NC	100 (NC)	
19		2	0	0	2	0	0,0	NC	100 (34,2 - 100)	NC	100 (NC)	

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, NC = non calcolabile, Prev = prevalenza, VTM = campione VTM

<sup>1</sup> Punteggio IC

<sup>2</sup> IC 95% VPP calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità positivo, IC 95% VPN calcolato dall'esatto IC 95% per il rapporto di probabilità negativo.

Nota: i siti 2 e 6 non hanno arruolato soggetti con lesioni categorizzate come orali.

## Gamma di riferimento e valori attesi

### Prevalenza

La prevalenza di HSV-1 e HSV-2 in popolazioni differenti dipende dai fattori di rischio del paziente quali età, stile di vita e la sensibilità del test nel rilevamento dell'infezione. Un riepilogo della prevalenza di HSV-1 e HSV-2, tramite tipo di campione e gruppo di età, come determinato dal test Aptima HSV 1 & 2 assay nello studio delle prestazioni cliniche, è illustrato nella Tabella 19.

Tabella 19. Positività del test Aptima HSV 1 & 2 Assay tramite categoria della posizione della lesione e gruppo di età<sup>1</sup>

Posizione della lesione	% prevalenza (N. positivi/N. analizzati)			
	Campione VTM		Campione di tampone Aptima Multitest	
	Gruppo di età	HSV-1 positivo	HSV-2 positivo	HSV-1 positivo
Tutte le posizioni della lesione				
Tutte le età	21,9 (170/778)	33,0 (257/778)	26,0 (203/782)	35,3 (276/782)
< 2 anni	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)
Da 2 a 11 anni	30,8 (4/13)	0,0 (0/13)	50,0 (7/14)	0,0 (0/14)
Da 12 a 21 anni	21,5 (23/107)	40,2 (43/107)	24,8 (27/109)	42,2 (46/109)
Da 22 a 30 anni	18,9 (63/334)	36,8 (123/334)	21,4 (72/337)	39,5 (133/337)
Da 31 a 40 anni	20,7 (30/145)	33,8 (49/145)	27,3 (39/143)	35,7 (51/143)
Da 41 a 50 anni	22,7 (17/75)	26,7 (20/75)	25,7 (19/74)	28,4 (21/74)
Da 51 a 60 anni	30,9 (21/68)	22,1 (15/68)	37,7 (26/69)	24,6 (17/69)
> 60 anni	32,3 (10/31)	22,6 (7/31)	35,5 (11/31)	25,8 (8/31)
Lesioni anogenitali				
Tutte le età	13,4 (72/537)	47,5 (255/537)	13,5 (73/539)	50,8 (274/539)
< 2 anni	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
Da 2 a 11 anni	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
Da 12 a 21 anni	20,7 (17/82)	52,4 (43/82)	20,2 (17/84)	54,8 (46/84)
Da 22 a 30 anni	14,2 (38/268)	45,5 (122/268)	14,4 (39/270)	48,9 (132/270)
Da 31 a 40 anni	11,5 (12/104)	47,1 (49/104)	12,6 (13/103)	49,5 (51/103)
Da 41 a 50 anni	9,1 (4/44)	45,5 (20/44)	4,8 (2/42)	50,0 (21/42)
Da 51 a 60 anni	3,7 (1/27)	51,9 (14/27)	7,1 (2/28)	57,1 (16/28)
> 60 anni	0,0 (0/10)	70,0 (7/10)	0,0 (0/10)	80,0 (8/10)
Lesioni orali				
Tutte le età	40,7 (98/241)	0,8 (2/241)	53,5 (130/243)	0,8 (2/243)
< 2 anni	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)
Da 2 a 11 anni	33,3 (4/12)	0,0 (0/12)	53,8 (7/13)	0,0 (0/13)
Da 12 a 21 anni	24,0 (6/25)	0,0 (0/25)	40,0 (10/25)	0,0 (0/25)
Da 22 a 30 anni	37,9 (25/66)	1,5 (1/66)	49,3 (33/67)	1,5 (1/67)
Da 31 a 40 anni	43,9 (18/41)	0,0 (0/41)	65,0 (26/40)	0,0 (0/40)
Da 41 a 50 anni	41,9 (13/31)	0,0 (0/31)	53,1 (17/32)	0,0 (0/32)
Da 51 a 60 anni	48,8 (20/41)	2,4 (1/41)	58,5 (24/41)	2,4 (1/41)
> 60 anni	47,6 (10/21)	0,0 (0/21)	52,4 (11/21)	0,0 (0/21)

<sup>1</sup> Nessun soggetto ha ottenuto risultati positivi con il test Aptima HSV 1 & 2 assay per HSV-1 e HSV-2.

### Valori di predizione positiva e negativa per tassi di prevalenza ipotetici

I valori predittivi positivi e negativi stimati (VPP e VNP) del test Aptima HSV 1 & 2 assay per il rilevamento di HSV-1 e HSV-2 in differenti tassi di prevalenza ipotetici sono illustrati per ciascun tipo di campione nella Tabella 20. Questi calcoli sono basati sulla sensibilità e sulla specificità complessiva stimata per ciascun tipo di campione, come determinato nello studio sulle prestazioni cliniche.

Tabella 20. VPP e VNP ipotetici per il rilevamento di HSV-1 e HSV-2 tramite tipo di campione e categoria della posizione della lesione

Tipo di campione	Posizione della lesione	Prevalenza (%)	HSV-1		HSV-2			
			VPP (%)	VNP (%)	VPP (%)	VNP (%)		
Campione VTM	Anogenitale	1	81,0	99,9	27,9	100		
		2	89,6	99,9	43,9	99,9		
		5	95,7	99,7	66,9	99,8		
		10	97,9	99,3	81,0	99,6		
		20	99,1	98,4	90,6	99,2		
		30	99,5	97,3	94,3	98,6		
		40	99,6	95,8	96,2	97,9		
	Orale	1	50,1	99,8	100	100		
		2	67,0	99,6	100	100		
		5	84,0	99,0	100	100		
		10	91,7	98,0	100	100		
		20	96,1	95,5	100	100		
		30	97,7	92,6	100	100		
		40	98,5	88,9	100	100		
		50	99,0	84,3	100	100		
		STM tampone Aptima	Anogenitale	1	68,6	99,9	12,1	100
				2	81,5	99,9	21,8	100
				5	91,9	99,7	41,9	99,9
				10	96,0	99,4	60,3	99,8
20	98,2			98,7	77,4	99,6		
Orale	1		8,0	100	100	99,7		
	2		15,0	99,9	100	99,3		
	5		31,2	99,9	100	98,3		
	10		49,0	99,7	100	96,4		
	20		68,3	99,3	100	92,3		
	30	78,7	98,8	100	87,5			
	40	85,2	98,1	100	81,8			
	50	89,6	97,2	100	75,0			

STM tampone Aptima = campione di tampone Aptima Multitest, VTM = campione VTM

### Distribuzione TTime per i controlli positivi del test Aptima HSV 1 & 2 Assay

La distribuzione dei valori TTime per il controllo positivo del test Aptima HSV 1 & 2 assay da tutte le sessioni analitiche con Aptima HSV 1 & 2 assay eseguite durante lo studio delle prestazioni cliniche è presentata nella Tabella 21.

*Tabella 21. Distribuzione di TTime per i controlli positivi del test Aptima HSV 1 & 2 Assay*

Statistica	TTime	
	HSV-1	HSV-2
N	107	107
Media	20,03	22,01
Mediana	19,8	21,7
DS	1,198	1,612
CV (%)	6,0	7,3
Minimo	18,1	19,5
Massimo	22,9	26,2

CV = coefficiente di variazione, DS = deviazione standard

## Bibliografia

1. **Gupta R., T. Warren, A. Wald.** 2007. Genital Herpes. *The Lancet* 370: 2127-2137.
2. **Bradley H., L. Markowitz, T. Gibson, G. McQuillan.** 2014. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 United States, 1999-2010. *Journal of Infectious Diseases* (JID) 209: 325-333.
3. **Whitley R., B. Roizman.** 2001. Herpes Simplex Virus Infections. *The Lancet* 357: 1513-1518.
4. **LeGoff J., H. Péré, L. Bélec.** 2014. Diagnosis of Genital Herpes Simplex Virus Infection in the Clinical Laboratory. *Virology Journal* 11: 83-99.
5. **Wald A., K. Link.** 2002. Risk of Human Immunodeficiency Virus Infection in Herpes Simplex Virus Type 2- Seropositive Persons: A Meta-Analysis. *Journal of Infectious Diseases* (JID) 185: 45-52.
6. **Brown A., A. Wald, R. Morrow, S. Selke, J. Zeh, L. Corey.** 2003. Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus from Mother to Infant. *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) 289(2): 203-209.
7. **Ashley RL., A. Wald.** 1999. Genital Herpes: Review of the Epidemic and Potential Use of Type-Specific Serology. *Clinical Microbiology Reviews* 12: 1-8.
8. **Swenson, et al.** 2016. Evaluation of a transcription mediated amplification assay for detection of herpes simplex virus types 1 and 2 mRNA in clinical specimens. *J Clin Virol* 80, 62-67.
9. **Sciortino MT., M. Suzuki, B. Taddeo, B. Roizman.** 2001. RNAs Extracted from Herpes Simplex Virus 1 Virions: Apparent Selectivity of Viral but Not Cellular RNAs Packaged in Virions. *Journal of Virology* 75(17):8105-8116.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
11. **CFR 29 Parte 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
12. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
13. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.



Hologic Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 USA

**Hologic N.V.**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Informazioni per contattarci negli U.S.A. e nel resto del mondo:

Assistenza clienti: +1 800 442 9892  
customersupport@hologic.com  
Assistenza tecnica: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Per altre informazioni di contatto, visitare il sito [www.hologic.com](http://www.hologic.com).

Hologic, Aptima, Panther e i relativi logo sono marchi commerciali o marchi commerciali registrati di Hologic, Inc. e/o delle aziende consociate negli Stati Uniti e/o in altri Paesi.

Tutti gli altri marchi commerciali che possono apparire in questo foglietto illustrativo appartengono ai rispettivi proprietari.

Questo prodotto potrebbe essere protetto da uno o più brevetti statunitensi identificati nel sito [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2018 Hologic, Inc.  
AW-15346-701 Rev. 003  
2018-03