

## Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

Bruksanvisning  
For *in vitro*-diagnostikk  
Kun til eksport fra USA

<b>Generell informasjon</b> .....	<b>2</b>
Tiltenkt bruk. ....	2
Oppsummering og forklaring av testen .....	2
Prosedyrens prinsipper .....	3
Sammendrag av sikkerhet og ytelse .....	3
Advarsler og forholdsregler .....	4
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser .....	6
Prøvetaking og oppbevaring .....	6
<b>Panther-system</b> .....	<b>9</b>
Reagenser og materialer som følger med. ....	9
Materialer som er nødvendig, men leveres separat .....	10
Testeprosedyre for Panther-systemet .....	11
Prosedyremerknader. ....	14
<b>Kvalitetskontroll</b> .....	<b>15</b>
<b>Tolking av tester</b> .....	<b>16</b>
<b>Begrensninger</b> .....	<b>17</b>
<b>Analytisk assayytelse ved Panther-systemet</b> .....	<b>18</b>
VTM (Viral Transport Media) .....	18
Analytisk sensitivitet .....	18
LoD verifikasjon. ....	18
Koinfeksjon .....	19
Kryssreaktivitet .....	19
Interferens .....	20
Reproduserbarhet .....	22
HSV-2 fabrikkert (contrived) oralt .....	23
<b>Klinisk assayytelse ved Panther-systemet</b> .....	<b>24</b>
Klinisk ytelse .....	24
Referanseområde og forventede verdier .....	27
<b>Bibliografi</b> .....	<b>30</b>
<b>Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk</b> .....	<b>31</b>

## Generell informasjon

### Tiltent bruk

Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2 assay (Aptima HSV 1 & 2 assay) (Aptima Herpes Simplex virus 1 og 2-assay) er en *in vitro* nukleinsyre amplifikasjonstest (NAAT) i sanntid til kvalitativ deteksjon og differensiering av messenger RNA (mRNA) fra herpes simplex virus (HSV) type 1 (HSV-1) og type 2 (HSV-2) på Panther™-systemet.

Assayet kan brukes til å teste kliniker-innsamlede vattpinneprøver fra hudlesjoner i det anogenitale og orale området og plassert i VTM (viralt transportmedium) eller Aptima STM (prøvetransportmedium). Assayet brukes som en hjelp for å diagnostisere HSV-1- og/eller HSV-2-infeksjoner hos mannlige og kvinnelige pasienter med symptomer.

Enheten er ikke beregnet til bruk med cerebrospinalvæske eller ved prenatal screening.

### Oppsummering og forklaring av testen

Herpes simplex virus type 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2) er dobbeltrådede DNA-virus som tilhører underfamilien alpha herpesviridae. Selv om HSV-1 og HSV-2 er nær beslektet, er de genetisk og serologisk forskjellige (1). I USA i årene 2005-2010, var HSV-1 seroprevalens 53,9 % og HSV-2 seroprevalens var 15,7 % (2).

HSV-1 og HSV-2 infiserer vanligvis friksjonsskadede hud eller oral eller genital mucosa som forårsaker smertefulle lesjoner. Etter den første fasen med symptomer, skaper virusene latente infeksjoner i sensorisk nerveganglion som forårsaker uheldelige, livslange infeksjoner hos mennesker. Mange hendelser som fysisk eller emosjonell stress, feber, ultrafiolett lys og vevsskade, kan forårsake viral reaktivering som fører til gjentatte lesjoner eller asymptomatisk avskalling (1,3).

Selv om både HSV-1 og HSV-2 kan infisere oral og genital mucosa, står HSV-1 for flertallet av ikke-genitale infeksjoner. Genital HSV-infeksjon er en av de mest alminnelige seksuelt overførte infeksjonene i USA. Selv om HSV-2 fremdeles er den mest vanlige årsaken til genital herpes, tyder nyere studier på en økning i tilfeller med HSV-1 indusert genital herpes (4). Genitale HSV-infeksjoner kan fremme overføring av HIV og at man får HIV (5). I tillegg har gravide kvinner med senstadi primær HSV-genitalinfeksjon en 50 % sjanse for å overføre viruset til fosteret og har høy risiko for spontanabort eller for tidlig fødsel (6).

En stor prosent av asymptomatiske HSV-infeksjoner blir ikke oppdaget av pasienten eller legen (7). Nøyaktig diagnostisering av HSV-infeksjoner forbedrer rådgivning, fører til effektiv behandling og reduserer overføring (4).

Historisk sett har HSV-infeksjoner blitt diagnostisert ved bruk av viruskultur og påfølgende HSV-typing ved bruk av immunfluorescens, som er tidskrevende og arbeidsintensive prosedyrer. Nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT-er) har vist seg av være mer sensitive enn kulturmetoder og gir kortere svarrapporteringstid (4).

Aptima HSV 1 & 2 assay er en NAAT som er utviklet til bruk på det automatiserte Panther-systemet som bruker målinnfanging, transkripsjonsmediert amplifikasjon (TMA™), og sanntids deteksjon av HSV-1, HSV-2 og en intern kontroll (IC). Aptima HSV 1 & 2 assay forsterker og detekterer mRNA-er for HSV-1 og HSV-2 (8). Disse RNA-ene uttrykkes fra virusgenomet under infeksjonssyklusen og er innpakket i HSV-1- og HSV-2-viruspartiklene før viruset frigis fra de infiserte cellene (9). Derfor detekterer Aptima HSV 1 & 2 assay virusinfiserte celler og også de modne viruspartiklene.

## Prosedyrens prinsipper

Aptima HSV 1 & 2 assay involverer tre hovedtrinn, som alle finner sted i et enkelt rør på Panther-systemet: målinnfanging, målampifikasjon ved TMA og deteksjon av amplifikasjonsprodukter (amplikon) ved bruk av fluorescensmerkede prober. Assayet innlemmer en intern kontroll i hver test for å overvåke målinnfanging av nukleinsyrer, amplifikasjon og deteksjon.

Prøvene samles i eller overføres til et rør med STM som lyserer cellene, frigir mRNA og beskytter det mot nedbrytning under oppbevaring. Når Aptima HSV 1 & 2 assay utføres, isoleres mål-mRNA fra prøven ved bruk av innfangingsoligomerer som er koblet til magnetiske mikropartikler. Innfangingsoligomere inneholder sekvenser som er komplementære med bestemte områder til HSV mRNA-målmolekylene samt en streng med deoksyadenosinrester. Under hybridiseringstrinnet bindes de sekvensspesifikke områdene til innfangingsoligomerene til bestemte områder av HSV mRNA-målmolekylet. Innfangingsoligomer-målkomplekset fanges deretter fra løsningen ved å redusere reaksjonens temperatur til romtemperatur. Denne temperaturreduksjonen gjør at det skjer en hybridisering mellom deoksyadenosinområdet på innfangingsoligomeret og polydeoksytymidinmolekylene som er kovalent festet til de magnetiske partiklene. Mikropartiklene, inkludert de fangede HSV mRNA-målmolekylene som er bundet til dem, trekkes til siden av reaksjonsrøret ved bruk av magneter, og supernatantet aspireres. Partiklene vaskes for å fjerne rester av prøvematriks som kan inneholder amplifikasjonsinhibitorer.

Etter at målinnfangingen er ferdig, amplifiseres HSV mRNA ved bruk av TMA som er en transkripsjonsbasert nukleinsyre-amplifikasjonsmetode som anvender to enzymer, MMLV, revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Revers transkriptase brukes til å generere en DNA kopi av mål-mRNA-sekvensen som inneholder en promotersekvens for T7-RNA polymerase. T7 RNA-polymerase produserer flere kopier av RNA-amplikon fra DNA-kopitemplatet.

Deteksjon oppnås med enkelttrådet nukleinsyreprobe, som er tilstede under amplifikasjonen av målet og som hybridiserer spesifikt til amplikonet i sanntid. Hver probe har en fluorofor og en quencher. Quencher undertrykker fluorescens til fluoroforen fordi den er utformet til å være i nærheten når den ikke er hybridisert til amplikonet. Når proben bindes til amplikonet, har quencheren større avstand til fluoroforen og den vil sende ut et signal med en spesifikk bølgelengde når den kommer ut av en lyskilde. Flere prober hybridiserer når det finnes mer amplikon. Økningen i fluorescenssignalet fra progressiv amplifikasjon oppdages av fluorometere i Panther-systemet. Panther-systemet kan oppdage og skille mellom tre fluorescenssignaler som tilsvarer HSV-1-, HSV-2- og IC-amplifikasjonsprodukter. Fluorescensen (målt i relative fluorescensenheter [RFU]) overvåkes over tid for å produsere en sanntidskurve med fluorescensvekst for hver rapporterte farge. Programvaren til Panther-systemet sammenligner kurvene med fluorescensvekst med cut off-tider for å rapportere resultater (TTime) for HSV-1, HSV-2 og IC.

## Sammendrag av sikkerhet og ytelse

SSP (Sammendrag av sikkerhet og ytelse) er tilgjengelig i den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), som er koblet til utstyrsidentifikatorene (Basic UDI-DI). Se BUDI (Basic Unique Device Identifier) for å finne SSP for Aptima Herpes Simplex Viruses 1&2-assay: **54200455DIAGAPTHSV12S7**.

## Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- B. Til profesjonell bruk.
- C. For å redusere risikoen for ugyldige resultater må du lese hele pakningsvedlegget og *Håndbok til Panther-/Panther Fusion-systemet* nøye før du utfører dette assayet.

## Laboratorierelatert

- D. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.
- E. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke pipetter med munnen. Ikke spis, drikk eller røyk på bestemte arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øyevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og setteagenser. Vask hendene grundig når du har håndtert prøver og setteagenser.
- F. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.
- G. Avhend alle materialene som har vært i kontakt med prøvene og reagensene, iht. de lokale, og nasjonale forskrifter (10,11,12,13). Rengjør og desinfiser alle arbeidsflatene grundig.

## Prøverelatert

- H. Utløpsdatoene til prøveoverføringssettene gjelder prøvetaking/overføring av prøver og ikke prøvetesting. Prøver som tas/overføres når som helst før disse utløpsdatoene er gyldige og kan testes hvis de er blitt transportert og oppbevart iht. pakningsvedlegget, selv om dette er etter utløpsdatoen på overføringsrøret.
- I. Prøvene kan være infeksiose. Bruk globale forholdsregler (10,11,12) når du utfører dette assayet. Riktig håndtering av avhendingsmetoder skal bestemmes iht. lokale forskrifter (13). Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HSV 1 & 2 assay og opplæring i håndtering av infeksjøst materiale, skal utføre denne prosedyren.
- J. Sørg for tilfredsstillende oppbevaringsforhold under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under prøveforsendelsene, annet enn anbefalt, har ikke blitt evaluert.
- K. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Vær spesielt nøye for å unngå kontaminasjon ved spredning av aerosoler når prøvene løsnes eller hettene tas av. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.
- L. Når det lages et hull, kan det komme væske fra hettene på Aptima-transportrørene under visse forhold. Se den relevante *Testprosedyren* for mer informasjon.
- M. Hvis laboratoriet mottar et prøvetakingsrør til en Aptima Multitest-vattpinneprøve som ikke har en vattpinne, har to vattpinner, en vattpinne til rengjøring eller en vattpinne som ikke er levert av Hologic, må prøven avvises.

## Assayrelatert

- N. Unngå å utveksle, blande eller kombinere assayreagenser fra sett med ulike hovedpartinumre. Kontroll- og assayvæsker kan byttes om.
- O. Unngå mikrobiell og nukleasekontaminasjon av reagenser.

- P. Sett på hetter, og oppbevar assayreagenser ved angitte temperaturer. Assayets ytelse kan påvirkes av bruk av feil oppbevarte assayreagenser. Se *Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser* og *Testeprosedyre for Panther-systemet* for å finne mer informasjon.
- Q. Ikke kombiner assayreagenser eller væsker uten spesifikk instruksjon. Ikke fyll reagenser eller væsker helt opp. Panther-systemet angir reagensnivåene.
- R. Noen av reagensene i dette settet er merket med risiko- og sikkerhetssymboler.

**Merknad:** Farekommunikasjon avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). For informasjon om kommunikasjon av farer som gjelder spesifikt for din region, se det regionsspesifikke Safety Data Sheet Library (HMS-biblioteket) på [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Se symbolforklaringen på <https://www.hologic.com/package-inserts> for å finne ytterligere informasjon om symbolene.

EU fareinformasjon	
—	<p><b>Enzymreagens</b> <i>HEPES 1–5 %</i></p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 - Unngå utslipp til miljøet P280 - Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p><b>Promoterreagens</b> <i>MAGNESIUMKLORID 60–65 %</i></p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 - Unngå utslipp til miljøet P280 - Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p><b>Målinnfangingsreagens</b> <i>HEPES 5–10 %</i> <i>EDTA 1–5 %</i> <i>LITIUMHYDROKSID, MONOHYDRAT 1–5 %</i></p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 - Unngå utslipp til miljøet P280 - Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p><b>Amplifikasjonsreagens</b> <i>MAGNESIUMKLORID 60–65 %</i></p> <p>H412 - Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 - Unngå utslipp til miljøet P280 - Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>


## Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

A. Følgende tabell viser oppbevaringsforholdene og stabiliteten for reagenser og kontroller.

Reagens	Uåpnet oppbevaring	Åpent sett (rekonstituert)	
		Lagring	Stabilitet
Amplifikasjonsreagens	2 °C til 8 °C		
Amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning	15 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dager <sup>1</sup>
Enzymreagens	2 °C til 8 °C		
Enzymrekonstitusjonsløsning	15 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dager <sup>1</sup>
Promoterreagens	2 °C til 8 °C		
Promoterrekonstitusjonsløsning	15 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dager <sup>1</sup>
Målinnfangingsreagens	15 °C til 30 °C	15 °C til 30 °C <sup>2</sup>	30 dager <sup>1</sup>
Negativ kontroll	2 °C til 8 °C		Hetteglass til engangsbruk
Positiv kontroll	2 °C til 8 °C		Hetteglass til engangsbruk
Intern kontroll	2 °C til 8 °C		Hetteglass til engangsbruk

<sup>1</sup>Når reagenser fjernes fra Panther-systemet, skal de umiddelbart returneres til sine riktige oppbevaringstemperaturer.

<sup>2</sup>Oppbevaringsforhold til arbeidende målinnfangingsreagens (målinnfangingsreagens som er tilført intern kontroll).

- B. Kast eventuelle ubrukte rekonstituerte reagenser og arbeidende målinnfangingsreagens (wTCR) som brukes, etter 30 dager, eller etter hovedpartiets utløpsdato, det som kommer først gjelder.
- C. Reagenser lagret på Panther-systemet har 120 timers stabilitet ombord.
- D.  Promoterreagens og rekonstituert promoterreagens er lysfølsomme. Beskytt disse reagensene fra lys under oppbevaring og ved tilberedning.
- E. Unngå krysskontaminasjon under håndtering og oppbevaring av reagenser. Sett nye hetter på alle rekonstituerte reagenser før de settes til oppbevaring.
- F. **Ikke frys reagensene.**

## Prøvetaking og oppbevaring

**Merknad:** Håndter alle prøver som om de inneholder potensielt infeksjøs stoffer. Bruk globale forholdsregler.

**Merknad:** Påse at du unngår krysskontaminasjon under prøvehåndteringstrinnene. Brukt materiale skal for eksempel avhendes uten å føre dem over åpne rør.

Vattpinneprøver som er tatt ved en klinikk fra anogenitale og orale lesjoner og som er plassert i STM eller VTM, kan brukes.

Lesjonsprøver kan taes enten med:

- Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne (for STM) eller
- Kommersielt tilgjengelig VTM-prøvetakingssett (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 og Remel M5)

### A. Instruksjoner for innsamling

Se det aktuelle pakningsvedlegget til prøvetakingssettet for å finne spesifikke prøvetakingsinstruksjoner (Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne, for prøver tatt i STM eller Aptima-prøveoverføringssett, for prøver tatt i VTM).

## B. Transport og oppbevaring av prøver før testing

1. Vattpinneprøver tatt med Aptima Multitest-prøvetakingstestsett med vattpinne
  - a. Transporter og oppbevar prøven i Aptima-transportrør til vattpinneprøver ved 2 °C til 30 °C i inntil 60 dager etter prøvetaking.
  - b. Hvis de må oppbevares lenger, skal prøvene oppbevares ved  $\leq -20$  °C i inntil 90 dager etter prøvetaking.
2. Vattpinneprøver tatt med VTM-prøvetakingstestsett
  - a. Transporter og oppbevar prøven i VTM-røret ved 2 °C til 8 °C i inntil 3 dager etter prøvetaking.
  - b. Før testing med Aptima HSV 1 & 2 assay må prøver som er samlet i VTM, overføres til overføringsrøret fra Aptima-prøvetransportsettet som inneholder 2,9 ml STM ifølge instruksjonene nedenfor.
  - c. Klargjøre prøveoverføringsområdet
    - i. Ta på rene pulverfrie hansker.
    - ii. Tørk av arbeidsflatene og pipettene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.
    - iii. La natriumhypoklorittløsningen være i kontakt med overflatene og pipettene i minst 1 minutt, og følg deretter opp med deionisert (DI) vann. Tørk flatene med rene papirhåndklær.
    - iv. Dekk til benken med rene, plastbelagte, absorberende laboratoriebenktrekk.
    - v. Plasser et prøverørstativ med tilstrekkelig antall Aptima prøveoverføringsrør i prøveoverføringsområdet som tilsvarer antall VTM-prøver som skal testes.
    - vi. Merk hvert Aptima prøveoverføringsrør med tilgangsnummer eller prøve-ID.
  - d. Prøveoverføringsprosedyre
    - i. Jobb med én VTM-prøve om gangen for å redusere faren for å kontaminere andre prøver.
    - ii. Ta på pulverfrie hansker, og plasser prøvene som skal testes, i prøveoverføringsområdet.
    - iii. Skaff én VTM-prøve. Fjern hetten på det tilsvarende Aptima prøveoverføringsrøret. Plasser hetten på benken med gjengene vendt oppover.
    - iv. Virvelbland VTM-prøvene i 3 til 10 sekunder. Fjern hetten på røret. Plasser hetten på benken med gjengene vendt oppover.
    - v. Innen 1 minutt etter virvelblanding pipetteres 0,5 ml VTM-prøve i Aptima prøveoverføringsrøret fra Aptima prøvetransportsettet som inneholder 2,9 ml STM.
    - vi. Kast pipettespissen i en beholder med 0,5 % natriumhydroklorittløsning.
    - vii. Sett hetten godt på Aptima prøveoverføringsrøret. Snu røret forsiktig 2 til 3 ganger for å sikre at prøven blandes helt.
    - viii. Sett hetten på røret med rester av VTM-prøve for å oppbevares ved  $\leq -70$  °C om ønskelig.
    - ix. Gjenta trinn iii to viii ovenfor for å overføre påfølgende prøver. Bytt pulverfrie hansker ofte, spesielt hvis de kommer i kontakt med prøven.

- e. Etter overføring til et Aptima prøveoverføringsrør, kan prøvene transporteres og oppbevares ved 2 °C til 30 °C i inntil 30 dager.
- f. Hvis det er nødvendig med lenger oppbevaring, skal VTM-prøven fryses i Aptima prøveoverføringsrøret ved  $\leq -20$  °C i inntil 90 dager.

C. Oppbevaring av prøver etter testing

1. Prøver som er analysert, skal oppbevares vertikalt i et stativ.
2. Prøverørene skal dekket med ny, ren plastfilm eller foliesperre.
3. Hvis analyserte prøver skal fryses eller sendes, skal den penetrerbare hetten fjernes og nye ikke-penetrerbare hetter settes på prøvetransportrørene. Hvis prøvene skal sendes til et annet laboratorium for å testes, anbefales det at temperaturene opprettholdes.
4. Før hettene fjernes fra prøver som er testet tidligere og der hetten er blitt satt på igjen, må prøvetransportrørene sentrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF (relativ sentrifugalkraft) slik at all væske havner i bunnen av røret. **Unngå søl eller krysskontaminasjon.**

**Merknad:** *Prøvene skal sendes i henhold til gjeldende statlige, internasjonale og regionale transportregler.*



## Panther-system

Reagenser for Aptima HSV 1 & 2 assay er oppført nedenfor for Panther-systemet. Reagensidentifikasjonssymbolene er også oppført ved siden av reagensnavnet.

### Reagenser og materialer som følger med

#### Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay-sett

100 tester (2 assayesker og 1 kontrollsett), kat. nr. PRD-03568

Kontroller er tilgjengelig separat. Se de enkelte katalognumrene nedenfor.

#### Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay-kjøleeske (oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
<b>A</b>	<b>Amplifikasjonsreagens</b> <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer tørket i bufret løsning.</i>	1 hetteglass
<b>E</b>	<b>Enzymreagens</b> <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørket i HEPES bufret løsning.</i>	1 hetteglass
<b>PRO</b>	<b>Promoterreagens</b> <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer tørket i bufret løsning.</i>	1 hetteglass
<b>IC</b>	<b>Intern kontroll</b> <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer i bufret løsning.</i>	1 x 0,3 ml

#### Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay-romtemperatureske (oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
<b>AR</b>	<b>Amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning</b> <i>Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.</i>	1 x 7,2 ml
<b>ER</b>	<b>Enzymrekonstitusjonsløsning</b> <i>HEPES bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 x 5,8 ml
<b>PROR</b>	<b>Promoterrekonstitusjonsløsning</b> <i>Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.</i>	1 x 4,5 ml
<b>TCR</b>	<b>Målinnfangingsreagens</b> <i>Nukleinsyrer i en bufret saltløsning som inneholder fastfase og ikke-infeksiøse nukleinsyrer.</i>	1 x 26,0 ml
	<b>Rekonstitusjonskrager</b>	3
	<b>Strekkodeark for hovedparti</b>	1 ark

**Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2-kontrollsett (kat. nr. PRD-03569)**  
(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
KONTROLL –	Negativ kontroll <i>Bufret løsning.</i>	5 x 2,7 ml
KONTROLL +	Positiv kontroll <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer i bufret løsning.</i>	5 x 1,7 ml
	Kontrollstrekkodeark	1 ark

**Materialer som er nødvendig, men leveres separat**

**Merknad:** Materialer der det står katalognummer er tilgjengelige hos Hologic med mindre det står noe annet.

Materialer	Kat. nr.
Panther-system	303095
Panther kjøringssett for sanntidsassayer (bare for sanntidsassayer)	PRD-03455 (5000 tester)
<i>Aptima Assay væskesett (også kalt universalt væskesett)</i> <i>inneholder Aptima vaskeløsning, Aptima buffer for deaktiveringsvæske og Aptima oljereagens</i>	303014 (1000 tester)
Multirøreheter (MTU-er)	104772-02
Panther avfallspose-sett	902731
Panther avfallsbeholder, deksel	504405
eller Panther Run Kit (Panther-kjøringssett)	303096 (5000 tester)
<i>(når TMA-assayer som ikke kjøres i sanntid, kjøres parallelt med TMA-assayer i sanntid)</i> <i>Inneholder multirøreheter, avfallsposer, avfallsbeholderdeksler, autosøk og assayvæsker</i>	
Aptima assayvæskesett	303014 (1000 tester)
<i>(Inneholder Aptima vaskeløsning, Aptima buffer for deaktiveringsvæske og Aptima oljereagens)</i>	
Multirøreheter (MTU-er)	104772-02
Spisser, 1000 µL filtrerte, ledende, væskefølsomme og til engangsbruk	901121 (10612513 Tecan)
<i>Ikke alle produktene er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
<i>som brukes med prøver samlet i VTM</i>	
Aptima Specimen Transfer Kit - kan kopieres	PRD-05110
<i>som brukes med prøver samlet i VTM</i>	
P1000 spisser	—
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne)	PRD-03546
Blekemiddel, 5,0 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning	—
Pulverfrie engangshansker	—
Aptima penetrerbare hetter	105668

Ekstra ikke-penetrerbare hetter	103036A
Ekstra reagenshetter	—
<i>Rekonstitusjonsløsninger for amplifikasjons- enzym- og promoterreagenser</i>	
	<i>CL0041 (100 hetter)</i>
<i>TCR</i>	<i>501604 (100 hetter)</i>
Plastbelagte overtrekk for laboratoriebenker	—
Lofrie kluter	—
Pipette	—
Spisser	—
Virvelblander	—
<b>Alternative materialer</b>	<b>Kat. nr.</b>
Rørvugge	—

## Testeprosedyre for Panther-systemet

**Merknad:** Se Håndbok til Panther-/Panther Fusion-systemet for mer informasjon om prosedyren.

### A. Klargjøre arbeidsområdet

1. Rengjør arbeidsflatene der reagenser skal tilberedes. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittløsningen være i kontakt med overflatene i minst 1 minutt, og følg deretter opp med deionisert (DI) vann. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn.
2. Rengjør separate arbeidsflatene der reagenser skal prepareres. Bruk prosedyren beskrevet ovenfor (trinn A.1).
3. Dekk til benkflatene der reagensene og prøvene skal prepareres med rene, plastbelagte, absorberende laboratoriebenktrekk.
4. Tørk pipettene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittløsningen være i kontakt med overflatene i minst 1 minutt, og følg deretter opp med deionisert (DI) vann. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn.

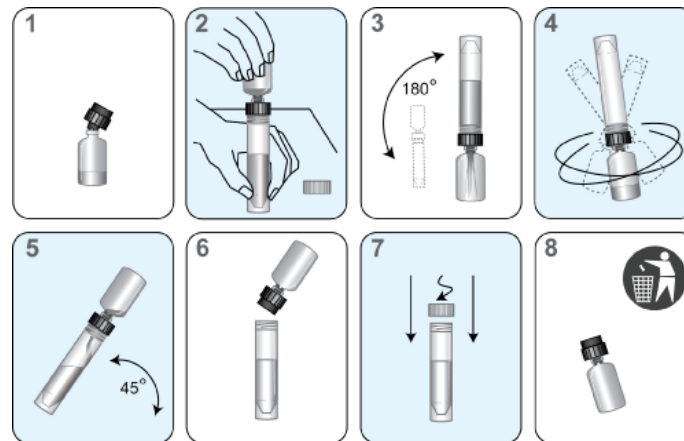
### B. Reagensrekonstitusjon/preparering av et nytt sett

**Merknad:** Reagensrekonstitusjon skal utføres før arbeidet på Panther-systemet begynner.

1. Før testing må amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser rekonstitueres ved å kombinere innholdet i flaskene med lyofilisert reagens med den egnede rekonstitusjonsløsningen.
  - a. La de lyofiliserte reagensene nå romtemperatur (15 °C til 30 °C) før bruk.
  - b. Koble hver rekonstitusjonsløsning med sin frysetørkede reagens. Kontroller at rekonstitusjonskragen og reagensen har etikettsymboler som stemmer overens før rekonstitusjonskragen festes.
  - c. Kontroller partinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser blir sammenkoblet.
  - d. Åpne hetteglasset med frysetørket reagens og sett enden på rekonstitusjonskragen med spor godt inn i hetteglassåpningen (Figur 1, trinn 1).
  - e. Åpne den samsvarende rekonstitusjonsflasken, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.

- f. Sett den andre enden av rekonstitusjonskragen godt inn i flaskeåpningen mens du holder flasken med konstitusjonsløsning på benken (Figur 1, trinn 2).
- g. Snu de sammensatte flaskene forsiktig. La løsningen renne fra flasken og inn i hetteglasset (Figur 1, trinn 3).
- h. Virvle løsningen i flasken forsiktig for å blande den. Unngå å danne skum når flasken virvles (Figur 1, trinn 4).
- i. Vent i minst 15 minutter for at den lyofiliserte reagensen skal gå inn i løsningen. Snu de sammensatte flaskene igjen. Vipp i 45 graders vinkel for å minimere skumdannelse (Figur 1, trinn 5).
- j. Fjern rekonstitusjonskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 1, trinn 6).
- k. Sett på igjen hetten på plastflasken. Noter initialene til operatøren og rekonstitusjonsdatoen på etiketten (Figur 1, trinn 7).
- l. Kast rekonstitusjonskragen og hetteglasset (Figur 1, trinn 8).

**Advarsel:** Unngå å lage skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivågjennkjenningsfunksjon.



**Figur 1. Reagensrekonstitusjonsprosess**

2. Preparere wTCR (arbeidende målinnfangingsreagens)
  - a. Ordne flaskene med TCR og IC parvis.
  - b. Kontroller reagenspartinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser i settet blir sammenkoblet.
  - c. Åpne flasken med TCR, og sett hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
  - d. Åpne flasken med IC, og tøm hele innholdet i flasken med TCR. Regn med at det blir litt væske igjen i IC-flasken.
  - e. Sett hetten på flasken, og virvle løsningen forsiktig for å blande innholdet. Unngå at det dannes skum under dette trinnet.
  - f. Noter ned initialene til operatøren og den gjeldende datoen på etiketten.
  - g. Kast IC-flasken og hetten.
- C. Preparere reagens for tidligere preparerte reagenser
  1. Amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser som er preparert tidligere, må nå romtemperatur (15 °C til 30 °C) før assayet startes.

**Alternativ:** Tilleggsblanding av amplifikasjonsreagens, enzym- og probereagens ved bruk av en rørvugge tiltaltes. Reagensene kan blandes ved å plassere plastflasken med ny hette på en rørvugge satt til 20 omdreininger/minutt i minst 25 minutter.

2. Hvis wTCR inneholder bunnfall, skal wTCR varmes opp ved 42 °C til 60 °C i inntil 90 minutter. La wTCR nå romtemperatur før den tas i bruk. Ikke bruk hvis det fremdeles finnes bunnfall.
3. Kontroller at stabilitetstiden ved oppbevaring av reagensen ikke har utløpt, inkludert ombord-stabilitet.
4. Bland hver reagens grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå skumdannelse når reagensens snus. Dette trinnet kreves hvis reagenser settes inn på systemet direkte etter blanding på rørvuggen.
5. Ikke fyll reagenser helt opp. Panther-systemet vil gjenkjenne og avvise flasker som har blitt overfylt.

**Advarsel:** *Adekvat blanding av reagensene er nødvendig for å oppnå forventede assayresultater.*

#### D. Håndtere enkeltprøve

1. La kontrollene og prøvene nå romtemperatur før de tas i bruk.
2. **Ikke virvelbland prøvene.**
3. Se for å bekrefte at hvert prøverør tilfredsstillende ett av følgende kriterier:
  - a. Tilstedeværelse av en enkel rosa Aptima-prøvetakingsvattpinne i et prøvetakingsrør til en Aptima Multitest-vattpinneprøve.
  - b. Det ikke finnes en vattpinne i Aptima-prøveoverføringsrøret for VTM-prøver.
4. Kontroller prøverørene før de settes på stativet:
  - a. Hvis et prøverør har bobler i rommet mellom væsken og hetten, skal røret sentrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF for å fjerne boblene.
  - b. Hvis et prøverør har mindre volum enn det som vanligvis ses når innsamlingsinstruksjonene har blitt fulgt, sentrifugeres røret i 5 minutter ved 420 RCF for å sikre at det ikke er væske i hetten.

**Merknad:** *Hvis du ikke følger trinn 4a–4b, kan det føre til at det strømmer væske fra prøverørshetten.*

**Merknad:** *Inntil 4 separate alikvoter kan testes for hvert prøverør. Forsøk på å pipettere flere enn 4 alikvoter fra prøverøret kan føre til prosesseringsfeil.*

#### E. Preparere systemet

1. Sett opp systemet i henhold til instruksjonene i *Håndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet* og *Prosedyremerknader*. Sørg for at det brukes reagensstativ med riktige størrelser og TCR-adaptore.

## Prosedyremerknader

### A. Kontroller

1. De positive kontroll- og negative kontrollrørene kan settes inn hvor som helst på stativet eller hvor som helst på prøvekarbanen i Panther-systemet. Prøvepipettering starter når én av de følgende to betingelser er innfridd:
  - a. Kontrollene prosesseres i øyeblikket av systemet.
  - b. Gyldige kontrollresultater er registrert på systemet.
2. Etter at kontrollrørene er pipettørt og prosesseres for et bestemt reagenssett, kan pasientprøver testes med tilknyttede sett inntil 24 timer **med mindre**:
  - a. Kontrollresultatene er ugyldige.
  - b. Det tilknyttede assayreagenssettet er fjernet fra systemet.
  - c. Det tilknyttede assayreagenssettet har overskredet stabilitetsgrensene.
3. Hvert kontrollrør kan testes én gang. Forsøk på å pipettere mer enn én gang fra røret, kan føre til prosesseringsfeil.

### B. Temperatur

Romtemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

### C. Hansker

Som ved alle reagenssystemer, kan for mye pulver på noen hansker føre til kontaminasjon av åpnede rør. Pulverfrie hansker anbefales.

## Kvalitetskontroll

### A. Kjør gyldighetskriterier

Programvaren bestemmer automatisk kjøregyldighet. Programvaren ugyldiggjør en kjøring hvis den ene eller begge kontrollene (negativ og positiv) har ugyldige resultater.

En kjøring kan ugyldiggjøres av en operatør hvis tekniske, operatørbaserte eller instrumentbaserte vanskeligheter observeres ved utførelsen av assayet og er dokumentert.

En ugyldig kjøring må gjentas.

### B. Kontrollgyldighet

Tabell 1 definerer terskeltid-gyldighetskriterier til de negative og positive kontrollene.

Tabell 1: TTime (terskeltid)-gyldighetskriterier

	IC TTime (Intern kontroll terskeltid)	HSV-1 terskeltid	HSV-2 terskeltid
<b>Negativ kontroll</b>	≥ 7,0 og ≤ 40,0	-	-
<b>Positiv kontroll</b>	≥ 7,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 35,0	≥ 3,0 og ≤ 35,0

**Merknad:** Eksterne kvalitetskontroll (følger ikke med) skal testes i samsvar med lokale og/eller statlige forskrifter eller akkrediteringskrav og kvalitetskontrollprosedyrene til det enkelte laboratoriet.

**Merknad:** Kontakt teknisk støtte hos Hologic for hjelp med kontroller som er utenfor området.

**Merknad:** En strek (-) vises når terskeltiden ikke kan beregnes.

## Tolking av tester

Testresultatene avgjøres automatisk av assay-programvaren. Resultatene fra HSV-1- og HSV-2-deteksjon rapporteres hver for seg. Tabell 2 viser mulige resultater som er rapportert i en gyldig kjøring med resultattolkninger. Prøver med ugyldige resultater bør testes på nytt. Rapportert det første gyldige resultatet.

Tabell 2: Tolkning av resultatene

HSV-1 resultat	HSV-2 resultat	Tolkning
HSV1 neg	HSV2 neg	Negativ: Ingen HSV-1 eller HSV-2 mRNA funnet
HSV1 neg	HSV2 POS	HSV-2 positiv: HSV-2 mRNA funnet
HSV1 POS	HSV2 neg	HSV-1 positiv: HSV-1 mRNA funnet
HSV1 POS	HSV2 POS	HSV-1 og HSV-2 positiv: HSV-1 og HSV-2 mRNA funnet
Ugyldig	Ugyldig	Ugyldig: Det var en feil i genereringen av resultatet. Prøven bør testes på nytt.

Tabell 3 viser terskeltidkriterier for å bestemme resultatet til en bestemt prøve. En test kan også være ugyldig fordi andre parametere er utenfor det forventede området.

Tabell 3: TTime (terskeltid)-kriterier

	IC TTime (Intern kontroll terskeltid)	HSV-1 terskeltid	HSV-2 terskeltid
Negativ	≥ 7,0 og ≤ 45,0	-	-
<b>HSV1 positiv</b>	- eller ≥ 7,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0	-
<b>HSV2 negativ</b>	- eller ≥ 7,0 og ≤ 53,0	-	≥ 3,0 og ≤ 53,0
<b>HSV1 negativ</b>	- eller ≥ 7,0 og ≤ 53,0	-	≥ 3,0 og ≤ 53,0
<b>HSV2 positiv</b>	- eller ≥ 7,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0
<b>HSV1 positiv</b>	- eller ≥ 7,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0
<b>HSV2 positiv</b>	- eller ≥ 7,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0	≥ 3,0 og ≤ 53,0
Ugyldig	-	-	-

**Merknad:** En strek (-) vises når terskeltiden ikke kan beregnes.



## Begrensninger

- A. Bruk av dette assayet er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis man unnlater å følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget kan dette føre til feil resultater.
- B. Pålitelige resultater er avhengig av tilfredsstillende prøvetaking, transport, oppbevaring og behandling.
- C. Enheten er ikke beregnet til bruk med cerebrospinalvæske eller ved prenatal screening.
- D. Resultatene fra Aptima HSV 1 & 2-assayet må også tolkes sammen med andre kliniske data som klinikeren har tilgjengelig.
- E. Et negativt Aptima HSV 1 & 2-assayresultat utelukker ikke muligheten for infeksjon fordi resultatene er avhengig av tilstrekkelig prøvetaking. Assayresultatene kan påvirkes av feil prøvetaking, teknisk feil, klinisk stadiet til lesjonen som testes eller målnivåer som ligger under deteksjonsgrensen til assayet.

## Analytisk assaytelse ved Panther-systemet

### VTM (Viral Transport Media)

Ytelsen til Aptima HSV 1 & 2-assay ble vurdert med typer VTM som vanligvis brukes (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 og Remel M5). Et enkelte medium ble tilsatt HSV-1 MacIntyre-stamme eller HSV-2 MS-stammeviruspartikler ved ~3X LoD (deteksjonsgrense). Hvert panel ble deretter overført iht. instruksjonen i STM-pakningsvedlegget. HSV-negative (uten tilsetning) paneler ble fortynt i STM og testet med førti replikater per panel for å vurdere mulig interferens av forskjellige typer VTM. Alle negative paneler var 100 % gyldige og negative, og alle HSV-1- eller HSV-2-paneler med tilsetning var 100 % positive for den aktuelle HSV-typen.

### Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitivitet / LoD til Aptima HSV 1 & 2-assay ble fastslått ved å teste en serie med paneler som består av HSV-1- eller HSV-2-virus fortynt i samlede negative kliniske prøver i både STM og VTM fortynt i STM-baserte matrikser. For HSV-1, ble MacIntyre- og HF-virusstammer testet. For HSV-2, ble MS- og G-stammer testet. Minst 60 replikater ble testet ved hver konsentrasjon for hvert panelmedlem for hver matriks og virusstammer ved 3 reagenspartier.

Probitregressjonsanalyser ble utført for å få en anslått 95 % deteksjonsgrense for hver HSV-stamme i hver matriks i hvert parti. LoD som ble fastslått å være konsentrasjonen med  $\geq 95$  % positivitet hos replikater som ble testet, oppnås basert på den høyeste beregning blant de tre reagenspartiene.

Tabell 4: HSV 1 og 2 LoD i VTM og STM

HSV-type/-stamme	Prøvetype	LoD
		TCID <sub>50</sub> /ml (95 % konfidens)
HSV-1 MacIntyre	STM	60,6 (37,9–143,2)
	VTM	186,9 (148,1–266,5)
HSV-1 HF	STM	78,9 (47,7–195,3)
	VTM	159,3 (98,3–326,7)
HSV-2 MS	STM	18,2 (10,7–46,1)
	VTM	28,7 (15,6–105,6)
HSV-2 G	STM	18,8 (13,2–36,4)
	VTM	128,8 (57,8–584,2)

### LoD verifikasjon

LoD ble verifisert ved bruk av to kliniske HSV-1-isolater og to kliniske HSV-2-isolater som ble isolert fra HSV-positive kliniske prøver og dyrket og kvantisert på stedet. Hvert isolat ble testet med Aptima HSV 1 & 2-assay ved bruk av 60 replikater ved 1X LoD, 3X LoD og 10X LoD. Testing ble fullført i både STM- og VTM-matriks på alle fire isolatene og ble utført ved bruk av 3 reagenspartier. Alle replikatene til alle de kliniske isolatene ved alle tre konsentrasjonene ble detektert av Aptima HSV 1 & 2-assay. Det viser at assayet kan med nøyaktighet detektere et område med både HSV-1- og HSV-2-isolater ved den fastslåtte LoD.

## Koinfeksjon

Paneler ble bygget med HSV-1-viruspartikler ved 3X LoD og HSV-2-virus ved 1000X LoD og med HSV-2 ved 3X LoD og HSV-1 ved 1000X LoD. I tillegg ble det bygget paneler som inneholdt HSV-2 ved 100X konsentrasjonen av HSV-1 ved 3X LoD. Alle testene resulterte i 100 % deteksjon for både HSV-1 og HSV-2.

## Kryssreaktivitet

Paneler med ikke-målrettede mikroorganismer ble løst i STM for å teste konsentrasjonen med  $1 \times 10^5$  enheter/ml for virus og  $1 \times 10^6$  enheter/ml for alle andre organismer for å evaluere den analytiske sensitiviteten og spesifisiteten til Aptima HSV 1 & 2-assay med tilstedeværelse av ikke-målrettede mikroorganismer som kan finnes i kliniske prøver. Organismer ble testet med uteblivelse av HSV eller med tilstedeværelse av enten HSV-1 eller HSV-2 ved 3X LoD. Førtisju av de førtiåtte mikrobene som ble testet, hadde ikke noen innvirkning på assay-resultatet ved  $1 \times 10^6$  enheter/ml. *Streptococcus pneumoniae* viste ingen interferens ved  $1 \times 10^5$  enheter/ml (Tabell 5).

Tabell 5: Analytisk spesifisitet

Mikroorganisme	Konsentrasjon
<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>	$1 \times 10^6$ RNA kopier / ml <sup>2</sup>
Adenovirus type 1	$1 \times 10^5$ TCID50/ml <sup>3</sup>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1</sup>
<i>Atopobium vaginae</i>	$1 \times 10^6$ RNA kopier / 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>
BK virus	$1 \times 10^5$ DNA kopier / 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>
Epstein-Barr-virus	$1 \times 10^5$ DNA kopier / ml <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i>	$1 \times 10^6$ CFU/ml <sup>1,2</sup>

Tabell 5: Analytisk spesifisitet (forts.)

Mikroorganisme	Konsentrasjon
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml <sup>1,2</sup>
Hepatitt B-virus	1x10 <sup>5</sup> IU/ml <sup>4,3</sup>
<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> RNA kopier / ml <sup>2</sup>
<i>Mycoplasma orale</i>	1x10 <sup>6</sup> RNA kopier / 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 <sub>50</sub> /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> DNA kopier / ml <sup>3</sup>
Vestnilvirus	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml <sup>3</sup>

<sup>1</sup>CFU = kolonidannende enheter

<sup>2</sup>Anskaffet internt fra Hologic, Inc.

<sup>3</sup>Anskaffet fra ZeptoMetrix Corporation (Buffalo NY).

<sup>4</sup>IU = internasjonale enheter

## Interferens

Mulig interfererende stoffer som står oppført i Tabell 6, ble testet i Aptima HSV 1 & 2-assay med innledende konsentrasjoner på 5 % vol/vol (V/V) som tilsvarer 100 % vattpinnekapasitet (SC) eller ved konsentrasjoner på 0,03 %, eller 5 % wt/vol (W/V) eller ved 4 x 10<sup>5</sup> celler/ml for leukocytter. Paneler ble bygget i STM og evaluert for mulig innvirkning på både assay-sensitivitet og spesifisitet. Sensitivitetsytelsen ble evaluert separat for både HSV-1 og HSV-2 ved å tilsette viruspartikler i stoff som inneholdt paneler ved 3X LoD. HSV-negative paneler som inneholdt hvert stoff, ble også evaluert for spesifisitet.

Det ble ikke observert noen innvirkning på assaytelsen ved tilstedeværelse av et representativt merke med følgende eksogene stoffer ved 5 % W/V eller V/V (100 % SC): vaginalt glidemiddel, soppdrepende krem, utskyllingsmidler, feminin spray, legemiddel mot forkjølelsessår, leppepomade, bodylotion, kroppspulver, vaskeløsning med is-eddik, hemorroidekrem, hostedempende legemidler, tannpasta og munnvask. Sæddrepende krem / prevensjonskrem forårsaket ikke noen interferens ved en konsentrasjon på 4 % W/V eller 80 % SC. Det ble ikke observert noe interferens ved tilstedeværelse av et representativt merke med antiviruselegemiddel ved 5 % W/V. Det ble ikke observert noen innvirkning på assaytelsen i følgende endogene stoffer som ble testet ved 5 % V/V eller W/V (100 % SC): urin, slim og seminalvæske. Det er ikke observert noen innvirkning i følgende endogene stoffer ved de angitte sluttkonsentrasjonene: leukocytter ( $4 \times 10^5$  celler/ml), slim (4 % W/V / 80 % SC), protein (4 % W/V / 80 % SC), fullblod (0,5 % V/V / 10 % SC) og fekalier (0,03 % W/V / 0,6 % SC).

Tabell 6: Forstyrrende stoffer

Stoff	Merke/kilde	Sluttkonsentrasjon*
Vaginalt glidemiddel	KY Jelly	5 % V/V
Sæddrepende krem / prevensjonskrem	Options Gynol II	4 % W/V
Soppdrepende krem	Monistat 3	5 % W/V
Utskyllingsmidler	Up & Up Feminine Wash	5 % V/V
Feminin spray	FDS Feminine Deodorant Spray	5 % W/V
Legemiddel mot forkjølelsessår	Releev	5 % W/V
Leppepomade	Carmex	5 % W/V
Bodylotion	Vaseline Aloe Fresh	5 % W/V
Pulver	Summer's Eve Powder	5 % W/V
Vaskeløsning med is-eddik	vaskeløsning med is-eddik	5 % V/V
Hemorroidekrem	Preparation H	5 % W/V
Urin	Urinprøver på stedet	5 % V/V
Fullblod	Fullblodsprøver på stedet	0,5 % V/V
Leukocytter	Biological Specialty Corporation Leukocytes	$4 \times 10^5$ celler/ml
Spytt	Spyttprøver på stedet	4 % W/V
Slim	Sigma Aldrich Mucine	0,3 % W/V
Seminalvæske	Seminalvæske	5 % V/V
Fekalier	Fekalier	0,03 % W/V
Hostedempende legemidler	Dayquil	5 % V/V
Tannpasta	Sensodyne	5 % W/V
Protein	Casein	4 % W/V
Antiviruselegemiddel	Acyclovir	5 % W/V
Munnvask	Listerene	5 % V/V

\*Sluttkonsentrasjoner er sluttkonsentrasjonen (FC) i prøven når den testes på Panther-instrumentet. Ved SC-prøvetaking, 5 % FC = 100 % SC, 4 % FC = 80 % SC, 0,5 % FC = 10 % SC, 0,03 % FC = 0,6 % SC.

## Reproduserbarhet

Aptima HSV 1 & 2-assay-reproduserbarhet ble evaluert på tre eksterne teststeder i USA. Testing ble utført med tre partier med assayreagenser og seks operatører (to på hvert teststed). Testingen ble utført i minst seks dager på hvert teststed. Panelmedlemmene ble opprettet ved at STM ble tilsatt HSV-1- og/eller HSV-2-viruspartikler. HSV-1-sluttkonsentrasjonene varierte fra 0 TCID<sub>50</sub>/ml til 86,96 TCID<sub>50</sub>/ml og HSV-2-sluttkonsentrasjonene varierte fra 0 TCID<sub>50</sub>/ml til 1,63 TCID<sub>50</sub>/ml.

Hardførheten til Aptima HSV 1 & 2-assay ble vurdert ved å teste HSV-negative panelmedlemmer og panelmedlemmer med lave og moderate HSV-1- og HSV-2-nivåer. Samsvar med forventede resultater var 100 % for HSV-1 og HSV-2 i de negative og moderat positive panelmedlemmene og ≤ 100 % i panelmedlemmer med konsentrasjoner nær opp til eller under 95 % LoD av assayet i STM som ble tilsatt viruspartikler.

Tabell 7 viser samsvar mellom Aptima HSV 1 & 2-assayresultatene og de forventede resultatene til alle panelmedlemmene.

Tabell 7: Samsvar mellom Aptima HSV 1 & 2-assayresultatene og forventede resultater

Conc		Målkonsentrasjon (TCID <sub>50</sub> /ml)		Forventet resultat		N	Samsvarte (n)		Samsvar (%) (95 % KI)	
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)

KI = score konfidensintervall, Conc = konsentrasjon, HNeg = høy negativ, LPos = lav positiv, MPos = moderat positiv, Neg = negativ, Pos = positiv.

Tabell 8 viser HSV-1- og HSV-2-signalvariasjon hos lave og moderat positive panelmedlemmer mellom teststeder, mellom operatører, mellom partier, mellom dager, mellom kjøring, innen kjøring og generelt med positive Aptima HSV 1 & 2-assayresultater.

Tabell 8: Signalvariasjon til Aptima HSV 1 &amp; 2-assay i lave og moderat positive panelmedlemmer

Virus	Conc	N	Gj.snitt TTime (terskeltid)	Mellom	Mellom	Mellom	Mellom	Mellom	Innen	Samlet
				steder	operatører	partier	dager	kjøringer	kjøringer	
				SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
				(% CV)	(% CV)	(% CV)	(% CV)	(% CV)	(% CV)	(% CV)
HSV-1	LPos	103	24,68	0 (0)	0,23 (0,95)	1,63 (6,62)	0,71 (2,89)	0,54 (2,18)	0,88 (3,55)	2,07 (8,40)
	LPos	97	23,91	0 (0)	0 (0)	2,18 (9,11)	0,86 (3,58)	0 (0)	1,60 (6,71)	2,84 (11,87)
	MPos	108	22,96	0 (0)	0,22 (0,97)	1,54 (6,69)	0,31 (1,34)	0,68 (2,96)	0,94 (4,11)	1,96 (8,55)
HSV-2	LPos	105	25,49	0 (0)	0,70 (2,74)	0,84 (3,30)	0 (0)	0 (0)	2,52 (9,87)	2,74 (10,76)
	LPos	108	25,34	0 (0)	0 (0)	1,54 (6,08)	0,86 (3,41)	0,59 (2,34)	2,67 (10,53)	3,26 (12,85)
	MPos	108	22,91	0 (0)	0 (0)	1,09 (4,76)	0,35 (1,53)	0,42 (1,83)	1,06 (4,64)	1,62 (7,07)

Conc = konsentrasjon, CV = variasjonskoeffisient, LPos = lav positiv, MPos = moderat positiv, SD = standardavvik.

Merknad: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og CV som 0.

## HSV-2 fabrikkert (contrived) oralt

Aptima HSV 1 & 2-assaytesting ble utført ved bruk av en klinisk fabrikkert prøvematriks for å gi ytterligere ytelsesdata for deteksjon av HSV-2 i orale prøver. HSV-2 MS-stammeviruspartiklene ble tilsatt HSV-negative VTM eller STM orale kliniske matriks ved 3X LoD eller 1000X LoD for det respektive medium. Femten replikater med HSV-negative prøver, tjuelfem replikater med HSV-2 ved 3X LoD og tjuelfem replikater med HSV-2 ved 1000X LoD for både VTM- og STM-matriks, ble testet av operatører med blindet panelinnhold. Resultatene viste 100 % deteksjon av HSV-2 som inneholdt positive oralfabrikkerte paneler og 0 % deteksjon i alle de negative prøvene i både STM og VTM klinisk matriks.

## Klinisk assaytelse ved Panther-systemet

### Klinisk ytelse

En prospektiv, multisenter klinisk studie ble utført for å fastslå ytelsesegenskapene til Aptima HSV 1 & 2-assay. Menn og kvinner (n = 839) med aktive hudlesjoner i de anogenitale<sup>1</sup> eller orale<sup>2</sup> områdene ble registrert fra 19 kliniske teststeder i USA, inkludert familieplanlegging, dermatologi, pediatri/pubertet, kjønnsykdommer, privatpraksis og offentlige helseklinikker, sykehus, universiteter og klinisk forskningssentre. To (2) vattpinneprøver ble tatt fra en enkel lesjon fra hver forsøksperson: én ble tatt med en vattpinne fra et kommersielt tilgjengelig VTM-prøvetakingssett og én ble tatt med en vattpinne fra Aptima Multitest-vattpinneprøvetakingssett. Prøvene ble prosessert iht. de aktuelle instruksjonene på pakningsvedlegget og testet med ELVIS HSV ID and D<sup>3</sup> Typing Test-system med viruskultur og validert PCR med to retninger / sekvenseringsprosedyrer for å fastslå en tolkning med sammensatt referansemetode for HSV-1 and HSV-2. Tolkning av den sammensatte referansemetoden ble vurdert: A) positiv hvis enten ELVIS HSV ID and D<sup>3</sup> Typing Test-systemet med viruskultur eller PCR/sekvensering hadde et positivt resultat for HSV-typen (HSV-1 eller HSV-2) og B) negativ hvis PCR/sekvensering hadde et negativt resultat for én HSV-type, og ELVIS HSV ID and D<sup>3</sup> Typing Test-system med viruskulturer, hadde et negativt resultat (eller et positivt resultat for den andre HSV-typen<sup>3</sup>). Prøvene ble testet med et FDA-klarert assay for HSV-1 og HSV-2 for å avklare HSV-typen når: A) PCR/sekvensering detekterte både HSV-1 og HSV-2 og B) de kombinerte resultatene av de sammensatte referansemetodetestene var positive for begge HSV-typene.

Den kliniske ytelsen til Aptima HSV 1 & 2-assay ved deteksjon av HSV-1 og HSV-2 ble evaluert i prøver som ble tatt fra lesjoner i det anogenitale og orale området. Aptima HSV 1 & 2-assaytesting ble utført ved 3 eksterne laboratorier. Det ble generert 108 Aptima HSV 1 & 2-assaykjøringer. 107 (99,1 %) av kjøringene var gyldige, og 1 kjøring (0,9 %) var ugyldig pga. en maskinvarefeil. Det ble prosessert 1629 prøver i gyldige Aptima HSV 1 & 2-assaykjøringer. 1628 (99,9 %) hadde ugyldige sluttresultater, og 1 (0,1 %) hadde ugyldig sluttresultat pga. en maskinvarefeil (denne prøven ble ikke testet på nytt fordi den ikke hadde tilstrekkelig volum). Det var 7 prøver (0,4 %) som først hadde ugyldige resultater. Av disse ble 6 testet på nytt og hadde gyldige resultater.

Til sammen 790 forsøkspersoner (285 menn og 505 kvinner) ble regnet som kvalifisert til å inkluderes i ytelsesanalysene. 544 hadde lesjoner i det anogenitale område og 246 hadde lesjoner i det orale området.

Samlet varierte sensitiviteten fra 93,4 % til 98,4 % og spesifisiteten varierte fra 92,8 % til 99,8 % (Tabell 9 og Tabell 10) ved deteksjon av HSV-1 og HSV-2 i prøver som ble tatt fra lesjoner i det anogenitale området.

Tabell 9 viser sensitiviteten, spesifisiteten, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) til Aptima HSV 1 & 2-assay til deteksjon av HSV-1 og prevalens av HSV-1 (basert på sammensatt referansemetode) i anogenitale lesjoner for hver prøvetype.

1 Inkluderer mage, anus, sete, livmorshals, forhud, penishode, lyske, mons pubis, penis (skaft), peri-analt område, perineum, rektum, scrotum, lår, urinrør/urinrøråpning, livmor, vulva-område og andre.

2 Inkluderer tannkjøtt, leppene, munnen, tungen og andre.

3 ELVIS HSV ID and D<sup>3</sup> Typing Test-systemet kan ikke detektere koinfisererte prøver. Kun HSV-2 negative prøver kan typespesifiseres for HSV-1.



Tabell 9: Klinisk ytelse til Aptima HSV 1 &amp; 2-assay ved deteksjon av HSV-1 i anogenitale lesjoner etter prøvetype

Prøvetype	Lesjonsted	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet % (95 % KI) <sup>3</sup>	Spesifisitet % (95 % KI) <sup>3</sup>	PPV % (95 % KI) <sup>4</sup>	NPV % (95 % KI) <sup>4</sup>
VTM	Anogenital	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)
	Mannlig anogenital	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)
	Kvinnelig anogenital	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)
Aptima vattpinne STM	Anogenital	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)
	Mannlig anogenital	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)
	Kvinnelig anogenital	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)

Aptima vattpinne STM = Aptima Multitest-vattpinneprøve, Prev = prevalens, VTM = VTM-prøve

<sup>1</sup>To prøver hadde negative dyrkningsresultater, og én hadde HSV-positivt dyrkningsresultat som ikke var typespesifiserbar.

<sup>2</sup>En prøve hadde et negativt dyrkningsresultat, og én hadde HSV-positivt dyrkningsresultat som ikke var typespesifiserbar.

<sup>3</sup>Score KI.

<sup>4</sup>PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Tabell 10 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima HSV 1 & 2-assay til deteksjon av HSV-2 og prevalens av HSV-2 (basert på sammensatt referansem metode) i anogenitale lesjoner for hver prøvetype.

Tabell 10: Klinisk ytelse til Aptima HSV 1 &amp; 2-assay ved deteksjon av HSV-2 i anogenitale lesjoner etter prøvetype

Prøvetype	Lesjonsted	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet % (95 % KI) <sup>3</sup>	Spesifisitet % (95 % KI) <sup>3</sup>	PPV % (95 % KI) <sup>4</sup>	NPV % (95 % KI) <sup>4</sup>
VTM	Anogenital	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)
	Mannlig anogenital	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)
	Kvinnelig anogenital	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)
Aptima vattpinne STM	Anogenital	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)
	Mannlig anogenital	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)
	Kvinnelig anogenital	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)

Aptima vattpinne STM = Aptima Multitest-vattpinneprøve, Prev = prevalens, VTM = VTM-prøve

<sup>1</sup>Alle åtte prøvene hadde negative dyrkningsresultater.

<sup>2</sup>Alle fire prøvene hadde negative dyrkningsresultater.

<sup>3</sup>Score KI.

<sup>4</sup>PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Tabell 11 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima HSV 1 & 2-assay til deteksjon av HSV-1 og prevalens av HSV-1 (basert på sammensatt referansemetode) i orale lesjoner for hver prøvetype. Sensitivitet ved deteksjon av HSV-1 i prøver som er tatt i det orale området var 97,5 % i Aptima Multitest-vattpinneprøvene og 81,5 % i VTM-prøvene. Av den 22 VTM-prøvene med falske negative resultater for HSV-1, hadde 19 prøver negative dyrkningsresultater. Spesifisitet ved deteksjon av HSV-1 var 88,7 % i Aptima Multitest-vattpinneprøvene og 99,2 % i VTM-prøvene. Ni (9) av de 14 Aptima Multitest-vattpinneprøvene falske positive resultater kom fra 2 av de 17 teststedene som tok prøver fra de orale området.

Tabell 11: Klinisk ytelse til Aptima HSV 1 & 2-assay ved deteksjon av HSV-1 i orale lesjoner etter prøvetype

Prøvetype	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet % (95 % KI) <sup>3</sup>	Spesifisitet % (95 % KI) <sup>3</sup>	PPV % (95 % KI) <sup>4</sup>	NPV % (95 % KI) <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)
Aptima vattpinne STM	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)

Aptima vattpinne STM = Aptima Multitest-vattpinneprøve, Prev = prevalens, VTM = VTM-prøve

<sup>1</sup>Nitten prøver hadde negative dyrkningsresultater, og én hadde HSV-positivt dyrkningsresultat som ikke var typespesifiserbar.

<sup>2</sup>Alle tre prøvene hadde negative dyrkningsresultater.

<sup>3</sup>Score KI.

<sup>4</sup>PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Fordi de fleste orale HSV-infeksjonene er forårsaket av HSV-1, var prevalens av HSV-2-infeksjoner som ble observert i det orale området, veldig lav (0,9 % til 1,3 %) (Tabell 12). Av de 235 VTM-prøvene og de 237 Aptima Multitest-vattpinneprøvene, hadde kun 2 VTM-prøver og 3 Aptima Multitest-vattpinneprøver positive resultater basert på referansetesting. Sensitivitet ved deteksjon av HSV-2 i prøver som er tatt i det orale området var 66,7 % i Aptima Multitest-vattpinneprøvene og 100 % i VTM-prøvene. Den ene Aptima Multitest-vattpinneprøven som ble tatt fra en oral lesjon med et falskt negativt lesjonsresultat, hadde et negativt dyrkningsresultat. Som beskrevet ovenfor, var den analytiske sensitiviteten for deteksjon av HSV-2 ved bruk av fabrikkerte orale prøver, 100 %. Spesifisitet ved deteksjon av HSV-2 var 100 % i Aptima Multitest-vattpinneprøvene og 100 % i VTM-prøvene.

Tabell 12 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima HSV 1 & 2-assay til deteksjon av HSV-2 og prevalens av HSV-2 (basert på sammensatt referansemetode) i orale lesjoner for hver prøvetype.

Tabell 12: Klinisk ytelse til Aptima HSV 1 & 2-assay ved deteksjon av HSV-2 i orale lesjoner etter prøvetype

Prøvetype	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet % (95 % KI) <sup>2</sup>	Spesifisitet % (95 % KI) <sup>2</sup>	PPV % (95 % KI) <sup>3</sup>	NPV % (95 % KI) <sup>3</sup>
VTM	235	2	0	233	0	0,9	100 (34,2–100)	100 (98,4–100)	100 (30,1–100)	100 (99,3–100)
Aptima vattpinne STM	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)

Aptima vattpinne STM = Aptima Multitest-vattpinneprøve, Prev = prevalens, VTM = VTM-prøve

<sup>1</sup>Denne prøven hadde negativt dyrkningsresultat.

<sup>2</sup>Score KI.

<sup>3</sup>PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

## Referanseområde og forventede verdier

### Prevalens

Prevalensen av HSV-1 og HSV-2 i forskjellige populasjoner er avhengig av risikofaktorer hos pasientene som f.eks. alder, livsstil og sensitiviteten til testen i å detektere infeksjonen. Et sammendrag av HSV-1- og HSV-2-prevalens etter prøvetype og aldersgruppe, som fastslått med Aptima HSV 1 & 2-assay i den kliniske ytelsesstudien, vises i Tabell 13.

Tabell 13: Aptima HSV 1 & 2-assaypositivitet etter lesjonstedkategori og aldersgruppe<sup>1</sup>

Lesjonsted Aldersgruppe	% Prevalens (antall positive / antall testet)			
	VTM-prøve		Aptima Multitest-vattpinneprøve	
	HSV-1 positiv	HSV-2 positiv	HSV-1 positiv	HSV-2 positiv
<b>Alle lesjonsteder</b>				
Alle aldre	21,9 (170/778)	33,0 (257/778)	26,0 (203/782)	35,3 (276/782)
< 2 år	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)
2 til 11 år	30,8 (4/13)	0,0 (0/13)	50,0 (7/14)	0,0 (0/14)
12 til 21 år	21,5 (23/107)	40,2 (43/107)	24,8 (27/109)	42,2 (46/109)
22 til 30 år	18,9 (63/334)	36,8 (123/334)	21,4 (72/337)	39,5 (133/337)
31 til 40 år	20,7 (30/145)	33,8 (49/145)	27,3 (39/143)	35,7 (51/143)
41 til 50 år	22,7 (17/75)	26,7 (20/75)	25,7 (19/74)	28,4 (21/74)
51 til 60 år	30,9 (21/68)	22,1 (15/68)	37,7 (26/69)	24,6 (17/69)
> 60 år	32,3 (10/31)	22,6 (7/31)	35,5 (11/31)	25,8 (8/31)
<b>Anogenitale lesjoner</b>				
Alle aldre	13,4 (72/537)	47,5 (255/537)	13,5 (73/539)	50,8 (274/539)
< 2 år	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
2 til 11 år	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
12 til 21 år	20,7 (17/82)	52,4 (43/82)	20,2 (17/84)	54,8 (46/84)
22 til 30 år	14,2 (38/268)	45,5 (122/268)	14,4 (39/270)	48,9 (132/270)
31 til 40 år	11,5 (12/104)	47,1 (49/104)	12,6 (13/103)	49,5 (51/103)
41 til 50 år	9,1 (4/44)	45,5 (20/44)	4,8 (2/42)	50,0 (21/42)
51 til 60 år	3,7 (1/27)	51,9 (14/27)	7,1 (2/28)	57,1 (16/28)
> 60 år	0,0 (0/10)	70,0 (7/10)	0,0 (0/10)	80,0 (8/10)
<b>Orale lesjoner</b>				
Alle aldre	40,7 (98/241)	0,8 (2/241)	53,5 (130/243)	0,8 (2/243)
< 2 år	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)
2 til 11 år	33,3 (4/12)	0,0 (0/12)	53,8 (7/13)	0,0 (0/13)
12 til 21 år	24,0 (6/25)	0,0 (0/25)	40,0 (10/25)	0,0 (0/25)
22 til 30 år	37,9 (25/66)	1,5 (1/66)	49,3 (33/67)	1,5 (1/67)
31 til 40 år	43,9 (18/41)	0,0 (0/41)	65,0 (26/40)	0,0 (0/40)
41 til 50 år	41,9 (13/31)	0,0 (0/31)	53,1 (17/32)	0,0 (0/32)
51 til 60 år	48,8 (20/41)	2,4 (1/41)	58,5 (24/41)	2,4 (1/41)
> 60 år	47,6 (10/21)	0,0 (0/21)	52,4 (11/21)	0,0 (0/21)

<sup>1</sup>Ingen forsøkspersoner hadde positive Aptima HSV 1 & 2-assayresultater for både HSV-1 og HSV-2.

### Positive og negative prediktive verdier for hypotetiske prevalensrater

De anslåtte positive og negative prediktive verdiene (PPV og NPV) til Aptima HSV 1 & 2-assay for deteksjon av HSV-1 og HSV-2 på tvers av forskjellige hypotetiske prevalensrater vises for hver prøvetype i Tabell 14. Disse beregningene er basert på den generelle anslåtte sensitiviteten og spesifisiteten til hver prøvetype som fastslått i en klinisk ytelsesstudie.

Tabell 14: Hypotetisk PPV og NPV for deteksjon av HSV-1 og HSV-2 etter prøvetype og lesjonstedkategori

Prøvetype	Lesjonsted	Prevalens (%)	HSV-1		HSV-2	
			PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
VTM-prøve	Anogenital	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
		50	99,8	93,8	97,5	96,9
	Oral	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
Aptima vattpinne STM	Anogenital	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
		30	98,9	97,8	85,4	99,3
		40	99,3	96,6	90,1	98,9
		50	99,5	94,9	93,2	98,4
	Oral	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

Aptima vattpinne STM = Aptima Multitest-vattpinneprøve, VTM = VTM-prøve

### Fordeling av TTime (terskeltid) for positive Aptima HSV 1 & 2-assaykontroller

Fordelingen av terskeltidverdiene for positive Aptima HSV 1 & 2-assaykontroller fra alle gyldige Aptima HSV 1 & 2-assaykjøringen som er utført under den kliniske ytelsesstudien, vises i Tabell 15.

Tabell 15: Fordeling av TTimes (terskeltider) for positive Aptima HSV 1 & 2-assaykontroller

#### Positive kontroller

Statistikker	TTime (terskeltid)	
	HSV-1	HSV-2
N	107	107
Gj.snitt	20,03	22,01
Median	19,8	21,7
SD	1,198	1,612
CV (%)	6,0	7,3
Minimum	18,1	19,5
Maksimum	22,9	26,2

CV = variasjonskoeffisient, SD = standardavvik.

## Bibliografi

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. **29 CFR Part 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.

## Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk



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



Adressen til den australske sponsoren:  
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113, Australia



**Hologic BV**  
Da VinciLaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

E-postadresse og telefonnummer for landsspesifikk teknisk støtte og kundeservice. besøk [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Dersom det skjer alvorlige hendelser i forbindelse med enheten i EU, bør det rapporteres til produsenten og den ansvarlige myndigheten i medlemslandet der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion og tilknyttede logoer er varemerker eller registrerte varemerker for Hologic, Inc. og/eller dattereselskaper i USA og/eller andre land.

Alle andre varemerker som kan forekomme i dette pakningsvedlegget, tilhører sine respektive eiere.

Dette produktet kan være dekket av en eller flere USA-patenter, angitt på [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2016-2022 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-23071-1801 rev. 001

2022-10

Revisjonshistorikk	Dato	Beskrivelse
AW-23071 rev. 001	Oktober 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opprettet APTIMA HSV 1 &amp; 2-assay IFU AW-23071 rev. 001 som erstatter AW-15346 rev. 005. IVDR-samvarsdata (I og/eller utenfor USA) data er mer robust, og nytt PI-utkast som tilfredsstillende IVDR-kravene.</li> <li>• La til Sammendrag av sikkerhet og ytelse</li> <li>• Oppdaterte del i Advarsler og forholdsregler</li> <li>• Oppdaterte del i Nødvendige materialer som er tilgjengelige separat</li> <li>• Oppdaterte del i Panther-system under Testeprosedyre for Panther-systemet</li> <li>• Fjernet tidligere tabell 13 til tabell 18 og omnummererte deretter</li> <li>• Oppdaterte kontaktinformasjon inkludert: EU-representant, CE-merke, informasjon om den australske representanten og teknisk støtte.</li> <li>• Diverse oppdateringer stil og format</li> </ul>