

Aptima® HIV-1 Quant Dx Assay

Bruksanvisning
Til *in vitro*-diagnostisk bruk
Kun til eksport fra USA

Generell informasjon	3
Tiltenkt bruk	3
Oppsummering og forklaring av testen	3
Prinsipper for prosedyren	4
Sammendrag av sikkerhet og ytelse	5
Advarsler og forholdsregler	5
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser	9
Prøvetaking og oppbevaring	10
Prøver lagret i Panther-systemet	13
Prøvetransport	13
Panther-system	14
Reagenser og materialer som følger med	14
Materialer som er nødvendige, men leveres separat	16
Valgfrie materialer	17
Testprosedyre for Panther-systemet	17
Prosedyremerknader	21
Kvalitetskontroll	22
Assaykalibrering	22
Negative og positive kontroller	22
Intern kalibrator / intern kontroll	22
Tolkning av resultater	23
Begrensninger	25
Analytisk ytelse	26
Deteksjonsgrense (LoD) ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard	26
Deteksjonsgrense over HIV-1-subtyper og -grupper	27
Lineært område	28
Linearitet på tvers av HIV-1-subtyper og -grupper	29
Bestemmelse av den nedre kvantifiseringsgrensen ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard	30
Verifisering av LLoQ over HIV-1-subtyper og -grupper	31
Presisjon	32
Potensielt interfererende endogene og eksogene stoffer	33
Ytelse med HIV-1-negative enkeltprøver	35
Potensielt interfererende mikrobielle kontaminanter	35
Repeterbarhet av kliniske enkeltprøver	37
Prøvefortynning med prøvefortynningsmiddel	38
Overføring	38
Serokonversjonspanel	39
Serum-, plasmaekvivalensstudie	40
Reproduserbarhetsstudier	40

Klinisk ytelse	43
Validering av virusbelastningskvantifisering	43
Kliniske spesifisitetsstudier	44
Kliniske sensitivitetsstudier	44
Positivitet i serodiskordante prøver	45
Bibliografi	46
Kontaktinformasjon og endringshistorikk	48

Generell informasjon

Tiltenkt bruk

Aptima® HIV-1 Quant Dx-analysen er en in vitro nukleinsyre-amplifikasjonstest til påvisning og kvantifisering av humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1), RNA-gruppene M, N og O, på det helautomatiserte Panther™-systemet. Den er tiltenkt brukt som en hjelpemiddel ved diagnostisering av HIV-1-infeksjon, som en bekreftelse på HIV-1-infeksjon og som et hjelpemiddel ved klinisk håndtering av pasienter som er infisert med HIV-1.

Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet kan brukes som hjelp ved diagnostisering av HIV-1-infeksjon, inkludert akutt eller primær infeksjon. Tilstedeværelse av HIV-1 RNA i plasmaet eller serum hos pasienter uten antistoffer mot HIV-1, er indikativ av akutt eller primær HIV-1-infeksjon. Aptima HIV-1 Quant Dx-analysen kan brukes som en tilleggstest for prøver som har gjentatte reaktive resultater med godkjente HIV-immunanalyser. Hvis prøven er reaktiv i Aptima HIV-1 Quant Dx-analysen, kan HIV-1-infeksjon bekreftes.

Aptima HIV-1 Quant Dx-analysen kan også brukes sammen med klinisk presentasjon og andre laboriemarkører for sykdomsprognose hos HIV-1-infiserte personer. Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet kan brukes som hjelp ved overvåking av effekten av antiretroviral behandling ved å måle endringer i HIV-1 RNA-konsentrasjonen i plasma.

Når Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet brukes som hjelp ved diagnostisering av HIV-1-infeksjon, blir ytelsen til kvalitative resultater fastslått med både plasma- og serum-enkeltprøver.* Når den brukes som et hjelpemiddel ved overvåking av effekten av antiretroviral behandling, etableres ytelse for kvantitative resultater bare med plasmaprøver. Serumprøver kan ikke brukes for kvantitative resultater.

Denne analysen er ikke beregnet for bruk ved screening av blod- eller plasmagivere.

**Prøver med tørkede blodflekker (DBS) kan brukes sammen med Aptima HIV-1 Quant Dx-analysen. Se Dried Blood Spot-vedlegget til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayets pakningsvedlegg for å finne en full beskrivelse av tiltenkt bruk og informasjon om DBS-prøver.*

Oppsummering og forklaring av testen

Epidemiologiske studier identifiserte humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1) som den etiologiske agensen ved ervervet immunsviktsyndrom (AIDS) (1-7). HIV kan overføres ved seksuell kontakt, eksponering for infisert blod eller blodprodukter eller overføring fra mor til barn (8). Innen 3 til 6 uker etter eksponering for HIV, utvikler infiserte personer generelt kort og akutt syndrom karakterisert av influensalignende symptomer som er forbundet med høye nivåer av viremi i det perifere blodet (9-12). Hos de fleste infiserte personene etterfølges denne tidlige fasen av en HIV-spesifikk immunrespons og redusert plasmaviremi, vanligvis innen 4 til 6 uker etter at symptomene begynner (13-14). Etter serokonversjon går infiserte personer vanligvis inn i en klinisk stabil asymptomatisk fase som kan vare i årevis (15-17). Den asymptomatiske perioden er karakterisert av persistent plasmaviremi på lavt nivå (18) og en gradvis uttømming av CD4+ T lymfocytter. Denne uttømmingen fører til alvorlig immunsvikt, flere opportunistiske infeksjoner, maligniteter og død (19). Selv om virusnivåer i det perifere blodet er relativt lave under den asymptomatiske infeksjonsfasen, ser virusreplikasjon og -reduksjon ut til å være dynamiske prosesser der høye rater av virusproduksjon og infeksjon av CD4+ celler er balansert med like høye rater av virusreduksjon, infiserte celler som dør, og etterfylling av CD4+ celler, som fører til relativt stabile nivåer av både plasmaviremi og CD4+ celler (20-22).

Kvantitative målinger av HIV i perifert blod har vist at høyere virusnivåer kan være korrelert med økt risiko for klinisk progresjon av HIV-forbundet sykdom og har vist at reduksjoner i plasmavirusnivåer kan være forbundet med redusert risiko for klinisk progresjon (23-25). Virusnivåer i perifert blod kan kvantifiseres med måling av HIV p24-antigen i serum, med kvantitativ kultur av HIV fra plasma eller med direkte måling av viral RNA i plasma ved å bruke nukleinsyreamplifikasjons- eller signal-amplifikasjonsteknologier (26-30).

Molekylteknikker som f.eks. transkripsjonsmediert amplifikasjon (TMA) er blitt brukt i stor utstrekning for å amplifisere nukleinsyrer (31). TMA benytter spesifikk målinnfanging og isotermisk amplifikasjon for å detektere nukleinsyrer i flere smittsomme sykdommer, inkludert CT, NG, HPV, TV og HIV/HCV/HBV ved blodgiveresting (32).

Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet bruker TMA med flere lange primere som er rettet mot flere målområder på HIV-1-genomet for å kompensere for den høye mutasjonsraten av HIV-1. Assayet inkluderer tomåls amplifikasjons- og deteksjonssystemer som retter seg uavhengig mot to områder i HIV-1-genomet (pol og LTR). Assayets programvare midler ikke signalene fra de to systemene.

Aptima-tomålsystemet er utformet for å øke muligheten for nøyaktig deteksjon og kvantifisering av prøver.

Prinsipper for prosedyren

Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet involverer tre hovedtrinn, som alle finner sted i et enkelt rør på Panther-systemet: målinnfanging, målamplifikasjon vha. transkripsjonsmediert amplifikasjon (TMA) og deteksjon av amplifikasjonsprodukter (amplikon) vha. de fluorescensmerkede probene (torches).

Under målinnfanging blir nukleinsyrer med virus isolert fra enkeltprøvene. Enkeltprøven blir behandlet med et vaskemiddel for å oppløse viruskappen, denaturere proteiner og frigjøre viral genomisk RNA. Innfangingsoligonukleotider hybridiserer til høyt konservative områder i HIV-1-genomet, hvis dette er til stede, i testprøven. Det hybridiserte målet fanges deretter inn av magnetiske mikropartikler som skilles fra enkeltprøven i magnetfeltet. Vasketrinn fjerner fremmede komponenter fra reaksjonsrøret.

Målamplifikasjonen foregår via TMA, som er en transkripsjonsmediert nukleinsyreamplifikasjonsmetode som bruker to enzymer, Moloney murint leukemivirus (MMLV) revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Den reverse transkriptasen brukes for å generere en DNA-kopi (som inneholder en promotersekvens for T7 RNA-polymerase) av målsekvensen. T7 RNA-polymerase produserer flere kopier av RNA-amplikon fra DNA-kopitemplatet. Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet bruker TMA-metoden for å amplifisere to områder i HIV-1 RNA (pol og LTR). Det genereres et uavhengig signal fra amplifikasjon av hvert område ved å bruke bestemte primere, som er utformet for å amplifisere HIV-1-gruppene M, N og O.

Deteksjon oppnås med enkelttrådete nukleinsyretorcher, som er tilstede under amplifikasjonen av hvert mål og som hybridiserer spesifikt til amplikoner i sanntid. Hver torch har en fluorofor og en quencher. Når torchen ikke er hybridisert til amplikonet, er quencheren i nærheten av fluoroforen og undertrykker fluorescensen. Når torchen bindes til amplikonet, flyttes quencheren lengre unna fluoroforen og sender ut et signal med en spesifikk bølgelengde når den eksiteres av en lyskilde. Når flere torcher hybridiseres til amplikon, genereres signaler med høyere fluorescens. Tiden det tar for fluorescenssignalet fra hvert mål å nå en spesifisert terskelverdi («tTime») er proporsjonal med HIV-1-startkonsentrasjonen. Hver reaksjon har en intern kalibrator / intern kontroll (IC) som kontrollerer for mulige variasjoner i enkeltprøveprosessering, amplifikasjon og deteksjon. Prøvekonsentrasjonen beregnes deretter med tTimes for både pol- og LTR-amplifikasjon med programvaren til Panther-systemet. Ved bruk av algoritme og sammenligning med lagret kalibreringsinformasjon, returnerer programvaren til Panther-systemet ett enkelt, klinisk validert resultat for hver prøve.

Sammendrag av sikkerhet og ytelse

Sammendraget av sikkerhet og ytelse (SSP) er tilgjengelig i den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), ved å følge utstyrsidentifikatorene (grunnleggende UDI-DI). Se BUDI (Basic Unique Device Identifier) for å finne SSP-en for Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet: 54200455DIAGAPTHIV1XB

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- B. Til profesjonell bruk.
- C. Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet er ikke beregnet brukt som screeningstest for tilstedeværelse av HIV-1 i donert blod.
- D. For å redusere risikoen for ugyldige resultater må du lese hele pakningsvedlegget og *Panther/Panther Fusion™ System Operator's Manual* (Operatørhåndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet) nøye før du utfører dette assayet.

Laboratorierelatert

- E.  **FORSIKTIG:** Kontrollene for dette assayet inneholder humant plasma. Plasmaet er negativt for hepatitt B-overflateantigen (HBsAg), antistoffer for HCV, antistoffer for HIV-1 og HIV-2, og HIV-antigen når det testes med de lisensierte prosedyrene fra US Food and Drug Administration. I tillegg er plasmaet ikke-reaktivt for HCV RNA og HIV-1 RNA når det testes med lisensierte nukleinsyretester med samleprøver. Alt materiale fra humane blodkilder skal betraktes som potensielt smittefarlig og skal håndteres med globale forholdsregler (33-35).
- F. Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet og håndtering av potensielt smittefarlige materialer skal utføre denne prosedyren. Hvis det forekommer søl, skal det desinfiseres umiddelbart i samsvar med egnede prosedyrer for institusjonen.
- G. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.
- H. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke pipetter med munnen. Ikke spis, drikk eller røyk i anviste arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øyevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og settreagenser. Vask hendene grundig etter at du har håndtert prøver og settreagenser.
- I. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.
- J. Kast alle materialene som har vært i kontakt med prøvene og reagensene iht. regionale forskrifter (33-36). Rengjør og desinfiser alle arbeidsflatene grundig.
- K. Kontrollene inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Ikke bruk metallrør til overføring av reagens. Hvis løsninger som inneholder natriumazidsammensetninger, helles ut i et VVS-system, bør de fortynnes og skylles med store mengder rennende vann. Disse forholdsreglene anbefales for å unngå oppsamling av avleiringer i metallrør der det kan utvikles eksplosjonsfare.

- L. God standard praksis for molekylærlaboratorier inkluderer miljøovervåkning. Laboratoriemiljøet overvåkes med følgende foreslått prosedyre.
1. Bruk en pinne med bomullsspiss og et Aptima® prøvealikkvotrør (SAT).
 2. Merk hver SAT riktig.
 3. Fyll hver SAT med 1 mL Aptima® prøvefortynningsmiddel.
 4. Overflateprøver tas ved å lett fukte en bomullspinne med nukleasefritt deionisert vann.
 5. Før pinnen over overflaten med en vertikal ovenfra-ned-bevegelse. Roter pinnen omtrent en halv omdreining mens du fører den over stedet.
 6. Sett bomullsspinnen øyeblikkelig i røret og virvle bomullsspinnen forsiktig i prøvefortynningsmiddelet for å trekke ut potensielt oppfanget materiale. Trykk på bomullsspinnen på siden av transportrøret for å skvise ut mest mulig væske. Kast bomullsspinnen, og sett hette på røret.
 7. Gjenta trinnene for de andre bomullspinneprøvene.
 8. Test bomullsspinnen med molekylært assay.

Prøverelatert

- M. Prøvemateriale kan være smittefarlig. Bruk globale forholdsregler (33-35) når du utfører dette assayet. Riktig håndtering av avhendingsmetoder bør bestemmes iht. lokale forskrifter (36). Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet og opplæring i håndtering av smittefarlige materialer skal utføre denne prosedyren.
- N. Sørg for tilfredsstillende oppbevaringsforhold under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under transportbetingelser annet enn de anbefalte har ikke blitt evaluert.
- O. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Vær spesielt nøye for å unngå kontaminasjon gjennom spredning av aerosoler når prøvene løsnes eller hettene tas av. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.

Assayrelatert

- P. Kvantitative resultater av Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet er evaluert med plasma. Serum skal ikke brukes for å skaffe kvantitative resultater. Kvalitative resultater er blitt evaluert med både plasma og serum. Bruk av dette testsettet med andre enkeltprøver enn de som er spesifikt godkjent for bruk med dette testsettet, kan føre til unøyaktige testresultater.
- Q. Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ble klinisk validert med algoritmen i programvaren til Panther-systemet. Det validerte resultatet som skal rapporteres, utgis av programvaren til Panther-systemet på resultatskjermen og i resultatrapporten.
- R. Ikke bruk reagenssettet, kalibratoren eller kontrollene etter utløpsdatoen.
- S. Ikke bytt om, bland eller kombiner assayreagenser fra sett med ulike hovedpartinumre. Assayvæsker kan være fra ulike partinumre. Kontroller og kalibratoren kan være fra ulike partinumre.

- T. Unngå mikrobiell og nukleasekontaminasjon av reagenser.
- U. Sett på hetter, og oppbevar alle assayreagenser ved angitte temperaturer. Assayets ytelse kan påvirkes av bruk av feil oppbevarte assayreagenser. Se *Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser* og *Valgfrie materialer* for å finne mer informasjon.
- V. Ikke kombiner assayreagenser eller væsker uten spesifikk instruksjon. Ikke fyll reagenser eller væsker helt opp. Panther-systemet verifiserer reagensnivåene.
- W. Noen reagenser i dette settet er merket med fareinformasjon.

Merk: Sikkerhets- og faresetningene avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). Når det gjelder faremeldingsinformasjon som gjelder spesifikt for din region, se det spesifikke SDS som finnes i SDS-biblioteket på www.hologicsds.com. Se symbolforklaringen på www.hologic.com/package-inserts for å finne ytterligere informasjon om symbolene.

Fareinformasjon for EU	
—	Amplifikasjonsreagens Magnesiumklorid 60–65 % — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	Enzymreagens HEPES 1–5 % Triton X-100 1–5 % — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	Enzyme Reconstitution Solution Glyserol 20–25 % Triton X-100 1–5 % — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
—	Promoterreagens Magnesiumklorid 60–65 % — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.

—	Målinnfangingsreagens HEPES 15–20 % Laurylsulfat litiumsalt 5–10 % Litiumhydroksid, monohydrat 1–5 % Ravsyre 1–5 % — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
  	HIV VL Kit Controls Humant serum/humant plasma 95–100 % Natriumazid < 1 % FARE H300 – Dødelig ved svelging. H410 – Meget giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P264 – Vask ansikt, hender og eventuelle eksponerte hudområder grundig etter bruk. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P301 + P310 – VED SVELGING: Kontakt umiddelbart GIFTINFORMASJONSSENTRALEN eller lege. P321 – Særlig behandling (se førstehjelpsinstruksjoner på etiketten). P330 – Skyll munnen. P391 – Samle opp spill.
—	HIV VL Kit Calibrators HEPES 15–20 % Lauryl Sulfate Lithium Salt 5–10 % Lithium Hydroxide, Monohydrate 1–5 % Succinic Acid 1–5 % — H412 – Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. P273 – Unngå utslipp til miljøet. P501 – Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

- A. Følgende tabell viser lagringsbetingelsene og stabiliteten for reagenser, kontroller og kalibrator.

Reagens	Uåpnet lagring	Åpent sett (rekonstituert)	
		Lagring	Stabilitet
qHIV-1 amplifikasjonsreagens	2 °C til 8 °C		
qHIV-1 amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHIV-1 enzymreagens	2 °C til 8 °C		
qHIV-1 enzymrekonstitusjonsløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHIV-1 promoterreagens	2 °C til 8 °C		
qHIV-1 promoterrekonstitusjonsløsning	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHIV-1 målinnfangingsreagens	2 °C til 8 °C	2 °C til 8 °C	30 dager ^a
qHIV-1 NC-KONTROLL – (negativ kontroll)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 20 timer
qHIV-1 LPC -KONTROLL + (lavpositiv kontroll)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 20 timer
qHIV-1 HPC-KONTROLL + (høypositiv kontroll)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 20 timer
qHIV-1 PCAL (positiv kalibrator)	-15 °C til -35 °C	15 °C til 30 °C	Hetteglass til engangsbruk Bruk innen 20 timer

^a Når reagenser fjernes fra Panther-systemet, bør de umiddelbart returneres til sine riktige oppbevaringstemperaturer.

- B. Kasser eventuelle ubrukte, rekonstituerte reagenser og målinnfangingsreagens (Target Capture Reagent, TCR) etter 30 dager, eller etter hovedpartiets utløpsdato, det som kommer først gjelder.
- C. Reagenser lagret på Panther-systemet har 72 timers stabilitet på instrumentet. Reagenser kan settes inn i Panther-systemet inntil 8 ganger. Panther-systemet logger hver gang reagensene settes inn.
- D. Etter å ha tint opp kalibratoren skal væsken være klar, det vil si, ingen grums eller bunnfall.
- E.  Promoterreagens og rekonstituert promoterreagens er lysfølsomme. Beskytt disse reagensene fra lys under oppbevaring og ved preparering for bruk.

Prøvetaking og oppbevaring

Merk: Håndter alle prøver som om de inneholder smittefarlige stoffer. Bruk universelle forholdsregler.

Merk: Vær forsiktig for å unngå krysskontaminasjon under prøvehåndteringstrinnene. Brukt materiale skal for eksempel avhendes uten å føre det over åpne rør.

Merk: Kun sekundærrør i plast anbefales for lagring.

Fullblodsprøver som tappes i følgende glass- eller plastrør, kan brukes:

Til kvantitative målinger:

- Rør som inneholder EDTA- eller syrecitratdektrose (Acid Citrate Dextrose, ACD)-antikoagulanter eller
- Plasmatilberedningsrør (Plasma Preparation Tubes, PPT-er).

Til kvalitativ bestemmelse:

- Rør som inneholder EDTA eller ACD-antikoagulanter, eller
- PPT-er, eller
- Serumrør, eller
- Serumseparatorrør (Serum separator tubes, SST-er).

For serum må du la blodet koagulere før du fortsetter prosesseringen.

A. Prøvetaking

Fullblod kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C og må sentrifugeres innen 24 timer etter prøvetaking. Separer plasma eller serum fra de pelleterte røde blodcellene i henhold til produsentens instruksjoner for røret som brukes. Plasma eller serum kan testes på Panther-systemet i et primærrør eller overføres til et sekundærrør. For å få 500 µL reaksjonsvolum er minimum volum av plasma eller serum for primære oppsamlingsrør inntil 1200 µL og for sekundærrør er minimum volum 700 µL. Følgende tabell angir krav til dødvolum for hver type primær- og sekundærrør:

Rør (størrelse og type)	Dødvolum på Panther-systemet
Aptima-prøvealikvotrør (SAT)	0,2 mL
12 x 75 mm	0,5 mL
13 x 100 mm	0,5 mL
13 x 100 mm med gel	0,3 mL
16 x 100 mm med gel	0,7 mL

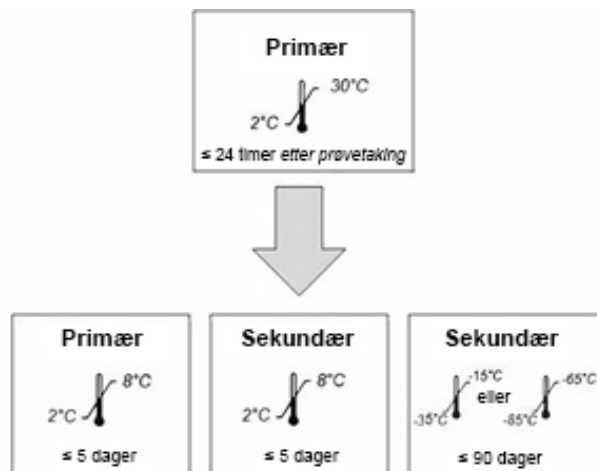
Hvis plasma eller serum ikke testes umiddelbart, kan de oppbevares i henhold til spesifikasjonene nedenfor. Hvis plasmaet overføres til et sekundærrør, kan det fryses ved -20 °C eller -70 °C, og serum kan fryses ved -20 °C. Ikke foreta mer enn tre fryse-tine sykluser for å unngå å påvirke resultatet. Ikke frys prøvene i primære oppsamlingsrør med EDTA, ACD eller serum.

B. Prøveoppbevaringsforhold

1. EDTA- og ACD-plasmaprøver

Primærrør som inneholder sentrifugert plasma, kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer etter prøvetaking (Figur 1, øvre boks). Etter 24 timer kan plasma oppbevares i en lengre tidsperiode under en av følgende betingelser (Figur 1, nedre bokser):

- I primært oppsamlingsrør ved 2 °C til 8 °C i opp til 3 dager,
- I sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I sekundærrøret ved -20 °C til -70 °C i inntil 90 dager.

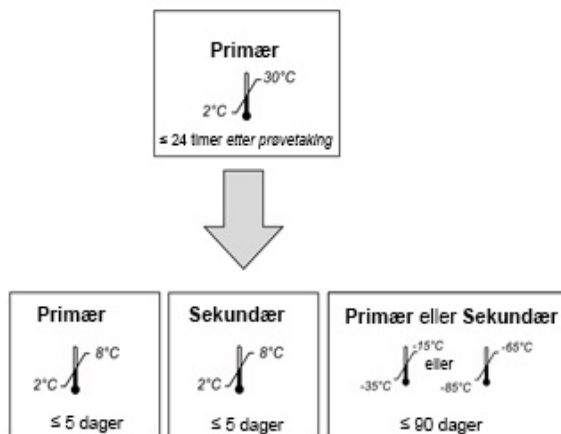


Figur 1. Lagringsbetingelser for EDTA-/ACD-rør

2. PPT-prøver

PPT-er som inneholder sentrifugert plasma, kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer etter prøvetaking (Figur 2, øvre boks). Etter 24 timer kan plasma oppbevares i en lengre tidsperiode under en av følgende betingelser (Figur 2, nedre bokser):

- I PPT ved 2 °C til 8 °C i opp til 3 dager,
- I sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I PPT eller sekundærrøret ved -20 °C til -70 °C i inntil 90 dager.

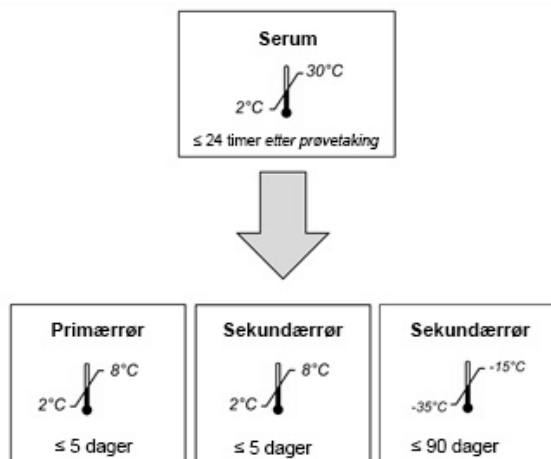


Figur 2. Lagringsbetingelser for PPT-er

3. Enkeltprøver i serumrør

Serumrør som inneholder sentrifugert serum, kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer etter prøvetaking (Figur 3, øvre boks). Etter 24 timer kan serum oppbevares i en lengre tidsperiode under en av følgende betingelser (Figur 3, nedre bokser):

- I serumrøret ved 2 °C til 8 °C i opp til 5 dager,
- I sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I sekundærrøret ved -20 °C i inntil 90 dager.

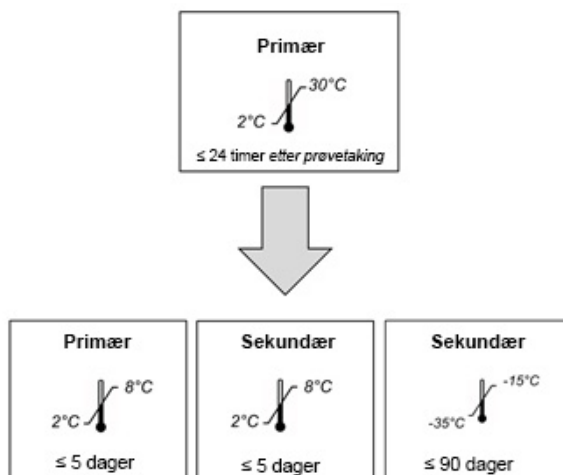


Figur 3. Lagringsbetingelser for serumrør

4. Enkeltprøver i SST

SST-er som inneholder sentrifugert serum, kan oppbevares ved 2 °C til 30 °C i inntil 24 timer etter prøvetaking (Figur 4, øvre boks). Etter 24 timer kan serum oppbevares i en lengre tidsperiode under en av følgende betingelser (Figur 4, nedre bokser):

- I SST ved 2 °C til 8 °C i opp til 5 dager,
- I sekundærrøret ved 2 °C til 8 °C i inntil 5 dager, eller
- I sekundærrøret ved -20 °C i inntil 90 dager.



Figur 4. Lagringsbetingelser for SST-er

C. Fortynning av plasma-enkeltprøver

Merk: En plasmaprøve kan fortynnes i SAT eller sekundærrøret for å teste i Panther-systemet. Se Testprosedyre for Panther-systemet, trinn E.4 for mer informasjon.

Merk: Hvis en enkeltprøve fortynnes, bør den testes umiddelbart etter fortynningen. Ikke frys fortynnede enkeltprøver.



Merk: Fortynning av plasma-enkeltprøver kan bare brukes for kvantitative resultater. Ikke fortynn plasmaprøver for diagnostiske resultater.

Prøver lagret i Panther-systemet

Prøver kan forbli på Panther-systemet uten hetter i inntil 8 timer totalt. Prøvene kan fjernes fra Panther-systemet og testes så lenge den totale oppholdstiden i systemet ikke overstiger 8 timer før Panther-systemet pipetterer prøven.

Prøvetransport

Oppretthold lagringsbetingelsene for prøver som beskrevet i *Prøvetaking og oppbevaring*.

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

Panther-system

Reagenser for Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet står oppført nedenfor for Panther-systemet. Reagensidentifikasjonssymbolene er også oppført ved siden av reagensnavnet.

Reagenser og materialer som følger med

Aptima HIV-1 Quant Dx-assaysett

100 tester (1 assaysett, 1 kalibratorsett og 1 kontrollsett) (Kat. Nr. PRD-03000)

Ekstra kalibrаторer og kontroller kan bestilles separat. Se de respektive katalognumrene nedenfor.

Aptima HIV-1 Quant Dx-assaysett

(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
A	qHIV-1 amplifikasjonsreagens <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer tørket i bufret løsning.</i>	1 hetteglass
E	qHIV-1 enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørket i HEPES bufret løsning.</i>	1 hetteglass
PRO	qHIV-1 promoterreagens <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer tørket i bufret løsning.</i>	1 hetteglass
AR	qHIV-1 amplifikasjonsrekonstitusjonsløsning <i>Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.</i>	1 x 7,2 mL
ER	qHIV-1 enzymrekonstitusjonsløsning <i>HEPES-bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 x 5,8 mL
PROR	qHIV-1 promoterrekonstitusjonsløsning <i>Vannholdig løsning som inneholder glyserol og konserveringsmidler.</i>	1 x 4,5 mL
TCR	qHIV-1 målinnfangingsreagens <i>Nukleinsyrer i en bufret saltløsning som inneholder fastfase, ikke-smittefarlige nukleinsyrer og intern kalibrator.</i>	1 x 72,0 mL
	Rekonstitusjonskrager	3
	Strekkodeark for hovedparti	1 ark

Aptima HIV-1 Quant Dx-kalibratorsett (kat. Nr. PRD-03001)

(oppbevares ved -15 °C til -35 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
PCAL	qHIV-1 positiv kalibrator <i>Transkript i bufret løsning.</i>	5 x 2,5 mL
	Etikett med kalibratorstrekkode	—

Aptima HIV-1 Quant Dx-kontrollsett (kat. Nr. PRD-03002)

(oppbevares ved -15 °C til -35 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
NC	qHIV-1 negativ kontroll <i>HIV-1.negativt defibrinert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 1,5 mL
LPC	qHIV-1 lavpositiv kontroll <i>Ikke-smittefarlig HIV-1 Armored RNA i defibrinert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 1,5 mL
HPC	qHIV-1 høypositiv kontroll <i>Ikke-smittefarlig HIV-1 Armored RNA i defibrinert humant plasma som inneholder gentamicin og 0,2 % natriumazid som konserveringsmidler.</i>	5 x 1,5 mL
	Kontrollstrekkodeetikett	—

Materialer som er nødvendige, men leveres separat

Merk: Materialer tilgjengelig fra Hologic er oppført med katalognummer, med mindre annet er angitt.

Materiale	Kat. Nr.
Panther-system	303095
Panther Fusion-system	PRD-04172
Panther System Continuous Fluids and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HIV-1 Quant Dx-kalibratorsett	PRD-03001
Aptima® HIV-1 Quant Dx-kontrollsett	PRD-03002
Panther™ Run Kit for Real Time Assays (kjøringssett for sanntidsassayer) (bare for sanntidsassayer)	PRD-03455 (5000 tester)
Aptima® assayvæskesett (også kalt universalt væskesett) <i>inneholder Aptima® vaskeoppløsning, Aptima® buffer for deaktiveringsvæske og Aptima® oljereagens</i>	303014 (1000 tester)
<i>Multirørenheter (MTU-er)</i>	104772-02
<i>Panther™ Waste Bag Kit (avfallspose-sett)</i>	902731
<i>Panther™ Waste Bin Cover (avfallsbeholder, deksel)</i>	504405
Eller, Panther™ System Run Kit <i>(når det kjøres ikke-sanntids TMA-assayer parallelt med sanntids TMA-assayer) inneholder MTU-er, avfallsposer, avfallsbeholderdeksler, autodetekt og assayvæsker</i>	303096 (5000 tester)
Spisser, 1000 µL, filtrerte, ledende, væskefølsomme og til engangsbruk <i>Ikke alle produkter er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Blekemiddel, 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning	—
Pulverfrie engangshansker	—
Ekstra reagenshetter <i>Rekonstitusjonsflasker for amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser</i> <i>TCR-flaske</i>	CL0041 (100 hetter) CL0040 (100 hetter)
Plastbelagte overtrekk for laboratoriebenker	—
Lofrie kluter	—
Pipette	—
Spisser	—
Alternative primære oppsamlingsrør (EDTA, ACD, PPT, SST, serum): 13 mm x 100 mm 13 mm x 75 mm 16 mm x 100 mm	— — —
Sentrifuge	—
Virvelblander	—

Valgfrie materialer

Materiale	Kat. Nr.
Alternative sekundærrør:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima prøvealiquotrør (SAT-er) (100 per pakke)	FAB-18184
Transportrørhette (100 per pakke) hette for SAT	504415
Aptima-prøvefortynningsmiddel	PRD-03003
Aptima-prøvefortynningsmiddelsett inneholder prøvefortynning, 100 SAT-er og 100 hetter	PRD-03478
Overføringspipetter	—
Kommersielt tilgjengelige paneler, for eksempel: HIV-1 fra kvalitetskontroll for molekylær diagnostikk (QCMD) eller HIV-virusbelastningsundersøkelsespanel fra College of American Pathologists (CAP) eller SeraCare ACCURUN HIV-paneler	—
Bomullspinner	—
Rørvugge	PRD-03488

Testprosedyre for Panther-systemet

Merk: Se Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet for mer informasjon om prosedyren.

A. Klargjøre arbeidsområdet

1. Rengjør arbeidsflatene der reagenser skal prepareres. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittløsningen være i kontakt med overflatene i minst 1 minutt, og følg deretter opp med deionisert (DI) vann. Ikke la natriumhypoklorittløsningen stå og tørke. Dekk til benkeflatene der reagenser og prøver skal prepareres, med rene, absorberende laboratoriebenktrekk med plastbakside.
2. Rengjør en separat arbeidsflate der prøver skal prepareres. Bruk prosedyren beskrevet ovenfor (trinn A.1).
3. Rengjør eventuelle pipetter. Bruk prosedyren beskrevet ovenfor (trinn A.1).

B. Preparering av kalibrator og kontroller

La kalibratoren og kontrollene nå 15 °C til 30 °C før prosessering slik:

1. Fjern kalibratoren og kontrollene fra oppbevaringen (-15 °C til -35 °C) og la dem tine ved 15 °C til 30 °C. Under tiningen skal hvert rør vendes forsiktig for å oppnå grundig blanding. Sørg for at rørrinnholdet er fullstendig tint før bruk.

Alternativ. Kalibrator- og kontrollrør kan plasseres på en rørvugge for å blande grundig. Sørg for at rørrinnholdet er fullstendig tint før bruk.

Merk: Unngå å danne for mye skum når du snur kalibratoren og kontrollene. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivågjenkjenningssfunksjon.

2. Når rørrinnholdet er tint, tørkes utsiden på røret med en ren, tørr engangsklut.
3. For å hindre kontaminasjon skal rørene ikke åpnes på dette tidspunkt.

C. Reagensrekonstitusjon / preparering av et nytt sett

Merk: Rekonstitusjon av reagenser skal utføres før du starter arbeidet på Panther-systemet.

1. Utfør følgende for å tilberede målinnfangingsreagens (TCR):

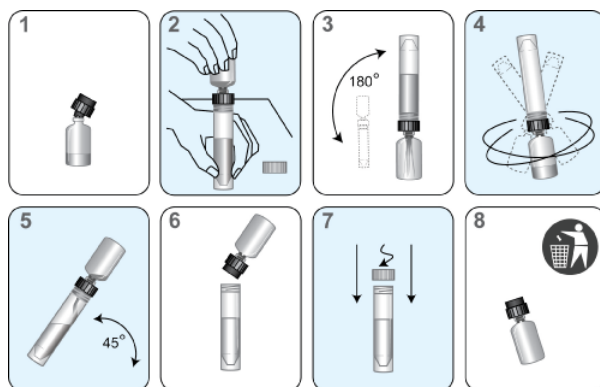
- a. Fjern TCR fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C). Kontroller partinummeret på TCR-flasken for å påse at det samsvarer med partinummeret på strekkodearket for hovedpartier.
- b. Rist TCR-flasken straks kraftig 10 ganger. La TCR-flasken forbli ved 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 45 minutter. I denne perioden skal TCR-flasken virvles og snus minst hvert 10. minutt.

Alternativ. TCR-flasken kan prepareres på en rørvugge ved å følge disse instruksjonene: Fjern TCR fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C) og rist umiddelbart grundig 10 ganger. Sett TCR-flasken på en rørvugge og la TCR stå i 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 45 minutter.

- c. Sørg for at alt bunnfall er i løsningen og at de magnetiske partiklene er oppslemmet før bruk.
2. Gjør følgende for å rekonstituere amplifikasjons-, enzym- og promoterreagenser:
 - a. Fjern de frysetørkede reagensene og tilsvarende rekonstitusjonsløsninger fra oppbevaring (2 °C til 8 °C). Par rekonstitusjonsløsningene med hver sin frysetørkede reagens.
 - b. Sørg for at rekonstitusjonsløsningen og den frysetørkede reagensen har samsvarende etikettfarger. Kontroller partinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser er parete.
 - i. Åpne det lyofiliserte reagensglasset ved å fjerne metallforseglingen og gummistopperen.
 - ii. Sett enden på rekonstitusjonskragen med spor godt inn i hetteglasset (Figur 5, trinn 1).
 - iii. Åpne den samsvarende flasken med rekonstitusjonsløsning, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - iv. Sett flasken med rekonstitusjonsløsning på en stabil flate (for eksempel en benk). Deretter snur du hetteglasset med frysetørket reagens over flasken med rekonstitusjonsløsning før du setter kragen godt på flasken med rekonstitusjonsløsning (Figur 5, trinn 2).

- v. Snu de monterte flaskene langsomt (hetteglass festet til flasken med løsning) for å la løsningen tømmes inn i hetteglasset (Figur 5, trinn 3).
- vi. Ta opp de monterte flaskene og virvle de monterte flaskene i minst 10 sekunder (Figur 5, trinn 4).
- vii. Vent i minst 30 minutter for å la den frysetørkede reagensen blandes med løsningen.
- viii. Når den frysetørkede reagensen er blandet med løsningen, virvles de monterte flaskene i minst 10 sekunder og deretter vugges løsningen i hetteglasset frem og tilbake for å blande grundig.
- c. Snu de monterte flaskene langsomt på nytt for å la all løsningen tømmes tilbake inn i rekonstitusjonsløsningsflasken (Figur 5, trinn 5).
- d. Fjern rekonstitusjonskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 5, trinn 6).
- e. Sett hetten på flasken igjen. Noter initialene til operatøren og rekonstitusjonsdatoen på etiketten (Figur 5, trinn 7).
- f. Kast rekonstitusjonskragen og hetteglasset (Figur 5, trinn 8).

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



Figur 5. Reagensrekonstitusjonsprosessen

D. Reagenspreparasjon av tidligere preparerte reagenser

1. Fjern de tidligere preparerte reagensene fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C).
2. Tidligere preparert amplifikasjons-, enzym-, promoterreagenser og TCR skal nå 15 °C til 30 °C før assayet startes.
3. For tidligere preparert TCR, utfør trinn C.1 ovenfor før du setter det inn i systemet.
4. Virvle og snu amplifikasjons-, enzym- og promoterreagensene for å blande grundig før de settes inn i systemet. Unngå å lage mye skum når reagensene snus.

Alternativ: Den tidligere preparerte reagensen kan prepareres på en rørvugge ved å følge disse instruksjonene: Fjern reagensene fra oppbevaringen (2 °C til 8 °C). Sett TCR-flasken på en rørvugge og la stå i 15 °C til 30 °C for å varmes i minst 30 minutter.

5. Ikke fyll reagensflaskene helt opp. Panther-systemet gjenkjenner og avviser flasker som ble fylt helt opp.

E. Håndtering av prøvemateriale

1. Sørg for at prosesserte enkeltprøver i primærrør eller ufortynnede enkeltprøver i sekundærrør er oppbevart i henhold til *Prøvetaking og oppbevaring*.
2. Sørg for at frosne prøver er fullstendig tint. Virvelbland de tinte enkeltprøvene i 3 til 5 sekunder for å blande grundig.
3. La prøvene nå 15 °C til 30 °C før prosessering. Se *Prøver lagret i Panther-systemet* for å finne mer informasjon om lagring i systemet.
4. Sørg for at hvert primære oppsamlingsrør inneholder inntil 1200 µL enkeltprøve eller at hvert SAT inneholder minst 700 µL enkeltprøve. Se tabellen i *Prøvetaking og oppbevaring* for å finne krav til dødvolum for hver type primær- og sekundærrør. Hvis det er nødvendig å fortynne enkeltprøven, se trinn E.5 nedenfor for mer informasjon.
5. Fortynn en plasma-enkeltprøve 1:3 i et SAT- eller 1:100 i et sekundærrør.

En plasma-enkeltprøve kan fortynnes i et sekundærrør for å bli testet i Panther-systemet.



Merk: Fortynning av plasma-enkeltprøver kan bare brukes for kvantitative resultater. Ikke fortynn plasmaprøver for diagnostiske resultater.

Merk: Hvis en enkeltprøve fortynnes, må den testes umiddelbart etter fortynningen.

a. Fortynning av enkeltprøver med lite volum

Volumet på plasma-enkeltprøvene kan økes til påkrevd minimum volum (700 µL) med Aptima-prøvefortynningsmiddel. Enkeltprøver med minst 240 µL plasma kan fortynnes med to deler prøvefortynningsmiddel (1:3) slik:

- i. Plasser 240 µL enkeltprøve i SAT.
- ii. Tilsett 480 µL Aptima-prøvefortynningsmiddel.
- iii. Sett hette på røret.
- iv. Vend røret forsiktig 5 ganger for å blande.

Enkeltprøver som er fortynnet 1:3, kan testes med 1:3-alternativet på Panther-systemet (se Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet for å finne mer informasjon). Programvaren rapporterer automatisk det ufortynnede resultatet ved å anvende fortynningsfaktoren. Disse prøvene blir flagget som fortynnede prøver.

b. Fortynning av høytiter-enkeltprøver

Hvis resultatene av en enkeltprøve ligger over den øvre kvantifiseringsgrensen, kan den fortynnes med 99 deler Aptima-prøvefortynningsmiddel (1:100) slik:

- i. Legg 30 µL enkeltprøve i SAT eller sekundærrør.
- ii. Tilsett 2970 µL Aptima-prøvefortynningsmiddel.
- iii. Sett hette på røret.
- iv. Vend røret forsiktig 5 ganger for å blande.

Enkeltprøver som er fortynnet 1:100, kan testes med 1:100-alternativet på Panther-systemet (se Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet for å finne mer informasjon). Programvaren rapporterer automatisk det ufortynnede resultatet ved å anvende fortynningsfaktoren. Disse prøvene blir flagget som fortynnede prøver.

Merk: For fortynnede prøver med ufortynnede konsentrasjoner større enn ULoQ vil resultatene bli rapportert i vitenskapelig notasjon.

6. Rett før enkeltprøver lastes inn i en prøve Stativ, sentrifuger hver prøve ved 1000 til 3000g i 10 minutter. Ikke fjern hettene. Bobler i røret kan ødelegge Panther-systemets nivåføling.

Se *Preparere systemet*, trinn F.2 nedenfor for informasjon om innsetting i stativet og fjerning av hetter.

F. Preparere systemet

1. Sett opp systemet i henhold til instruksjonene i *Operatørhåndboken for Panther-/ Panther Fusion-systemet* og i *Prosedyremerknader*. Sørg for at det brukes reagensstativer og TCR-adaptore av riktig størrelse.
2. Sett prøvene inn på prøvestativet. Utfør følgende trinn for hvert prøverør (enkeltprøve, og når nødvendig, kalibrator og kontroller):
 - a. Løsne en prøverørshette, men ikke fjern den ennå.
***Merk:** Vær spesielt forsiktig for å unngå kontaminasjon gjennom spredning av aerosoler. Løsne hettene på prøvene forsiktig.*
 - b. Sett prøverørene inn på prøvestativet.
 - c. Gjenta trinn a og b for hver gjenværende prøve.
 - d. Når prøvene er satt inn i prøvestativet, fjernes og kastes hver prøverørshette på ett prøvestativ. For å unngå kontaminasjon skal en hette ikke føres over noen andre prøvestativer eller prøverør.
 - e. Om nødvendig brukes en ny overføringspipette til engangsbruk for å fjerne bobler eller skum.
 - f. Når den siste hetten er fjernet, settes prøvestativet inn i en prøveskuff.
***Merk:** Dersom andre assayer og prøvetyper kjøres samtidig, skal prøveholderen festes før prøvestativet settes inn i prøveskuffen.*
 - g. Gjenta trinn a til f for neste prøvestativ.

Prosedyremerknader

A. Kalibrator og kontroller

1. Rør med qHIV-1 positiv kalibrator, qHIV-1 lavpositiv kontroll, qHIV-1 høypositiv kontroll eller qHIV-1 negativ kontroll kan settes inn i en hvilken som helst posisjon i prøvestativet og i en hvilken som helst prøveskuffbane på Panther-systemet. Prøvepipettering vil begynne når en av disse to forholdene er oppfylt:
 - a. Kalibratoren og kontrollene prosesseres for tiden av systemet.
 - b. Gyldige resultater for kalibratoren og kontrollene er registrert på systemet.
2. Når kalibratoren og kontrollrørene har blitt pipettert og blir prosessert for Aptima HIV-1 Quant Dx-assayreagenssettet, kan enkeltprøvene bli testet med det tilknyttede rekonstituerte settet i opptil 24 timer **med mindre**:
 - a. Kalibrator- eller kontrollresultatene er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede assayreagenssettet er fjernet fra systemet.
 - c. Det tilknyttede assayreagenssettet har overskredet stabilitetsgrensene.
3. Kalibratorrøret og hvert kontrollrør kan brukes én gang. Forsøk på å bruke røret mer enn én gang kan føre til prosesseringsfeil.

B. Hanskepulver

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

Kvalitetskontroll

En kjøring eller et prøveresultat kan ugyldiggjøres av en operatør hvis tekniske, operatørbaserte eller instrumentbaserte vanskeligheter observeres ved utførelsen av assayet og dokumenteres. I dette tilfellet må enkeltprøvene testes på nytt.

Assaykalibrering

En assaykalibrering må fullføres for å generere gyldige resultater. En enkel positiv kalibrator kjøres tre ganger hver gang et reagenssett settes inn i Panther-systemet. Når dette er gjennomført, er kalibreringen gyldig i inntil 24 timer. Programmet på Panther-systemet varsler operatøren når kalibrering er nødvendig. Operatøren skanner en kalibreringskoeffisient som finnes på strekkodearket for hovedpartier som følger med hvert reagenssett.

Under prosessering blir kriteriene for godkjenning av kalibratoren automatisk verifisert av programvaren til Panther-systemet. Hvis færre enn to kalibratorreplikater er gyldige, ugyldiggjør programvaren automatisk kjøringen. Prøver i en ugyldiggjort kjøring skal testes på nytt med en nypreparert kalibrator og nypreparerte kontroller.

Negative og positive kontroller

For å generere gyldige resultater må et sett med assaykontroller testes. Ett replikat av den negative kontrollen, den lavpositive kontrollen og den høypositive kontrollen må testes hver gang et reagenssett settes inn i Panther-systemet. Når dette er gjennomført, er kontrollene gyldige i inntil 24 timer. Programmet på Panther-systemet varsler operatøren når kontroller er påkrevd.

Under prosessering blir kriteriene for godkjenning av kontroller automatisk verifisert av programmet på Panther-systemet. For å generere gyldige resultater må den negative kontrollen gi resultatet «Ikke detektert», og de positive kontrollene må gi resultater innen forhåndsdefinerte parametere (LPC-mål: $\sim 3 \text{ Log}_{10}$ kopier/mL, HPC mål: $\sim 5 \text{ Log}_{10}$ kopier/mL). Hvis noen av kontrollene har et ugyldig resultat, vil programmet automatisk ugyldiggjøre kjøringen. Prøver i en ugyldiggjort kjøring skal testes på nytt med en nypreparert kalibrator og nypreparerte kontroller.

Intern kalibrator / intern kontroll

Hver prøve inneholder en intern kalibrator / intern kontroll (IC). Under prosessering blir IC-akseptkriteriene automatisk verifisert av programvaren til Panther-systemet. Hvis et IC-resultat er ugyldig, blir prøveresultatet ugyldiggjort. Hver prøve med et ugyldig IC-resultat skal testes på nytt for å få et gyldig resultat. Programvaren til Panther-systemet er designet for nøyaktig verifisering av prosesser når prosedyrene utføres i henhold til instruksjonene i dette pakningsvedlegget og *Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet*.

Tolkning av resultater

Merk: Kvantitative resultater av Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet er evaluert med plasma. Serum skal ikke brukes for å skaffe kvantitative resultater. Kvalitative resultater er blitt evaluert med både plasma og serum.

Panther-systemet bestemmer automatisk konsentrasjonen av HIV-1 RNA i enkeltprøver og kontroller ved å sammenligne resultatene med en kalibreringskurve. HIV-1 RNA-konsentrasjoner rapporteres i kopier/mL og log₁₀ kopier/mL. Tolkningen av resultatene står i Tabell 1. Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet har tomåls amplifikasjons- og deteksjonssystemer som retter seg uavhengig mot pol og LTR. Resultatet som rapporteres av systemet, er basert på det primære systemet, pol, med mindre pol ikke er amplifisert. I disse tilfellene rapporterer systemet resultatet fra det sekundære systemet, LTR.

Hvis en 1:3 eller 1:100 fortynning brukes for å fortynne prøvene, beregner Panther-systemet automatisk HIV-1-konsentrasjonen for de ufortynnede prøvene ved å multiplisere den fortynnede konsentrasjonen med fortynningsfaktoren. Fortynnede prøver flagges som fortynnet.

Merk: For fortynnede enkeltprøver kan det genereres resultater som står oppført som «Ikke detektert» eller «< 30 detektert», hvis man fortynner en enkeltprøve med en konsentrasjon over, men nærme LoD (deteksjonsgrensen) eller LLoQ (nedre kvantifiseringsgrense). Det anbefales å ta og teste en annen ufortynnet enkeltprøve hvis et kvantitativt resultat ikke oppnås.

Panther-systemet utgir ikke noe kvalitativt resultat (det vil si «Reaktiv» eller «Ikke-reaktiv») til diagnostisk bruk. Operatøren må tolke den rapporterte HIV-1 RNA-konsentrasjonen om til et kvalitativt resultat (Tabell 1). Enkeltprøver med resultater som er oppført som «Ikke detektert», er ikke-reaktive for HIV-1 RNA. Enkeltprøver med resultater oppført som «< 30 detektert», eller enkeltprøver med resultater oppført innenfor og over det lineære området, angir at HIV-1 RNA ble detektert og at disse enkeltprøvene er reaktive for HIV-1 RNA.

Tabell 1: Resultattolkning

Rapportert Aptima HIV-1 Quant Dx Assayresultat		HIV-1 RNA-konsentrasjon Tolkning	Brukerens diagnostiske kvalitative tolkning ^c
Kopier/mL ^a	Log ₁₀ verdi ^b		
Ikke detektert	Ikke detektert	HIV-1 RNA ikke detektert.	Ikke-reaktiv for HIV-1 RNA
<30 detektert	<1,47	HIV-1 RNA ble detektert, men på et nivå under LLoQ.	Reaktiv for HIV-1 RNA
30 til 10 000 000	1,47 til 7,00	HIV-1 RNA-konsentrasjon ligger innenfor det lineære området på 30 til 10 000 000 kopier/mL.	Reaktiv for HIV-1 RNA
>10 000 000	>7,00	HIV-1 RNA-konsentrasjon i over den øvre grensen for kvantifisering (ULoQ).	Reaktiv for HIV-1 RNA
Ugyldig ^d	Ugyldig ^d	Det var en feil i genereringen av resultatet. Enkeltprøven bør testes på nytt.	Ugyldig ^d

^a Omregningsfaktoren for kopier til internasjonale enheter (IU) til 3. internasjonal standard for HIV-1 RNA (10/152), er 0,35 kopier/IU.

^b Verdien er avkortet til to desimaler.

^c Det bør ikke gis noe diagnostisk tolkning til et «Ikke-reaktivt» resultat for enkeltprøver som er blitt fortynnet. Skaff en ny ufortynnet enkeltprøve og test på nytt.

^d Ugyldige resultater vises med blå skrift.

Alle resultater er tilgjengelige på resultatskjermen. Kvantifiseringsverdier per mål finner du vha. Prøvekurverapportfunksjonen i programvaren til Panther-systemet. Velg Prøve-ID til prøven på resultatskjermen i programvaren til Panther-systemet for å vise verdiene og amplifikasjonskurvene. Velg deretter knappen «Kurvedata». Et vindu åpnes som inneholder prøvekurverapporten, som inkluderer fluorescensprofiler og kvantifiseringsverdier for prøven.

Merk: Data fra prøvekurverapporten er kun til informasjon (f.eks. feilsøking og kurveverifisering). Det validerte resultatet som skal rapporteres for prøven, utgis av programvaren til Panther-systemet på resultatskjermen og i resultatrapporten.

Merk: Se Håndboken for Panther-/Panther Fusion-systemet for å finne flere instruksjoner om bruk av Panther-systemet.

Akseptkriteriene for hver Aptima HIV-1 Quant Dx-assaykontroll er skissert i Tabell 2.

Merk: Gjenopprettingsområdet angitt nede forskyves med verdien som er tildelt partiet. For den tildelte konsentrasjonen, se strekkodearket for kontrollene som ligger i hver eske med kontroller.

Tabell 2: Akseptkriterier for gjenopprettingsområdet for Aptima HIV-1 Quant- Dx assaykontroller

Komponent	Gjenopprettingsområde for gyldige kjøring
Negativ kontroll	I/R
Lavpositiv kontroll	+/- 0,5 log ₁₀ kopier/mL
Høypositiv kontroll	+/- 0,5 log ₁₀ kopier/mL

Begrensninger

- A. Bruk av dette assayet er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis man unnlater å følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget, kan dette føre til feil resultater.
- B. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og prosessering.
- C. Dette assayet er validert til bruk som et kvantitativt assay med kun humant EDTA- og ACD-plasma.
- D. Dette assayet er validert til bruk som et kvalitativt assay med humant EDTA- og ACD-plasma og serum.
- E. Selv om det er sjeldent, kan mutasjoner innen høyt konserverte områder i virusgenomet dekket av primere og/eller prober i Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet føre til underkvantifisering av viruset eller til at viruset ikke detekteres.
- F. Dette assayet er ikke validert for bruk hos pasienter som gjennomgår lentivirale vektorbaserte behandlinger, som CAR-T-cellebehandling. Potensielt overlappende regioner av virusgenomet som dekkes av primerne og/eller probene i Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet, kan føre til amplifisering av lentivirale vektorer som brukes i lentivirale vektorbaserte terapier.

Analytisk ytelse

Deteksjonsgrense (LoD) ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard

Deteksjonsgrensen (Limit of Detection, LoD) er definert som konsentrasjonen av HIV-1 RNA som detekteres ved 95 % eller større sannsynlighet iht. CLSI EP17-A2 (37). LoD ble bestemt ved å teste paneler som bestod av fortynninger av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard (subtype B, NIBSC-kode: 10/152) i HIV-1 negativt EDTA plasma og serum. Tretti replikater av hver fortynning ble kjørt på tre Panther-systemer ved bruk av tre reagenspartier, til sammen 90 replikater per fortynning. Iht. CLSI EP17-A2 ble LoD-ene definert ved å bruke resultatene fra reagenspartiet med høyest konsentrasjon for den predikerte deteksjonsgrensen LoD, som vist i Tabell 3.

Med Probit-analyse er den 95 %-predikerte deteksjonsgrensen for LoD for Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet: 12 kopier/mL (35 IU/mL) i plasma og 8,9 kopier/mL (25 IU/mL) serum (0,35 kopier=1 IU).

Tabell 3: Deteksjonsgrense til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard

Predikert Deteksjonsgrense	Plasma		Serum	
	Konsentrasjon (kopier/mL)	Konsentrasjon (IU/mL)	Konsentrasjon (kopier/mL)	Konsentrasjon (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

Deteksjonsgrense over HIV-1-subtyper og -grupper

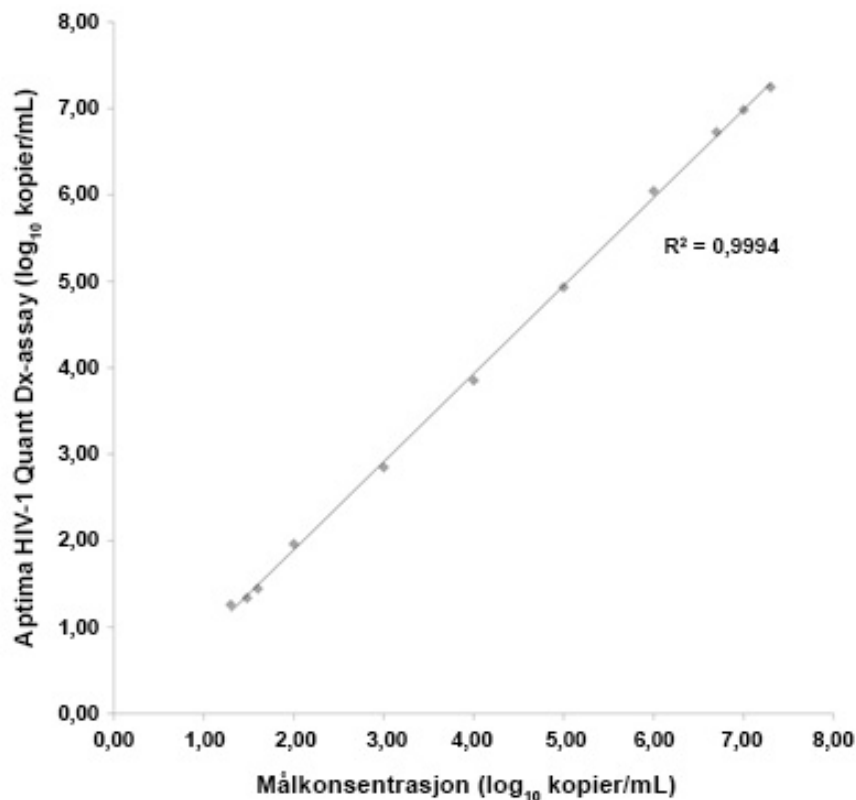
Ved HIV-1-gruppe M (subtypene A, C, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG) og gruppene N og O ble seks positive paneler og ett negativt panel opprettet ved å tilsette enten dyrket HIV-1-virus eller positive kliniske enkeltprøver i HIV-1-negativt humant EDTA-plasma og -serum (0 til 40 kopier/mL). Hvert panelmedlem ble testet i 30 replikater ved bruk av to reagenspartier, tilsammen 60 replikater per panelmedlem. Tildeling av konsentrasjonen for kliniske enkeltprøver eller dyrkede virusstammer ble bestemt med et komparatorassay. Probit-analysen ble utført for å generere de 50 %- og 95 %-predikerte deteksjonsgrensene. Iht. CLSI EP17-A2 (37) er LoD-ene definert ved å bruke resultatene fra reagenspartiet med høyest konsentrasjon for den predikerte deteksjonsgrensen LoD, som vist i Tabell 4.

Tabell 4: Deteksjonsgrense over HIV-1-subtyper og -grupper

Subtype/Gruppe	Anslått deteksjonsgrense	Plasma	Serum
		Konsentrasjon (kopier/mL)	Konsentrasjon (kopier/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

Lineært område

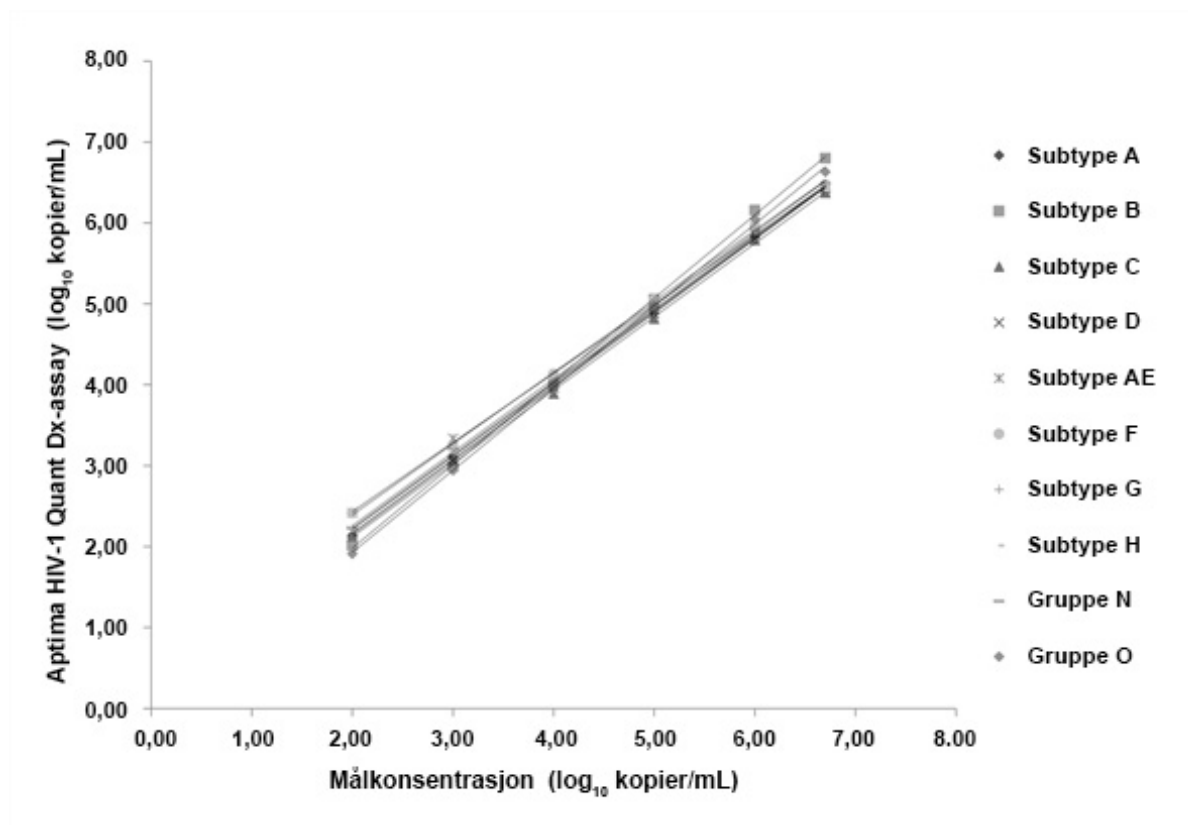
Det lineære området til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ble fastslått ved å teste paneler som bestod av dyrket HIV-1 subtype B-virus fortynnet i HIV-1-negativt humant EDTA-plasma iht. CLSI EP06-A (38). Panelenes konsentrasjon varierte fra 1,30 til 7,30 $\log_{10}$ kopier/mL. Testing ble utført på sju Panther-systemer ved bruk av to reagenspartier. Som vist i Figur 6 utviste Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet linearitet over det testede området.



Figur 6. Linearitet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet

Linearitet på tvers av HIV-1-subtyper og -grupper

Den lineære responsen til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet på tvers av gruppe M (subtypene A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE) og gruppene N og O ble bekreftet ved å teste paneler som bestod av HIV-1-transkript fortynnet i buffer med konsentrasjoner i området 2,00 til 6,70 Log₁₀ kopier/mL. Testing ble utført på fire Panther-systemer og over seks kjøringer. Linearitet ble vist over området som ble testet (Figur 7).



Figur 7. Linearitet på tvers av gruppe M (subtypene A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE) og gruppene N og O

Bestemmelse av den nedre kvantifiseringsgrensen ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard

Den nedre kvantifiseringsgrensen (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) er definert som den laveste konsentrasjonen hvor HIV-1 RNA kvantifiseres pålitelig innen en total feil (TE), iht. CLSI EP17-A2 (37). TE ble beregnet ved bruk av Westgard-modellen ($TE = |bias| + 2SD$). For å sikre nøyaktighet og presisjon i målingene ble TE i Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet satt til $1 \log_{10}$ kopier/mL (dvs. ved LLoQ er differansen mellom to målinger på mer enn $1 \log_{10}$ kopier/mL statistisk signifikant).

LLoQ ble bestemt ved å teste paneler som bestod av fortynninger av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard (subtype B, NIBSC-kode: 10/152) i HIV-1 negativt humant EDTA-plasma. Iht. CLSI EP17-A2 ble panelene testet med tre reagenspartier i replikater på 30 for hvert parti i 23 kjøringer. Resultatene vises i Tabell 5. Den høyeste LLoQ over de tre partiene som ble testet på Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard, er 15 kopier/mL ($1,17 \log_{10}$ kopier/mL) (Tabell 6).

Tabell 5: Bestemmelse av LLoQ til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard

Reagens-parti	Målkonsentrasjon ($\log_{10}$ kopier/mL)	Aptima HIV-1 Quant Dx ($\log_{10}$ kopier/mL)	SD ($\log_{10}$ kopier/mL)	Bias ($\log_{10}$ kopier/mL)	Beregnet TE ($\log_{10}$ kopier/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=standardavvik TE=total feil.

Tabell 6: Sammendrag av LLoQ ved bruk av 3. HIV-1 WHO internasjonal standard (3 reagenspartier)

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

Verifisering av LLoQ over HIV-1-subtyper og -grupper

LLoQ over HIV-1-subtyper og -grupper ble verifisert iht. CLSI EP17-A2 (37). Paneler ble dannet for hver HIV-1-gruppe M (subtypene A, B, C, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG) og gruppene N og O ved å anrike samlet HIV-1-negativt humant EDTA-plasma med enten naturlig infiserte kliniske prøver eller kliniske isolater. Testing bestod totalt av 30 replikater per panelmedlem. Dataene i Tabell 7 viser den laveste konsentrasjonen av hver subtype eller grupper der TE var mindre enn 1 log₁₀ kopier/mL. Den høyeste LLoQ for alle subtyper og grupper som ble testet, var 30 kopier/mL. Denne høyere verdien ble derfor valgt som LLoQ for Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet (Tabell 7).

Tabell 7: Verifisering av LLoQ etter HIV-1 subtyper og grupper

Panel	LLoQ (kopier/mL)
Subtype A	30
Subtype CRF01_AE	10
Subtype CRF02_AG	30
Subtype B	10
Subtype C	30
Subtype D	15
Subtype F	15
Subtype G	30
Gruppe N	10
Gruppe O	15

Presisjon

For å vurdere presisjonen til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ble et panel dannet ved å tilsette dyrket HIV-1 subtype B-virus i HIV-1-negativt EDTA-plasma. Dette panelet ble testet av tre operatører ved bruk av tre reagenspartier på tre Panther-systemer over 20 dager (Tabell 8). Panelet bestod av ett HIV-1-negativt panelmedlem og åtte HIV-1-positive panelmedlemmer. Tildeling av konsentrasjonen for kliniske enkeltprøver eller dyrkede virusstammer ble bestemt med et komparatorassay.

Tabell 8: Presisjon til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet

Antall gyldige replikater	Gjennomsnittlig konsentrasjon (log ₁₀ kopier/mL)	Inter-instrument		Inter-operatør		Inter-parti		Inter-kjøring		Intra-kjøring		Total	
		SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
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

VK=variasjonskoeffisient, SD=standardavvik.

^a Dette panelmedlemmet ble fortynnet 1:3 med prøvefortynner og testet for å evaluere presisjonen til den fortynnede prøven.

Merk: Variabiliteten fra noen faktorer kan være numerisk negativ, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. Når dette skjer, er SD = 0 og VK = 0 %. Totalt antall replikater som ble testet, var 162 for hvert panel. Kun replikater med en numerisk verdi ble analysert.

Potensielt interfererende endogene og eksogene stoffer

Mottakeligheten av Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet for interferens ved forhøyede nivåer av endogene stoffer eller av legemidler ofte foreskrevet for HIV-1-infiserte personer, ble evaluert. HIV-1-negative humane EDTA-plasmaprøver og prøver anriket med HIV-1 til en konsentrasjon på 3 log₁₀ kopier/mL HIV-1 RNA ble testet.

Ingen interferens i ytelsen til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ble observert ved tilstedeværelse av albumin (90 mg/mL), hemoglobin (5 mg/mL), triglyserider (30 mg/mL) eller ukonjugert bilirubin (0,2 mg/mL).

Ingen interferens i ytelsen av Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ble observert ved tilstedeværelse av de eksogene stoffene oppført i Tabell 9 ved konsentrasjoner på minst tre ganger C_{maks} (humant plasma).

Tabell 9: Eksogene stoffer

Eksogen stoffgruppe	Eksogene stoffer testet
1	Lopinavir, indinavir, sakinavir, ritonavir, nelfinavirmesylat, darunavir, amprenavir, atazanavir
2	Nevirapin, efavirenz, rilpivirin, klaritromycin, amfotericin B
3	Tenofoviridisoproksilfumarat, adefovirdipivoksil, ribavirin, enfuvirtid, maravirok, raltegravir, dolutegravir
4	Abakavirsulfat, didanosin, zidovudin, lamivudin, stavudin, entekavir, telbivudin, emtricitabin
5	Paroksetin HCl, fluoksetin, sertralin
6	Ganciclovir, valaciclovir, aciclovir, rifampin/rifampicin, etambutol
7	Ciprofloksacin, azitromycin, amoksisillin, cefaleksin, ampicillin, trimetoprim
8	Valganciklovirhydroklorid, boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir
9	Pegylert interferonalfa -2b, interferonalfa -2a, interferonalfa -2b
10	Heparin, EDTA, natriumcitrat
11	Tipranavir
12	Isoniazid

Kliniske EDTA-plasma-enkeltprøver som står oppført i Tabell 10, fra pasienter med forhøyede nivåer av definerte stoffer eller fra pasienter med de oppførte sykdommene, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet med og uten tilstedeværelse av 3 log₁₀ kopier med HIV-1 RNA. Ingen ytelsesinterferens ble observert.

Tabell 10: Testede kliniske prøvetyper

Kliniske prøvetyper	
1	Revmatoid faktor (RF)
2	Antinukleært antistoff (ANA)
3	Anti-Jo-1 antistoff (JO-1)
4	Systemisk lupus erythematosus (SLE)
5	Revmatoid artritt (RA)
6	Multipel sklerose (MS)
7	Hyperglobulinemi
8	Forhøyet alaninaminotransferase (ALT)
9	Alkoholisk levercirrhose (AC)
10	Multipel myelom (MM)
11	Lipemisk (forhøyet lipid)
12	Ikterisk (forhøyet bilirubin)
13	Hemolysert (forhøyet hemoglobin)
14	Forhøyet proteinalbumin
15	HCV-antistoffer
16	HBV-antistoffer
17	HIV-2-antistoffer

Ytelse med HIV-1-negative enkeltprøver

Spesifisitet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ble bestemt med 120 ferske og 510 frosne HIV-1-negative EDTA-plasma-enkeltprøver. Ingen HIV-1 RNA ble detektert i de 630 prøvene (spesifisitet var 100 %; 95 % KI: 99,4–100 %) (Tabell 11).

Tabell 11: Spesifisitet til plasma-enkeltprøver

	Fersk plasma	Frossen plasma	Alle
Gyldige replikater (n)	120	510	630
Ikke-reaktiv	120	510	630
Spesifisitet (95 % KI)	100 % (97,0–100)	100 % (99,3–100)	100 % (99,4–100)

KI = konfidensintervall

Potensielt interfererende mikrobielle kontaminanter

Potensiell kryssreaktivitet til patogener (Tabell 12) ble evaluert i Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet ved tilstedeværelse eller fravær av 3 log₁₀ kopier/mL HIV-1 RNA i HIV-1-negativt humant EDTA-plasma. Det ble ikke observert noe interferens i assaytelsen ved tilstedeværelse av patogenene.

Tabell 12: Patogener testet for kryssreaktivitet

Patogen	Konsentrasjon
Hepatitt A-virus	100 000 PFU/mL ^a
Hepatitt B-virus	100 000 IU/mL ^b
Hepatitt C-virus	100 000 IU/mL
Hepatitt G-virus	100 000 kopier/mL
Herpes simplex-virus 1 (HSV-1)	100 000 PFU/mL
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2)	75 000 PFU/mL
Humant herpesvirus 6	100 000 kopier/mL
Humant herpesvirus 8	42 000 PFU/mL
HIV-2	5 500 PFU/mL
Humant T-celle-leukemi-virus (HTLV)	100 000 vp/mL ^c
Vestnilvirus	100 000 kopier/mL
Parvovirus B19	100 000 IU/mL
Cytomegalovirus	100 000 kopier/mL
Epstein-Barr-virus	100 000 kopier/mL
Adenovirus type 5	100 000 PFU/mL
Denguevirus	100 000 kopier/mL
Influenza A-virus	100 000 PFU/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	1000000 CFU/mL ^d
<i>Propionibacterium acnes</i>	1000000 CFU/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1000000 CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1000000 CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	300 000 IFU/mL ^e
<i>Candida albicans</i>	1000000 CFU/mL

^a PFU/mL=Plakkdannende enheter per mL.^b IU/mL = Internasjonale enheter per mL.^c vp/mL = Virale partikler per mL.^d CFU/mL = Kolonidannende enheter per mL.^e IFU/mL = Inklusjonsdannende enheter per mL.

Repeterbarhet av kliniske enkeltprøver

Ti kliniske EDTA-plasmaprøver og ti serumprøver ble testet i tre replikater med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Gjennomsnittlig konsentrasjon og standardavvik (SD) vises i Tabell 13 og Tabell 14.

Tabell 13: Repeterbarhet av kliniske plasma-enkeltprøver

Prøve	Plasma	
	Gj.sn. konsentrasjon (log ₁₀ kopier/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 = standardavvik

Tabell 14: Repeterbarhet av kliniske serum-enkeltprøver

Prøve	Serum	
	Gj.sn. konsentrasjon (log ₁₀ kopier/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 = standardavvik

Prøvefortynning med prøvefortynningsmiddel

For å evaluere prøvefortynning ble det testet et panel som bestod av 11 prøver med konsentrasjoner som varierte over det lineære området til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet, og som bestod av to prøver over assayets ULoQ. Panelet ble testet ufortynnet og fortynnet (1:3 eller 1:100 i prøvefortynner) i triplikat (Tabell 15).

Tabell 15: Prøvefortynning

Fortynning	Gj.sn. ufortynnet konsentrasjon (log ₁₀ kopier/mL)	Gj.sn. rapportert konsentrasjon ^a (log ₁₀ kopier/mL)	Differanse
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 Rapportert konsentrasjon er verdien som rapporteres av Panther-systemet etter at fortynningsfaktoren er brukt.

^b Anriket enkeltprøve.

^c Alle resultater > 7,00 log₁₀ kopier/mL ble estimert med tilleggsanalyse.

Overføring

For å fastslå at Panther-systemet minimerer risikoen for falske positive resultater som skyldes overføringskontaminasjon, ble det gjennomført en flerkjørings analytisk studie ved hjelp av anrikede paneler på to Panther-systemer. Overføringen ble vurdert med høytiter HIV-1-anrikede prøver (7 log₁₀ kopier/mL) innsatt mellom HIV-1-negative prøver i et sjakkbrettmønster. Testing ble gjennomført over fem kjøring. Den totale overføringsfrekvensen var 0 % (n=469).

Serokonversjonspanel

Nitten HIV-1-serokonversjonspanelsett som bestod av 204 prøver, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Deteksjon av HIV-1 RNA ble sammenlignet med deteksjon ved bruk av p24-antigentester og HIV-1/2-antistofftester. Antall dager til det første reaktive resultatet ved bruk av p24-antigentester, anti-HIV-1/2-antistofftester og Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet, står oppført i Tabell 16. Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet detekterte HIV-1 RNA i gjennomsnittlig 5,58 og 11,16 dager før p24-antigen- og anti-HIV-1/2-antistofftestene.

Tabell 16: Serokonversjonspanel, datasammendrag

Panel-ID	Antall panelmedlemmer testet	Antall reaktive panelmedlemmer			Dager til første reaktive resultat			Differanse i dager til første reaktive resultat (basert på prøvetakingsdatoen)	
		Aptima HIV-1 Quant Dx	HIV p24-antigen	Anti-HIV-1/2-antistoff	Aptima HIV-1 Quant Dx	HIV p24-antigen	Anti-HIV-1/2-antistoff	Dager tidligere deteksjon enn HIV p24-antigen	Dager tidligere deteksjon enn anti-HIV-1/2-antistoff
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
12008	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
Total	204	82	51	20	Gjennomsnitt Median			5,58 7	11,16 12

^a Alle prøvetakinger i dette panelet var ikke-reaktive for anti-HIV-1/2-antistoff. Den siste prøvetakingsdagen ble brukt som «Dager til første reaktive resultat».

Anti-HIV-1/2-antistofftesting ble fullført med Abbot anti-HIV-1/2 med følgende unntak:

^b Panelene PRB974, PRB975 og PRB978 ble testet med Siemens Anti-HIV-1/2-test.

HIV-1 p24-antigentesting ble fullført med Coulter HIV-1 p24 Ag med følgende unntak:

^b Panelene PRB974, PRB975 og PRB978 ble testet med BioMerieux p24 Ag-test.

Serum-, plasmaekvivalensstudie

For å vurdere ekvivalens ble matchende sett med serum og plasma (25 HIV-1-positive og 25 HIV-1-negative), og 40 prøver anriket med dyrket HIV-1 (50–1 000 000 kopier/mL i HIV-1-negativt plasma og serum), testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Det negative samsvaret var 100,0 % (95 % KI: 97,0 %–100,0 %). Det positive samsvaret var 98,4 % (95 % KI: 95,4 %–99,5 %).

Reproduserbarhetsstudier

Reproduserbarhet i plasmaprøver

Reproduserbarhet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet i plasmaprøver ble evaluert på 3 eksterne steder. To operatører utførte testing på hvert sted. Hver operatør utførte 2 kjøring per dag over 3 dager, ved bruk av 3 reagenspartier i løpet av testingen. Hver kjøring hadde 3 replikater av hvert panelmedlem.

Reproduserbarhet ble testet ved bruk av panelmedlemmer som bestod av HIV-1-negativt EDTA-plasma. De positive panelmedlemmene ble opprettet ved å anrike det negative plasmaet med dyrket virus (HIV-1 subtype B) i konsentrasjoner som varierte over det lineære området til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet.

Tabell 17 viser reproduserbarheten og presisjonen til assayresultater for hvert positive panelmedlem mellom teststeder, mellom operatører, mellom partier, mellom dager, mellom kjøring, innen kjøring og totalt. Når bare prøver med resultater over den nedre kvantifiseringsgrensen (LLoQ) ble inkludert (prøver med resultater under LLoQ ble utelatt), var totalt SD $\leq 0,2 \log_{10}$ kopier/mL for alle panelmedlemmer. Når alle prøver med detekterbar HIV-1 RNA ble inkludert, forble totalt SD uendret med unntak av panelmedlem 1 som hadde totalt SD på $0,3 \log_{10}$ kopier/mL.

Samsvarsverdiene var 100 % for alle HIV-1-positive panelmedlemmer. Av det HIV-1-negative panelmedlemmet ble 108 replikater testet, og ingen HIV-1 RNA ble detektert i de 108 replikatene (negativt samsvar = 100 %, 95 % Score KI: 96,6 % til 100 %).

Tabell 17: Reproduserbarhet og presisjon til Aptima HIV-1 Quant Dx-assay på Panther-systemet i positive plasmapanelmedlemmer

Panel	N ^a	Gjennomsnitt Log ₁₀ Kopier/mL	Mellom teststeder		Mellom operatører		Mellom partier		Mellom dager		Mellom kjøringer		Innen kjøring		Total	
			SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
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

VK=variasjonskoeffisient, SD=standardavvik

^a Antall gyldige testresultater med detekterbar HIV-1 RNA.

^b Inkluderer 22 replikater rapportert som < 1,47 log₁₀ kopier/mL. Denne prøven hadde en tildelt verdi på 1,176 log₁₀ kopier/mL.

^c Antall gyldige resultater innenfor assayets lineære område.

^d Inkluderer ett replikat rapportert som > 7 log₁₀ kopier/mL. Denne prøven hadde en tildelt verdi på 7,18 log₁₀ kopier/mL.

Merk: Variabiliteten fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som skyldes disse faktorene, er svært liten (mindre enn 0,01). I disse tilfellene vises SD og VK som 0.

Reproduserbarhet i serumprøver

Reproduserbarhet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet i serumprøver ble evaluert på 3 eksterne steder. To operatører utførte testing på hvert sted. Hver operatør utførte 1 kjøring per dag over 5 dager, ved bruk av 1 reagensparti i løpet av testingen. Hver kjøring hadde 3 replikater av hvert panelmedlem.

Reproduserbarhet ble testet ved bruk av panelmedlemmer preparert med HIV-1-negativt serum. To positive panelmedlemmer ble opprettet ved å anrike den negative serummatrisen med 3X-5X LoD- og 10X LoD-konsentrasjoner med dyrket virus (HIV-1 subtype B).

Tabell 18 viser reproduserbarheten og presisjonen til assayresultater for hvert positive panelmedlem mellom teststeder, mellom operatører, mellom dager, mellom kjøring, innen kjøring og totalt.

Samsvarsverdiene var 100 % for alle HIV-1-positive panelmedlemmer. Av det HIV-1-negative panelmedlemmet ble 90 replikater testet, og HIV-1 RNA ble ikke detektert i 89/90 replikater (negativt samsvar = 98,9 %, 95 % Score KI: 94,0 % til 99,8 %).

Tabell 18: Reproduserbarhet og presisjon til Aptima HIV-1 Quant Dx-assay på Panther-systemet i positive serumpanelmedlemmer

Panel	N	Gj.sn. log ₁₀ kopier/mL	Mellom teststeder		Mellom operatører		Mellom dager		Mellom kjøring		Innen kjøring		Total	
			SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
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

VK=log-normal variasjonskoeffisient, SD=standardavvik (log₁₀ kopier/mL).

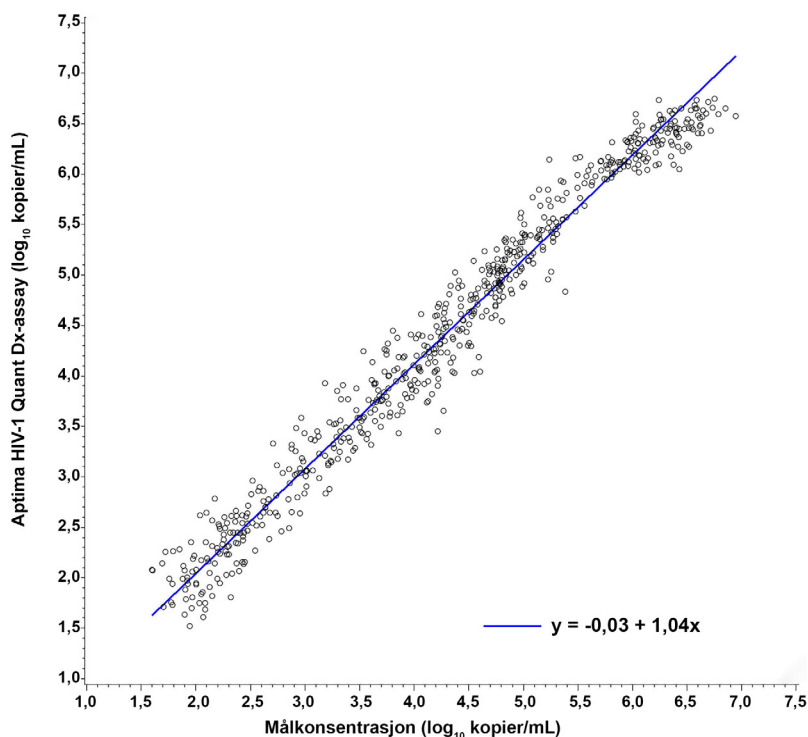
Merk: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan skje hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene, er svært liten. I disse tilfellene vises SD og VK som 0,00.

Klinisk ytelse

Validering av virusbelastningskvantifisering

Kvantifisering av HIV-1 RNA ble sammenlignet mellom Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet og et komparatorassay. Studien inkluderte testing av kliniske EDTA-plasmaprøver (lagret ferske eller frosne) og konstruerte prøver (dyrket virus tilsatt i negative kliniske plasmaprøver). Hver prøve ble testet i duplikat med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet og komparatorassayet. Aptima HIV-1 Quant Dx-assaytesting ble utført på 3 eksterne steder der hvert sted brukte 3 reagenssettpartier. Komparatorassaytesting ble utført ved 1 eksternt laboratorium.

628 samstemte prøvesett (innen det lineære området til begge assayene) opprettet fra 484 innmeldte personer og 144 konstruerte prøver, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet og komparatorassay. Figur 8 viser resultatene av Deming-regresjonsanalysen ($y = -0,03 + 1,04x$).



Figur 8. Korrelasjon mellom Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet og komparatorassayet

Kliniske spesifisitetsstudier

Klinisk spesifisitet i HIV-1-negative prøver

Tidligere frosne HIV-1-negative EDTA-plasmaprøver som ble skaffet fra frivillige fullblodsgivere, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Testing ble utført med 3 reagenssettpartier på 3 eksterne steder. Klinisk spesifisitet ble beregnet som prosentandel av HIV-1-negative prøver med resultat «Ikke detektert». Sekshundre (600) HIV-1-negative plasmatester ble testet, og ingen HIV-1 RNA ble detektert i de 600 prøvene. Spesifisitet i negative plasmaprøver var 100 % (600/600, 95 % Score KI: 99,4 % til 100 %).

Klinisk spesifisitet i lavrisikopopulasjon

Tidligere frosne prøver som ble skaffet fra førstegangs blodgivere og ikke-blodgivere med lav risiko for HIV-1-infeksjon, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Testing ble utført med 1 reagenssettparti på 1 eksternt sted. Klinisk spesifisitet ble beregnet ved å sammenligne Aptima HIV-1 Quant Dx-assayresultater med NAT-assayresultater.

Tabell 19 viser spesifisiteten til Aptima HIV-1 Quant Dx-assay i en lavrisikopopulasjon etter prøvetype.

Tabell 19: Klinisk spesifisitet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet i en lavrisikopopulasjon etter prøvetype

Prøvetype	n	TP	FP	TN	FN	Spesifisitet % (95 % KI) ^a
Alle	911	4	3	902	2	99,7 (99,0, 99,9)
Serum	304	1	2 ^b	300	1	99,3 (97,6, 99,9)
Plasma	607	3	1	602	1	99,8 (99,1, 100)

KI = konfidensintervall, FN = false negative (falsk negativ), FP = false positive (falsk positiv), TN = true negative (sann negativ), TP = true positive (sann positiv).

^a Clopper-Pearson KI.

^b 1 av 2 serumprøver med falske positive resultater var positive når de ble testet med 4. generasjons HIV-1-/HIV-2-antigen-/antistoffkombinasjons-immunassay.

Kliniske sensitivitetsstudier

Klinisk sensitivitet i HIV-1-positive prøver

Tidligere frosne HIV-1-positive prøver ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Testing ble utført med 2 reagenssettpartier på 3 steder, inkludert 2 eksterne steder.

Tabell 20 viser sensitiviteten til Aptima HIV 1 Quant Dx-assayet i positive prøver etter prøvetype.

Tabell 20: Klinisk sensitivitet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet i HIV-1-positive prøver etter prøvetype

Prøvetype	n	TP	FN	Sensitivitet % (95 % KI) ^a
Alle	1572	1565	7	99,6 (99,1, 99,8)
Serum	524	520	4	99,2 (98,1, 99,8)
Plasma	1048	1045	3	99,7 (99,2, 99,9)

KI = konfidensintervall, FN = false negative (falsk negativ), TP = true positive (sann positiv).

^a Clopper-Pearson KI.

Klinisk sensitivitet i høyrisikopopulasjon

Prospektivt innsamlede prøver som ble tatt fra individer med høy risiko for HIV-1-infeksjon, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Testing ble utført med 1 reagenssettparti på 3 steder, inkludert 2 eksterne steder. Klinisk sensitivitet ble beregnet ved å sammenligne Aptima HIV-1 Quant Dx-assayresultater med NAT-assayresultater.

Av de 498 evaluerbare prøver var 332 plasmaprøver og 166 var serumprøver. Klinisk sensitivitet var 100 % (1/1, 95 % KI: 20,7% til 100 %) i serumprøver. Sensitiviteten kunne ikke vurderes i plasmaprøver fordi det ikke ble observert noen prøver med sanne positive eller falske negative assayresultater.

Positivitet i serodiskordante prøver

Tidligere frosne serodiskordante prøver (dvs. gjentatt reaktivt på et innledende HIV-immunassay og ubestemt eller negativt på et supplementært immunassay) som ble skaffet fra blodgivere og ikke-blodgivere, ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet. Av de 473 evaluerbare prøvene ble 76 valgt fra serokonversjonspaneler. Testing ble utført med 2 reagenssettpartier på 1 internt sted. Positiviteten ble beregnet for serodiskordante prøver som ble testet med Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet.

Tabell 21 viser positiviteten til Aptima HIV-1 Quant Dx-assayet i serodiskordante prøver etter prøvegruppe, supplementær HIV-testtype og supplementært HIV-testresultat.

Tabell 21: Positivitet til Aptima HIV-1 Quant Dx-assay i serodiskordante prøver

Supplementært Testtype	Supplementært Testresultat	Positivitet % (n/N) 95% CI ^a		
		Ikke-serokonversjon Panelgruppe		Serokonversjon Panelgruppe
		3. gen	4. gen	4. gen
HIV-1/2 immunkromatografisk	Negativ	I/R	0,0 (0/11) 0,0–25,9	100 (6/6) 61,0–100
HIV-1/2 immunkromatografisk	Ubestemt	I/R	100 (1/1) 20,7–100	100 (1/1) 20,7–100
HIV-1/2 hurtig	Negativ	I/R	0,0 (0/11) 0,0–25,9	100 (24/24) 86,2–100
HIV-1/2 hurtig	Ubestemt	I/R	0,0 (0/2) 0,0–65,8	I/R
HIV-1 WB eller IFA	Negativ	0,4 (1/239) 0,1–2,3	100 (4/4) 51,0–100	100 (35/35) 90,1–100
HIV-1 WB eller IFA	Ubestemt	0,0 (0/128) 0,0–2,9	100 (1/1) 20,7–100	100 (10/10) 72,2–100

3. gen = tredjegerasjons immunassay, 4. gen = fjerdegenerasjons immunassay, KI = konfidensintervall, IFA = indirekte immunfluorescensassay, I/R = ikke relevant, WB = Western blot.

^a Score KI.

Bibliografi

1. Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Daugey, 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. Streater, 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. Daugey, 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 i: *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 studieteam. ACTG-virologikomiteé, arbeidsgrupper Motstandsdyktighet og HIV-1 RNA. *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; gjeldende versjon.
35. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); gjeldende versjon.
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.

Kontaktinformasjon og endringshistorikk



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australsk sponsor
Hologic (Australia og
New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

For landsspesifikk teknisk støtte og kundeservice, e-postadresse og telefonnummer, besøk www.hologic.com/support.

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

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

Armored RNA er et varemerke for Asuragen, Inc.

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

Dette produktet kan være dekket av et eller flere patenter i USA, angitt på www.hologic.com/patents.

© 2020–2025 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-28214-1801 Rev. 002

2025-10

Endringshistorikk	Dato	Beskrivelse
AW-28214-1801 Rev. 001	April 2025	Førstegangsutgivelse for å oppfylle IVDR-krav.
AW-28214-1801 Rev. 002	Oktober 2025	Denne versjonen er i samsvar med AW-28214-001 Rev. 002 og Rev. 003 (This version aligns with AW-28214-001 Rev. 002 & Rev. 003).