

Aptima® HIV-1 Quant Dx Assay

Käyttöohje
In vitro -diagnostiseen käyttöön
 Ainoastaan vientiin Yhdysvalloista

Yleistä tietoa	3
Käyttötarkoitus	3
Testin tiivistelmä ja selitys	3
Menetelmän toimintaperiaate	4
Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä	5
Varoitukset ja varotoimet	5
Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset	9
Näytteiden ottaminen ja säilyttäminen	10
Panther-järjestelmässä säilytetyt näytteet	13
Näytteen siirto	13
Panther-järjestelmä	14
Toimitetut reagenssit ja materiaalit	14
Materiaalit, joita tarvitaan mutta ovat saatavissa erikseen	16
Valinnaiset materiaalit	17
Panther-järjestelmän testausmenetelmä	17
Menetelmää koskevia huomautuksia	21
Laadunvalvonta	22
Analyysin kalibrointi	22
Negatiiviset ja positiiviset kontrollit	22
Sisäinen kalibraattori / sisäinen kontrolli	22
Tulosten tulkinta	23
Rajoitukset	25
Analyyttinen suorituskky	26
Havaitsemisraja (LoD) käytettäessä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia	26
HIV-1-alyttypien ja -ryhmien havaitsemisraja	27
Lineaarinen alue	28
Lineaarisuus HIV-1-alyttypeissä ja -ryhmissä	29
Kvantitoinnin alarajan määrittäminen käyttämällä WHO:n 3.kansainvälistä HIV-1-standardia	30
LLOQ:n varmennus HIV-1-alyttypeissä ja -ryhmissä	31
Toistotarkkuus	32
Mahdollisesti häiritsevät endogeeniset ja eksogeeniset aineet	33
Suorituskky HIV-1-negatiivisilla näytteillä	35
Mahdollisesti häiritsevät mikrobikontaminaatiot	35
Kliinisten näytteiden toistettavuus	37
Näytteen laimentaminen näytteenlaimentimella	38
Näytteiden välinen kontaminaatio	38
Serokonversion testisarja	39
Seerumin, plasman yhdenmukaisuustutkimus	40
Toistettavuustutkimukset	40

Kliininen suorituskyky	43
Viruskuorman kvantifioinnin validointi	43
Kliinisen spesifisyyden tutkimus	44
Kliiniset herkkyystutkimukset	44
Positiivisuus serodiskordanttisissa näytteissä	45
Lähdeluettelo	46
Yhteystiedot ja versiohistoria	48

Yleistä tietoa

Käyttötarkoitus

Aptima® HIV-1 Quant Dx -analyysi on nukleiinihapon in vitro -monistuskoe, jolla havaitaan ja kvantifioidaan ihmisen immuunikatoviruksen tyyppi 1 (HIV-1) RNA-ryhmiä M, N ja O täysin automaattisen Panther™-järjestelmän avulla. Se on tarkoitettu käytettäväksi HIV-1-infektion diagnoosin apuvälineenä, HIV-1-infektion varmistajana ja HIV-1-infektiopotilaiden kliinisen hallinnan apuvälineenä.

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrittystä voidaan käyttää apuna HIV-1-infektion, akuutti tai primaarinen infektio mukaan lukien, diagnosoinnissa. HIV-1-RNA:n esiintyminen plasmassa tai seerumissa potilailla, joilla ei ole HIV-1-vasta-aineita, viittaa akuuttiin tai primaariseen HIV-1-infektioon. Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysiä voidaan käyttää täydentävänä testinä potilasnäytteille, jotka ovat toistuvasti reagoineet hyväksytyihin HIV-immunimäärityksiin. Jos potilasnäyte reagoi Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysiin, HIV-1-infektio on vahvistettu.

Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysiä voidaan käyttää myös yhdessä kliinisen oirekuvan ja muiden laboratoriotulosten kanssa HIV-1-infektiopotilaiden taudin ennusteen laatimiseen. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrittystä voidaan käyttää apuna retrovirushoidon vaikutuksen seurannassa mittaamalla HIV-1 RNA:n pitoisuuden muutoksia plasmanäytteissä.

Kun Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysiä käytetään HIV-1-infektion diagnoosin apuvälineenä, analyysin kvalitatiivisten tulosten suorituskyky määritetään sekä plasma- että seeruminäytteillä.* Kun analyysiä käytetään retroviruslääkehoidon vaikutusten seurannan apuna, kvantitatiivisten tulosten suorituskyky määritetään vain plasmanäytteillä. Seeruminäytteitä ei saa käyttää kvantitatiivisten tulosten saamista varten.

Tämä analyysi ei ole tarkoitettu veren- tai plasmanluovuttajien seulontaan.

**Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysin kanssa voidaan käyttää myös kuivaveripisaranäytteitä (DBS). Katso DBS-näytteiden käyttötarkoituksen täydellinen kuvaus ja tiedot Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen pakkausselosteeseen kuivaveripisaraliitteestä.*

Testin tiivistelmä ja selitys

Epidemiologisissa tutkimuksissa ihmisen immuunikatoviruksen tyyppi 1 (HIV-1) todettiin hankinnaisen immuunivajavuuden (AIDS) (1-7) etiologiseksi tekijäksi. HIV voi välittyä sukupuoliyhteyden välityksellä, altistuttaessa infektoituneelle verelle tai verivalmisteille tai äidistä lapseen tarttumalla (8). 3–6 viikon kuluessa HIV:lle altistumisesta tartunnan saaneille henkilöille kehitty yleensä lyhyt, akuutti oireyhtymä, jolle ovat ominaisia flunssan kaltaiset oireet, ja siihen liittyy korkeita viremian tasoja ääreisverenkierron veressä (9-12). Useimmilla tartunnan saaneilla henkilöillä tätä varhaisvaihetta seuraa HIV-spesifinen immuunivaste ja plasman viremian väheneminen, yleensä 4–6 viikon kuluessa oireiden alkamisesta (13-14). Serokonversion jälkeen tartunnan saaneet henkilöt siirtyvät tyypillisesti kliinisesti vakaaseen, oireettomaan vaiheeseen, joka voi kestää vuosia (15-17). Oireettomalle jaksolle ovat ominaisia jatkuva, matalan tason plasman viremia (18) ja CD4+ T -lymfosyyttien asteittainen ehtyminen. Tämä ehtyminen johtaa vakavaan immuunikatoon, useisiin opportunistisiin infektioihin, kasvaimiin ja kuolemaan (19). Vaikka virustasot perifeerisessä veressä ovat suhteellisen alhaiset infektion oireettoman vaiheen aikana, viruksen replikaatio ja puhdistuma vaikuttavat olevan dynaamisia prosesseja, joissa suurta virustuotantoa ja CD4+-solujen infektioita tasapainottavat viruspuhdistuma, tartunnan saaneiden solujen kuolema ja CD4+-solujen täydentyminen, jotka tapahtuvat yhtä suurella tasolla, mikä johtaa sekä plasman viremian että CD4+-solujen suhteellisen vakaaseen tasoon (20-22).

Perifeerisen veren HIV-pitoisuuden kvantitatiiviset mittaukset ovat osoittaneet, että korkeammat viruspitoisuudet saattavat korreloida HIV:hen liittyvän taudin kliinisen etenemisriskin suurentumisen kanssa, ja lisäksi, että plasman virustasojen pienenemiseen voi liittyä alentunut kliinisen etenemisen riski (23–25). Virustasot ääreisverenkierron veressä voidaan kvantifioida mittaamalla HIV-p24-antigeeniä seerumissa, kvantitatiivisella plasman HIV-viljelmällä tai mittaamalla suoraan virus-RNA:ta plasmassa käyttämällä nukleiinihapon monistus- tai signaalinvahvistustekniikoita (26–30).

Molekyyli tekniikoita, kuten TMA:ta (Transcription Mediated Amplification eli transkriptiovälitteinen monistus), on käytetty laajasti nukleiinihappojen monistamiseen (31). TMA käyttää tiettyä kohteen sieppausta ja isotermistä monistusta useiden tartuntatautien nukleiinihappojen havaitsemiseen, mukaan lukien CT, NG, HPV, TV ja HIV/HPV/HBV, verenluovuttajien testausta varten (32).

Aptima HIV-1 Quant Dx -määritys käyttää TMA:n kautta useita pitkiä alukkeita, jotka kohdistuvat useisiin HIV-1-genomin alueisiin kompensoidakseen HIV-1:n suurta mutaationopeutta. Määritykseen sisältyy kahden kohteen monistus- ja tunnistusjärjestelmiä, jotka kohdistuvat itsenäisesti kahteen HIV-1-genomin alueeseen (pol ja LTR). Määritysohjelmisto ei laske näiden kahden järjestelmän signaalien keskiarvoa.

Aptima-kaksoiskohdejärjestelmä on suunniteltu lisäämään mahdollisuuksia tunnistaa ja kvantifioida näytteet tarkasti.

Menetelmän toimintaperiaate

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksessä on kolme päävaihetta, jotka kaikki tehdään yhdessä putkessa Panther-järjestelmässä: kohteen sieppaus, kohteen monistus transkriptiovälitteisellä monistuksella (TMA) ja monistustuotteiden (amplikoni) havaitseminen fluoresoivasti leimatuilla koettimilla.

Kohteen sieppauksen aikana viruksen nukleiinihapot eristetään näytteistä. Näytettä käsitellään puhdistusaineella, jotta viruksen kuori liukenee, proteiinit denaturoituvat ja viruksen genomin RNA vapautuu. Siepatut oligonukleotidit hybridisoituvat testinäytteen HIV-1-genomin hyvin konservoituneisiin alueisiin (jos sellaisia on). Hybridisoitu kohde sidotaan sen jälkeen magneettisiin mikrohiukkasiin, jotka erotetaan näytteestä magneetikentässä. Pesuvaiheissa ulkoiset ainesosat poistetaan reaktioputkesta.

Kohteen monistus tapahtuu TMA-tekniikalla, joka on transkriptiovälitteinen nukleiinihappojen monistusmenetelmä, jossa käytetään kahta entsyymiä, Moloneyn hiiren leukemiviruksen (MMLV) käänteistranskriptaasia ja T7 RNA -polymeraasia. Käänteistranskriptaasia käytetään kohdesekvenssin DNA-kopion (joka sisältää promoottorisekvenssin T7 RNA -polymeraasia varten) luomiseen. T7 RNA -polymeraasi tuottaa useita RNA-amplikonin kopioita DNA-kopioalukkeesta. Aptima HIV-1 Quant Dx -määritys käyttää TMA-menetelmää HIV-1-RNA:n kahden alueen monistamiseen (pol ja LTR). Itsenäinen signaali tuotetaan kunkin alueen monistuksesta käyttämällä tiettyjä alukkeita, jotka on suunniteltu monistamaan HIV-1-ryhmiä M, N ja O.

Havaitseminen tehdään käyttämällä yksijuosteisia, fluoresoivasti leimattuja nukleiinihappokoettimia, jotka ovat läsnä kunkin kohteen monistuksen aikana ja hybridisoituvat spesifisesti amplikoneihin reaaliaikaisesti. Jokaisessa koettimessa on fluorofori ja sammuttaja. Kun koetin ei hybridisoidu amplikoniin, sammuttaja on fluoroforin läheisyydessä ja estää fluoresenssin. Kun fluoresoivasti leimattu koetin sitoutuu amplikoniin, sammutin on siirtynyt kauemmas pois päin fluoroforista, ja se lähettää signaalin tietyllä aallonpituudella, kun valonlähde virittää sen. Kun enemmän fluoresoivasti leimattuja koettimia hybridisoituu amplikoniin, ne

synnyttävät suuremman fluoresoivan signaalin. Aika, joka kunkin kohteen fluoresoivalta signaalilta kuluu tietyn kynnyksarvon (tTime) saavuttamiseen, on suhteessa HIV-1:n alkupitoisuuteen. Jokaisessa reaktiossa on mukana sisäinen kalibroija / sisäinen kontrolli (IC), joka ilmaisee näytteen käsittelyssä, monistuksessa ja havaitsemisissa ilmenevän mahdollisen vaihtelun. Sen jälkeen Panther-järjestelmäohjelmisto laskee näytteen pitoisuuden käyttäen sekä pol- että LTR-monistuksen tTime-arvoja. Algoritminsa ja tallennettujen kalibroititietojen vertailun avulla Panther-järjestelmäohjelmisto palauttaa yhden kliinisesti validoidun tuloksen kullekin näytteelle.


Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä

Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä (SSP) on saatavissa eurooppalaisesta lääkinnällisten laitteiden tietokannasta (Eudamed), jossa se on yhdistetty laitetunnisteisiin (UDI-DI-perustunniste). Voit etsiä SSP:n Aptima HIV-1 Quant Dx -määritykselle yksilöllisen peruslaitetunnisteen (Basic Unique Device Identifier, BUDI) perusteella: 54200455DIAGAPTHIV1XB

Varoitukset ja varotoimet

- A. *In vitro* -diagnostiseen käyttöön
- B. Ammattikäyttöön.
- C. Aptima HIV-1 Quant Dx -määritystä ei ole tarkoitettu käytettäväksi HIV-1:n luovutetusta verestä havaitsemisen seulontatestinä.
- D. Epäkelpojen tulosten riskin vähentämiseksi käyttäjän on luettava huolella koko pakkausseloste ja *Panther-* / *Panther Fusion™* -järjestelmän käyttöopas ennen määrityksen suorittamista.

Laboratorioon liittyviä seikkoja

- E.  HUOMIO: Tämän määrityksen kontrollit sisältävät ihmisen plasmaa. Plasma on negatiivista hepatiitti B -pinta-antigeenin (HBsAg), HCV:n vasta-aineiden, HIV-1:n ja HIV-2:n vasta-aineiden ja HIV-antigeenin suhteen, kun se testataan Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkehallinnon lisensoitujen testausmenettelyjen mukaisesti. Lisäksi plasma ei reagoi HCV:n RNA:n ja HIV-1:n RNA:n kanssa, kun se testataan lisensoiduilla nukleinihappotesteillä käyttämällä yhdistettyjä näytteitä. Kaiken ihmisen verestä peräisin olevan materiaalin on katsottava olevan mahdollisesti tartuntavaarallista, ja siksi tällaista materiaalia on käsiteltävä yleisten varotoimien mukaisesti (33–35).
- F. Tämän menetelmän saa suorittaa vain henkilöstö, joka on saanut riittävän koulutuksen Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen käytöstä ja mahdollisesti tartuntavaarallisten materiaalien käsittelystä. Jos tapahtuu vuoto, on suoritettava heti desinfiointi asianmukaisten tutkimuspaikan menettelyohjeiden mukaisesti.
- G. Käytä vain toimitettuja tai määritettyjä kertakäyttöisiä laboratoriotarvikkeita.
- H. Käytä tavallisia laboratoriota koskevia varotoimia. Älä koskaan pipetoi suun avulla. Älä syö tai juo mitään tai tupakoi määritetyillä työskentelyalueilla. Käytä kertakäyttöisiä, puuterittomia käsineitä, silmäsuojaimia ja laboratoriotakkeja näytteiden ja pakkauksen reagenssien käsittelyn aikana. Pese kädet perusteellisesti näytteiden ja pakkauksen reagenssien käsittelyn jälkeen.
- I. Työskentelypinnat, pipetit ja muut laitteet on desinfioitava säännöllisesti 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella.

- J. Hävitä kaikki näytteiden ja reagenssien kanssa kosketuksiin joutuneet materiaalit alueellisten määräysten mukaisesti (33–36). Puhdista ja desinfioi kaikki työskentelypinnat perusteellisesti.
- K. Kontrollit sisältävät natriumatsidia säilöntäaineena. Älä käytä metalliputkea reagenssin siirtoon. Jos natriumatsidiyhdisteitä sisältävät liuokset hävitetään viemäristöön, ne on laimennettava ja huuhdeltava runsaalla määrällä juoksevaa vettä. Näitä varotoimia suositellaan, jottei metalliputkiin kerry jäämiä, joista voi kehittyä räjähdysvaarallisia.
- L. Molekyylilaboratorioiden hyvät peruskäytännöt sisältävät ympäristön valvonnan. Laboratorion ympäristön valvontaan suositellaan seuraavaa menettelytapaa.
1. Hanki puuvillakärkinen vanupuikko ja liitä se Aptima®-näytealiquoottiputkeen (SAT).
 2. Merkitse jokainen SAT-putki asianmukaisesti.
 3. Täytä jokainen SAT-putki 1 mL:lla Aptima®-näytteenlaimenninta.
 4. Kostuta vanupuikko kevyesti nukleaasittomalla deionisoidulla vedellä pintanäytteiden ottamista varten.
 5. Hankaa kohdepinta ylhäältä alaspäin suuntautuvalla liikkeellä. Pyöritä puikkoa noin puoli kierrosta kohdepinnan hankaamisen aikana.
 6. Aseta vanupuikkonäyte heti näyteputkeen ja pyöritä vanupuikkoa varoen laimennusaineessa mahdollisten vanuun tarttuneiden materiaalien saamiseksi pois siitä. Paina vanupuikko siirtoputken kylkeen ottaaksesi mahdollisimman paljon nestettä. Heitä vanupuikko pois ja sulje putki korkilla.
 7. Toista vaiheet jäljellä oleville vanupuikkonäytteille.
 8. Testaa vanupuikko molekyylimäärityksellä.

Näytteeseen liittyviä seikkoja

- M. Näytteet voivat olla tartuntavaarallisia. Käytä yleisiä varotoimia (33-35) tämän määrityksen suorittamisen aikana. Asianmukaiset käsittely- ja hävitysmenetelmät on määritettävä paikallisten määräysten mukaisesti (36). Tämän määritysmenetelmän saa suorittaa vain henkilöstö, joka on saanut riittävän koulutuksen Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen käyttöön ja tartuntavaarallisten materiaalien käsittelyyn.
- N. Pidä huolta, että näytteen kuljetuksen aikana säilytysolosuhteet ovat oikeanlaiset, jotta näyte säilyy kunnossa. Näytteen säilyvyyttä muissa kuin suositelluissa toimitusolosuhteissa ei ole arvioitu.
- O. Vältä ristikontaminaatiota näytteiden käsittelyn aikana. Ole erityisen varovainen, jottei aerosolien leviäminen aiheuta kontaminaatiota näytteiden irrottamisen tai putkien avaamisen aikana. Näytteet voivat sisältää erittäin suuria eliöpitoisuuksia. Varmista, että näytesäiliöt eivät koske toisiinsa, ja hävitä käytetyt materiaalit viemättä niitä avointen säiliöiden yli. Vaihda käsineet, jos ne koskevat näytteeseen.




Määritykseen liittyviä seikkoja

- P. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen kvantitatiiviset tulokset on arvioitu plasmalla. Seerumia ei saa käyttää kvantitatiivisten tulosten saamiseksi. Kvalitatiiviset tulokset on arvioitu sekä plasmalla että seerumilla. Tämän testipakkauksen käyttäminen muiden kuin tämän testipakkauksen kanssa erikseen käytettäviksi hyväksytyjen näytteiden kanssa voi johtaa epätarkkoihin testituloksiin.

- Q. Aptima HIV-1 Quant Dx -määritys on validoitu kliinisesti Panther-järjestelmäohjelmiston algoritmia käyttämällä. Panther-järjestelmäohjelmisto näyttää validoidun tuloksen tulostenäytössä ja tulosraportissa.
- R. Älä käytä reagenssipakkausta, kalibraattoria tai kontrolleja niiden viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- S. Älä vaihda, sekoita tai yhdistä määritysreagensseja pakkauksista, joiden pääeränumerot eivät ole samoja. Määritysnesteillä voi olla eri eränumerot. Kontrolleilla ja kalibraattorilla voi olla eri eränumerot.
- T. Vältä mikrobien ja nukleasien aiheuttamaa reagenssien kontaminaatiota.
- U. Sulje kaikki määritysreagenssit ja säilytä niitä määrityksessä lämpötiloissa. Väärin säilytettyjen määritysreagenssien käyttö voi vaikuttaa määrityksen suorittamiseen. Katso lisätietoja kohdista *Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset* ja *Valinnaiset materiaalit*.
- V. Älä yhdistä mitään määritysreagensseja tai -nesteitä ilman erillistä ohjetta. Älä täytä vajaita reagenssi- tai nestepulloja. Panther-järjestelmä varmistaa reagenssien määrät.
- W. Joillain tämän pakkauksen reagensseilla on vaaramerkintä.

Huomautus: Vaarailmoitustiedot vastaavat EU:n käyttöturvallisuustiedotteiden luokituksia. Aluekohtaisia vaaraviestintätietoja on kohdan *Safety Data Sheet Library* (Käyttöturvallisuustiedotekirjasto) aluekohtaisessa käyttöturvallisuustiedotteessa, osoite www.hologicsds.com. Lisätietoja merkinnöistä on merkkien selitteessä osoitteessa www.hologic.com/package-inserts.

EU:n vaaratiedot	
—	<p>Monistusreagenssi <i>Magnesiumkloridi, 60–65 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P501 – Hävitä sisältö/pakkaus hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.</p>
—	<p>Entsyymireagenssi <i>HEPES 1–5 %</i> <i>Triton X-100 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P501 – Hävitä sisältö/pakkaus hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.</p>
—	<p>Entsyymien sekoitusreagenssi <i>Glyseroli 20–25 %</i> <i>Triton X-100 5–10 %</i> <i>HEPES 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P501 – Hävitä sisältö/pakkaus hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.</p>


—	<p>Promoottorireagenssi <i>Magnesiumkloridi, 60–65 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P501 – Hävitä sisältö/pakkaus hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.</p>
—	<p>Kohteen poimintareagenssi <i>HEPES 15–20 %</i> <i>Lauryylisulfaattilitiumsuola 5–10 %</i> <i>Litiumhydroksidimonohydraatti 1–5 %</i> <i>Meripihkahappo 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P501 – Hävitä sisältö/pakkaus hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.</p>
  	<p>HIV VL Kit Controls <i>Ihmisen seerumi / ihmisen plasma 95–100 %</i> <i>Natriumatsidi < 1 %</i></p> <p>VAARA H300 – Tappavaa nieltynä. H410 – Erittäin myrkyllistä vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P264 – Pese kasvat, kädet ja muu mahdollisesti altistunut ihoalue huolellisesti käsittelyn jälkeen. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P301 + P310 – JOS KEMIKAALIA ON NIELTY: Ota välittömästi yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin. P321 – Erityishoitoa tarvitaan (katso lisäensiapuohjeita pakkauksen merkinnöissä). P330 – Huuho suu. P391 – Valumat on kerättävä.</p>
—	<p>HIV VL Kit Calibrators <i>HEPES 15–20 %</i> <i>Lauryl Sulfate Lithium Salt 5–10 %</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1–5 %</i> <i>Succinic Acid 1–5 %</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön. P501 – Hävitä sisältö/pakkaus hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.</p>

Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset

- A. Seuraavassa taulukossa esitetään reagenssien, kontrollien ja kalibraattorin säilytysolosuhteet ja säilyvyys.

Reagenssi	Säilytys avaamattomana	Avattu tarvikesarja (liuotettu)	
		Säilytys	Stabiilius
qHIV-1-monistusreagenssi	2–8 °C		
qHIV-1-monistussekoitusliuos	2–8 °C	2–8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1-entsyymireagenssi	2–8 °C		
qHIV-1-entsyymisekoitusliuos	2–8 °C	2–8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1-promootorireagenssi	2–8 °C		
qHIV-1-promootorisekoitusliuos	2–8 °C	2–8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1:n kohteen sieppausreagenssi	2–8 °C	2–8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1 NC CONTROL – (negatiivinen kontrolli)	–15...–35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen injektiopullo Käytä 20 tunnin sisällä
qHIV-1 LPC CONTROL + (alarajan positiivinen kontrolli)	–15...–35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen injektiopullo Käytä 20 tunnin sisällä
qHIV-1 HPC CONTROL + (ylärajan positiivinen kontrolli)	–15...–35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen injektiopullo Käytä 20 tunnin sisällä
qHIV-1 PCAL (positiivinen kalibraattori)	–15...–35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen injektiopullo Käytä 20 tunnin sisällä

^a Kun reagenssit poistetaan Panther-järjestelmästä, ne on palautettava heti asianmukaisiin säilytyslämpötiloihinsa.

- B. Hävitä kaikki käyttämättömät käyttövalmiiksi saatetut reagenssit ja kohteen sieppausreagenssi (Target Capture Reagent, TCR) 30 päivän kuluttua tai kun pääerän viimeinen käyttöpäivä on umpeutunut, kumpi tapahtuukin ennemmin.
- C. Panther-järjestelmässä säilytettyjen reagenssien säilyvyys on 72 tuntia. Reagenssit voidaan lisätä Panther-järjestelmään enintään kahdeksan kertaa. Panther-järjestelmä kirjaa lokiin jokaisen reagenssien lisäykerran.
- D. Kalibraattorin sulattamisen jälkeen liuoksen on oltava kirkasta, eli se ei saa olla utuista eikä siinä saa olla sakkaa.
- E.  Promootorireagenssi ja käyttövalmiiksi saatettu promootorireagenssi ovat valonarkoja. Suojaa nämä reagenssit valolta säilytyksen ja käytön valmistelun aikana.

Näytteiden ottaminen ja säilyttäminen

Huomautus: Käsittele kaikkia näytteitä aivan kuin ne sisältäisivät mahdollisesti tartuntavaarallisia aineita. Käytä yleisiä varotoimia.

Huomautus: Vältä ristikontaminaatiota näytteiden käsittelyn aikana. Hävitä esimerkiksi käytetyt materiaalit viemättä niitä avoimien putkien yli.

Huomautus: Vain muovisia toissijaisia putkia suositellaan säilytettäväksi.

Seuraaviin lasi- tai muoviputkiin otettuja kokoverinäytteitä voidaan käyttää:

Kvantitatiiviset mittaukset:

- EDTA:ta tai happositraattidekstroosia (ACD) -antikoagulantteja sisältävät putket tai
- plasman valmistusputket (PPT:t).

Kvalitatiivinen määrittäminen:

- EDTA- tai ACD-antikoagulantteja sisältävät putket tai
- PPT:t tai
- seerumiputket tai
- seerumin erotusputket (SST:t).

Anna seerumin hyytyä ennen seerumin lisäkäsittelyä.

A. Näytteenotto

Kokoveri voidaan säilyttää 2–30 °C:ssa, ja se on sentrifugoitava 24 tunnin kuluessa näytteenotosta. Erotta plasma tai seerumi pelletöidyistä punasoluista käytettävän putken valmistajan ohjeiden mukaisesti. Plasma tai seerumi voidaan testata Panther-järjestelmässä ensisijaisessa putkessa tai siirtää toissijaiseen putkeen. 500 µL:n reaktiutilavuuden saamiseksi seerumin tai plasman vähimmäistilavuus ensisijaisissa näytteenottoputkissa on enintään 1 200 µL ja toissijaisissa putkissa 700 µL. Seuraavassa taulukossa on eritelty kunkin ensisijaisen ja toissijaisen putkityypin kuolleen tilavuuden vaatimukset:

Putki (koko ja tyyppi)	Kuollut tilavuus Panther-järjestelmässä
Aptima-näytealikoottiputki (SAT)	0,2 mL
12 x 75 mm	0,5 mL
13 x 100 mm	0,5 mL
13 x 100 mm geelin kanssa	0,3 mL
16 x 100 mm geelin kanssa	0,7 mL

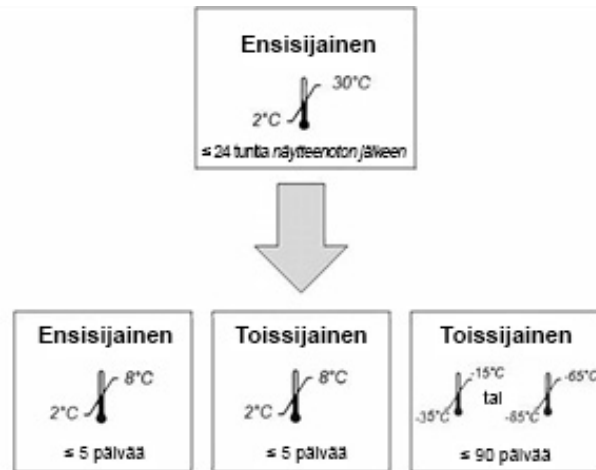
Jos plasmaa tai seerumia ei testata heti, niitä voidaan säilyttää alla esitettyjen ohjeiden mukaisesti. Toissijaiseen putkeen siirretty plasma voidaan pakastaa –20 °C:n tai –70 °C:n lämpötilassa ja seerumi –20 °C:n lämpötilassa. Älä tee useampaa kuin kolmea jäädytys-sulatuskäsittelyä, jotta se ei vaikuta tulokseen. Älä jäädytä näytteitä EDTA:ta, ACD:tä tai seerumia sisältävissä ensisijaisissa näytteenottoputkissa.

B. Näytteiden säilytysolosuhteet

1. EDTA- ja ACD-plasmanäytteet

Sentrifugoitua plasmaa sisältäviä ensisijaisia putkia voidaan säilyttää enintään 24 tunnin ajan näytteenoton jälkeen 2–30 °C:n lämpötilassa (Kuva 1, ylempi ruutu). 24 tunnin jälkeen plasmaa voidaan säilyttää pitkään seuraavissa olosuhteissa (Kuva 1, alemmat ruudut):

- ensisijaisessa näytteenottoputkessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 3 päivän ajan,
- toissijaisessa putkessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 5 päivän ajan tai
- toissijaisessa putkessa –20 °C:n tai –70 °C:n lämpötilassa enintään 90 päivän ajan.

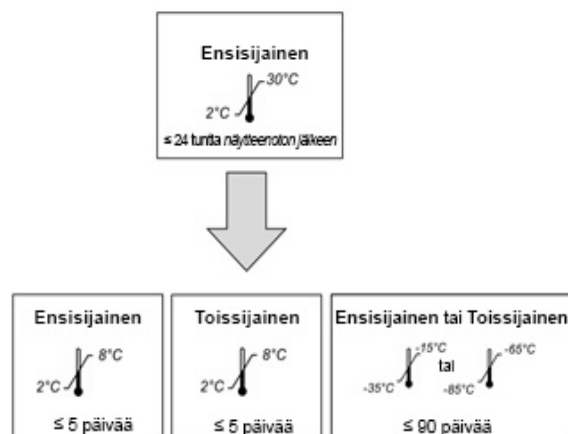


Kuva 1. EDTA/ACD-putkien säilytysolosuhteet

2. PPT-näytteet

Näytteenoton jälkeen sentrifugoitua plasmaa sisältäviä PPT:itä voidaan säilyttää enintään 24 tunnin ajan näytteenoton jälkeen 2–30 °C:n lämpötilassa (Kuva 2, ylempi ruutu). 24 tunnin jälkeen plasmaa voidaan säilyttää pitkään seuraavissa olosuhteissa (Kuva 2, alemmat ruudut):

- PPT:ssä 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 3 päivän ajan,
- toissijaisessa putkessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 5 päivän ajan tai
- PPT- tai toissijaisessa putkessa lämpötilassa –20 °C:n tai –70 °C:n lämpötilassa enintään 90 päivän ajan.

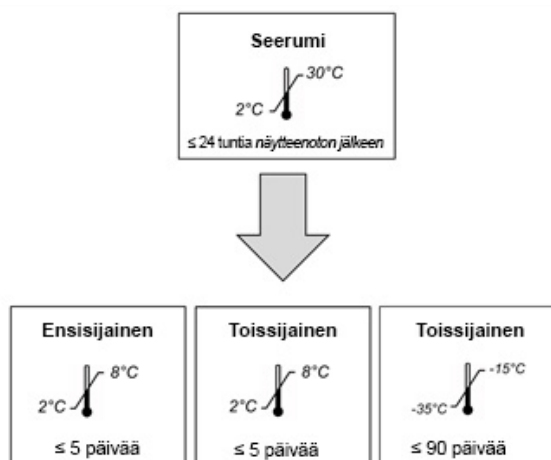


Kuva 2. PPT-putkien säilytysolosuhteet

3. Seerumiputkien näytteet

Sentrifugoitua seerumia sisältäviä seerumiputkia voidaan säilyttää enintään 24 tunnin ajan näytteenoton jälkeen 2–30 °C:n lämpötilassa (Kuva 3, ylempi ruutu). 24 tunnin jälkeen seerumia voidaan säilyttää pitkään seuraavissa olosuhteissa (Kuva 3, alemmat ruudut):

- seerumiputkessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 5 päivän ajan,
- toissijaisessa putkessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 5 päivän ajan tai
- toissijaisessa putkessa –20 °C:n lämpötilassa enintään 90 päivän ajan.

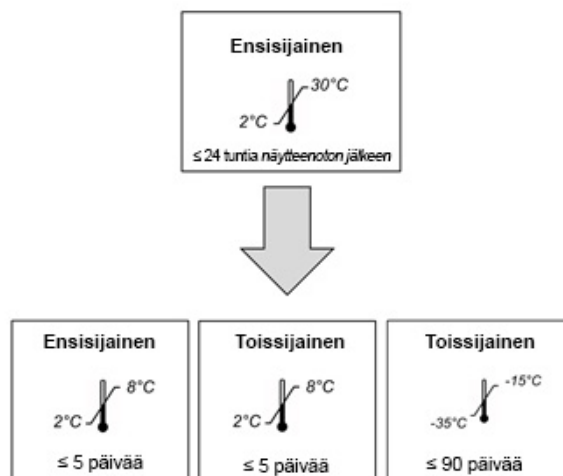


Kuva 3. Seerumiputkien säilytysolosuhteet

4. SST-näytteet

Sentrifugoitua seerumia sisältäviä SST:itä voidaan säilyttää enintään 24 tunnin ajan näytteenoton jälkeen 2–30 °C:n lämpötilassa (Kuva 4, ylempi laatikko). 24 tunnin jälkeen seerumia voidaan säilyttää pitkään seuraavissa olosuhteissa (Kuva 4, alemmat ruudut):

- SST:ssä 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 5 päivän ajan,
- toissijaisessa putkessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 5 päivän ajan tai
- toissijaisessa putkessa –20 °C:n lämpötilassa enintään 90 päivän ajan.



Kuva 4. SST-putkien säilytysolosuhteet

C. Plasmanäytteiden laimentaminen

Huomautus: Plasmanäyte voidaan laimentaa SAT:ssä tai toissijaisessa putkessa testattavaksi Panther Systemissä. Katso lisätietoja kohdan Panther-järjestelmän testausmenetelmä vaiheesta E.4.

Huomautus: Jos näyte laimennetaan, se on testattava heti laimentamisen jälkeen. Älä pakasta laimennettua näytettä.



Huomautus: Plasmanäytteiden laimentamista saadaan käyttää vain kvantitatiivisia tuloksia varten. Älä laimenna plasmanäytteitä diagnostisia tuloksia varten.

Panther-järjestelmässä säilytetyt näytteet

Näytteet voidaan jättää Panther-järjestelmään ilman korkkia yhteensä 8 tunnin ajaksi. Näytteet voidaan poistaa Panther-järjestelmästä ja testata, kunhan kokonaissäilytysaika järjestelmässä ei ylitä 8 tuntia, ennen kuin Panther-järjestelmä pipetoi näytteen.

Näytteen siirto

Pidä näytteen säilytysolosuhteet *Näytteiden ottaminen ja säilyttäminen* -kohdassa kuvattuina.

Huomautus: Näytteet on kuljetettava soveltuvien kansallisten, kansainvälisten ja paikallisten siirtosäännösten mukaisesti.

Panther-järjestelmä

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen reagenssit luetellaan alla Panther-järjestelmää varten. Reagenssin yksilöintimerkinnot luetellaan myös reagenssin nimen vieressä.

Toimitetut reagenssit ja materiaalit

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityspakkaus

100 testiä (1 määrityspakkaus, 1 kalibraattoripakkaus ja 1 kontrollipakkaus) (tuotenro PRD-03000)

Kalibraattoreita ja kontroleja voidaan tilata erikseen lisää. Katso vastaavat tuotenumerot alla.

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityspakkaus (säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
A	qHIV-1-monistusreagenssi <i>Ei-infektioivia nukleiinihappoja puskuriliukseen kuivattuina.</i>	1 injektiopullo
E	qHIV-1-entsyymireagenssi <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattuina HEPES-puskuroidussa liuoksessa.</i>	1 injektiopullo
PRO	qHIV-1-promoottorireagenssi <i>Ei-infektioivia nukleiinihappoja puskuriliukseen kuivattuina.</i>	1 injektiopullo
AR	qHIV-1-monistussekoitusliuos <i>Vesiliuos, joka sisältää glyserolia ja säilöntäaineita.</i>	1 x 7,2 mL
ER	qHIV-1-entsyymisekoitusliuos <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta ja glyserolia.</i>	1 x 5,8 mL
PROR	qHIV-1-promoottorisekoitusliuos <i>Vesiliuos, joka sisältää glyserolia ja säilöntäaineita.</i>	1 x 4,5 mL
TCR	qHIV-1:n kohteen sieppausreagenssi <i>Nukleiinihapot puskuroidussa suolaliuoksessa, joka sisältää kiinteän faasin ei-infektioivia nukleiinihappoja ja sisäistä kalibraattoria.</i>	1 x 72,0 mL
	Sekoituskaulukset	3
	Pääerän viivakoodiarkki	1 arkki

Aptima HIV-1 Quant Dx -kalibraattoripakkaus (tuotenro PRD-03001)
(säilytä –15 °C:ssa...–35 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
PCAL	qHIV-1-positiivinen kalibraattori <i>Transkripti puskuroidussa liuoksessa.</i>	5 x 2,5 mL
	Kalibraattorin viivakooditarra	—

Aptima HIV-1 Quant Dx -kontrollipakkaus (tuotenro PRD-03002)
(säilytä –15 °C:ssa...–35 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
NC	qHIV-1:n negatiivinen kontrolli <i>HIV-1-negatiivinen defibrinoitu ihmisen plasma, joka sisältää gentamysiiniä ja 0,2-prosenttista natriumatsidia säilöntäaineina.</i>	5 x 1,5 mL
LPC	qHIV-1:n alarajan positiivinen kontrolli <i>Ei-infektoiva HIV-1:n Armored RNA defibrinoidussa ihmisen plasmassa, joka sisältää gentamysiiniä ja 0,2-prosenttista natriumatsidia säilöntäaineina.</i>	5 x 1,5 mL
HPC	qHIV-1:n ylärajan positiivinen kontrolli <i>Ei-infektoiva HIV-1:n Armored RNA defibrinoidussa ihmisen plasmassa, joka sisältää gentamysiiniä ja 0,2-prosenttista natriumatsidia säilöntäaineina.</i>	5 x 1,5 mL
	Kontrollin viivakooditarra	—

Materiaalit, joita tarvitaan mutta ovat saatavissa erikseen

Huomautus: Hologicilta saatavilla oleville materiaaleille on annettu tuotenumerot, ellei toisin ole määritetty.

Materiaali	Tuotenro
Panther-järjestelmä	303 095
Panther Fusion -järjestelmä	PRD-04172
Panther-järjestelmän jatkuva neste ja jäte (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HIV-1 Quant Dx -kalibraattoripakkaus	PRD-03001
Aptima® HIV-1 Quant Dx -kontrollipakkaus	PRD-03002
Panther™-ajosarja reaaliaikaista analyysiä varten (vain reaaliaikaiset analyysit)	PRD-03455 (5 000 testiä)
Aptima®-määrityksen nestepakkaus (tunnetaan myös nimellä Universal Fluids -pakkaus) sisältää Aptima®-pesuliuosta, Aptima®-deaktivointipuskuria ja Aptima®-öljyreagenssia	303014 (1 000 testiä)
<i>Moniputkiyksiköt (MTU:t)</i>	104772-02
<i>Panther™-jätepuskipakkaus</i>	902 731
<i>Panther™-jäteastian kansi</i>	504 405
Tai Panther™ System Run Kit -pakkaus <i>(kun ajetaan ei-reaaliaikaisia TMA-määrityksiä rinnan reaaliaikaisten TMA-määritysten kanssa) Sisältää moniputkiyksiköitä, jätepusseja, jäteastian kansiä ja määritysnesteitä.</i>	303096 (5 000 testiä)
Kärjet, 1 000 µL, suodattavia, sähköä johtavia, nesteen tunnistavia ja kertakäyttöisiä <i>Kaikki tuotteet eivät ole saatavina kaikilla alueilla. Aluekohtaiset tiedot saa omalta valmistajan edustajalta.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Valkaisuaine, 5–8,25-prosenttinen (0,7–1,16 M) natriumhypokloriittiliuos	—
Kertakäyttöiset puuterittomat käsineet	—
Reagenssin vaihtokorkit <i>Monistus-, entsyymi- ja promoottorireagenssien sekoituspullot</i> <i>TCR-pullo</i>	CL0041 (100 korkkia) CL0040 (100 korkkia)
Muovitaustaiset laboratoriopöydän suojuukset	—
Nukkaamattomat liinat	—
Pipetti	—
Kärjet	—
Ensisijaisen näytteenottoputken (EDTA, ACD, PPT, SST, seerumi) vaihtoehdot: 13 mm x 100 mm	—
13 mm x 75 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Sentrifugi	—
Vortex-sekoitin	—

Valinnaiset materiaalit

Materiaali	Tuotenro
Toissijaisen putken vaihtoehdot:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima-näytealiquoottiputket (SAT:t) (100 kpl)	FAB-18184
Kuljetusputken korkki (100 kpl:n pakkaus) korkki SAT-putkea varten	504 415
Aptima Specimen Diluent	PRD-03003
Aptima-näytteenlaimenninpakkaus sisältää näytteen laimennusaineen, 100 SAT-putkea ja 100 korkkia	PRD-03478
Siirtopipetit	—
Kaupallisesti saatavilla olevat testisarjat, esimerkiksi HIV-1, joka on saatu Quality Control for Molecular Diagnosticsilta (QCMD) tai College of American Pathologistsin (CAP) HIV-viruskuorman tutkimustestisarjoista tai SeraCare ACCURUN HIV -testisarjoista	—
Vanukärkiset puikot	—
Putkiravistelijä	PRD-03488

Panther-järjestelmän testausmenetelmä

Huomautus: Panther- / Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaassa on lisätietoja toimenpiteistä.

A. Työskentelyalueen valmistelu

- Puhdista työskentelypinnat, joilla reagenssit valmistellaan. Pyyhi työskentelypinnat 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen koskea pintoihin vähintään 1 minuutin ajan ja tee sitten huuhtelu deionisoidulla vedellä (DI). Älä anna natriumhypokloriittiliuoksen kuivua. Peitä pöytäpinta, jolla reagenssit ja näytteet valmistellaan, puhtailla, muovi- tai muovitaustaisilla imukykyisillä työpöytäpeitteillä.
- Puhdista erillinen työskentelypinta, jossa näytteet valmistellaan. Käytä edellä kuvattua menettelyä (vaihe A.1).
- Puhdista pipetoijat. Käytä edellä kuvattua menettelyä (vaihe A.1).

B. Kalibraattorin ja kontrollien valmistelu

Anna kalibraattorin ja kontrollien lämpötilan nousta 15–30 °C:seen ennen käsittelyä toimimalla seuraavasti:

1. Poista kalibraattori ja kontrollit säilytyksestä (–15...–35 °C) ja tuo ne 15–30 °C:n lämpötilaan. Käännä jokaista putkea koko sulatusprosessin ajan, jotta ne sekoittuvat kunnolla. Varmista, että putken sisältö on sulannut kokonaan ennen käyttöä.

Vaihtoehto. Kalibraattori- ja kontrolliputket voidaan asettaa putkiravistelijaan, jossa ne sekoitetaan kunnolla. Varmista, että putken sisältö on sulannut kokonaan ennen käyttöä.

Huomautus: Vältä liian voimakasta vaahdonkehitystä kääntäessäsi kalibraattoria ja kontrolleja. Vaahto estää Panther Systemin pinnantason havainnoinnin toiminnan.

2. Kun putken sisältö on sulanut, kuivaa putken ulkopinta puhtaalla, kuivalla, kertakäyttöisellä pyyhkeellä.
3. Älä avaa putkia tässä vaiheessa, jotteivät ne kontaminoidu.

C. Reagenssin sekoitus / uuden pakkauksen valmistelu

Huomautus: Reagenssien liuotus on tehtävä ennen minkään töiden aloittamista Panther-järjestelmällä.

1. Toimi seuraavasti kohteen poimintareagenssin (TCR) valmistelemista varten:

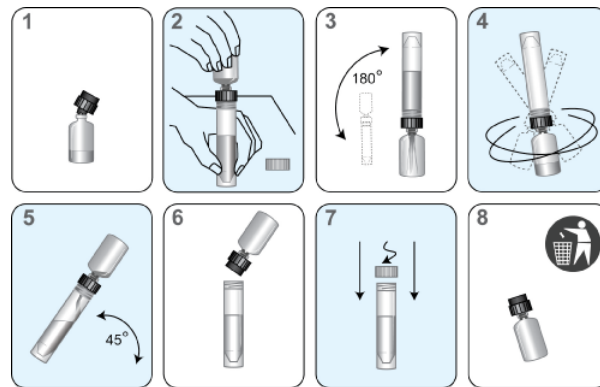
- a. Poista TCR säilytyksestä (2–8 °C). Tarkista TCR-pullon eränumero ja varmista, että se vastaa pääerän viivakoodiarkin eränumeroa.
- b. Ravistele TCR-pulloa heti voimakkaasti 10 kertaa. Anna TCR-pullon jäädä 15–30 °C:seen lämpenemään vähintään 45 minuutin ajaksi. Ravistele ja kääntelee tänä aikana TCR-pulloa vähintään 10 minuutin välein.

Vaihtoehto. TCR-pullo voidaan valmistella putkiravistelijassa seuraavien ohjeiden mukaisesti: Poista TCR säilytyksestä (2–8 °C) ja ravistele sitä heti voimakkaasti 10 kertaa. Aseta TCR-pullo putkiravistelijaan ja jätä TCR 15–30 °C:seen lämpenemään vähintään 45 minuutin ajaksi.

- c. Varmista, että kaikki sakka on liuoksessa ja magneettihiukkaset on suspendoitu ennen käyttöä.
2. Tee monistus-, entsyymi- ja promoottorireagenssien sekoitus seuraavalla tavalla:
 - a. Poista kylmäkuivatut reagenssit ja vastaavat sekoitusliuokset säilytyksestä (2–8 °C). Käytä jokaista sekoitusliuosta oman kylmäkuivatun reagenssinsa kanssa.
 - b. Varmista, että sekoitusliuoksella ja kylmäkuivatulla reagenssilla on täsmäävät tarran värit. Tarkista pääerän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia reagensseja.
 - i. Avaa kylmäkuivatun reagenssipullo poistamalla metallitiiviste ja kumitulppa.
 - ii. Työnnä sekoituskauluksen (musta) urallinen pää injektiopulloon (Kuva 5, vaihe 1).
 - iii. Avaa täsmävä sekoitusliuospullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työskentelypinnalle.
 - iv. Aseta sekoitusliuospullo vakaalle pinnalle (eli pöydälle). Käännä sen jälkeen kylmäkuivatun reagenssia sisältävä pullo sekoitusliuospullon päälle ja kiinnitä kaulus lujasti sekoitusliuospulloon (Kuva 5, vaihe 2).
 - v. Käännä kootut pullot hitaasti (injektiopullo kiinnitettynä liuospulloon), jotta liuos pääsee valumaan lasiseen injektiopulloon (Kuva 5, vaihe 3).

- vi. Ota kootut pullo ja ravistele koottuja pulloja vähintään 10 sekunnin ajan (Kuva 5, vaihe 4).
- vii. Odota vähintään 30 minuuttia, jota kylmäkuivattu reagenssi valuu liuokseen.
- viii. Kun kylmäkuivattu reagenssi on valunut liuokseen, sekoita koottuja pulloja vähintään 10 sekunnin ajan ja ravistele sitten liuosta kevyesti lasisessa injektiopullossa edestakaisin, jotta se sekoittuu kunnolla.
- c. Kallista koottuja pulloja hitaasti uudelleen, jotta kaikki liuos pääsee valumaan takaisin sekoitusliuospulloon (Kuva 5, vaihe 5).
- d. Ota sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo varovasti pois (Kuva 5, vaihe 6).
- e. Laita korkki takaisin pulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja sekoituspäivä etikettiin (Kuva 5, vaihe 7).
- f. Hävitä sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 5, vaihe 8).

Varoitus: Vältä liian voimakasta vaahdonkehitystä liuottaessasi reagensseja. Vaahdo estää Panther Systemin pinnantason havainnoinnin toiminnan.



Kuva 5. Reagenssin sekoitusprosessi

- D. Reagenssin valmistus aiemmin valmistettuja reagensseja varten
1. Ota aiemmin valmistetut reagenssit pois säilytyksestä (2–8 °C).
 2. Ennalta valmistettujen monistus-, entsyymi-, promootorireagenssien ja TCR:n lämpötilan on oltava 15–30 °C ennen määrittämisen aloittamista.
 3. Ennalta valmistetun TCR:n tapauksessa suorita edellä kuvattu vaihe C.1 ennen järjestelmään lisäämistä.
 4. Sekoita ja kääntele monistus-, entsyymi- ja promootorireagensseja, jotta ne sekoittuvat kunnolla, ennen kuin lisäät ne järjestelmään. Vältä liian voimakasta vaahdonkehitystä käännellessäsi reagensseja.
- Vaihtoehto:** aiemmin valmistellut reagenssit voidaan valmistella putkiravistelijassa seuraavien ohjeiden mukaisesti: Poista reagenssit säilytyksestä (2–8 °C). Aseta reagenssit putkiravistelijaan ja jätä 15–30 °C:seen lämpenemään vähintään 30 minuutin ajaksi.
5. Älä täytä vajaita reagenssipulloja. Panther-järjestelmä tunnistaa ja hylkää liian täydet pullo.

E. Näytteiden käsittely

1. Varmista, että ensisijaisissa putkissa prosessoidut näytteet tai toissijaisissa putkissa olevat laimentamattomat näytteet on säilytetty asianmukaisesti kohdan *Näytteiden ottaminen ja säilyttäminen* ohjeiden mukaan.
2. Varmista, että pakastetut näytteet on sulatettu kunnolla. Sekoita sulatettuja näytteitä vortex-sekoittimella 3–5 sekunnin ajan, jotta ne sekoittuvat kunnolla.
3. Anna näytteiden lämpötilan nousta 15–30°C:seen ennen käsittelyä. Katso *Panther-järjestelmässä säilytetyt näytteet* -kohdasta lisätietoja järjestelmässä säilytyksestä.
4. Varmista, että kussakin ensisijaisessa näytteenottoputkessa on enintään 1 200 µL näytettä tai kussakin SAT:ssä vähintään 700 µL näytettä. Kohdan *Näytteiden ottaminen ja säilyttäminen* taulukossa on eritelty kunkin ensisijaisen ja toissijaisen putkityypin kuolleiden tilavuuden vaatimukset. Jos näytteen laimennus on tarpeen, katso lisätietoja alta vaiheesta E.5.
5. Laimenna plasmanäyte 1:3 SAT:hen tai 1:100 toissijaiseen putkeen.

Plasmanäyte voidaan laimentaa toissijaisessa putkessa testattavaksi Panther-järjestelmässä.



Huomautus: Plasmanäytteiden laimentamista saadaan käyttää vain kvantitatiivisia tuloksia varten. Älä laimenna plasmanäytteitä diagnostisia tuloksia varten.

Huomautus: Jos näyte laimennetaan, se on testattava heti laimentamisen jälkeen.

a. Pienitilavuuksisten näytteiden laimentaminen

Plasmanäytteiden tilavuus voidaan kasvattaa pienimpään sallittuun tilavuuteen (700 µL) Aptima-näytteenlaimentimella. Näytteet, joissa on vähintään 240 µL plasmaa, voidaan laimentaa kahdella osalla näytteenlaimenninta (1:3) seuraavasti:

- i. Laita 240 µL näytettä SAT:hen.
- ii. Lisää 480 µL Aptima-näytteenlaimenninta.
- iii. Sulje putki korkilla.
- iv. Kääntelee putkea kevyesti viisi kertaa, jotta se sekoittuu.

Suhteessa 1:3 laimennetut näytteet voidaan testata käyttämällä Panther-järjestelmän 1:3-asetusta (katso tarkempia tietoja Panther- / Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaasta). Ohjelmisto ilmoittaa automaattisesti puhtaan tuloksen käyttämällä laimennuskerrointa. Nämä näytteet merkitään laimennetuiksi näytteiksi.

b. Suuren tiitterin näytteiden laimentaminen

Jos näytteen tulos ylittää kvantitoinnin ylärajan, se voidaan laimentaa 99 osalla Aptima-näytteenlaimenninta (1:100) seuraavasti:

- i. Aseta 30 µL näytettä SAT-putkeen tai toissijaiseen putkeen.
- ii. Lisää 2970 µL Aptima-näytteenlaimenninta.
- iii. Sulje putki korkilla.
- iv. Kääntelee putkea kevyesti viisi kertaa, jotta se sekoittuu.

Suhteessa 1:100 laimennetut näytteet voidaan testata käyttämällä Panther-järjestelmän 1:100-asetusta (katso tarkempia tietoja Panther- / Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaasta). Ohjelmisto ilmoittaa automaattisesti puhtaan tuloksen käyttämällä laimennuskerrointa. Nämä näytteet merkitään laimennetuiksi näytteiksi.

Huomautus: Laimennetuille näytteille, joiden sekoittamattomat pitoisuudet ylittävät ULoQ-arvon, tulokset ilmoitetaan tieteellistä viittausta käyttämällä.

6. Juuri ennen näytteiden lataamista näytetelineeseen sentrifugoi jokaista näytettä 1 000–3 000 G:n kiihtyvyydellä 10 minuutin ajan. Älä poista korkkeja. Putkessa olevat kuplat estävät Panther System -järjestelmän pinnantason havainnoinnin toiminnan.

Alta kohdasta Katso *Järjestelmän valmistelu*, vaiheesta F.2 lisätietoja telineen lataamisesta ja korkkien poistamisesta.

F. Järjestelmän valmistelu

1. Valmistele järjestelmä *Panther-/Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaan ja Menetelmää koskevia huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaisesti. Varmista, että käytetyt reagenssitelineet ja TCR-sovittimet ovat sopivankokoisia.
2. Lataa näytteet näytetelineeseen. Suorita seuraavat vaiheet jokaiselle näyteputkelle (näyte ja tarvittaessa kalibraattori ja kontrollit):
 - a. Avaa yhden näyteputken korkkia, mutta älä irrota sitä vielä.
Huomautus: Ole erityisen varovainen, jottei aerosolien leviäminen aiheuta kontaminaatiota. Avaa näytteiden korkkeja varovasti.
 - b. Lataa näyteputki näytetelineeseen.
 - c. Toista vaiheet a ja b kaikille jäljellä oleville näytteille.
 - d. Kun näytteet on ladattu näytetelineeseen, poista yhden näytetelineen jokaisen näyteputken korkki ja hävitä se. Kontaminaation välttämiseksi älä vie korkkia minkään muun näytetelineen tai näyteputken yli.
 - e. Käytä tarvittaessa uutta kertakäyttöistä siirtopipettiä kuplien tai vaahdon poistamiseen.
 - f. Kun viimeinen korkki on poistettu, lataa näyteteline näyteosastoon.
Huomautus: Jos ajat samaan aikaan muita määrityksiä ja näytetyyppejä, kiinnitä näytepidike ennen näytetelineen asettamista näyteosastoon.
 - g. Toista vaiheet a-f seuraavalle näytetelineelle.

Menetelmää koskevia huomautuksia

A. Kalibraattori ja kontrollit

1. qHIV-1:n positiivisen kalibraattorin, qHIV-1:n alarajan positiivisen kontrollin, qHIV-1:n ylärajan positiivisen kontrollin ja qHIV-1:n negatiivisten kontrollien putket voidaan asettaa mihin tahansa paikkaan näytetelineeseen ja mille tahansa Panther-järjestelmän näyteosaston kaistalle. Näytteiden pipetointi aloitetaan, kun jompikumpi seuraavasta kahdesta ehdosta täyttyy:
 - a. Kalibraattori ja kontrollit ovat järjestelmän käsiteltävinä.
 - b. Kalibraattorin ja kontrollien kelvolliset tulokset rekisteröidään järjestelmään.
2. Kun kalibraattori ja kontrolliputket on pipetoitu ja niitä käsitellään Aptima HIV-1 Quant Dx -määritysreagenssipakkausta varten, näytteitä voidaan testata liittyvällä sekoituspakkauksella enintään 24 tunnin ajan, **paitsi jos**
 - a. kalibraattorin tai kontrollin tulokset eivät ole kelvollisia
 - b. Asiaankuuluva -analyysireagenssisarja on poistettu järjestelmästä.
 - c. Asiaankuuluvan määritysreagenssipakkauksen säilyvyysaika on ylittynyt.
3. Kalibraattori ja kaikki kontrolliputket ovat kertakäyttöisiä. Jos putkea yritetään käyttää useammin kuin kerran, seurauksena voi olla käsittelyvirheitä.

B. Käsineiden puuteri

Kuten kaikkien reagenssijärjestelmien tapauksessa, tiettyjen käsineiden liian suuret puuterimäärät voivat aiheuttaa avattujen putkien kontaminoitumisen. Siksi suosittelemme puuterittomia käsineitä.

Laadunvalvonta

Käyttäjä saattaa hylätä ajon tai näytteen tuloksen, jos määrittelyn suorituksen aikana ilmenee teknisiä, käyttäjään tai laitteeseen liittyviä ongelmia, jotka on dokumentoitava. Tässä tapauksessa näytteet on testattava uudelleen.

Analyyysin kalibrointi

Määrittely on kalibroitava, jotta voidaan saada kelvollisia tuloksia. Yksi positiivinen kalibraattori ajetaan kolmesti joka kerta, kun reagenssipakkaus ladataan Panther-järjestelmään. Kalibrointi on voimassa 24 tuntia muodostamisen jälkeen. Panther-järjestelmän ohjelmisto kertoo käyttäjälle, milloin kalibrointi on tarpeen. Käyttäjä lukee jokaisen reagenssipakkauksen mukana toimitetusta pääerän viivakoodiarkista kalibrointikertoimen.

Käsittelyn aikana Panther-järjestelmän ohjelmisto tarkistaa automaattisesti kalibraattorin hyväksyntäehdot. Jos alle kaksi kalibraattorin ajoista on kelvollisia, ohjelmisto hylkää ajon automaattisesti. Hylätyn ajon näytteet on testattava uudelleen käyttämällä juuri valmistettua kalibraattoria ja juuri valmistettuja kontrolleja.

Negatiiviset ja positiiviset kontrollit

Joukko määrittelyn kontrolleja on testattava kelvollisten tulosten saamiseksi. Negatiivisen kontrollin, alarajan positiivisen kontrollin ja ylärajan positiivisen kontrollin yksi rinnakkaisnäyte on testattava joka kerta, kun reagenssipakkaus asetetaan Panther-järjestelmään. Kun testaus on tehty, kontrolleja voi käyttää enintään 24 tunnin ajan. Panther-järjestelmän ohjelmisto kertoo käyttäjälle, milloin kontrolleja tarvitaan.

Käsittelyn aikana Panther-järjestelmän ohjelmisto tarkistaa automaattisesti kontrollien hyväksyntäehdot. Jotta tuloksista tulee kelvollisia, negatiivisen kontrollin on annettava ”Ei havaittu” -tulos ja positiivisen kontrollin tuloksen on oltava ennalta määritettyjen parametrien rajoissa (alarajan positiivisen kontrollin tavoitearvo: $\sim 3 \text{ Log}_{10}$ kopiota/mL, ylärajan positiivisen kontrollin tavoitearvo: $\sim 5 \text{ Log}_{10}$ kopiota/mL). Jos jokin kontrolleista saa epäkelvon tuloksen, ohjelmisto hylkää ajon automaattisesti. Hylätyn ajon näytteet on testattava uudelleen käyttämällä juuri valmistettua kalibraattoria ja juuri valmistettuja kontrolleja.

Sisäinen kalibraattori / sisäinen kontrolli

Jokainen näyte sisältää sisäistä kalibraattoria / sisäistä kontrollia (Internal Control, IC). Käsittelyn aikana Panther-järjestelmän ohjelmisto tarkistaa automaattisesti IC-hyväksyntäehdot. Jos IC-tulos on invalidi, näytteen tulos invalidoidaan. Jokainen epäkelvon IC-tuloksen saanut näyte on testattava uudelleen, jotta sille saadaan kelvollinen tulos. Panther-järjestelmän ohjelmisto tarkistaa suoritettujen käsittelyt tarkasti, kun toimenpiteet suoritetaan noudattaen tässä pakkausselosteessa ja Panther-/Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaassa annettuja ohjeita.

Tulosten tulkinta

Huomautus: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen kvantitatiiviset tulokset on arvioitu plasmalla. Seerumia ei saa käyttää kvantitatiivisten tulosten saamiseksi. Kvalitatiiviset tulokset on arvioitu sekä plasmalla että seerumilla.

Panther-järjestelmä määrittää automaattisesti HIV-1-RNA-pitoisuuden näytteistä ja kontroleista vertaamalla tuloksia kalibrointikäyrään. HIV-1-RNA-pitoisuudet ilmoitetaan yksiköissä kopiota/mL ja \log_{10} kopiota/mL. Taulukko 1 esittää tulosten tulkinnan. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä on kahden kohteen monistus- ja havaitsemisjärjestelmät, jotka kohdistuvat itsenäisesti pol- ja LTR-alueisiin. Järjestelmän ilmoittama tulos perustuu ensisijaiseen järjestelmään, pol, ellei pol ole vahvistettu. Näissä tapauksissa järjestelmä ilmoittaa toissijaisen järjestelmän, LTR:n, tuloksen.

Jos laimennetuille näytteille käytetään 1:3- tai 1:100-laimennosta, Panther-järjestelmä laskee automaattisesti HIV-1-pitoisuuden sekoittamattomalle näytteelle kertomalla pitoisuustulokset laimennuskertoimella.

Huomautus: Laimennettujen näytteiden tapauksessa ”Ei havaittu”- tai ”< 30 havaittu” -ilmoitus voi aiheutua laimennettaessa näyte, jonka pitoisuus on yli mutta silti lähellä LoD (havaitsemisraja)- tai LLoQ (kvantitoinnin alaraja) -raja-arvoja. On suositeltavaa ottaa ja testata toinen sekoittamaton näyte, jos kvantitatiivista tulosta ei saada.

Panther-järjestelmä ei anna kvalitatiivista tulosta (eli ”Reaktiivinen” tai ”Ei-reaktiivinen”) diagnostista käyttöä varten. Käyttäjän on tulkittava ilmoitettu HIV-1-RNA-pitoisuus kvalitatiiviseksi tulokseksi (Taulukko 1). Näytteet, joiden tuloksena mainitaan ”Ei havaittu”, eivät reagoi HIV-1-RNA:n suhteen. Näytteet, joiden tulokseksi on ilmoitettu ”< 30 havaittu”, tai näytteet, joiden tulokset ovat lineaarisella alueella ja sen yläpuolella, ilmaisevat, että HIV-1-RNA:ta havaittiin ja että näytteet reagoivat HIV-1-RNA:n suhteen.

Taulukko 1: Tulosten tulkinta

Ilmoitettu Aptima HIV-1 Quant Dx -manalyysin tulos		HIV-1 RNA -pitoisuus Tulkinta	Käyttäjän diagnostinen kvalitatiivinen tulkitseminen ^c
Kopiota/mL ^a	Log ₁₀ -arvo ^b		
Ei havaittu	Ei havaittu	HIV-1-RNA:ta ei havaittu.	Ei-reaktiivinen HIV-1-RNA:lle
< 30 tunnistettu	< 1,47	HIV-1-RNA havaitaan mutta alle LLoQ-tason.	Reaktiivinen HIV-1-RNA:lle
30–10 000 000	1,47–7,00	HIV-1-RNA:n pitoisuus on lineaarisella alueella 30–10 000 000 kopiota/mL.	Reaktiivinen HIV-1-RNA:lle
> 10 000 000	> 7,00	HIV-1:n RNA-pitoisuus ylittää kvantitoinnin ylärajan (ULoQ).	Reaktiivinen HIV-1-RNA:lle
Epäkelpo ^d	Epäkelpo ^d	Tuloksen muodostuksessa tapahtui virhe. Näyte on testattava uudelleen.	Epäkelpo ^d

^a Kopioiden muuntokerroin kansainväliseksi yksiköksi (IU) HIV-1-RNA:n (10/152) 3. kansainvälisen standardin mukaiseksi on 0,35 kopiota/IU.

^b Arvo on typistetty kahteen desimaaliin.

^c Diagnostista tulkintaa ei tule tehdä laimennetuista näytteistä ei-reaktiivisesta tuloksesta. Hanki uusi laimentamaton näyte ja testaa uudelleen.

^d Epäkelvot tulokset näytetään sinisellä fontilla.

Kun tulokset ovat saatavilla Results (Tulokset) -näytössä, kunkin kohteen kvantitointiarvoa voidaan käyttää Panther-järjestelmäohjelmiston Sample Curve Report (Näytekäyräraportti) - ominaisuuden avulla. Jos haluat tarkastella arvoja ja monistuskäyriä, valitse näytteen näytetunnus Panther-järjestelmäohjelmiston Results (tulokset) -näytöstä. Valitse sitten Curve Data (Käyrän tiedot) -painike. Esiin tulevassa ikkunassa on näytekäyräraportti, joka sisältää fluoresenssiprofiilit ja näytteen kvantitointiarvot.

Huomautus: Näytekäyräraportista saadut tiedot annetaan vain tiedoksi (esim. vianmääritys ja käyrän todentaminen). Panther-järjestelmäohjelmisto näyttää näytteen validoidun tuloksen tulosnäytössä ja tulosraportissa.

Huomautus: Katso lisäohjeita Panther-järjestelmän käyttämisestä Panther- / Panther Fusion - järjestelmän käyttöoppaasta.

Kunkin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen kontrollin hyväksymisperusteet esittää Taulukko 2.

Huomautus: Alla oleva talteensaantialue siirtyy kunkin tietyn erän määritetyn arvon perusteella. Katso kunkin kontrollilaatikon Kontrolliviivakoodiarkki-selosteessa mainittu määritetty pitoisuus.

Taulukko 2: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen kontrollien talteensaantialueen hyväksymisperusteet

Komponentti	Kelvollisten ajojen talteensaantialue
Negatiivinen kontrolli	N/A
Alarajan positiivinen kontrolli	+/-0,5 log ₁₀ kopiota/mL
Ylärajan positiivinen kontrolli	+/-0,5 log ₁₀ kopiota/mL

Rajoitukset

- A. Tätä määritystä saavat käyttää vain toimenpiteen suorittamiseen koulutetut henkilöt. Tässä pakkauselosteessa annettujen ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa aiheuttaa virheellisiä tuloksia.
- B. Luotettavia tuloksia saadaan vain, jos näytteenotto, kuljetus, säilytys ja prosessointi tehdään vaaditulla tavalla.
- C. Tämä määrittely on validoitu käytettäväksi kvantitatiivisena määrittelyksenä pelkästään ihmisen EDTA:ta ja ACD:tä sisältävällä plasmalla.
- D. Tämä määrittely on validoitu käytettäväksi kvalitatiivisena määrittelyksenä ihmisen EDTA:ta ja ACD:tä sisältävällä plasmalla ja seerumilla.
- E. Vaikkakin se on harvinaista, mutaatiot alukkeiden ja/tai koettimien kattamilla virusgenomin erittäin hyvin säilyneillä alueilla Aptima HIV-1 Quant Dx -määrittelyssä voivat aiheuttaa viruksen alikvantitoinnin tai havaitsemisen epäonnistumisen.
- F. Tätä määritystä ei ole validoitu käytettäväksi potilailla, jotka saavat lentivirusvektoripohjaisia hoitoja, kuten CAR-T-soluhoidoa. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrittelyksen alukkeiden ja/tai koettimien mahdollisesti peittämät virusgenomin alueet voivat johtaa lentivirusvektoreihin perustuvissa terapioissa käytettyjen lentivirusvektorien monistumiseen.

Analyttinen suorituskyky

Havaitsemisraja (LoD) käytettäessä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia

Havaitsemisraja (LoD) määritetään siksi HIV-1-RNA-pitoisuudeksi, joka todetaan vähintään 95 %:n todennäköisyydellä CLSI EP17-A2:n mukaisesti (37). LoD määritettiin testaamalla testisarjoja, jotka koostuivat WHO:n 3. kansainvälisen HIV-1-standardin (alatyypin B, NIBSC-koodi: 10/152) laimennoksista HIV-1-negatiivisessa EDTA-plasmassa ja -seerumissa. Jokaisesta laimennoksesta testattiin kolmekymmentä toistonäytettä kolmella Panther-järjestelmällä käyttämällä kolmea reagenssierää, jolloin saatiin yhteensä 90 rinnakkaisnäytettä jokaista laimennosta kohti. CLSI EP17-A2:n mukaan LoD:t määritettiin käyttämällä tuloksia reagenssierästä, jolla on suurin pitoisuus ennustetulle havaitsemisrajalle, ja ne esitetään kohdassa Taulukko 3. Probittianalyysin avulla Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen LoD:n ennustettu 95 %:n havaitsemisraja on 12 kopiota/mL (35 IU/mL) plasmassa ja 8,9 kopiota/mL (25 IU/mL) seerumissa (0,35 kopiota = 1 IU).

Taulukko 3: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen havaitsemisraja käytettäessä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia

Ennakoitu Havaitsemisraja	Plasma		Seerumi	
	Pitoisuus (kopiota/mL)	Pitoisuus (IU/mL)	Pitoisuus (kopiota/mL)	Pitoisuus (IU/mL)
10 %	1,2	3,3	0,8	2,2
20 %	1,6	4,6	1,1	3,1
30 %	2,0	5,7	1,4	4,0
40 %	2,5	7,2	1,7	4,9
50 %	3,1	8,8	2,1	5,9
60 %	3,8	11	2,5	7,2
70 %	4,8	14	3,1	8,9
80 %	6,2	18	4,0	11
90 %	9,0	26	5,8	17
95 %	12,1	35	8,9	26

HIV-1-alatyypien ja -ryhmien havaitsemisraja

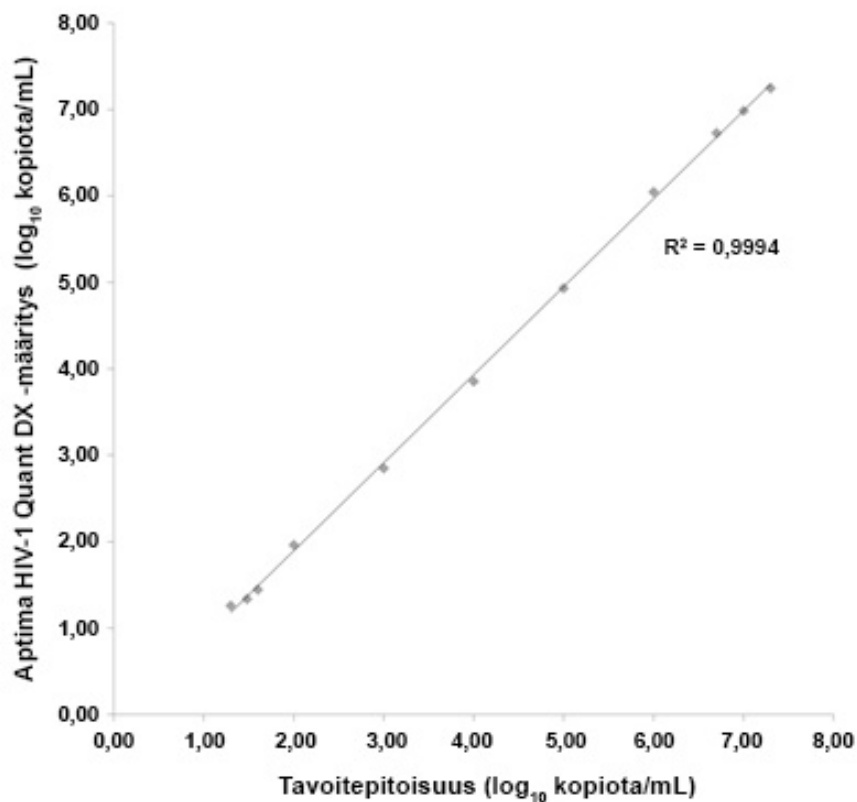
HIV-1-ryhmälle M (alatyypit A, C, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG) ja N- ja O-ryhmille luotiin kuusi positiivista testisarjaa ja yksi negatiivinen testisarja lisäämällä joko viljeltyä HIV-1-virusta tai positiivisia kliinisiä näytteitä HIV-1-negatiiviseen ihmisen EDTA-plasmaan ja seerumiin (0–40 kopiota/mL). Jokaiselta testisarjan jäseneltä testattiin vähintään 30 rinnakkaisnäytettä jokaisella kolmella reagenssierällä, jolloin saatiin yhteensä 60 rinnakkaisnäytettä testisarjan jäsentä kohti. Kliinisten näytteiden tai viljeltyjen viruskantojen pitoisuuden määrittäminen tehtiin käyttämällä vertailumäärittystä. Probittianalyysi suoritettiin 50 %:n ja 95 %:n ennakoitujen havaitsemisrajojen luomiseksi. CLSI EP17-A2:n (37) mukaan LoD:t määritettiin käyttämällä tuloksia reagenssierästä, jolla on suurin pitoisuus LoD:ksi määritetyille ennustetulle havaitsemisrajalle, ja ne esittää Taulukko 4.

Taulukko 4: HIV-1-alatyypien ja -ryhmien havaitsemisraja

Alatyyppi/ryhmä	Plasma		Seerumi
	Ennakoitu havaitsemisraja	Pitoisuus (kopiota/mL)	Pitoisuus (kopiota/mL)
A	50 %	3,0	4,0
	95 %	11,5	14,5
CRF01_AE	50 %	1,5	4,5
	95 %	4,5	15,7
CRF02_AG	50 %	3,8	4,3
	95 %	15,1	14,3
C	50 %	2,0	4,1
	95 %	9,8	16,7
D	50 %	4,2	3,7
	95 %	13,8	15,2
F	50 %	2,4	4,9
	95 %	8,9	15,0
G	50 %	3,5	2,5
	95 %	15,7	6,5
N	50 %	1,4	2,1
	95 %	6,1	5,9
O	50 %	1,9	6,5
	95 %	6,5	27,2

Lineaarinen alue

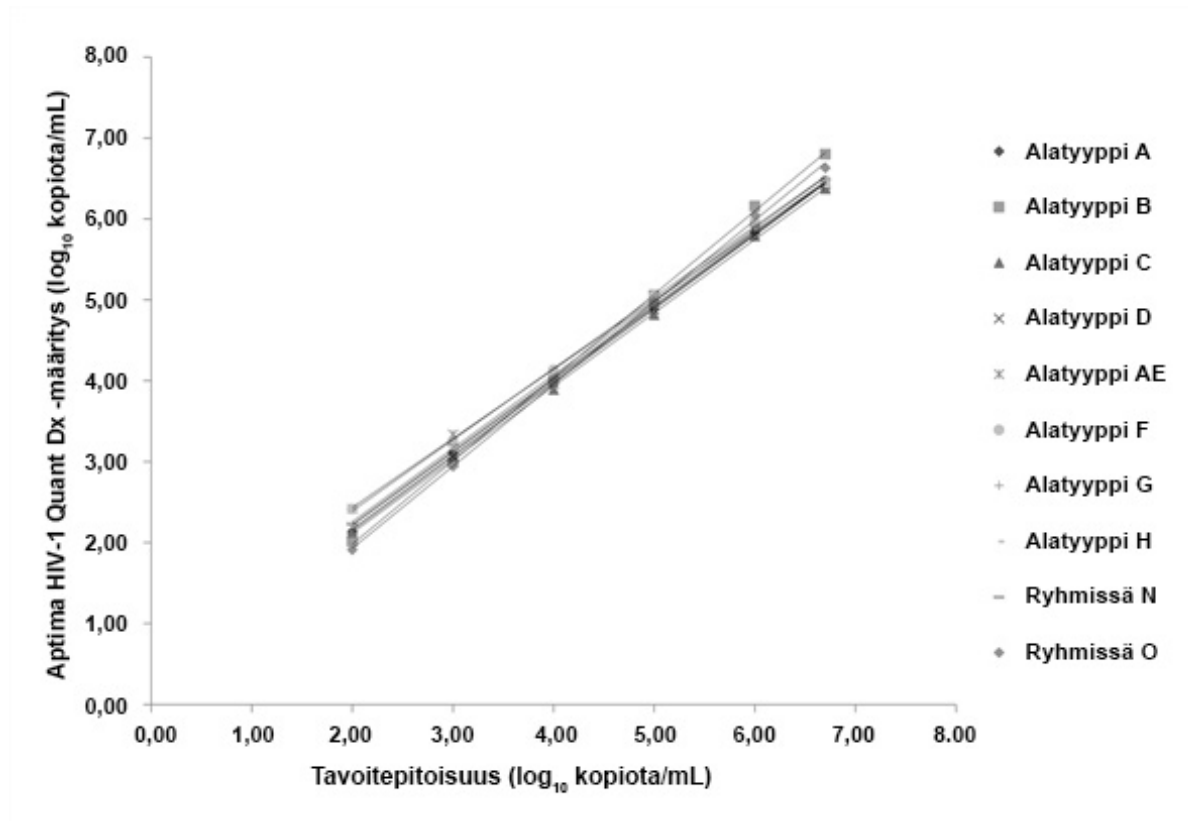
Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen lineaarinen alue määritettiin testaamalla testisarjoja, jotka koostuivat viljelystä HIV-1-alityypin B viruksesta, joka oli laimennettu HIV-1-negatiiviseen ihmisen EDTA-plasmaan CLSI EP06-A:n (38) mukaisesti. Testisarjojen pitoisuus oli 1,30–7,30 log₁₀ kopiota/mL. Testaus suoritettiin seitsemällä Panther-järjestelmällä käyttämällä kahta reagenssierää. Kuten Kuva 6 näyttää, Aptima HIV-1 Quant Dx -määritys osoittautui lineaarisiksi testatulla alueella.



Kuva 6. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen lineaarisuus

Lineaarisuus HIV-1-olatyypeissä ja -ryhmissä

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen lineaarinen vaste ryhmässä M (olatyytit A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE) ja ryhmissä N ja O vahvistettiin testaamalla testisarjoja, jotka koostuivat HIV-1-transkriptistä, joka laimennettiin puskuriin pitoisuuksiin 2,00–6,70 log₁₀ kopiota/mL. Testaus suoritettiin neljällä Panther-järjestelmällä kuuden ajon aikana. Lineaarisuus osoitettiin koko testatulla alueella (Kuva 7).



Kuva 7. Lineaarisuus ryhmän M (olatyytit A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE) ja ryhmien N ja O välillä

Kvantitoinnin alarajan määrittäminen käyttämällä WHO:n 3.kansainvälistä HIV-1-standardia

Kvantifioinnin alaraja (LLoQ) määritellään alimmaksi pitoisuudeksi, jolla HIV-1-RNA kvantifioidaan luotettavasti kokonaisvirheen (TE) rajoissa CLSI EP17-A2:n (37) mukaisesti. TE laskettiin käyttämällä Westgardin mallia ($TE = |\text{poikkeama}| + 2 \text{ keskihajonta}$). Mittausten toistotarkkuuden ja täsmällisyyden varmistamiseksi Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen TE:ksi asetettiin $1 \log_{10}$ kopiota/mL (eli LLoQ-rajalla kahden mittauksen välinen ero, joka on yli $1 \log_{10}$ kopiota/mL, on tilastollisesti merkitsevä).

LLoQ määritettiin testaamalla testisarjoja, jotka koostuivat WHO:n 3.kansainvälisen HIV-1-standardin (alatyypin B, NIBSC-koodi: 10/152) laimennoksista HIV-1-negatiivisessa ihmisen EDTA-plasmassa. CLSI EP17-A2:n mukaisesti testisarjoja testattiin kolmella reagenssierällä kussakin erässä 30 rinnakkaisnäytteellä 23 ajon ajan. Tulokset esittää Taulukko 5. Kolmen Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä testatun erän korkein LLoQ käytettäessä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia on 15 kopiota/mL ($1,17 \log_{10}$ kopiota/mL) (Taulukko 6).

Taulukko 5: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen LLoQ:n määrittäminen käytettäessä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia

Reagenssierä	Tavoitepitoisuus (\log_{10} kopiota/mL)	Aptima HIV-1 Quant Dx (\log_{10} kopiota/mL)	SD (\log_{10} kopiota/mL)	Poikkeama (\log_{10} kopiota/mL)	Laskettu TE (\log_{10} kopiota/mL)
1	1,15	1,05	0,37	0,10	0,84
	1,24	0,94	0,35	0,30	1,00
	1,42	1,37	0,33	0,05	0,71
	1,54	1,47	0,22	0,07	0,50
	1,94	1,98	0,13	0,04	0,30
	2,42	2,45	0,07	0,03	0,17
2	1,15	0,50	0,33	0,65	1,31
	1,24	0,80	0,44	0,45	1,33
	1,42	0,93	0,37	0,49	1,24
	1,54	1,17	0,31	0,38	0,99
	1,94	1,75	0,21	0,19	0,62
	2,42	2,28	0,21	0,14	0,55
3	1,15	0,88	0,41	0,26	1,09
	1,24	0,98	0,35	0,27	0,97
	1,42	1,15	0,34	0,27	0,96
	1,54	1,35	0,37	0,20	0,93
	1,94	1,84	0,17	0,11	0,44
	2,42	2,37	0,11	0,05	0,27

SD = keskihajonta, TE = kokonaisvirhe.

Taulukko 6: LLoQ:n yhteenveto käytettäessä WHO:n 3.kansainvälistä HIV-1-standardia (3 reagenssierää)

Reagenssierä	LLoQ (log ₁₀ kopiota/mL)	LLoQ (kopiota/mL)
1	0,94	8,7
2	1,17	15
3	0,98	9,5

LLoQ:n varmennus HIV-1-alatyypeissä ja -ryhmissä

HIV-1-alatyypin ja -ryhmien LLoQ tarkistettiin CLSI EP17-A2:n mukaisesti (37). Testisarjat tehtiin jokaiselle HIV-1-ryhmälle M (alatyypit A, B, C, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG) ja ryhmille N ja O lisäämällä yhdistettyä HIV-1-negatiivista ihmisen EDTA-plasmaa joko luonnollisesti infektoituneisiin kliinisiin näytteisiin tai kliinisiin isolaatteihin. Testaus koostui yhteensä 30 rinnakkaisnäytteestä testisarjan jäsentä kohti. Tiedot, jotka Taulukko 7 esittää, osoittavat kunkin alatyypin tai ryhmän pienimmän pitoisuuden, jossa TE oli alle 1 log₁₀ kopiota/mL. Kaikkien testattujen alatyypin ja ryhmien korkein LLoQ-arvo oli 30 kopiota/mL; tämä korkeampi arvo valittiin siksi Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen LLoQ-arvoksi (Taulukko 7).

Taulukko 7: LLoQ:n varmennus HIV-1-alatyypeissä tai -ryhmissä

Testisarja	LLoQ (kopiota/mL)
Alatyyppi A	30
Alatyyppi CRF01_AE	10
Alatyyppi CRF02_AG	30
Alatyyppi B	10
Alatyyppi C	30
Alatyyppi D	15
Alatyyppi F	15
Alatyyppi G	30
Ryhmä N	10
Ryhmä O	15

Toistotarkkuus

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen toistotarkkuuden arvioimiseksi kolme käyttäjää testasi testisarjaa, joka tehtiin lisäämällä viljeltyä HIV-1-alyttypin B virusta HIV-1-negatiiviseen EDTA-plasmaan, käyttämällä kolmea reagenssierää kolmella Panther-järjestelmällä 20 päivän ajan (Taulukko 8). Testisarjaan kuului yksi HIV-1-negatiivinen jäsen ja kahdeksan HIV-1-positiivista jäsentä. Kliinisten näytteiden tai viljeltyjen viruskantojen pitoisuuden määrittäminen tehtiin käyttämällä vertailumäärittäystä.

Taulukko 8: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen toistotarkkuus

Hyväksyttävien toistonäytteiden määrä	Keskimääräinen pitoisuus (log ₁₀ kopiota/mL)	Laitteiden välillä		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Ajojen välillä		Ajon sisällä		Yhteensä	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
137	1,80	0,00	0,00	0,03	1,72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	8,93	0,16	9,10
157	2,37	0,00	0,00	0,05	2,08	0,01	0,36	0,08	3,33	0,15	6,19	0,17	7,34
160	2,47 ^a	0,00	0,00	0,03	1,37	0,03	1,35	0,07	2,97	0,12	5,03	0,15	6,15
162	2,95	0,00	0,00	0,08	2,57	0,02	0,61	0,10	3,29	0,09	3,04	0,15	5,20
162	3,80	0,01	0,32	0,03	0,80	0,02	0,48	0,06	1,49	0,07	1,80	0,10	2,53
159	4,93	0,00	0,00	0,02	0,37	0,04	0,77	0,05	1,10	0,04	0,71	0,08	1,56
162	5,69	0,00	0,00	0,02	0,27	0,04	0,66	0,03	0,58	0,07	1,29	0,09	1,58
162	6,71	0,00	0,00	0,01	0,22	0,04	0,52	0,04	0,60	0,05	0,78	0,08	1,13

CV = vaihtelukerroin, SD = keskihajonta.

^a Tämä testisarjan jäsen laimennettiin 1:3 näytteenlaimentimella ja testattiin laimennetun näytteen toistotarkkuuden arvioimiseksi.

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi olla numeerisesti negatiivista, mikä voi tapahtua, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Kun näin tapahtuu, keskihajonta (SD) = 0 ja variaatiokerroin (CV) = 0 %. Kunkin testisarjan testattujen rinnakkaisnäytteiden kokonaismäärä oli 162; vain rinnakkaisnäytteet, joilla oli numeerinen arvo, analysoitiin.

Mahdollisesti häiritsevät endogeeniset ja eksogeeniset aineet

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen herkkyys endogeenisten aineiden ja HIV-1-infektion saaneille potilaille yleisesti määrättyjen lääkkeiden pitoisuuden kohoamisen aiheuttamille häiriöille arvioitiin. Kokeessa testattiin HIV-1-negatiivisia ihmisen EDTA-plasman näytteitä ja näytteitä, joihin oli lisätty HIV-1:tä pitoisuudella $3 \log_{10}$ kopiota/mL HIV-1-RNA:ta.

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen suorituskyvyssä ei havaittu häiriöitä albumiinin (90 mg/mL), hemoglobiinin (5 mg/mL), triglyseridien (30 mg/mL) tai konjugoitumattoman bilirubiinin (0,2 mg/mL) läsnä ollessa.

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen suorittamisessa ei havaittu mitään häiriöitä, kun eksogeenisiä aineita, jotka Taulukko 9 listaa, oli pitoisuuksilla, jotka olivat vähintään kolme kertaa C_{max} (ihmisen plasma).

Taulukko 9: Eksogeeniset aineet

Eksogeeniset aineet yhdistettyinä	Testatut eksogeeniset aineet
1	Lopinaviiri, indinaviiri, sakinaviiri, ritonaviiri, nelfinaviirimesylaatti, darunaviiri, amprenaviiri, atatsanaviiri
2	Nevirapiini, efavirensi, rilpiviriini, klaritromysiini, amfoterisiini B
3	Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti, adefoviiridipivoksiili, ribaviriini, enfuvirtidi, maraviroki, raltegraviiri, dolutegraviiri
4	Abakaviirisulfaatti, didanosini, tsidovudiini, lamivudiini, stavudiini, entekaviiri, telbivudiini, emtrisitabiini
5	Paroksetiini-HCl, fluoksetiini, sertraliini
6	Gansikloviiri, valasykloviiri, asykloviiri, rifampiini/rifampisiini, etambutoli
7	Siprofloksasiini, atsitromysiini, amoksisilliini, kefaleksiini, ampisilliini, trimetopriimi
8	Valgansikloviirihydrokloridi, bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviiri
9	Pegyloitu interferoni-alfa-2b, interferoni-alfa-2a, interferoni-alfa-2b
10	Hepariini, EDTA, natriumsitraatti
11	Tipranaviiri
12	Isoniatsidi

Taulukko 10 Esittää kliiniset EDTA-plasmanäytteet potilailta, joiden määritettyjen aineiden pitoisuus oli kohonnut, tai potilailta, joilla oli lueteltuja sairauksia. Nämä näytteet testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä, jossa oli tai ei ollut 3 log₁₀ kopiota HIV-1-RNA:ta. Suorituskyvyssä ei havaittu mitään häiriötä.

Taulukko 10: Testattujen kliinisten näytteiden tyypit

Kliinisten näytteiden tyypit	
1	Reumatoiditekijä (RF)
2	Tumavasta-aine (ANA)
3	Jo-1:n vasta-aine (JO-1)
4	Systeeminen lupus erythematosus (SLE)
5	Nivelreuma (RA)
6	Multippeliskleroosi (MS)
7	Hyperglobulinemia
8	Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALT)
9	Alkoholin aiheuttama kirroosi (AC)
10	Multippeli myelooma (MM)
11	Lipemia (kohonnut lipidipitoisuus)
12	Keltatauti (kohonnut bilirubiinipitoisuus)
13	Hemolysoitu (kohonnut hemoglobiinipitoisuus)
14	Kohonnut albumiiniproteiinipitoisuus
15	HCV-vasta-aineet
16	HBV-vasta-aineet
17	HIV-2-vasta-aineet

Suorituskyky HIV-1-negatiivisilla näytteillä

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen spesifisyys määritettiin käyttämällä 120 tuoretta ja 510 pakastettua HIV-1-negatiivista EDTA-plasmanäytettä. HIV-1-RNA:ta ei havaittu yhdessäkään 630 näytteessä (spesifisyys 100 %; 95 %:n luottamusväli: 99,4–100 %) (Taulukko 11).

Taulukko 11: Spesifisyys plasmanäytteissä

	Tuore plasma	Jäädetytty plasma	Kaikki
Kelvolliset rinnakkaisnäytteet (n)	120	510	630
Ei-reaktiivinen	120	510	630
Spesifisyys (95 %:n CI)	100 % (97,0–100)	100 % (99,3–100)	100 % (99,4–100)

CI = luottamusväli

Mahdollisesti häiritsevät mikrobikontaminaatiot

Mahdollista ristireaktiivisuutta patogeeneille (Taulukko 12) arvioitiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksessä, kun HIV-1-negatiivisessa ihmisen EDTA-plasmassa oli tai ei ollut 3 log₁₀ kopiota/mL HIV-1-RNA:ta. Määrityksen suorituskyvyssä ei havaittu häiriöitä patogeeneiden kanssa.

Taulukko 12: Ristireaktiivisuuden varalta testatut patogeenit

Patogeeni	Pitoisuus
Hepatiitti A -virus	100.000 PFU/mL ^a
Hepatiitti B -virus	100.000 IU/mL ^b
Hepatiitti C -virus	100.000 IU/mL
Hepatiitti G -virus	100.000 kopiota/mL
Herpes simplex -virus 1 (HSV-1)	100.000 PFU/mL
Herpes simplex -virus 2 (HSV-2)	75.000 PFU/mL
Ihmisen herpesvirus 6	100.000 kopiota/mL
Ihmisen herpesvirus 8	42.000 PFU/mL
HIV-2	5.500 PFU/mL
Ihmisen T-solujen lymfotrooppinen virus (HTLV)	100.000 vp/mL ^c
Länsi-Niilin virus	100.000 kopiota/mL
Parvovirus B19	100.000 IU/mL
Sytomegalovirus	100.000 kopiota/mL
Epstein-Barr-virus	100.000 kopiota/mL
Adenovirus, tyyppi 5	100.000 PFU/mL
Denguevirus	100.000 kopiota/mL
Influenssa A -virus	100.000 PFU/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 000 000 CFU/mL ^d
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 000 000 CFU/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 000 000 CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 000 000 CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	300.000 IFU/mL ^e
<i>Candida albicans</i>	1 000 000 CFU/mL

^a PFU/mL = plakkia muodostavaa yksikköä / mL.

^b IU/mL = kansainvälistä yksikköä / mL.

^c vp/mL = viruspartikkelia/mL.

^d CFU/mL = pesäkkeitä muodostavaa yksikköä / mL.

^e IFU/mL = inklusion muodostavaa yksikköä / mL.

Kliinisten näytteiden toistettavuus

Kymmenen kliinistä EDTA-plasmanäytettä ja kymmenen seeruminäytettä testattiin kolmella rinnakkaisnäytteellä käyttäen Aptima HIV-1 Quant Dx -määrittystä. Keskimääräisen pitoisuuden ja keskihajonnan (SD) esittävät Taulukko 13 ja Taulukko 14.

Taulukko 13: Plasman kliinisten näytteiden toistettavuus

Potilasnäyte	Plasma	
	Keskipitoisuus (log ₁₀ kopiota/mL)	SD
1	2,57	0,06
2	3,20	0,03
3	3,24	0,06
4	3,97	0,02
5	4,20	0,05
6	4,85	0,01
7	5,17	0,04
8	5,51	0,06
9	5,84	0,02
10	6,64	0,00

SD = keskihajonta

Taulukko 14: Seerumin kliinisten näytteiden toistettavuus

Potilasnäyte	Seerumi	
	Keskipitoisuus (log ₁₀ kopiota/mL)	SD
1	1,68	0,10
2	2,44	0,19
3	3,08	0,03
4	3,37	0,06
5	4,05	0,04
6	4,55	0,06
7	5,06	0,04
8	5,49	0,05
9	6,28	0,02
10	6,79	0,04

SD = keskihajonta

Näytteen laimentaminen näytteenlaitmentimella

Näytteen laimennuksen arvioimiseksi testisarja, joka koostui 11 näytteestä, joiden pitoisuudet kattoivat Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen lineaarisen alueen ja jotka koostuivat kahdesta määrityksen ULQ:n yläpuolella olevasta näytteestä, testattiin sekoittamattomana ja laimennettiin (1:3 tai 1:100 näytteenlaitmentimella) kolmena kappaleena (Taulukko 15).

Taulukko 15: Näytteen laimennus

Laimennos	Sekoittamaton keskipitoisuus (log ₁₀ kopiota/mL)	Ilmoitettu keskipitoisuus ^a (log ₁₀ kopiota/mL)	Ero
1:3	2,57	2,72	0,15
	3,20	3,33	0,13
	3,24	3,55	0,30
	3,97	4,05	0,07
	4,20	4,24	0,04
	4,85	4,81	-0,04
	5,17	5,08	-0,08
	5,51	5,32	-0,19
	5,84	5,94	0,10
	6,64	6,66	0,02
	2,46 ^b	2,19	-0,27
1:100	> 7,00 (7,16 ^c)	7,48	0,32
1:100	> 7,00 (7,40 ^c) ^b	7,39	-0,01

^a Ilmoitettu pitoisuus on arvo, jonka Panther-järjestelmä on ilmoittanut laimennuskertoimen soveltamisen jälkeen.

^b Lisätyn pitoisuuden näyte.

^c Kaikki tulokset, jotka olivat > 7,00 log₁₀ kopiota/mL, arvioitiin käyttämällä lisäanalyysiä.

Näytteiden välinen kontaminaatio

Jotta voitiin osoittaa, että Panther-järjestelmä vähentää näytteiden välisen kontaminaation aiheuttamien väärin positiivisten tulosten riskiä, suoritettiin monen ajon analyttinen tutkimus, jossa käytettiin lisätyn pitoisuuden testisarjoja, jotka testattiin kahdella Panther-järjestelmällä. Näytteiden välinen kontaminaatio arvioitiin käyttämällä lisätyn pitoisuuden näytteitä, joihin oli lisätty HIV-1:tä (7 log₁₀ kopiota / mL), HIV-1-negatiivisten näytteiden joukkoon shakkilautakuvion tavoin siroteltuina. Testaus suoritettiin viitenä ajona. Näytteiden välisen kontaminaation kokonaisosuus oli 0 % (n = 469).

Serokonversion testisarja

Yhdeksäntoista HIV-1-serokonversion testisarjaa, jotka koostuivat 204 näytteestä, testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä. HIV-1-RNA:n havaitsemista verrattiin havaitsemiseen p24-antigeenitesteillä ja HIV-1/2-vasta-ainetesteillä. Taulukko 16 esittää ensimmäisen reaktiivisen tuloksen saamiseen kuluneiden päivien määrän käytettäessä p24-antigeenitestejä, HIV 1/2 -vasta-ainetestejä ja Aptima HIV-1 Quant Dx -määritystä. Aptima HIV-1 Quant Dx -määritys havaitsi HIV-1-RNA:ta keskimäärin 5,58 ja 11,16 päivää ennen p24-antigeeni- ja HIV 1/2 -vasta-ainetestejä.

Taulukko 16: Serokonversion testisarjan tietojen yhteenveto

Testisarjan tunnus	Testattujen testisarjan jäsenten määrä	Reaktiivisten testisarjan jäsenten määrä			Päiviä ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen			Ero päivissä ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen (verinäytteen ottamispäivän perusteella)	
		Aptima HIV-1 Quant Dx	HIV p24 -antigeeni	HIV 1/2 -vasta-aine	Aptima HIV-1 Quant Dx	HIV p24 -antigeeni	HIV 1/2 -vasta-aine	Päivää varhaisempi havaitseminen kuin HIV p24 -antigeeni	Päivää varhaisempi havaitseminen kuin HIV 1/2 -vasta-aine
6248	7	3	2	1	14	18	25	4	11
6243	10	6	3	2	18	25	32	7	14
6247	9	4	4	1	21	21	30	0	9
9016	10	3	2	0	27	30	34 ^a	3	7
9018	11	5	3	2	21	28	32	7	11
9020	22	5	4	1	83	87	97	4	14
9021	17	5	4	1	43	47	57	4	14
9022	9	3	2	1	23	25	32	2	9
9023	22	5	3	0	71	78	85 ^a	7	14
9030	16	5	3	1	40	47	54	7	14
9034	13	4	3	1	41	46	53	5	12
9089	6	5	3	2	7	16	20	9	13
12 008	13	7	4	4	21	28	33	7	12
PRB962	6	4	2	0	7	14	17 ^a	7	10
PRB963	7	4	2	0	9	17	21 ^a	8	12
PRB966	10	5	3	2	35	44	48	9	13
PRB974 ^b	4	3	2	1	7	9	16	2	9
PRB975 ^b	5	3	1	0	7	14	14 ^a	7	7
PRB978 ^b	7	3	1	0	26	33	33 ^a	7	7
Yhteensä	204	82	51	20			Keskiarvo Mediaani	5,58 7	11,16 12

^a Kaikki tämän testisarjan verinäytteet olivat ei-reaktiivisia HIV 1/2 -vasta-aineen suhteen. Viimeisen verinäytteen päivää käytettiin "Päiviä ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen" -arvon määrittämiseen.

HIV-1/2-vasta-ainetesti suoritettiin Abbot Anti-HIV 1/2:lla seuraavia poikkeuksia lukuun ottamatta:

^b Testisarjat PRB974, PRB975, ja PRB978 testattiin Siemens Anti-HIV 1/2 -testillä.

HIV-1 p24 -antigeenitestaus suoritettiin Coulter HIV-1 p24 Ag -testillä seuraavia poikkeuksia lukuun ottamatta:

^b Testisarjat PRB974, PRB975 ja PRB978 testattiin BioMerieux p24 Ag -testillä.

Seerumin, plasman yhdenmukaisuustutkimus

Yhdenmukaisuuden arvioimiseksi seerumin ja plasman vastaavat sarjat (25 HIV-1-positiivista ja 25 HIV-1-negatiivista) ja 40 näytettä, joihin oli lisätty viljeltyä HIV-1:tä (50–1 000 000 kopiota/mL HIV-1-negatiivisessa plasmassa ja seerumissa), testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä. Negatiivinen yhdenmukaisuus oli 100,0 % (95 %:n LV: 97,0–100,0 %). Positiivinen yhdenmukaisuus oli 98,4 % (95 %:n LV: 95,4–99,5 %).

Toistettavuustutkimukset

Toistettavuus plasmanäytteissä

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen toistettavuus plasmanäytteissä arvioitiin 3 ulkoisessa tutkimuspaikassa. Kussakin tutkimuspaikassa testauksen suoritti kaksi käyttäjää. Kumpikin käyttäjä suoritti 2 ajoa päivässä 3 päivän aikana käyttämällä 3 reagenssierää testauksen aikana. Jokaisessa ajossa oli kolme rinnakkaisnäytettä kustakin testisarjan jäsenestä.

Toistettavuus testattiin käyttämällä testisarjan jäseniä, jotka koostuivat HIV-1-negatiivisesta EDTA-plasmasta. Positiiviset testisarjan jäsenet luotiin lisäämällä negatiivista plasmaa ja viljeltyä virusta (HIV-1-alytppi B) pitoisuuksina, jotka kattoivat Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen lineaarisen alueen.

Taulukko 17 esittää kunkin positiivisen testin jäsenen määrityksen tulosten toistettavuuden ja toistotarkkuuden tutkimuspaikkojen, käyttäjien, erien, päivien ja ajojen välillä, ajojen sisällä ja kokonaisuudessaan. Kun mukaan otettiin vain näytteet, joiden tulokset olivat yli kvantitoinnin alarajan (LLoQ) (näytteet, joiden tulokset olivat alle LLoQ:n, jätettiin pois), SD-kokonaisarvo oli kaikkien testisarjan jäsenten osalta $\leq 0,2 \log_{10}$ kopiota/mL. Kun mukaan otettiin kaikki näytteet, joissa HIV-1-RNA:ta oli havaittavissa, SD-kokonaisarvot pysyivät muuttumattomina lukuun ottamatta testisarjan jäsentä 1, jonka SD-kokonaisarvo oli $0,3 \log_{10}$ kopiota/mL.

Kaikkien HIV-1-positiivisten testisarjan jäsenten yhdenmukaisuusarvot olivat 100 %. HIV-1-negatiivisen testisarjan jäsenen osalta testattiin 108 rinnakkaisnäytettä, eikä HIV-1-RNA:ta havaittu yhdessäkään 108 rinnakkaisnäytteessä (negatiivinen yhdenmukaisuus = 100 %, pistemäärän 95 %:n luottamusväli: 96,6–100 %).

Taulukko 17: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen toistettavuus ja toistotarkkuus Panther-järjestelmässä positiivisissa plasmatestisarjan jäsenissä

Testisarja	N ^a	Keskiarvo Log ₁₀ Kopiota/mL	Paikkojen välillä		Käyttäjien välillä		Erien välillä		Päivien välillä		Ajojen välillä		Ajojen sisällä		Yhteensä	
			SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%
1	107	1,71 ^b	0,05	2,66	0,07	4,10	0,07	4,09	0,00	0,00	0,17	9,90	0,25	14,62	0,32	18,77
	85 ^c	1,84	0,07	3,51	0,00	0,00	0,02	0,97	0,00	0,00	0,06	3,07	0,17	8,98	0,19	10,17
2	108	2,94	0,08	2,74	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	1,49	0,00	0,00	0,11	3,69	0,14	4,83
3	108	3,84	0,07	1,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,95	0,04	0,98	0,06	1,62	0,11	2,75
4	108	4,94	0,08	1,52	0,00	0,00	0,03	0,57	0,03	0,50	0,05	1,01	0,06	1,18	0,11	2,30
5	108	5,71	0,07	1,26	0,00	0,00	0,01	0,22	0,05	0,85	0,04	0,77	0,07	1,23	0,12	2,11
6	108 ^d	6,71	0,05	0,80	0,00	0,00	0,02	0,32	0,03	0,43	0,07	1,03	0,06	0,85	0,11	1,65

CV = vaihtelukerroin, SD = keskihajonta

^a Niiden kelvollisten testitulosten lukumäärä, joissa oli havaittavissa HIV-1-RNA:ta.

^b Sisältää 22 rinnakkaisnäytettä, joiden pitoisuuden on ilmoitettu olevan < 1,47 log₁₀ kopiota/mL. Tälle näytteelle on annettu arvo 1,176 log₁₀ kopiota/mL.

^c Hyväksyttävien tulosten lukumäärä määrityksen lineaarisella alueella.

^d Sisältää yhden rinnakkaisnäytteen, jonka pitoisuuden on ilmoitettu olevan > 7 log₁₀ kopiota/mL. Tälle näytteelle on annettu arvo 7,18 log₁₀ kopiota/mL.

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi olla numeerisesti negatiivista, mikä voi tapahtua, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä (alle 0,01). Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokertoimen arvoina esitetään 0.

Toistettavuus seeruminäytteissä

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen toistettavuus seeruminäytteissä arvioitiin 3 ulkoisessa tutkimuspaikassa. Kussakin tutkimuspaikassa testauksen suoritti kaksi käyttäjää. Jokainen käyttäjä suoritti yhden ajon päivässä viiden päivän aikana käyttämällä yhtä reagenssierää testauksen aikana. Jokaisessa ajossa oli kolme rinnakkaisnäytettä kustakin testisarjan jäsenestä.

Toistettavuus testattiin käyttäen HIV-1-negatiivisella seerumilla valmistelluilla testisarjan jäsenillä. Kaksi positiivista testisarjan jäsentä luotiin lisäämällä negatiivista seerumimatriisia viljellyn viruksen (HIV-1-alatyyppi B) pitoisuuksilla 3–5 kertaa LoD ja 10 kertaa LoD.

Taulukko 18 esittää kunkin positiivisen testin jäsenen määrityksen tulosten toistettavuuden ja toistotarkkuuden tutkimuspaikkojen, käyttäjien, päivien ja ajojen välillä, ajojen sisällä ja kokonaisuudessaan.

Kaikkien HIV-1-positiivisten testisarjan jäsenten yhdenmukaisuusarvot olivat 100 %. HIV-1-negatiivisen testisarjan jäsenen osalta testattiin 90 rinnakkaisnäytettä, eikä HIV-1-RNA:ta havaittu yhdessäkään 89/90 rinnakkaisnäytteessä (negatiivinen yhdenmukaisuus = 98,9 %, pistemäärän 95 %:n luottamusväli: 94,0–99,8 %).

Taulukko 18: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen toistettavuus ja toistotarkkuus Panther-järjestelmässä positiivisissa seerumitestisarjan jäsenissä

Testisarja	N	Keskim.	Paikkojen		Käyttäjien		Päivien		Ajojen välillä		Ajojen sisällä		Yhteensä	
		log ₁₀ kopiota/mL	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%	SD	CV-%
1	90	1,34	0,07	5,41	0,00	0,00	0,04	2,63	0,00	0,00	0,22	16,26	0,23	17,34
2	89	1,95	0,05	2,41	0,02	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	9,67	0,20	10,01

CV = log-normaalinen variaatiokerroin, SD = keskihajonta (log₁₀ kopiota/mL).

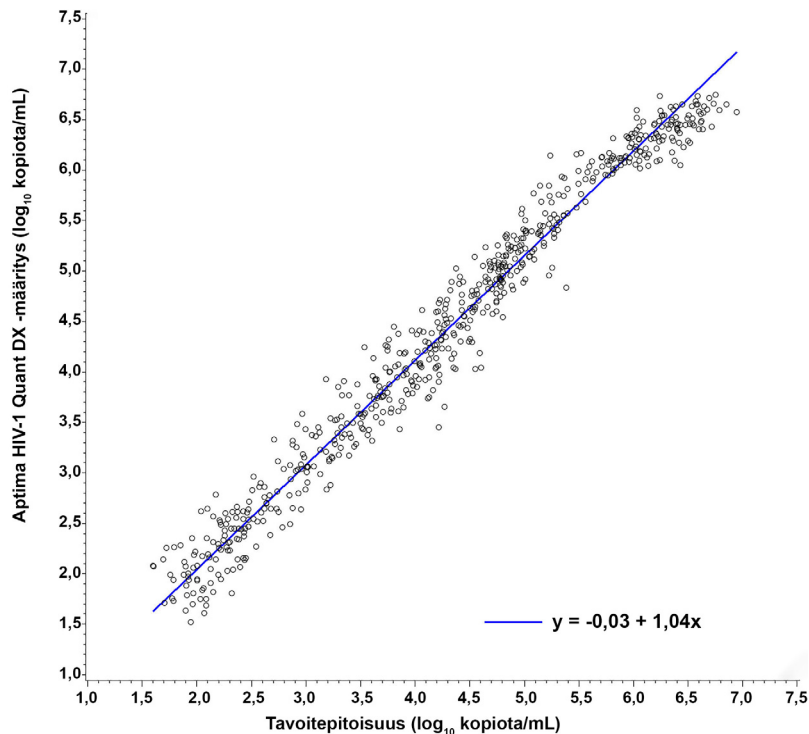
Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi saada negatiivisen numeroarvon. Näin voi käydä, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokertoimen arvoina esitetään 0.00.

Kliininen suorituskyky

Viruskuorman kvantifioinnin validointi

HIV-1-RNA:n kvantifiointia verrattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen ja vertailumäärityksen välillä. Tutkimuksessa testattiin kliinisiä EDTA-plasmanäytteitä (säilytetty tuoreena tai pakastettuna) ja keinotekoisia näytteitä (viljelty virus lisättynä negatiivisiin kliinisiin plasmanäytteisiin). Jokainen näyte testattiin kaksoiskappaleena Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä ja vertailumäärityksellä. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen testaus tehtiin kolmessa ulkoisessa tutkimuspaikassa, joissa kussakin käytettiin kolmea reagenssipakkauserää; vertailumäärityksen testaus tehtiin yhdessä ulkoisessa laboratoriossa.

628 täsmäytettyä näytesarjaa (molempien määritysten lineaarisella alueella), jotka oli luotu 484 tutkimukseen osallistujasta ja 144 keinotekoisesta näytteestä, testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä ja vertailumäärityksellä. Kuva 8 esittää Demingin regressioanalyysin tulokset ($y = -0,03 + 1,04x$).



Kuva 8. Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen ja vertailumäärityksen välinen korrelaatio

Kliinisen spesifisyyden tutkimus

HIV-1-negatiivisten näytteiden kliininen spesifisyys

Aiemmin pakastetut HIV-1-negatiiviset EDTA-plasmanäytteet, jotka saatiin vapaaehtoisilta kokoveren luovuttajilta, testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä. Testaus suoritettiin 3 reagenssipakkauserällä 3 ulkoisessa tutkimuspaikassa. Kliininen spesifisyys laskettiin sellaisten HIV-1-negatiivisten näytteiden prosenttiosuutena, joiden tulos oli ”Ei havaittu”. Kuusisataa (600) HIV-1-negatiivista plasmanäytettä testattiin, eikä HIV-1-RNA:ta havaittu yhdessäkään 600 näytteessä. Negatiivisten plasmanäytteiden spesifisyys oli 100 % (600/600, pistemäärän 95 %:n luottamusväli: 99,4–100 %).

Kliininen spesifisyys matalan riskin populaatiossa

Aiemmin pakastetut näytteet, jotka on saatu ensikertalaisilta verenluovuttajilta ja muilta kuin verenluovuttajilta, joilla on pieni HIV-1-tartunnan riski, testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä. Testaus suoritettiin 1 reagenssipakkauserällä 1 ulkoisessa tutkimuspaikassa. Kliininen spesifisyys laskettiin vertaamalla Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen tuloksia NAT-määritystuloksiin.

Taulukko 19: esittää Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen spesifisyyden pieniriskisessä populaatiossa näytetyypeittäin.

Taulukko 19: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen kliininen spesifisyys pieniriskisessä populaatiossa näytetyypeittäin

Näytetyyppi	n	TP	FP	TN	FN	Spesifisyys % (95 %:n luottamusväli) ^a
Kaikki	911	4	3	902	2	99,7 (99,0, 99,9)
Seerumi	304	1	2 ^b	300	1	99,3 (97,6, 99,9)
Plasma	607	3	1	602	1	99,8 (99,1, 100)

LV = luottamusväli, FN = väärä negatiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = oikea negatiivinen, TP = oikea positiivinen.

^a Clopper-Pearson CI.

^b Toinen kahdesta seeruminäytteestä, joiden positiiviset tulokset olivat virheelliset, oli positiivinen, kun se testattiin 4. sukupolven HIV-1/HIV-2-antigeeni-vasta-aineyhdistelmän immunomäärityksellä.

Kliiniset herkkyystutkimukset

HIV-1-positiivisten näytteiden kliininen herkkyys

Aiemmin pakastetut HIV-1-positiiviset näytteet testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä. Testaus suoritettiin 2 reagenssipakkauserällä 3 tutkimuspaikassa, mukaan lukien 2 ulkoista tutkimuspaikkaa.

Taulukossa 20 esitetään Aptima HIV 1 Quant Dx -määrityksen herkkyys positiivisissa näytteissä näytetyypeittäin.

Taulukko 20: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen kliininen herkkyys HIV-1-positiivisissa näytteissä näytetyypeittäin

Näytetyyppi	n	TP	FN	Herkkyys % (95 %:n luottamusväli) ^a
Kaikki	1572	1565	7	99,6 (99,1, 99,8)
Seerumi	524	520	4	99,2 (98,1, 99,8)
Plasma	1048	1045	3	99,7 (99,2, 99,9)

LV = luottamusväli, FN = väärä negatiivinen, TP = oikea positiivinen.

^a Clopper-Pearson CI.

Kliininen herkkyys korkean riskin populaatiossa

Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä testattiin prospektiivisesti sellaisilta henkilöiltä otetut näytteet, joilla oli korkea HIV-1-infektion riski. Testaus suoritettiin 1 reagenssipakkauserällä 3 tutkimuspaikassa, mukaan lukien 2 ulkoista tutkimuspaikkaa. Kliininen herkkyys laskettiin vertaamalla Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen tuloksia NAT-määritystuloksiin.

Arvioitavista 498 näytteestä 332 oli plasmanäytteitä ja 166 seeruminäytteitä. Kliininen herkkyys oli 100 % (1/1, 95 %:n LV: 20,7–100 %) seeruminäytteissä. Herkkyyttä ei voitu arvioida plasmanäytteistä, koska oikeita positiivisia tai vääriä negatiivisia määritystuloksia ei havaittu.

Positiivisuus serodiskordantissa näytteissä

Aiemmin pakastetut serodiskordantit näytteet (eli toistuvasti reaktiiviset alkuperäisessä HIV-immunomäärityksessä ja epäselvät tai negatiiviset lisäimmunomäärityksessä) saatiin verenluovuttajilta, ja muut kuin verenluovuttajat testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä. Arvioitavista 473 näytteestä 76 valittiin serokonversion testisarjoista. Testaus suoritettiin 2 reagenssipakkauserällä 1 sisäisessä tutkimuspaikassa. Positiivisuus laskettiin Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksellä testattujen serodiskordanttisten näytteiden osalta.

Taulukko 21 esittää Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen positiivisuuden serodiskordanteissa näytteissä näyteryhmän, HIV-apatestityypin ja HIV-apatestituloksen mukaan.

Taulukko 21: Aptima HIV-1 Quant Dx -määrityksen positiivisuus serodiskordanteissa näytteissä

Apu- Testin tyyppi	Apu- Testin tulos	Positiivisuus % (n/N), 95 %:n LV ^a		
		Muun kuin serokonversio- Testisarjan ryhmä		Serokonversio- Testisarjan ryhmä
		3. sukupolvi	4. sukupolvi	4. sukupolvi
HIV-1/2, immunokromatografinen	Negatiivinen	N/A	0,0 (0/11) 0,0–25,9	100 (6/6) 61,0–100
		HIV-1/2, immunokromatografinen	Epäselvä	N/A
HIV-1/2-pikatesti	Negatiivinen			N/A
		HIV-1/2-pikatesti	Epäselvä	N/A
HIV-1 WB tai IFA	Negatiivinen			0,4 (1/239) 0,1–2,3
		HIV-1 WB tai IFA	Epäselvä	0,0 (0/128) 0,0–2,9

3.sukupolvi = kolmannen sukupolven immunomääritys, 4.sukupolvi = neljännen sukupolven immunomääritys, LV = luottamusväli, IFA = epäsuora immunofluoresenssimääritys, N/A = ei käytettävissä, WB = Western blot.

^a Pistemäärän luottamusväli (LV).

Lähdeluettelo

1. **Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, and L. Montagnier.** 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* **220**:868–871.
2. **Popovic, M., M. G. Sarngadharan, E. Read, and R. C. Gallo.** 1984. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* **224**:497–500.
3. **Gallo R. C., S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Strecher, M. Kaplan, D. F. Haynas, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai, G. White, P. Foster, and P. D. Markham.** 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* **224**:500–503.
4. **Piot, P., F. A. Plummer, F. S. Mhalu, J.-L. Lamboray, J. Chin, and J. M. Mann.** 1988. AIDS: An international perspective. *Science* **239**:573–579.
5. **Sarngadharan, J. G., M. Popovic, L. Broch, J. Scupbach, and R. C. Gallo.** 1984. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* **224**:506–508.
6. **Gallo, D., J. S. Kimpton, and P. J. Dailey.** 1987. Comparative studies on use of fresh and frozen peripheral blood lymphocyte specimens for isolation of human immunodeficiency virus and effects of cell lysis on isolation efficiency. *J. Clin. Microbiol.* **25**:1291–1294.
7. **Clavel, F., D. Guetard, F. Brun-Vezinet, S. Chamaret, M. Rey, M. O. Santos-Ferraira, A. G. Laurent, C. Dauguet, C. Katlama, C. Rouzioux, D. Klatzmann, J. L. Champalimaud, and L. Montagnier.** 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* **233**:343–346.
8. **DeCock, K.M., Jaffe, H.W., Curran, J.W.** The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*, 2012.
9. **Gaines, H., M. A. von Sydow, and L.V. von Stedingk.** 1990. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS* **4**:995–999.
10. **Tindall, B., and D. A. Cooper.** 1991. Primary HIV-1 infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* **5**:1–14.
11. **Daar, E. S., T. Moudgil, R. D. Meyer, and D. D. Ho.** 1991. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* **324**:961–964.
12. **Clark, S. J., M. S. Saag, and W. D. Decker.** 1991. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N. Engl. J. Medicine* **324**:954–960.
13. **Albert J., B. Abrahamsson, K. Nagy, E. Aurelius, H. Gaines, G. Nystrom, and E. M. Fenyo.** 1990. Rapid development of isolate-specific neutralizing antibodies after primary HIV-1 infection and consequent emergence of virus variants which resist neutralization by autologous sera. *AIDS* **4**:107–112.
14. **Horsburgh, C. R. Jr., C. Y. Ou, J. Jason, S. D. Holmberg, I. M. Longini Jr., C. Schable, K. H. Mayer, A. R. Lifson, G. Schochetman, J. W. Ward, et al.** 1989. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet* **16**:637–640.
15. **Schnittman, S. M., M. C. Psallidopoulos, H. C. Lane, L. Thompson, M. Baseler, F. Massari, C. H. Fox, N. P. Salzman, and A. S. Fauci.** 1989. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* **245**:305–308. Erratum in: *Science* 1989 **245**, preceding 694.
16. **Schnittman, S. M., J. J. Greenhouse, M. C. Psallidopoulos, M. Baseler, N. P. Salzman, A. S. Fauci, and H.C. Lane.** 1990. Increasing viral burden in CD4+ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease. *Ann. Intern. Med.* **113**: 438–443.
17. **Pantaleo, G., C. Graziosi, and A. S. Fauci.** 1993. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *N. Engl. J. Med.* **328**:327–335.
18. **Piatak, M. Jr., M. S. Saag, L. C. Yang, S. J. Clark, J. C. Kappes, K. C. Luk, B. H. Hahn, G. M. Shaw, and J. D. Lifson.** 1993. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* **259**:1749–1754.
19. **Fauci, A. S., S. M. Schnittman, G. Poli, S. Koenig, and G. Pantaleo.** 1991. NIH conference: immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* **114**: 678–693.
20. **Coffin, J. M.** 1995. HIV-1 population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* **267**:483–489.
21. **Ho, D. D., A. U. Neumann, A. S. Perelson, W. Chen, J. M. Leonard, and M. Markowitz.** 1995. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* **373**:123–126.
22. **Wei, X., S. K. Ghosh, M. E. Taylor, V. A. Johnson, E. A. Emini, P. Deutsch, J. D. Lifson, S. Bonhoeffer, M. A. Nowak, B. H. Hahn et al.** 1995. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* **373**:117–122.
23. **O'Brien, W. A., P. M. Hartigan, D. Martin, J. Esinhart, A. Hill, S. Benoit, M. Rubin, M. S. Simberkoff, and J. D. Hamilton.** 1996. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4 lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N. Engl. J. Med.* **334**:426–431.
24. **Welles, S. L., J. B. Jackson, B. Yen-Lieberman, L. Demeter, A. J. Japour, L. M. Smeaton, V. A. Johnson, D. R. Kuritzkes, R. T. D'Aquila, P. A. Reichelderfer, D. D. Richman, R. Reichman, M. Fischl, R. Dolin, R. W. Coombs, J. O. Kahn, C. McLaren, J. Todd, S. Kwok, and C. S. Crumpacker.** 1996. Prognostic value of plasma Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-1) RNA levels in patients with advanced HIV-1 disease and with little or no zidovudine therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116A/116B/117 Team. *J. Infect. Dis.* **174**: 696–703.

25. **Coombs, R. W., S. L. Welles, C. Hooper, P. S. Reichelderfer, R. T. D'Aquila, A. J. Japour, V. A. Johnson, D. R. Kuritzkes, D. D. Richman, S. Kwok, J. Todd, J. B. Jackson, V. DeGruttola, C. S. Crumpacker, and J. Kahn.** 1996. Association of plasma Human Immunodeficiency Virus Type I RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups. *J. Infect. Dis.* **174**: 704–712.
26. **Hammer, S., C. Crumpacker, R. D'Aquila, B. Jackson, J. Lathey, D. Livnat, and P. Reichelderfer.** 1993. Use of virologic assays for detection of human immunodeficiency virus in clinical trials: Recommendations of the AIDS Clinical Trials Group Virology Committee. *J. Clin. Microbiol.* **31**:2557–2564.
27. **Schochetman, G., and J. R. George,** ed. 1994. *AIDS Testing: A Comprehensive Guide To Technical, Medical, Social, Legal and Management Issues*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York.
28. **Mulder, J., N. McKinney, C. Christopherson, J. Sninsky, L. Greenfield, and S. Kwok.** 1994. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J. Clin. Microbiol.* **32**:292–300.
29. **Dewar, R. L., H. C. Highbarger, M. D. Sarmiento, J. A. Todd, M. B. Vasudevachari, R. T. Davey, Jr., J. A. Kovacs, N. P. Salzman, H. C. Lane, and M. S. Urdea.** 1994. Application of branched DNA signal amplification to monitor human immunodeficiency virus type 1 burden in human plasma. *J. Infect. Dis.* **170**: 1172–1179.
30. **van Gemen, B., T. Kievits, R. Schukkink, D. van Strijp, L. T. Malek, R. Sooknanan, H. G. Huisman, and P. Lens.** 1993. Quantification of HIV-1 RNA in plasma using NASBA during HIV-1 primary infection. *J. Virol. Methods* **43**:177–187.
31. **Gill, P. and Ghaemi, A.** 2008. Nucleic acid isothermal amplification technologies: a review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* **27**(3):224-43.
32. **Hill, C.** 2001. Molecular diagnostic testing for infectious diseases using TMA technology. *Expert Reve. Mol. Diagn.* **1**(4): 445-455.
33. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2005. *Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline.* CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
34. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
35. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.*
36. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2002. *Clinical Laboratory Waste Management.* CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
37. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2012. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
38. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2003. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

Yhteystiedot ja versiohistoria



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



Hologic BV
Da Vinciiaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australialainen
toimeksiantaja
Hologic (Australia &
New Zealand) Pty Ltd.
macquarie Park NSW 2113

Maakohtaiset teknisen tuen ja asiakaspalvelun sähköpostiosoitteet ja puhelinnumerot ovat saatavilla osoitteessa www.hologic.com/support.

Euroopan unionissa laitteeseen liittyen tapahtuvista vakavista vaaratilanteista pitää ilmoittaa valmistajalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas asuu.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion sekä niihin liittyvät logot ovat Hologic Inc:n ja/tai sen tytäryhtiöiden tavaramerkkejä tai rekisteröityjä tavaramerkkejä Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa.

Armored RNA on Asuragen, Inc. -yhtiön tavaramerkki.

Kaikki muut tässä pakkausselosteessa olevat tavaramerkit ovat omistajiensa omaisuutta.

Yksi tai useampi osoitteessa www.hologic.com/patents mainituista US-patenteista saattaa kattaa tämän tuotteen.

© 2020–2025 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

AW-28214-1701, versio 002

2025-10

Versiohistoria	Päivämäärä	Kuvaus
AW-28214-1701, versio 001	Huhtikuu 2025	• Ensimmäinen julkaisu IVDR-vaatimusten täyttämiseksi.
AW-28214-1701, versio 002	Lokakuu 2025	• Tämä versio on linjassa AW-28214-001 Rev. 002 ja Rev. 003 kanssa (This version aligns with AW-28214-001 Rev. 002 & Rev. 003).