

Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2-assay

Gebruiksaanwijzing
Voor *in-vitro* diagnostisch gebruik
Uitsluitend voor export uit de VS

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| Algemene informatie | 2 |
| Beoogd gebruik | 2 |
| Samenvatting en uitleg van de test | 2 |
| Uitgangspunten van de procedure | 3 |
| Samenvatting van veiligheid en prestaties | 3 |
| Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen | 4 |
| Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia | 6 |
| Verzamelen en opslaan van specimen | 6 |
| Panther System | 9 |
| Geleverde reagentia en materialen | 9 |
| Benodigde maar apart geleverde materialen | 10 |
| Testprocedure voor het Panther System | 11 |
| Procedurele opmerkingen | 14 |
| Kwaliteitscontrole | 15 |
| Testinterpretatie | 16 |
| Beperkingen | 17 |
| Analytische assayprestaties van het Panther System | 18 |
| Virale transportmedia (VTM) | 18 |
| Analytische sensitiviteit | 18 |
| LoD-verificatie | 18 |
| Co-besmetting | 19 |
| Kruisreactiviteit | 19 |
| Interferentie | 20 |
| Reproduceerbaarheid | 22 |
| HSV-2 geconstrueerd oraal | 23 |
| Klinische assaywerking van het Panther System | 24 |
| Klinische prestaties | 24 |
| Referentiebereik en verwachte waarden | 27 |
| Literatuur | 30 |
| Contactgegevens en overzicht van wijzigingen | 31 |

Algemene informatie

Beoogd gebruik

Het Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2-assay (Aptima HSV 1 & 2-assay) is een *in-vitro* realtime nucleïnezuur amplificatietest (NAAT) voor de kwalitatieve detectie en differentiatie van messenger RNA (mRNA) van het herpes simplexvirus (HSV) type 1 (HSV-1) en type 2 (HSV-2) op het Panther™ systeem.

De test kan worden gebruikt om door een arts verzamelde uitstrijkjes van huidlaesies in het anogenitale of orale gebied te testen en in virale transportmedia (VTM) of Aptima specimentransportmedium (STM) te plaatsen. De assay wordt gebruikt om te helpen bij de diagnose van HSV-1 en/of HSV-2 infecties bij symptomatische mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Het apparaat is niet bedoeld voor gebruik met cerebrospinale vloeistof of voor prenatale screening.

Samenvatting en uitleg van de test

Herpes simplex virus type 1 en 2 (HSV-1 en HSV-2) zijn dubbelstrengige DNA-virussen die behoren tot de herpesviridae alpha subfamilie. Hoewel HSV-1 en HSV-2 nauw verwant zijn, onderscheiden zij zich genetisch en serologisch (1). Tijdens de periode 2005-2010 was in de Verenigde Staten HSV-1 seroprevalentie 53,9% en HSV-2 seroprevalentie was 15,7% (2).

HSV-1 en HSV-2 infecteren meestal geschaafde huid en mondelinge of genitale slijmvliezen, waardoor pijnlijk letsel ontstaat. Na een eerste symptomatische fase vestigen de virussen latente infecties in de sensorische zenuwganglia en veroorzaken ongeneeslijke levenslange infecties bij de mens. Veel situaties, zoals fysieke of emotionele stress, koorts, ultraviolet licht, en weefselschade kunnen virale reactivering veroorzaken en leiden tot terugkerende laesies of asymptomatische verspreiding (1, 3).

Hoewel zowel HSV-1 als HSV-2 de orale en genitale slijmvliezen kunnen infecteren, vertegenwoordigt HSV-1 een meerderheid van de niet-genitale infecties. Genitale HSV-infectie is een van de meest voorkomende seksueel overdraagbare infecties in de Verenigde Staten. Terwijl HSV-2 nog steeds de meest voorkomende oorzaak van genitale herpes is, wijzen recente studies op een toename van de incidentie van HSV-1 geïnduceerde genitale herpes (4). Genitale HSV infecties kunnen het verkrijgen en overdragen van hiv vergemakkelijken (5). Bovendien hebben zwangere vrouwen met een late termijn primaire HSV genitale besmetting een kans van 50% op het overdragen van het virus naar de foetus en een hoger risico op spontane abortus en vroeggeboorte (6).

Een hoog percentage asymptomatische HSV-infecties wordt niet herkend door de patiënt of arts (7). Accurate diagnose van HSV-infecties verbetert de begeleiding, leidt tot een doeltreffende behandeling en vermindert overdracht (4).

Historisch gezien worden HSV-infecties gediagnosticeerd middels een viruskweek gevolgd door HSV typing met gebruik van immunofluorescentie, tijdrovende en arbeidsintensieve procedures. Nucleïnezuur-amplificatietests (NAATs) zijn aantoonbaar gevoeliger dan kweekmethoden en leiden in veel kortere tijd tot resultaat (4).

De Aptima HSV 1 & 2-assay is een NAAT, ontwikkeld voor gebruik op het automatische Panther System dat doelvangst-, transcriptie-gemedieerde amplificatie (TMA™) gebruikt, real-time detectie van HSV-1, HSV-2, en een interne controle (IC). Het Aptima HSV 1 & 2-assay amplificeert en detecteert mRNA's voor HSV-1 en HSV-2 (8). Deze RNA's komen tot expressie door het virale genoom tijdens het infectieproces en worden verpakt in HSV-1 en HSV-2 virale deeltjes vóór virus afgifte uit geïnfecteerde cellen (9). De Aptima HSV 1 & 2-assay detecteert derhalve de virus-geïnfecteerde cellen en rijpe virusdeeltjes zelf.

Uitgangspunten van de procedure

De Aptima HSV 1 & 2-assay bestaat uit drie hoofdstappen die worden uitgevoerd in één buis op het Panther System: target capture, target amplificatie door TMA en detectie van de amplificatieproducten (amplicon) door de sondes met fluorescente labels. De assay bevat een IC in elke test gericht op nucleïnezuur capture, amplificatie capture en detectie.

Specimens worden verzameld in of overgebracht naar een buis met STM dat de cellen lyseert, het mRNA vrijlaat en beschermt tegen afbraak tijdens de opslag. Wanneer de Aptima HSV 1 & 2-assays worden uitgevoerd, wordt het target-mRNA geïsoleerd uit het specimen met gebruik van capture-oligomeren die gekoppeld zijn aan magnetische microdeeltjes. De capture-oligomeren bevatten sequenties die complementair zijn aan specifieke gebieden van de HSV-mRNA targetmoleculen en een reeks deoxyadenosine residuen. Tijdens de hybridisatiestap, binden de sequentie-specifieke gebieden van de capture-oligomeren aan specifieke gebieden van de HSV-mRNA-doelmolecuul. Het capture-oligomeer targetcomplex wordt uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuursverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinemoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes, evenals de gevangen HSV-mRNA-targetmoleculen, worden naar de kant van de reactiebuis getrokken met behulp magneten en de supernatant wordt afgezogen. De deeltjes worden gewassen om resten van de specimenmatrix te verwijderen die amplificatie-inhibitoren kunnen bevatten.

Nadat de target capture is voltooid, wordt het HSV-mRNA geamplificeerd met TMA, een transcriptie gebaseerde nucleïnezuur amplificatie-methode die gebruik maakt van twee enzymen: MMLV-transcriptase en T7 RNA-polymerase. Het reverse transcriptase wordt gebruikt om een DNA-kopie van de target-mRNA-sequentie te genereren die een promotor sequentie voor T7 RNA-polymerase bevat. Via T7 RNA-polymerase worden meerdere kopieën van RNA-amplicon aangemaakt op basis van het DNA-kopiesjabloon.

Detectie wordt bereikt door enkelstrengs nucleïnezuurtoortsen die tijdens de amplificatie van het doelwit aanwezig zijn en specifiek hybridiseren met het amplicon in real time. Elke toorts is uitgerust met een fluorofoor en een quencher (uitdover). De quencher onderdrukt de fluorescentie van de fluorofoor. Deze is namelijk ontworpen om in de buurt te zijn wanneer niet gehybridiseerd met het amplicon. Wanneer de fluorescerende toorts bindt aan het amplicon, raakt de quencher verder verwijderd van de fluorofoor en zendt die een signaal uit op een bepaalde golflengte als gevolg van excitatie door een lichtbron. Meer toorts hybridiseert wanneer meer amplicon aanwezig is. De toename van fluorescentie-signaal door progressieve amplificatie wordt gedetecteerd door fluorometers in het Panther System. Het Panther System kan onderscheid maken tussen de drie fluorescente signalen die corresponderen met HSV-1, HSV-2 en IC amplificatie producten, en deze detecteren. De fluorescentie (gemeten in relatieve fluorescentie-eenheden [RFU]) wordt gedurende een tijd gecontroleerd om een real-time fluorescentie-opkomst-curve voor elke reporter-kleurstof te produceren. De Panther Systemsoftware vergelijkt de fluorescentie-opkomst-curves met vaste cutoff-tijden om resultaten (TTime) voor HSV-1, HSV-2 en IC te melden.

Samenvatting van veiligheid en prestaties

De SSP (Summary of Safety and Performance [Samenvatting van veiligheid en prestaties]) is beschikbaar in de Europese database voor medische hulpmiddelen (Eudamed), waar deze is gekoppeld aan de unieke identificatiecode voor medische hulpmiddelen (Basic UDI-DI). Raadpleeg de Basic Unique Device Identifier (BUDI) om de SSP voor Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2-assay te vinden: **54200455DIAGAPTHSV12S7**.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro* diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Om het risico op ongeldige resultaten te verkleinen, dient u de volledige bijsluiter en de *gebruikershandleiding van het Panther/Panther Fusion-systeem* aandachtig te lezen voordat u deze assay uitvoert.

Met betrekking tot het laboratorium

- D. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- E. Pas de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor laboratoria toe. Niet met de mond pipetteren. Eet, drink of rook niet in de aangegeven werkgebieden. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en laboratoriumjassen tijdens het verwerken van specimens en reagentia. Was de handen grondig na het verwerken van specimens en reagentia.
- F. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.
- G. Gooi al het materiaal weg dat met specimens en reagentia in contact is gekomen, volgens lokale, regionale en landelijke voorschriften (10, 11, 12, 13). Reinig en desinfecteer alle werkoppervlakken grondig.

Met betrekking tot het specimen

- H. Vervaldatum voor de transportbuis gelden voor de afname/overdracht van specimens en niet voor de testen van de specimens zelf. Specimens die vóór deze vervaldatum worden verzameld/overgebracht, zijn geldig om te testen op voorwaarde dat zij zijn getransporteerd en opgeslagen conform de bijsluiter, zelfs als de vervaldatum op de transportbuis is verstreken.
- I. De specimens kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen (10,11,12) bij het uitvoeren van deze assay. De juiste methoden voor verwerking en afvoer moeten worden vastgesteld in overeenstemming met plaatselijke voorschriften (13). Alleen personeel dat adequaat is opgeleid in het gebruik van de Aptima HSV 1 & 2-assay en in het omgaan met besmettelijk materiaal, mag deze procedure uitvoeren.
- J. Zorg dat de specimens worden verzonden onder de juiste bewaaromstandigheden om ervoor te zorgen dat ze intact blijven. De stabiliteit van de specimens onder andere transportomstandigheden dan aanbevolen is niet geëvalueerd.
- K. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de specimens worden verwerkt. Wees vooral voorzichtig als u de doppen van de specimens losmaakt of verwijdt om besmetting via verspreiding van aerosolen te voorkomen. Specimens kunnen uitermate veel organismen bevatten. Zorg ervoor dat specimens niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet af boven geopende containers. Vervang uw handschoenen als deze met een specimen in contact komen.
- L. Bij het doorboren kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de dopjes van de Aptima-transportbuizen loskomen. Raadpleeg de betreffende *Testbijsluiter* voor nadere informatie.
- M. Als het laboratorium een Aptima Multitest-specimenafnamebuis ontvangt zonder uitstrijkje, twee uitstrijkjes of een uitstrijkje dat niet door Hologic is geleverd, moet het specimen worden afgekeurd.

Met betrekking tot de assay

- N. Verwissel, meng of combineer geen assayreagentia uit kits met verschillende lotnummers. Controles en assayvloeistoffen kunnen worden verwisseld.
- O. Voorkom microbiële en nuclease contaminatie van de reagentia.
- P. Doe een dop op alle assayreagentia bij gespecificeerde temperaturen en sla ze op. Gebruik van verkeerd opgeslagen reagentia kan de uitslag van de assay negatief beïnvloeden. Zie *Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia* en *Testprocedure voor het Panther System* voor meer informatie.
- Q. Combineer geen assayreagentia of vloeistoffen zonder specifieke aanwijzingen. Flessen voor reagentia of vloeistoffen mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther System verifieert het peil van de reagentia.
- R. Enkele reagentia in deze kit zijn voorzien van risico- en veiligheidssymbolen.

Opmerking: Gevarencommunicatie volgt de classificaties in veiligheidsinformatiebladen (SDS) van de EU. Informatie over gevarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in het regiospecifieke VIB in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologic.com. Raadpleeg voor meer informatie over de symbolen de symboollegenda op <http://www.hologic.com/package-inserts>.

| Europese gevareninformatie | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| — | <p>Enzymreagens <i>HEPES 1 - 5%</i></p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming</p> |
| — | <p>Promotorreagens <i>MAGNESIUMCHLORIDE 60 - 65%</i></p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming</p> |
| — | <p>Target Capture Reagent <i>HEPES 5 - 10%</i> <i>EDTA 1 - 5%</i> <i>LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 1 - 5%</i></p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming</p> |
| — | <p>Amplificatiereagens <i>MAGNESIUMCHLORIDE 60 - 65%</i></p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming</p> |


Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia

- A. In de volgende tabel worden de bewaaromstandigheden en stabiliteit voor reagentia en controles weergegeven.

| Reagens | Ongeopende opslag | Open kit (gereconstitueerd) | |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|
| | | Opslag | Stabiliteit |
| Amplificatiereagens | 2°C tot 8°C | | |
| Amplificatiereconstitutie-oplossing | 15°C tot 30°C | 2°C tot 8°C | 30 dagen ¹ |
| Enzymreagens | 2°C tot 8°C | | |
| Enzymreconstitutie-oplossing | 15°C tot 30°C | 2°C tot 8°C | 30 dagen ¹ |
| Promotorreagens | 2°C tot 8°C | | |
| Promotorreconstitutie-oplossing | 15°C tot 30°C | 2°C tot 8°C | 30 dagen ¹ |
| Target Capture Reagent | 15°C tot 30°C | 15°C tot 30°C ² | 30 dagen ¹ |
| Negatieve controle | 2°C tot 8°C | | Wegwerpflacon |
| Positieve Controle | 2°C tot 8°C | | Wegwerpflacon |
| Interne controle | 2°C tot 8°C | | Wegwerpflacon |

¹Wanneer reagentia uit het Panther System worden verwijderd, moeten ze onmiddellijk opnieuw op de juiste bewaar temperatuur worden gebracht.

²Bewaarconditie voor de werkende Target Capture Reagent (Target Capture Reagent met toegevoegde interne controle).

- B. Gooi ongebruikte gereconstitueerde reagentia en werkende TCR (Target Capture Reagent) na 30 dagen weg of, indien dit eerder is, na de uiterste houdbaarheidsdatum van de hoofdpakket.
- C. Reagentia in het Panther System blijven daarin 120 uur stabiel.
- D.  De promotorreagens en de gereconstitueerde promotorreagens zijn lichtgevoelig. Bescherm deze reagentia tegen licht tijdens opslag of voorbereiding voor gebruik.
- E. Vermijd kruisbesmetting tijdens de verwerking en opslag van reagentia. Plaats op alle gereconstitueerde reagentia nieuwe reagensdopjes elke keer voordat zij worden opgeslagen.
- F. **Reagentia mogen niet worden ingevroren.**

Verzamelen en opslaan van specimens

Opmerking: Behandel alle specimens alsof ze potentieel besmettelijke stoffen bevatten. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.

Opmerking: Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Voer gebruikt materiaal bijvoorbeeld niet boven open buizen af.

Specimens van anogenitale en orale laesies die op wattenstaafjes door de arts verzameld zijn en geplaatst zijn in de STM of VTM, kunnen worden gebruikt.

Laesiemonsters kunnen worden verzameld met behulp van de:

- Aptima Multitest Swab Specimenafnamekit (voor STM)
- In de handel verkrijgbare VTM-afnamekit (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 en Remel M5)

A. Instructies voor afname

Raadpleeg de bijsluiters van de betreffende specimenafnamekit voor specifieke afname-instructies (Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit, voor monsters afgenomen in STM, of Aptima Specimenoverdrachtskit, voor specimens afgenomen in VTM).

B. Transport en opslag van specimens voorafgaand aan tests

1. Uitstrijkjes, verzameld in Aptima Multitest Swab specimenafnamekit
 - a. Vervoer en bewaar het specimen in de Aptima-transportbuis op 2°C tot 30°C gedurende maximaal 60 dagen na het verzamelen.
 - b. Als langere opslag nodig is, sla de specimens op bij $\leq -20^{\circ}\text{C}$ tot 90 dagen na het verzamelen.
2. Specimens afgenomen met wattenstaafjes worden opgeslagen in VTM-collectiekit
 - a. Transporteer en sla het specimen op in de VTM-buis op 2°C tot 8°C gedurende maximaal 3 dagen na afname.
 - b. Voorafgaand aan het testen met de Aptima HSV 1 & 2-assay, moeten de in VTM verzamelde specimens volgens de onderstaande instructies worden overgedragen naar de verbindingbuis van de Aptima Specimentransportkit die 2,9 mL STM bevat.
 - c. Bereiding van het overdrachtsgebied van het specimen
 - i. Trek schone poederloze handschoenen aan.
 - ii. Veeg de werkoppervlakken en pipetten af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.
 - iii. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de pipetten vervolgens af met gedeïoniseerd (DI) water. Droog de oppervlaktes met schone papieren doeken.
 - iv. Bedek de bank met schone, absorberende laboratoriumtafelakens met een plastic achterkant.
 - v. Plaats in het overdrachtsgebied van het specimen een reageerbuisrek met voldoende Aptima-specimentransportbuizen gelijk aan het aantal VTM-specimens dat getest wordt.
 - vi. Label elke Aptima-specimentransportbuis met het toetredingsnummer of specimen-ID.
 - d. Procedure voor specimenoverdracht
 - i. Werk om het risico van besmetting van andere specimens te verminderen met één VTM-specimen tegelijk.
 - ii. Doe schone poederloze handschoenen aan en plaats de specimens die worden getest in het overdrachtsgebied van het specimen.
 - iii. Verkrijg één VTM-specimen. Haal het beschermkapje van de bijbehorende Aptima-specimentransportbuis, plaats de dop op de laboratoriumtafel met de schroefdraad naar boven.
 - iv. Meng de VTM-specimens gedurende 3 tot 10 seconden goed. Haal het beschermkapje van het buisje en plaats de dop op de laboratoriumtafel met de schroefdraad naar boven.
 - v. Pipetteer binnen 1 minuut na het vortexen 0,5 mL van het VTM-specimen in de Aptima-specimenoverdrachtbuis uit de Aptima-specimenoverdrachtkit die 2,9 mL STM bevat.

- vi. Gooi de pipetpunt in een container van 0,5% natriumhypochlorietoplossing.
 - vii. Draai de Aptima-specimentransportbuis stevig vast. Keer het buisje 2 tot 3 keer om zodat de inhoud goed gemengd wordt.
 - viii. Bewaar de buis met het overgebleven VTM-specimen voor eventuele opslag op $\leq -70^{\circ}\text{C}$.
 - ix. Herhaal de stappen iii t/m viii voor de overdracht van volgende specimens. Vervang uw poederloze handschoenen als ze met een specimen in contact komen.
- e. Na overdracht naar een Aptima-specimentransportbuis kunnen specimens worden getransporteerd en tot 30 dagen worden bewaard op 2°C tot 30°C .
 - f. Als langere opslag nodig is, bevries dan het VTM-specimen tot 90 dagen in de Aptima-specimentransportbuis op $\leq -20^{\circ}\text{C}$.
- C. Opslaan van specimens na testen
1. Specimens waarop een assay is uitgevoerd, moeten rechttop in een rek worden bewaard.
 2. De specimenbuizen moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone, plastic folie of folielaag.
 3. Als monsters waarop een assay is uitgevoerd moeten worden vervoerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en een nieuwe niet-doorprikbare dop op de specimentransportbuizen worden geplaatst. Als specimens moeten worden vervoerd voor tests bij een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen behouden blijven.
 4. Voordat de doppen van de specimentransportbuizen worden verwijderd, moeten de buizen 5 minuten op 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de onderzijde van de buis te brengen. **Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**

Opmerking: Specimens moeten worden vervoerd volgens de toepasselijke nationale, internationale en regionale regelgeving voor transport.

Panther System

Hieronder staan reagentia voor de Aptima HSV 1 & 2-assay voor het Panther System vermeld. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

Geleverde reagentia en materialen

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay Kit

100 testen (2 assay-dozen en 1 controle kit), Cat. Nr. PRD-03568

Controles zijn apart verkrijgbaar. Zie het individuele catalogusnummer hieronder.

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay gekoelde box (bewaren op 2°C tot 8°C na ontvangst)

| Symbol | Component | Aantal |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| A | Amplificatiereagens <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing.</i> | 1 flacon |
| E | Enzymreagens <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing.</i> | 1 flacon |
| PRO | Promotorreagens <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing.</i> | 1 flacon |
| IC | Interne controle <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren in gebufferde oplossing.</i> | 1 x 0,3 mL |

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay box op kamertemperatuur (bewaren op 15°C tot 30°C na ontvangst)

| Symbol | Component | Aantal |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| AR | Amplificatiereconstitutie-oplossing <i>Oplossing in water met glycerol en conserveringsmiddelen.</i> | 1 x 7,2 mL |
| ER | Enzymreconstitutie-oplossing <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i> | 1 x 5,8 mL |
| PROR | Promotorreconstitutie-oplossing <i>Oplossing in water met glycerol en conserveringsmiddelen.</i> | 1 x 4,5 mL |
| TCR | Target Capture Reagent <i>Nucleïnezuren in een gebufferde zoutoplossing met vaste fase-, niet-besmettelijke nucleïnezuren.</i> | 1 x 26,0 mL |
| | Reconstitutie-adapters | 3 |
| | Streepjescodeblad hoofdpartij | 1 blad |

Aptima Herpes Simplex Virus 1 & 2 controle kit (Cat. Nr. PRD-03569)
(bewaren op 2°C tot 8°C na ontvangst)

| Symbol | Component | Aantal |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| CONTROLE – | Negatieve controle <i>Gebufferde oplossing.</i> | 5 x 2,7 mL |
| CONTROLE + | Positieve Controle <i>Niet-besmettelijke nucleïne-zuren in gebufferde oplossing.</i> | 5 x 1.7 mL |
| | Streepjescodelabel controles | 1 blad |

Benodigde maar apart geleverde materialen

Opmerking: Materialen aangegeven met catalogusnummers zijn te verkrijgen van Hologic, tenzij anders vermeld.

| Materiaal | Cat. nr. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Panther System | 303095 |
| Panther-runkit voor realtime assays (uitsluitend voor realtime assays) <i>Aptima-kit met assayvloeistof (ook bekend als universele vloeistofkit)</i> <i>bevat Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-olieriegens</i> | PRD-03455 (5.000 tests) |
| Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden) | 303014 (1000 tests) |
| Panther Waste Bag Kit (afvalzakpakket) | 104772–02 |
| Panther Waste Bin Cover (afvalbakdeksel) | 902731 |
| Of Panther-runkit <i>(als niet-realtime TMA-assays op hetzelfde moment als realtime TMA-assays worden gedraaid)</i> <i>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, automatische detectie en assayvloeistoffen</i> | 504405 |
| Aptima Assay Fluids Kit (vloeistofpakket) <i>(bevat Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-olieriegens)</i> | 303096 (5000 tests) |
| Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden) | 303014 (1000 tests) |
| Tips, 1000 µL gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie, en voor eenmalig gebruik. <i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.</i> | 104772–02 |
| Aptima Specimen Transfer Kit (transportkit) <i>voor gebruik met specimens in VTM</i> | 901121 (10612513 Tecan) |
| Aptima Specimen Transfer Kit – afdrukbaar <i>voor gebruik met specimens in VTM</i> | 903031 (10612513 Tecan) |
| P1000 tips | MME-04134 (30180117 Tecan) |
| Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (afnamekit voor uitstrijkjes) | MME-04128 |
| Bleekmiddel, 5,0% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing | 301154C |
| Poederloze wegwerphandschoenen | PRD-05110 |
| | — |
| | — |
| | — |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Aptima doorprikbare doppen | 105668 |
| Vervangende niet-doorprikbare doppen | 103036A |
| Vervangende doppen voor reagentia | — |
| <i>Reconstitutieplossingen voor amplificatie-, enzym- en promoterreagens</i> | |
| <i>CL0041 (100 doppen)</i> | |
| TCR | 501604 (100 doppen) |
| Laboratoriumtafellakens met plastic achterkant | — |
| Pluisvrije doekjes | — |
| Pipet | — |
| Tips | — |
| Vortexmixer | — |

| Optionele materialen | Cat. nr. |
|----------------------|----------|
| Schudmachine | — |

Testprocedure voor het Panther System

Opmerking: Raadpleeg de gebruikershandleiding van het Panther/Panther Fusion-systeem voor meer informatie over procedures.

A. Voorbereiding van het werkoppervlak

1. Reinig de werkoppervlakken waar reagentia worden bereid. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met gedeïoniseerd (DI) water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen.
2. Reinig een apart deel van het werkoppervlak waar monsters worden bereid. Gebruik de hierboven beschreven procedure (stap A.1).
3. Bedek de laboratoriumtafel waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, plastic-houdende, absorberende lakens voor op laboratoriumtafels.
4. Veeg de pipetten af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met gedeïoniseerd (DI) water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen.

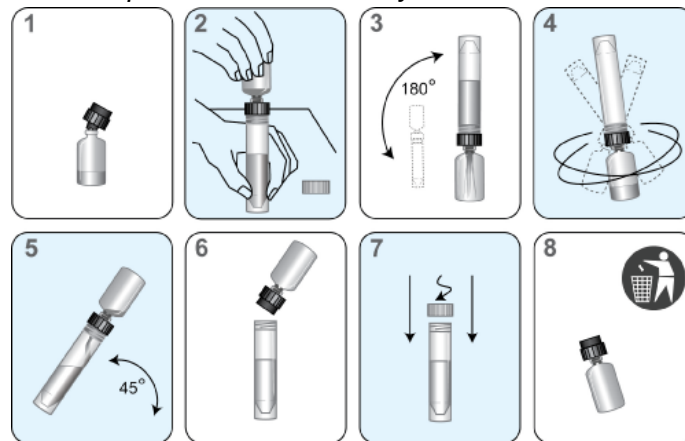
B. Reconstitutie van de reagens/bereiding van een nieuwe kit

Opmerking: Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Panther System worden gereconstitueerd.

1. Vóór het onderzoek moeten amplificatie, enzym- en promoterreagentia worden opgelost door het combineren van de inhoud van de flesjes gevriesdroogde reagens met de juiste reconstitutieplossing.
 - a. Laat de gevriesdroogde reagentia op kamertemperatuur komen (15°C tot 30°C) vóór gebruik.
 - b. Voeg elke reconstitutieplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Voordat de reconstitutie kraag wordt aangebracht, moet u zorgen dat de labelkleuren van de reconstitutieplossing en het gevriesdroogde reagens overeenkomen.

- c. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
- d. Open het gevriesdroogde reagensflesje en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 1).
- e. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- f. Houd de fles met de reconstructie-oplossing op de laboratoriumtafel en steek de andere kant van de reconstructiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 2).
- g. Keer de verzamelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in het glazen flesje (Afbeelding 1, stap 3).
- h. Meng de oplossing in de fles door voorzichtig te draaien. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de fles (Afbeelding 1, stap 4).
- i. Wacht minimaal 15 minuten voor het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze met een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 1, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
- j. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 6).
- k. Zet de dop weer op de fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het etiket (Afbeelding 1, stap 7).
- l. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 8).

Waarschuwing: Voorkom schuimvorming bij reconstitutie van reagentia. Schuim verstoort detectie van het vloeistofpeil in het Panther systeem.



Afbeelding 1. Proces van reconstitutie van reagens

2. Bereid werkzuiveringsreagens (wTCR) voor
 - a. Combineer de juiste flessen met TCR en IC.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia in de kit met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met intern controlereagens en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met interne controlereagens.

- e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
- f. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het label.
- g. Gooi de IC-fles en de dop weg.

C. Bereiding van eerder bereide reagentia

1. Eerder bereide amplificatie-, enzym- en promotorreagentia moeten op kamertemperatuur (15°C tot 30°C) worden gebracht vóór aanvang van de test.

Optie: De amplificatie-, enzym- of probereagentia mogen extra gemengd worden met een schudmachine. De reagentia kunnen gemengd worden door de plastic fles met dop op een schudmachine te plaatsen die is ingesteld op 20 RPM (of vergelijkbaar) voor minimaal 25 minuten.

2. Als de wTCR precipaat bevat, verwarm de wTCR bij 42°C tot 60°C gedurende maximaal 90 minuten. Laat de wTCR equilibreren tot kamertemperatuur vóór gebruik. Niet gebruiken als precipaat aanhoudt.
3. Controleer of de reagentia niet hun opslagstabiliteitstijden hebben overschreden, met inbegrip van onboard stabiliteit.
4. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze op het systeem plaatst. Voorkom overmatige schuimvorming bij het omkeren van reagentia. Deze stap is niet vereist als reagentia direct na mengen met de schudmachine op het systeem worden geplaatst.
5. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther System herkent te volle flessen en verwerkt die niet.

Waarschuwing: Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om verwachte assayresultaten te verkrijgen.

D. Hanteren van specimens

1. Laat de controles en specimens op kamertemperatuur komen voorafgaand aan de verwerking.
2. **Zorg dat u de monsters niet schudt.**
3. Controleer visueel of elke specimenbuis aan een van de volgende criteria voldoet:
 - a. De aanwezigheid van één roze Aptima-afnamestaafje in het Aptima Multitest-specimenafnamebuisje.
 - b. De afwezigheid van een wattenstaafje in de Aptima-transportbuis voor VTM-specimens.
4. Inspecteer specimenbuizen voordat u deze in het rek plaatst:
 - a. Als er in een specimenbuis bellen zitten in de ruimte tussen de vloeistof en de dop, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd op 420 RCF om de bellen te verwijderen.
 - b. Als een specimenbuis een lager volume heeft dan gebruikelijk is wanneer de afname-instructies zijn gevolgd, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420 RCF om te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.

Opmerking: Als stap 4a– 4b niet worden gevolgd, kan vloeistof uit de dop van de specimenbuis lekken.

Opmerking: Er kunnen maximaal 4 afzonderlijke aliquots worden getest van elke specimenbuis. Als wordt geprobeerd meer dan 4 aliquots uit de specimenbuis te pipetteren, dan kan dat leiden tot verwerkingsfouten.

E. Voorbereiding van het systeem

1. Stel het systeem in volgens de instructies in de *gebruikershandleiding bij het Panther/ Panther System* en *Procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.

Procedurele opmerkingen

A. Controles

1. De positieve en negatieve controlebuizen kunnen in elke rekpositie en in elke rij van het specimencompartiment op het Panther System worden geplaatst. Specimens worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
 - a. De controles worden op dit moment verwerkt door het systeem.
 - b. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
2. Wanneer de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen patiëntspecimens tot maximaal 24 uur met de bijbehorende kit worden getest, **behalve** in de volgende gevallen:
 - a. Controleresultaten zijn niet geldig.
 - b. De bijbehorende assay-reagenskit is uit het systeem verwijderd.
 - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft de stabiliteitsgrenzen overschreden.
3. Elke controlebuis kan slechts één keer worden getest. Als vaker dan één keer wordt geprobeerd uit de specimenbuis te pipetteren, dan kan dit leiden tot verwerkingsfouten.

B. Temperatuur

Kamertemperatuur wordt gedefinieerd als 15°C tot 30°C.

C. Handschoenpoeder

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

Kwaliteitscontrole

A. Criteria geldigheid run

De software stelt automatisch de geldigheid van de run vast. De software zal een run ongeldig maken als een of beide controles (negatieve en positieve) ongeldige resultaten hebben.

Het resultaat van een run kan door een gebruiker ongeldig worden verklaard als technische, bedienings- of instrumentproblemen zijn waargenomen en gedocumenteerd tijdens de uitvoering van de assay.

Een ongeldige run moet worden herhaald.

B. Geldigheid van controle

Tabel 1 definieert de TTime-geldigheidscriteria voor de negatieve en positieve controles.

Tabel 1: TTime-geldigheidscriteria

| | IC TTime | HSV-1 TTime | HSV-2 TTime |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Negatieve controle | ≥ 7,0 en ≤ 40,0 | - | - |
| Positieve Controle | ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 35,0 | ≥ 3,0 en ≤ 35,0 |

Opmerking: Externe kwaliteitcontrolemonsters (niet meegeleverd) moeten worden getest in overeenstemming met lokale, provinciale en/of federale regelgeving of accreditatie-eisen en standaardprocedures voor kwaliteitscontrole van elk laboratorium

Opmerking: Neem voor hulp bij controles buiten bereik contact op met de technische ondersteuning van Hologic.

Opmerking: Als de TTime niet kan worden berekend, wordt een streepje (-) weergegeven.

Testinterpretatie

Testresultaten worden automatisch bepaald door de assaysoftware. Resultaten voor detectie van HSV-1 en HSV-2 detectie worden afzonderlijk gerapporteerd. Tabel 2 toont de mogelijke resultaten gerapporteerd in een geldige run en de interpretatie van resultaten. Monsters die in eerste instantie ongeldig zijn, moeten opnieuw worden gedaan. Meld het eerste geldige resultaat.

Tabel 2: Interpretatieresultaten

| HSV-1 resultaten | HSV-2 resultaten | Interpretatie |
|------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HSV1 neg | HSV2 neg | Negatief: Geen HSV-1 of HSV-2 mRNA gedetecteerd |
| HSV1 neg | HSV2 POS | HSV-2 positief: HSV-2 mRNA gedetecteerd |
| HSV1 POS | HSV2 neg | HSV-1 positief: HSV-1 mRNA gedetecteerd |
| HSV1 POS | HSV2 POS | HSV-1 en HSV-2 positief: HSV-1 en HSV-2 mRNA gedetecteerd |
| Ongeldig | Ongeldig | Ongeldig: Er is een fout opgetreden bij het genereren van het resultaat. Specimen moet opnieuw worden getest. |

Tabel 3 toont TTime-criteria om het resultaat van een bepaald specimen te bepalen. Een test kan ook ongeldig zijn vanwege andere parameters die buiten het verwachte bereik zijn.

Tabel 3: TTime-criteria

| | IC TTime | HSV-1 TTime | HSV-2 TTime |
|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Negatief | ≥ 7,0 en ≤ 45,0 | - | - |
| HSV1 positief | - of ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 | - |
| HSV2 negatief | | | |
| HSV1 negatief | - of ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | - | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 |
| HSV2 positief | | | |
| HSV1 positief | - of ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 |
| HSV2 positief | | | |
| Ongeldig | - | - | - |

Opmerking: Als de TTime niet kan worden berekend, wordt een streepje (-) weergegeven.

Beperkingen

- A. Alleen personeel dat is getraind in de procedure mag deze assay gebruiken. Niet-naleving van de instructies in deze bijsluiter kan leiden tot foutieve resultaten.
- B. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van een adequate afname, transport, opslag en verwerking van specimens.
- C. Het apparaat is niet bedoeld voor gebruik met cerebrospinale vloeistof of voor prenatale screening.
- D. Resultaten van de Aptima HSV 1 & 2-assay moeten worden geïnterpreteerd in combinatie met andere klinische gegevens die voor de arts beschikbaar zijn.
- E. Een negatief resultaat van de Aptima HSV 1 & 2-assay sluit een mogelijke infectie niet uit, omdat de resultaten afhankelijk zijn van een adequate specimenafname. De assayresultaten kunnen worden beïnvloed door onjuiste specimenafname, technische fouten, het klinische stadium van de bemonsterde laesie of doelniveaus onder de detectielimiet van de assay.

Analytische assayprestaties van het Panther System

Virale transportmedia (VTM)

De prestaties van de Aptima HSV 1 & 2-assay werd beoordeeld met veelgebruikte soorten VTM (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 en Remel M5). Elk medium werd afzonderlijk verrijkt met HSV-1 MacIntyre-stam of HSV-2 MS-stam virale deeltjes op ~3X de detectielimiet (Limit of Detection, LoD). Elk paneel werd vervolgens overgebracht volgens de instructies in de STM-bijsluiter. Om mogelijke storing van verschillende types van VTM te beoordelen, werden ook HSV-negatief (niet verrijkte) panelen ook verdund in STM en getest per 40 replica's per paneel. Alle negatieve panelen waren 100% valide en negatief, en alle HSV-1 of HSV-2 verrijkte panelen waren 100% positief voor het juiste HSV-type.

Analytische sensitiviteit

De analytische gevoeligheid/LoD van de Aptima HSV 1 & 2-assay werd geverifieerd middels het testen van een reeks van panelen bestaande uit HSV-1 of HSV-2 virus verdund in gepoolde negatieve klinische specimens in zowel STM en VTM verdund in STM-gebaseerde matrices. HSV-1, MacIntyre en HF virale stammen werden getest. HSV-2, MS- en G-stammen werden getest. Ten minste 60 herhalingen werden getest bij elke concentratie voor elk panellid, voor elke matrix en virusstam in 3 reagentiartijen.

Probit-regressieanalyse werd uitgevoerd om de voorspelde 95% detectiegrens per HSV-stam in elke matrix van elke partij te geven. LoD werd bepaald als de concentratie waarbij $\geq 95\%$ positiviteit van geteste herhalingen is bereikt op basis van de hoogste berekening onder de drie reagentiartijen.

Tabel 4: HSV 1 & 2 LoD in VTM en STM

| HSV-type/Stam | Type specimen | LoD |
|-----------------|---------------|------------------------------------|
| | | TCID50/mL (95% betrouwbaarheid) |
| 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-verificatie

LoD werd gecontroleerd met twee klinische isolaten van HSV-1 en twee klinische isolaten van HSV-2 die geïsoleerd waren van HSV-positieve klinische specimens alsmede intern gekweekt en gekwantificeerd werden. Elk isolaat werd getest met de Aptima HSV 1 & 2-assay met behulp van 60 replicaties elk op 1X LoD, 3X LoD, en 10X LoD. De test werd voltooid in zowel de STM- als de-VTM-matrix voor alle vier klinische isolaten en werd uitgevoerd met behulp van 3 partijen met reagentia. Alle replicaten van alle klinische isolaten bij alle drie geteste concentraties werden gedetecteerd door de Aptima HSV 1 & 2-assay, wat aantoont dat de test nauwkeurig een scala aan zowel HSV-1 en HSV-2 isolaten in de bepaalde LoD kan detecteren.

Co-besmetting

Panelen werden gebouwd met HSV-1 virusdeeltjes op 3X LoD en HSV-2 virus op 1000X LoD en met HSV-2 op 3X LoD en HSV-1 op 1000X LoD. Extra panelen werden gebouwd met HSV-2 op 100X concentratie van HSV-1 op 3X LoD. Alle tests resulteerden in 100% detectie voor zowel HSV-1 en HSV-2.

Kruisreactiviteit

Om de analytische gevoeligheid en specificiteit te evalueren van de Aptima HSV 1 & 2-assay in de aanwezigheid van niet-doelwit organismen die in klinische specimens aanwezig kunnen zijn, werden panelen van niet-gerichte micro-organismen gebouwd in STM tot een testconcentratie van 1×10^5 eenheden/mL voor virussen en 1×10^6 eenheden/mL voor alle andere organismen. Organismen werden getest in de afwezigheid van HSV of in aanwezigheid van HSV-1 of HSV-2 op 3X LoD. Van de 48 geteste microben hadden 47 geen effect op de testprestaties bij 1×10^6 eenheden/mL; *Streptococcus pneumoniae* vertoonde geen interferentie bij 1×10^5 eenheden/mL (Tabel 5).

Tabel 5: Analytische specificiteit

| Micro-organisme | Concentratie |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Actinomyces israelii</i> | 1×10^6 RNA-kopieën/ml ² |
| Adenovirus type 1 | 1×10^5 TCID50/mL ³ |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> | 1×10^6 CFU/ml ¹ |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 1×10^6 RNA-kopieën/ml ² |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| BK-virus | 1×10^5 DNA kopieën/ml ³ |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Candida glabrata</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Clostridium difficile</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Corynebacterium genitalium</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| Epstein-Barr-virus | 1×10^5 DNA kopieën/ml ³ |
| <i>Escherichia coli</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |

Tabel 5: Analytische specificiteit (vervolg)

| Micro-organisme | Concentratie |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| Hepatitis-B-virus | 1x10 ⁵ IU/ml ^{4,3} |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Lactobacillus crispatus</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | 1x10 ⁶ RNA-kopieën/ml ² |
| <i>Mycoplasma orale</i> | 1x10 ⁶ RNA-kopieën/ml ² |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| Parvovirus B19 | 1x10 ⁵ TCID50/mL ³ |
| <i>Prevotella bivia</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 100.000 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| Varicella zoster-virus | 1x10 ⁵ DNA kopieën/ml ³ |
| West-Nijlvirus | 1x10 ⁵ TCID50/mL ³ |

¹CFU = colony-forming units (kolonievormende eenheden)

²Intern verkregen van Hologic, Inc.

³Verkregen van ZeptoMetrix Corporation (Buffalo New York, VS).

⁴IU=International Units (Internationale eenheden).

Interferentie

Potentieel storende stoffen die vermeld staan in Tabel 6 werden getest in de Aptima HSV 1 & 2-assay bij initiële concentraties van 5% vol/vol (V/V), wat overeenkomt met 100% uitstrijkcapaciteit (SC); of bij concentraties van 0,03% of 5% wt/vol (W/V); of bij 4 x 10⁵ cellen/mL voor leukocyten. Panelen werden gebouwd in STM en beoordeeld op mogelijke effecten op zowel de testsensitiviteit als specificiteit van de assay. Prestatiegevoeligheid werd apart geëvalueerd op zowel HSV-1 en HSV-2 bij verrijkte virusdeeltjes in een stof die panelen bevat op 3X de LoD. HSV-negatieve panelen met elke stof werden ook beoordeeld op specificiteit.

Geen effect op assayprestaties werden waargenomen in de aanwezigheid van een representatief merk van de volgende exogene stoffen op 5% W/V of V/V (100% SC): vaginaal glijmiddel;

antischimmelcrème; douche; vaginaaldouche; koortslipmedicatie; lippenbalsem; bodylotion; bodypoeder; ijsazijn, wasoplossing; aambeienzalf; hoestonderdrukker; tandpasta en mondwater. Spermicide/contraceptieve gelei veroorzaakte geen storing in een concentratie van 4% W/V of 80% van SC. Er werd geen interferentie waargenomen in de aanwezigheid van een representatief soort van antivirale medicatie op 5% W/V. Er werd geen effect op de assayprestaties waargenomen bij de volgende endogene stoffen getest op 5% V/V en W/V (100% SC): urine, slijm en zaadvloeistof. Er werd geen interferentie waargenomen in de volgende endogene stoffen in de aangegeven eindconcentraties: leukocyten (4×10^5 cellen/mL); speeksel (4% W/V/80% SC); proteïne (4% W/V/80% SC); volledig bloed (0,5% V/V/10% SC); en ontlasting (0,03% W/V/0,6% SC).

Tabel 6: Interfererende substanties

| Substantie | Merk/Bron | Definitieve Concentratie* |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|
| Vaginaal glijmiddel | KY-gelei | 5% V/V |
| Zaaddodend middel/contraceptieve gelei | Opties Gynol II | 4% W/V |
| Antischimmelcrème | Monistat 3 | 5% W/V |
| Douche | Up & Up Feminine Wash | 5% V/V |
| Vaginale spray | FDS Feminine Deodorant Spray | 5% W/V |
| Koortslipmedicatie | Releev | 5% W/V |
| Lippenbalsem | Carmex | 5% W/V |
| Bodylotion | Vaseline Aloë Fresh | 5% W/V |
| Poeder | Summer's Eve Powder | 5% W/V |
| Ijsazijnzuur-wasoplossing | ijsazijnzuur-wasoplossing | 5% V/V |
| Aambeienzalf | Preparatie H | 5% W/V |
| Urine | In-house urine verzamelen | 5% V/V |
| Volbloed | In-house bloed afnemen | 0,5% V/V |
| Leukocyten | Biological Specialty Corporation Leukocytes | 4×10^5 cellen/mL |
| Speeksel | In-house speeksel verzamelen | 4% W/V |
| Slijm | Sigma-Aldrich Mucine | 0,3% W/V |
| Zaadvocht | Zaadvocht | 5% V/V |
| Ontlasting | Ontlasting | 0,03% W/V |
| Hoestonderdrukker | Dayquil | 5% V/V |
| Tandpasta | Sensodyne | 5% W/V |
| Proteïne | Caseïne | 4% W/V |
| Antiviraal geneesmiddel | Aciclovir | 5% W/V |
| Mondwater | Listerine | 5% V/V |

*Uiteindelijke concentraties vertegenwoordigen eindconcentratie (FC) in het monster bij tests op het Panther-instrument. Op het gebied van verzameling SC, 5% FC = 100% SC; 4% FC = 80% SC; 0,5% FC = 10% SC; 0,03% FC = 0,6% SC.

Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de Aptima HSV 1 & 2-assay werd geëvalueerd op drie externe Amerikaanse locaties. De tests werden uitgevoerd met behulp van drie partijen testreagentia en zes operators (twee op elke locatie). Bij elke locatie werden tests uitgevoerd gedurende tenminste zes dagen. Panelleden zijn gemaakt door verrijking van HSV-1 en/of HSV-2 virale deeltjes in STM. Uiteindelijke HSV-1-concentraties varieerden van 0 TCID₅₀/mL tot 86,96 TCID₅₀/mL en definitieve HSV-2-concentraties varieerden van 0 TCID₅₀/mL tot 1,63 TCID₅₀/mL.

De robuustheid van de Aptima HSV 1 & 2-assay werd bepaald door het testen van HSV-negatieve panelleden en panelleden met lage of matige niveaus van HSV-1 en HSV-2. Overeenkomst met verwachte resultaten was 100% voor HSV-1 en HSV-2 in de negatieve en positieve gematigde panelleden en ≤ 100% in panel-elementen met concentraties rond of onder de 95% LoD van de test STM verrijkt met virale deeltjes.

Tabel 7 toont de instemming van de resultaten van de Aptima HSV 1 & 2-assay met de verwachte resultaten voor alle panelleden.

Tabel 7: Insteming van Aptima HSV 1 & 2-assayresultaten met de verwachte resultaten

| Conc | | Beoogde conc (TCID ₅₀ /mL) | | Verwacht resultaat | | N | Overeengekomen (n) | | Overeenstemming (%) (95% CI) | |
|-------|-------|---------------------------------------|-------|--------------------|-------|-----|--------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| 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) |

CI = Score betrouwbaarheidsinterval, Conc = concentratie, HNeg = hoog negatief, LPos = laag positief, MPos = gematigd positief, Neg = negatief, Pos = positief.

Tabel 8 toont de HSV-1- en HSV-2-signaalvariabiliteit in lage en gematigde positieve panelleden tussen locaties, tussen operators, tussen partijen, tussen dagen, tussen de runs, binnen runs en over het algemeen bij panelleden met positieve Aptima HSV 1 & 2-assayresultaten.

Tabel 8: Signaal variabiliteit van het Aptima HSV 1 & 2 assay in Laag- en gematigd positieve panelleden

| Virus | Conc | N | Gemiddelde TTime | Tussen | Tussen | Tussen | Tussen | Tussen | Binnen | Totaal |
|-------|------|-----|---------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | Locaties | Gebruikers | Lots | Dagen | Runs | Runs | SD |
| | | | | 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 = concentratie, CV = coëfficiënt van variatie, LPos = laag positief, MPos = gematigd positief, SD = standaarddeviatie.

Opmerking: Variabiliteit van een aantal factoren kunnen numeriek negatief zijn. Dit kan gebeuren als de variatie als gevolg van deze factoren zeer klein is. In dat geval, worden SD en CV weergegeven als 0.

HSV-2 geconstrueerd oraal

Aptima HSV 1 & 2-assay werd uitgevoerd met een geconstrueerde klinische specimenmatrix, om aanvullende prestatiegegevens voor het detecteren van HSV-2 in orale monsters te bieden. HSV-2 MS-stam virale deeltjes werden verrijkt naar HSV-negatieve VTM of STM orale klinische matrices op 3X LoD of 1000X LoD voor elke respectievelijke media. Vijftien herhalingen van HSV-negatieve monsters, vijftientig herhalingen van HSV-2 op 3X LoD en vijftientig herhalingen van HSV-2 op 1000X LoD voor zowel VTM en STM-matrices werden getest door operators die de panelinhoud niet kenden. De resultaten toonden 100% detectie aan van HSV-2-bevattende positieve orale geconstrueerde panels en 0% detectie in alle negatieve monsters in zowel STM en VTM klinische matrices.

Klinische assaywerking van het Panther System

Klinische prestaties

Een prospectieve, multicentrum klinische studie werd uitgevoerd om de prestatie-kenmerken van de Aptima HSV 1 & 2-assay vast te stellen. Mannelijke en vrouwelijke individuen (n = 839) met actief huidletsel in de anogenitale¹ of orale² regio's waren gerekruteerd van 19 Amerikaanse klinische locaties, inclusief gezinsplanning, dermatologie, kindergeneeskunde/adolescent, seksueel overdraagbare infectie, privépraktijk, en volksgezondheidsklinieken, ziekenhuizen, universiteiten en klinische onderzoekslocaties. Twee (2) swabspecimens werden verzameld uit een laesie van elk subject: één werd verzameld met een wattenstaafje van een commercieel verkrijgbare VTM-verzamelkit en één werd verzameld met een wattenstaafje van de Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (uitstrijkjeverzamelkit). De specimens werden verwerkt volgens de gebruikelijke bijsluiters instructies en getest met de ELVIS HSV ID en D³ Typing Test-systeem viruskweek en een gevalideerde bi-directionele PCR/sequentiebepalingsmethode om een samengestelde referentiemethode-interpretatie op te stellen voor HSV-1 en HSV-2. De samengestelde referentiemethodeinterpretatie werd als volgt beschouwd: A) positief als hetzij ELVIS HSV-ID en D³ Typing Test-systeem viruskweek of PCR/sequencing een positief resultaat had voor het HSV-type (HSV-1 of HSV-2) en B) negatief als PCR/sequencing een negatief resultaat had voor één HSV-type en ELVIS HSV-ID en D³ Typing Test-systeem viruskweek een negatief resultaat had (of een positief resultaat voor het andere HSV-type³). Specimens werden getest met een FDA-goedgekeurde assay voor HSV-1 en HSV-2 om het HSV te verduidelijken wanneer: A) PCR/sequencing zowel HSV-1 en HSV-2 detecteerde en B) de gecombineerde resultaten van de samengestelde referentiemethodetests positief waren voor beide HSV-types.

De klinische efficiëntie van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor het detecteren van HSV-1 en HSV-2 werd beoordeeld in specimens/monsters van laesies in de anogenitale en orale regio's. De Aptima HSV 1 & 2-assay werden geëvalueerd in drie externe Amerikaanse laboratoria. Er waren 108 Aptima HSV 1 & 2-assayruns gegenereerd; 107 (99,1%) runs waren geldig en 1 run (0,9%) was ongeldig en te wijten aan een hardwarefout. Er waren 1629 monsters verwerkt in geldige Aptima HSV 1 & 2-assayruns; 1628 (99,9%) had geldige definitieve resultaten en 1 (0,1%) had een ongeldig definitief resultaat door een hardwarefout (dit monster werd niet getest omdat het niet voldoende volume had). Er waren 7 monsters (0,4%) die eerst ongeldige resultaten hadden. Hiervan werden 6 getest en hadden geldige resultaten.

In totaal 790 patiënten (285 mannen en 505 vrouwen) die evalueerbaar waren voor opname in de prestatieanalyses; 544 hadden laesies in het anogenitale gebied en 246 hadden laesies in het orale gebied.

Voor het detecteren van HSV-1 en HSV-2 in specimens/monsters van laesies in het anogenitale gebied, varieerde de gevoeligheid van 93,4% tot 98,4% en de specificiteit varieerde van 92,8% tot 99,8% (Tabel 9 en Tabel 10).

Tabel 9 toont de sensitiviteit, specificiteit, positieve voorspelbare waarde (PPV) en negatieve voorspellende waarde (NPV) van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor het detecteren van HSV-1 en de prevalentie van HSV-1 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in anogenitale laesies voor elk type specimen.

1 Inclusief buik, anus, billen, baarmoederhals, voorhuid, eikel/balanus, lies, venusheuvel, penis(as), perianale gebied, perineum, rectum, scrotum, dij, urethra/urethrale opening, vagina, vulvagebied en andere.

2 Inclusief tandvlees, lippen, mond, tong, en andere.

3 Het ELVIS HSV-ID en D³ Typing Test-systeem kan geen co-geïnfecteerde specimens detecteren. Alleen HSV-2 negatieve specimens kunnen worden ingevoerd voor HSV-1.

Tabel 9: Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor detectie van HSV-1 in anogenitale laesies per type specimen

| Type specimen | Locatie van de laesie | N | TP | FP | TN | FN | Prev (%) | Sensitiviteit % (95% CI) ³ | Specificiteit % (95% CI) ³ | PPV % (95% CI) ⁴ | NPV % (95% CI) ⁴ |
|--------------------|------------------------|-----|----|----|-----|----------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| VTM | Anogenitaal | 528 | 71 | 1 | 451 | 5 ¹ | 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) |
| | Mannelijk anogenitaal | 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) |
| | Vrouwelijk anogenitaal | 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-staafje STM | Anogenitaal | 531 | 71 | 2 | 454 | 4 ² | 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) |
| | Mannelijk anogenitaal | 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) |
| | Vrouwelijk anogenitaal | 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-staafje STM = Aptima Multitest-uitstrijkje, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster.

¹Twee monsters hadden negatieve kweekresultaten en één had een niet-typeerbaar HSV-positief kweekresultaat.

²Eén specimen had een negatief kweekresultaat één had een niet-typeerbaar HSV-positief kweekresultaat.

³Score CI.

⁴PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio.

Tabel 10 toont de gevoeligheid, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor het detecteren van HSV-2 en de prevalentie van HSV-2 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in anogenitale laesies voor elk specimen.

Tabel 10: Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor detectie van HSV-2 in anogenitale laesies per type specimen

| Type specimen | Locatie van de laesie | N | TP | FP | TN | FN | Prev (%) | Sensitiviteit % (95% CI) ³ | Specificiteit % (95% CI) ³ | PPV % (95% CI) ⁴ | NPV % (95% CI) ⁴ |
|--------------------|------------------------|-----|-----|----|-----|----------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| VTM | Anogenitaal | 533 | 248 | 7 | 270 | 8 ¹ | 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) |
| | Mannelijk anogenitaal | 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) |
| | Vrouwelijk anogenitaal | 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-staafje STM | Anogenitaal | 535 | 253 | 20 | 258 | 4 ² | 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) |
| | Mannelijk anogenitaal | 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) |
| | Vrouwelijk anogenitaal | 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-staafje STM = Aptima Multitest-uitstrijkje, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster.

¹Alle acht specimens hadden negatieve kweekresultaten.

²Alle vier specimens hadden negatieve kweekresultaten.

³Score CI.

⁴PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio.

Tabel 11 toont de gevoeligheid, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor het detecteren van HSV-1 en de prevalentie van HSV-1 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk specimen. Gevoeligheid voor de detectie van HSV-1 in specimens/stalen verzameld in de mondelinge regio was 97,5% in Aptima Multitest-uitstrijkjes en 81,5% in VTM-specimens. Van de 22 VTM-specimens met vals-negatieve resultaten voor HSV-1, hadden 19 specimens negatieve kweekresultaten. Specificiteit voor detectie van HSV-1 was 88,7% in Aptima Multitest-uitstrijkjes en 99,2% in VTM-specimens. Negen (9) van de 14 Aptima Multitest-uitstrijkjes met vals positieve resultaten waren uit 2 van de 17 verzamelplaatsen met specimens uit het orale gebied.

Tabel 11: Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor detectie van HSV-1 in orale laesies per type specimen

| Type specimen | N | TP | FP | TN | FN | Prev (%) | Sensitiviteit % (95% CI) ³ | Specificiteit % (95% CI) ³ | PPV % (95% CI) ⁴ | NPV % (95% CI) ⁴ |
|--------------------|-----|-----|----|-----|-----------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| VTM | 241 | 97 | 1 | 121 | 22 ¹ | 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-staafje STM | 243 | 116 | 14 | 110 | 3 ² | 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-staafje STM = Aptima Multitest-uitstrijkje, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster.

¹Negentien specimens hadden negatieve kweekresultaten en één had een niet-typeerbaar HSV-positief kweekresultaat.

²Alle drie specimens hadden negatieve kweekresultaten.

³Score CI.

⁴PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio.

Omdat de meeste orale HSV-infecties worden veroorzaakt door HSV-1, was de prevalentie van HSV-2-infecties waargenomen in het orale gebied zeer laag (0,9% tot 1,3%) (Tabel 12). Van 235 VTM-samples en 237 Aptima Multitest-uitstrijkjes, hadden slechts 2 VTM-samples en 3 Aptima Multitest-wattenstaafjespecimens positieve resultaten op basis van verwijzingstests. Gevoeligheid voor de detectie van HSV-2 in specimens/stalen verzameld in de mondelinge regio was 66,7% in Aptima Multitest-uitstrijkjes en 100% in VTM-specimens. Eén Aptima Multitest-uitstrijkje, verkregen van een orale laesie met een vals negatief resultaat had een negatief kweekresultaat. Zoals hierboven beschreven was de analytische gevoeligheid voor detectie van HSV-2 middels geforceerde orale preparaten 100%. Specificiteit voor detectie van HSV-2 was 100% in Aptima Multitest-uitstrijkjes en 100% in VTM-specimens.

Tabel 12 toont de gevoeligheid, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor het detecteren van HSV-2 en de prevalentie van HSV-2 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk type specimen.

Tabel 12: Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor detectie van HSV-2 in orale laesies per type specimen

| Type specimen | N | TP | FP | TN | FN | Prev (%) | Sensitiviteit % (95% CI) ² | Specificiteit % (95% CI) ² | PPV % (95% CI) ³ | NPV % (95% CI) ³ |
|--------------------|-----|----|----|-----|----------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 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-staafje STM | 237 | 2 | 0 | 234 | 1 ¹ | 1,3 | 66,7 (20,8-93,9) | 100 (98,4-100) | 100 (29,1-100) | 99,6 (98,9-100) |

Aptima-staafje STM = Aptima Multitest-uitstrijkje, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster.

¹Dit specimen had een negatief kweekresultaat.

²Score CI.

³PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio.

Referentieberek en verwachte waarden

Prevalentie

De prevalentie van HSV-1 en HSV-2 in verschillende populaties is afhankelijk van risicofactoren van de patiënt zoals leeftijd, levensstijl en de gevoeligheid van de test bij het detecteren van de infectie. Een samenvatting van de prevalentie van HSV-1 en HSV-2, per type specimen en per leeftijdsgroep, zoals wordt bepaald door de Aptima HSV 1 & 2-assay in het klinische prestatieonderzoek, wordt weergegeven in Tabel 13.

Tabel 13: Aptima HSV 1 & 2-assaypositiviteit per laesielocatie categorie en leeftijdsgroep¹

| Locatie van de laesie Leeftijdsgroep | %Prevalentie (# positief/#getest) | | | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | VTM-specimen | | Aptima-Multitest-uitstrijkje | |
| | HSV-1 positief | HSV-2 positief | HSV-1 positief | HSV-2 positief |
| Alle locaties van laesies | | | | |
| Alle leeftijden | 21,9 (170/778) | 33,0 (257/778) | 26,0 (203/782) | 35,3 (276/782) |
| <2 jaar | 40,0 (2/5) | 0,0 (0/5) | 40,0 (2/5) | 0,0 (0/5) |
| 2 tot 11 jaar | 30,8 (4/13) | 0,0 (0/13) | 50,0 (7/14) | 0,0 (0/14) |
| 12 tot 21 jaar | 21,5 (23/107) | 40,2 (43/107) | 24,8 (27/109) | 42,2 (46/109) |
| 22 tot 30 jaar | 18,9 (63/334) | 36,8 (123/334) | 21,4 (72/337) | 39,5 (133/337) |
| 31 tot 40 jaar | 20,7 (30/145) | 33,8 (49/145) | 27,3 (39/143) | 35,7 (51/143) |
| 41 tot 50 jaar | 22,7 (17/75) | 26,7 (20/75) | 25,7 (19/74) | 28,4 (21/74) |
| 51 tot 60 jaar | 30,9 (21/68) | 22,1 (15/68) | 37,7 (26/69) | 24,6 (17/69) |
| > 60 jaar | 32,3 (10/31) | 22,6 (7/31) | 35,5 (11/31) | 25,8 (8/31) |
| Anogenitale laesies | | | | |
| Alle leeftijden | 13,4 (72/537) | 47,5 (255/537) | 13,5 (73/539) | 50,8 (274/539) |
| <2 jaar | 0,0 (0/1) | 0,0 (0/1) | 0,0 (0/1) | 0,0 (0/1) |
| 2 tot 11 jaar | 0,0 (0/1) | 0,0 (0/1) | 0,0 (0/1) | 0,0 (0/1) |
| 12 tot 21 jaar | 20,7 (17/82) | 52,4 (43/82) | 20,2 (17/84) | 54,8 (46/84) |
| 22 tot 30 jaar | 14,2 (38/268) | 45,5 (122/268) | 14,4 (39/270) | 48,9 (132/270) |
| 31 tot 40 jaar | 11,5 (12/104) | 47,1 (49/104) | 12,6 (13/103) | 49,5 (51/103) |
| 41 tot 50 jaar | 9,1 (4/44) | 45,5 (20/44) | 4,8 (2/42) | 50,0 (21/42) |
| 51 tot 60 jaar | 3,7 (1/27) | 51,9 (14/27) | 7,1 (2/28) | 57,1 (16/28) |
| > 60 jaar | 0,0 (0/10) | 70,0 (7/10) | 0,0 (0/10) | 80,0 (8/10) |
| Orale laesies | | | | |
| Alle leeftijden | 40,7 (98/241) | 0,8 (2/241) | 53,5 (130/243) | 0,8 (2/243) |
| <2 jaar | 50,0 (2/4) | 0,0 (0/4) | 50,0 (2/4) | 0,0 (0/4) |
| 2 tot 11 jaar | 33,3 (4/12) | 0,0 (0/12) | 53,8 (7/13) | 0,0 (0/13) |
| 12 tot 21 jaar | 24,0 (6/25) | 0,0 (0/25) | 40,0 (10/25) | 0,0 (0/25) |
| 22 tot 30 jaar | 37,9 (25/66) | 1,5 (1/66) | 49,3 (33/67) | 1,5 (1/67) |
| 31 tot 40 jaar | 43,9 (18/41) | 0,0 (0/41) | 65,0 (26/40) | 0,0 (0/40) |
| 41 tot 50 jaar | 41,9 (13/31) | 0,0 (0/31) | 53,1 (17/32) | 0,0 (0/32) |
| 51 tot 60 jaar | 48,8 (20/41) | 2,4 (1/41) | 58,5 (24/41) | 2,4 (1/41) |
| > 60 jaar | 47,6 (10/21) | 0,0 (0/21) | 52,4 (11/21) | 0,0 (0/21) |

¹Geen van de patiënten had positieve Aptima HSV 1 & 2-assayresultaten voor zowel HSV-1 als HSV-2.

Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentiewaarden

De geschatte positieve en negatieve voorspellende waarde (PPV en NPV) van de Aptima HSV 1 & 2-assay voor detectie van HSV-1 en HSV-2 in verschillende hypothetische prevalentieratio's staan voor elk type specimen weergegeven in Tabel 14. Deze berekeningen zijn gebaseerd op de totale geschatte gevoeligheid en specificiteit voor elk soort specimen zoals bepaald in de klinische prestatiestudie.

Tabel 14: Hypothetische PPV en NPV voor Detectie van HSV-1 en HSV-2 per type specimen en per categorie laesielocatie

| Type specimen | Locatie van de laesie | Prevalentie (%) | HSV-1 | | HSV-2 | |
|--------------------|-----------------------|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| | | | PPV (%) | NPV (%) | PPV (%) | NPV (%) |
| VTM-specimen | Anogenitaal | 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 |
| | Oraal | 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 |
| Aptima-staafje STM | Anogenitaal | 40 | 98,5 | 88,9 | 100 | 100 |
| | | 50 | 99,0 | 84,3 | 100 | 100 |
| | | 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 |
| | Oraal | 40 | 99,3 | 96,6 | 90,1 | 98,9 |
| | | 50 | 99,5 | 94,9 | 93,2 | 98,4 |
| | | 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 |
| Oraal | 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-staafje STM = Aptima Multitest-uitstrijkjes, VTM = VTM-specimen.

TTime-distributie voor Aptima HSV 1 & 2-assay positieve controles

De verdeling van de waarden voor de TTime Aptima HSV 1 & 2-assay positieve controle van alle geldige Aptima HSV 1 & 2-assayruns uitgevoerd tijdens het klinische prestatieonderzoek staan weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15: Verdeling van de TTimes voor Aptima HSV 1 & 2-assay
Positieve controles

| Statistieken | TTime | |
|--------------|-------|-------|
| | HSV-1 | HSV-2 |
| N | 107 | 107 |
| Gemiddelde | 20,03 | 22,01 |
| Mediaan | 19,8 | 21,7 |
| SD | 1,198 | 1,612 |
| CV (%) | 6,0 | 7,3 |
| Minimum | 18,1 | 19,5 |
| Maximum | 22,9 | 26,2 |

CV = variatiecoëfficiënt, SD = standaarddeviatie.

Literatuur

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.

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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



Adres van Australische sponsor:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Voor landspecifieke e-mailadressen en telefoonnummers van de Technische Ondersteuning en Klantenservice gaat u naar www.hologic.com/support.

Ernstige incidenten met betrekking tot het medische hulpmiddel in de Europese Unie dienen te worden gemeld aan de fabrikant en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de zorgverlener en/of de patiënt gevestigd is.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion en bijbehorende logo's zijn handelsmerken of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of zijn dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiters zijn eigendom van de respectieve eigenaars ervan.

Dit product is mogelijk beschermd door een of meer Amerikaanse octrooien vermeld op www.hologic.com/patents.

©2016-2022 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-23071-1501 Versie 001

2022–10

| Overzicht van wijzigingen | Datum | Beschrijving |
|---------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW-23071 Versie 001 | Oktober 2022 | <ul style="list-style-type: none"> Aangemaakte APTIMA HSV 1 & 2-assay IFU AW-23071 Rev. 001 komt ter vervanging van AW-15346 Rev. 005. Voor IVDR-naleving (Ex-VS en/of VS) zijn de gegevens robuuster en is er een nieuwe PI opgesteld om aan de IVDR-vereisten te voldoen Samenvatting van veiligheid en prestaties toegevoegd Het hoofdstuk over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bijgewerkt Het hoofdstuk over benodigde materialen die afzonderlijk verkrijgbaar zijn bijgewerkt Het hoofdstuk over het Panther System volgens de testprocedure voor het Panther System bijgewerkt Vorige tabellen 13 t/m 18 verwijderd en de nummering daarop aangepast Contactgegevens bijgewerkt, waaronder: Erkende vertegenwoordiger in de Gemeenschap, CE-markering, de gegevens van de vertegenwoordiger in Australië, en technische ondersteuning Diverse aanpassingen aan stijl en opmaak |