

Aptima™ Herpes Simplex Vira 1 og 2 Assay

Brugsanvisning
Til *in vitro*-diagnostisk brug
Kun til eksport fra USA

Generelle oplysninger	2
Tilsluttet anvendelse	2
Oversigt og forklaring af testen	2
Procedureprincipper	3
Oversigt over sikkerhed og præstation	3
Advarsler og forholdsregler	4
Krav til opbevaring og håndtering af reagens	6
Udtagning og opbevaring af prøve	6
Panther System	9
Vedlagte reagenser og materialer	9
Nødvendige materialer, der skal anskaffes separat	10
Testprocedure til Panther System	11
Bemærkninger til fremgangsmåden	14
Kvalitetskontrol	15
Tolkning af testresultater	16
Begrænsninger	17
Præstation af Panther System analytisk assay	18
Virale transportmedier (VTM)	18
Analytisk sensitivitet	18
LoD Verifikation	18
Co-Infektion	19
Krydsreaktivitet	19
Interferens	20
Reproducerbarhed	22
HSV-2-præstation i en simuleret oral klinisk matrix	23
Panther System klinisk assaypræstation	24
Klinisk præstation	24
Referenceområde og forventede værdier	27
Bibliografi	30
Kontaktinformation og revisionshistorik	31

Generelle oplysninger

Tilsigtet anvendelse

Aptima™ Herpes Simplex Vira 1 og 2 assay (Aptima HSV 1 og 2 assay) er en *in vitro* realtids-nukleinsyreamplifikationstest (NAAT) til kvalitativ detektion og differentiering af messenger RNA (mRNA) fra herpes simplex virus (HSV) type 1 (HSV-1) og type 2 (HSV-2) på Panther™ systemet.

Assayet kan anvendes til at teste prøver fra podning af hudlæsioner i anogenital eller oral region, som er indsamlet af kliniker og placeret i virale transportmedier (VTM) eller Aptima prøvetransportmedium (STM). Assayet anvendes til at hjælpe i diagnosen af HSV-1 og/eller HSV-2 infektioner hos symptomatiske mandlige og kvindelige patienter.

Enheden er ikke beregnet til brug med cerebrospinalvæske eller til prænatal screening.

Oversigt og forklaring af testen

Herpes simplex virustyperne 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2) er dobbeltstrengede DNA-vira, som tilhører alpha herpesviridae-subfamilien. Selvom HSV-1 og HSV-2 er tæt relaterede, er de genetisk og serologisk distinkte (1). I 2005-2010 var HSV-1 seroforekomst 53,9 % og HSV-2 seroforekomst 15,7 % i USA (2).

HSV-1 og HSV-2 inficerer sædvanligvis hud med afskrabninger eller orale eller genitale slimhinder og forvolder smertefulde læsioner. Efter en initial symptomatisk fase etablerer viraene latente infektioner i de sensoriske nerveganglier og forvolder uheldbredelige, livslange infektioner hos mennesker. Mange hændelser såsom fysisk eller emotionelt stress, feber, ultraviolet lys og vævsskade kan fremkalde viral reaktivering, som fører til recidiverende læsioner eller asymptomatisk afkastning (1,3).

Selvom både HSV-1 og HSV-2 kan inficere oral og genital slimhinde, tegner HSV-1 sig for hovedparten af ikke-genitale infektioner. Genital HSV-infektion er en af de mest almindeligt udbredte seksuelt overførte infektioner i USA. Selvom HSV-2 er den mest almindelige årsag til genital herpes, viser nylige undersøgelser en stigning i hyppigheden af HSV-1-induceret genital herpes (4). Genitale HSV-infektioner kan fremme erhvervelse og overførelse af HIV (5). Gravide kvinder i sidste trimester med primær HSV genital infektion har 50 % risiko for at overføre virussen til fosteret og har en højere risiko for spontan abort og for tidlig fødsel (6).

En høj procentdel af asymptomatiske HSV-infektioner genkendes ikke af patienten eller lægen (7). Nøjagtig diagnose af HSV-infektioner forbedrer rådgivningen, fører til effektiv behandling og reducerer overførelse (4).

Historisk er HSV-infektioner blevet diagnosticeret ved hjælp af viral kultur efterfulgt af HSV-typebestemmelser ved brug af immunofluorescens, som er tidskrævende og arbejdsintensive procedurer. Nukleinsyreamplifikationstests (NAATs) har vist sig at være mere følsomme end kulturmetoder og giver resultat på meget kortere tid (4).

Aptima HSV 1 og 2 assay er en NAAT, som er udviklet til brug på det automatiserede Panther system, som benytter target capture, TMA og detektion i realtid af HSV-1, HSV-2 samt en intern kontrol (IC). Aptima HSV 1 og 2 assay amplificerer og detekterer mRNAs for HSV-1 og HSV-2 (8). Disse RNA'er udtrykkes af det virale genom under infektionscyklussen og er pakket indvendigt i HSV-1 og HSV-2 virale partikler før virusfrigivelse fra inficerede celler (9). Aptima HSV 1 og 2 assay detekterer derfor virusinficerede celler og selve de modne viruspartikler.

Procedureprincipper

Aptima HSV 1 og 2 assay omfatter tre primære trin, som alle finder sted i et enkelt reagensglas på Panther systemet: target capture, targetamplifikation med transkriptionsmedieret amplifikation (TMA) og detektion af amplifikationsprodukterne (amplikon) med fluorescensmærkede prober (torches). Assayet omfatter en intern kontrol (IC) i hver test til at overvåge target nukleinsyre capture, amplifikation og detektion.

Prøver indsamles i eller overføres til et reagensglas, der indeholder STM, som lyserer cellerne, frigiver mRNA og beskytter det mod nedbrydning under opbevaring. Når Aptima HSV 1 og 2 assay udføres, isoleres target mRNA fra prøven ved hjælp af capture-oligomere, som er forbundet med magnetiske mikropartikler. Capture-oligomere indeholder sekvenser, som er komplementære til specifikke regioner i HSV mRNA target molekyler samt en streng af deoxyadenosinrester. Under hybridiseringstrinnet binder de sekvensspecifikke capture-oligomere til specifikke HSV mRNA-target-molekyleregioner. Capture-oligomer:target-komplekset indfanges dernæst fra opløsningen ved at bringe reaktionstemperaturen ned til stuetemperatur. Denne temperaturreduktion bevirker, at der kan forekomme hybridisering mellem deoxyadenosinregionen på capture-oligomeren og polydeoxythymidin-molekylerne, der er kovalent forbundet til de magnetiske partikler. Mikropartiklerne, inkl. de indfangede HSV mRNA-targetmolekyler, der er bundet til dem, trækkes til side i reaktionsrøret med magneter, og supernatantet aspireres. Partiklerne vaskes, så restprøvematrix, der kan indeholde amplifikationsreaktionshæmmere, fjernes.

Når target capture er afsluttet, amplificeres HSV mRNA ved hjælp af TMA, som er en transkriptionsbaseret nukleinsyreamplifikationsmetode, der benytter to enzymer, MMLV revers transkriptase og T7 RNA-polymerase. Revers transkriptase anvendes til at skabe en DNA-kopi af target mRNA-sekvensen, som indeholder en promotersekvens til T7 RNA-polymerase. T7 RNA-polymerase producerer flere kopier af RNA-amplikon fra DNA-kopiskabelonen.

Detektion opnås ved brug af enkeltstrengede nukleinsyre-torches, som er til stede under amplifikation af target og hybridiserer specifikt til amplikonet i realtid. Hver torch har en fluorofor og en quencher. Quencheren undertrykker fluoroforens fluorescens, da den er designet til at være i tæt nærhed, når den ikke er hybridiseret til amplikonet. Når torchen bindes til amplikonet, bevæger quencheren sig længere væk fra fluoroforen, og den udsender et signal ved en bestemt bølgelængde, når den aktiveres af en lyskilde. Mere torch hybridiseres, når der er mere amplikon til stede. Forøgelsen i fluorescerende signal fra progressiv amplifikation detekteres af fluorometre inden for Panther systemet. Panther systemet kan detektere og skelne mellem de tre fluorescerende signaler, som svarer til HSV-1, HSV-2 og intern kontrol (IC)-amplifikationsprodukter. Fluorescensen (måles i relative fluorescenseenheder [RFU]) overvåges med tiden for at frembringe en fluorescens-emergenskurve i realtid for hver reporter-farve. Panther systemsoftware sammenligner fluorescens-emergenskurver med faste cutoff-tider for at rapportere resultater (TTime) for HSV-1, HSV-2 og intern kontrol (IC).

Oversigt over sikkerhed og præstation

SSP (Summary of Safety and Performance) (Oversigt over sikkerhed og præstation) er tilgængelig i den europæiske database for medicinsk udstyr (Eudamed), hvor den er knyttet til udstyrsidentifikationer (Basis UDI-DI). Se Basic Unique Device Identifier (BUDI) (Basis unik udstyrsidentifikation) for at finde SSP (Sammenfatning af sikkerhed og præstation) for Aptima Herpes Simplex Vira 1og2 assay: **54200455DIAGAPTHSV12S7**.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro* diagnostisk brug.
- B. Til professionel brug.
- C. For at reducere risikoen for ugyldige resultater skal hele indlægssedlen og *Panther/Panther Fusion System™ Operator's Manual* (Brugervejledningen til Panther/Panther Fusion System) læses omhyggeligt igennem, før assayet udføres.

Vedrørende laboratoriet

- D. Brug kun medfølgende eller specificeret laboratoriemateriale til engangsbrug.
- E. Rutinemæssige laboratorieforholdsregler skal følges. Der må ikke pipetteres med munden. Du må ikke spise, drikke eller ryge i arbejdsområder. Brug engangshandsker uden pudder, beskyttelsesbriller og laboratoriekittel ved håndtering af prøver og kitreagenser. Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser.
- F. Arbejdsflader, pipetter og andet udstyr skal regelmæssigt dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning.
- G. Alle materialer, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale, statslige og føderale bestemmelser (10,11,12,13). Rengør, og desinficér alle arbejdsoverflader grundigt.
- H. Anvend god praksis for molekylære laboratorier, herunder miljøovervågning.

Vedrørende prøve

- I. Udløbsdatoer for prøveoverførselskit gælder for indsamling/overførsel af prøver og ikke for prøvetestning. Prøver, der er indsamlet/overført forud for udløbsdatoerne på indsamlingskittet, og som transporteres og opbevares i henhold til indlægssedlen, er gyldige til testning, selv hvis udløbsdatoen på reagensglasset er overskredet.
- J. Prøver kan være infektiøse. Overhold de generelle forholdsregler (10,11,12) ved udførelse af assayet. Korrekte håndterings- og bortskaffelsesmetoder bør fastlægges i overensstemmelse med lokale bestemmelser (13). Kun personale med tilstrækkelig uddannelse i brugen af Aptima HSV 1 og 2 assay og oplært i håndtering af potentielt smittefarlige materialer må udføre denne procedure.
- K. Under forsendelse af prøver skal korrekte opbevaringsforhold bevares for at sikre prøvens integritet. Prøvestabilitet under forsendelsesforhold, der er anderledes end de anbefalede forhold, er ikke blevet vurderet.
- L. Undgå krydskontaminering under prøvehåndteringstrinnene. Udvis især forsigtighed for at undgå kontaminering fra spredning af aerosoler ved løsning eller fjernelse af hætter fra prøver. Prøver kan indeholde meget høje niveauer af organismer. Pas på, at prøvebeholdere ikke rører hinanden, og bortskaf brugte materialer uden at føre dem hen over åbne beholdere. Skift handsker, hvis de kommer i kontakt med prøvemateriale.
- M. Under visse forhold kan der løbe væske ud fra hættene på Aptima transportrør ved gennemboringen. Se den relevante *Testprocedure* for yderligere oplysninger.
- N. Hvis laboratoriet modtager et Aptima Multitest Swab Specimen transportrør uden podepind, med to podepinde eller en podepind, der ikke er leveret af Hologic, skal prøven kasseres. Før et transportrør til podepind uden podepind afvises, skal det kontrolleres, at det ikke er et Aptima Specimen transportrør, da denne type prøvetransportrør ikke indeholder en podepind.

Vedrørende assay

- O. Assayreagenser fra kit med forskellige hovedlotnumre må ikke udskiftes, blandes eller kombineres. Kontroller og assayvæsker kan udskiftes.
- P. Undgå mikrobiel og nukleasekontaminering af reagenser.
- Q. Sæt hætte på, og opbevar alle assayreagenser ved de specificerede temperaturer. Assayets præstation kan påvirkes, hvis der anvendes forkert opbevarede assayreagenser. Se *Krav til opbevaring og håndtering af reagens og Testprocedure til Panther System* for flere oplysninger.
- R. Kombinér ikke assayreagenser og væsker uden specifikke anvisninger. Tilføj ikke yderligere reagens eller væske. Panther systemet verificerer reagensniveauer.
- S. Nogle reagenser i dette kit er mærket med risiko- og sikkerhedssymboler.

Bemærkning: Farekommunikation afspejler EU-sikkerhedsdatabladenes (SDS) klassificeringer. For fareoplysninger, der er specifikke for en given region, henvises der til det regionsspecifikke sikkerhedsdatablad i Safety Data Sheet Library (Sikkerhedsdatabladsbiblioteket) på www.hologicsds.com. For mere information om symbolerne henvises til symbolforklaringen på <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Fareerklæring EU	
—	Enzyme Reagent (Enzymreagens) 4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YLETHANSULFONSYRE 1 - 5% TRITON X-100 1 - 5% H412 - Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 - Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.
—	Enzyme Reconstitution Solution (Enzymrekonstitueringsopløsning) GLYCEROL 20 - 25% TRITON X-100 5 - 10% 4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YLETHANSULFONSYRE 1 - 5% H412 - Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 - Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.
—	Promoter Reagent (Promoterreagens) MAGNESIUM CHLORIDE 60 - 65% H412 - Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 - Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.
—	Target Capture Reagent (Target capture reagents) 4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZIN-1-YLETHANSULFONSYRE 5 - 10% EDETINSYRE 1 - 5% LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1 - 5% H412 - Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 - Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.
—	Amplification Reagent (Amplifikationsreagens) MAGNESIUM CHLORIDE 60 - 65% H412 - Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P273 - Undgå udledning til miljøet. P501 - Indholdet/beholderen bortskaffes i et godkendt affaldsbehandlingsanlæg.

Krav til opbevaring og håndtering af reagens

A. Følgende tabel viser opbevaringsbetingelser og stabilitet for reagenser og kontroller.

Reagens	Opbevaring i uåbnet stand	Åbnet kit (rekonstitueret)	
		Opbevaring	Stabilitet
Amplification Reagent (Amplifikationsreagens)	2 °C til 8 °C		
Amplification Reconstitution Solution (Amplifikationsrekonstituerings-opløsning)	15 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ¹
Enzyme Reagent (Enzymreagens)	2 °C til 8 °C		
Enzyme Reconstitution Solution (Enzymrekonstitueringsopløsning)	15 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ¹
Promoter Reagent (Promoterreagens)	2 °C til 8 °C		
Promoter Reconstitution Solution (Promoterrekonstitueringsopløsning)	15 °C til 30 °C	2 °C til 8 °C	30 dage ¹
Target Capture Reagent (Target capture reagens)	15 °C til 30 °C	15 °C til 30 °C ²	30 dage ¹
Negativ kontrol	2 °C til 8 °C		Hætteglas til engangsbrug
Positiv kontrol	2 °C til 8 °C		Hætteglas til engangsbrug
Internal Control (Intern kontrol)	2 °C til 8 °C		Hætteglas til engangsbrug

¹Når reagenserne fjernes fra Panther systemet, skal de straks returneres til deres korrekte opbevaringstemperaturer.

²Opbevaringsbetingelse for target capture arbejdsreagens (target capture reagens med tilføjet intern kontrol).

- B. Bortskaf alle ubrugte rekonstituerede reagenser og target capture arbejdsreagens (wTCR) efter 30 dage eller efter hovedlottets udløbsdato, alt efter hvilket, der kommer først.
- C. Reagenser opbevaret i Panther systemet er stabile i 120 timer i systemet.
- D. Prøverne er holdbare indtil den dato, der er angivet på hætteglassene.
- E.  Promoterreagens og rekonstitueret promoterreagens er lysfølsomme. Beskyt disse reagenser mod lys under opbevaring og klargøring til brug.
- F. Undgå krydskontaminering under håndtering og opbevaring af reagens. Sæt nye hætter på alle rekonstituerede reagenser hver gang inden opbevaring.
- G. **Undlad at nedfryse reagenser.**

Udtagning og opbevaring af prøve

Bemærkning: Håndtér alle prøver, som om de indeholder potentielt smitsomme stoffer. Overhold de generelle forholdsregler.

Bemærkning: Udvis forsigtighed for at undgå krydskontaminering under prøvehåndtering. Bortskaf fx brugte materialer uden at føre dem hen over åbne reagensglas.

Prøver fra podning af anogenitale eller orale læsioner, som er indsamlet af kliniker og placeret i STM eller VTM, kan anvendes.

Læsionsprøver kan udtages ved at bruge enten:

- Aptima™ Multitest Swab Specimen Collection Kit (Aptima Multitest prøveudtagningskit til podning) (for STM)
- Kommercielt tilgængeligt VTM prøveudtagningskit (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media (Copan universale transportmedier), Remel M4RT, Remel M4 og Remel M5)

A. Anvisninger i prøveudtagning

Se den relevante indlægsseddel til prøveudtagningskittet for specifikke anvisninger i prøveudtagning (Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (Aptima Multitest prøveudtagningskit til podning), for prøver udtaget i STM eller Aptima Specimen Transfer Kit™ (Aptima prøveoverførselskit), for prøver indsamlet i VTM).

B. Prøvetransport og -opbevaring inden testning

1. Podningsprøver udtaget i Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (Aptima Multitest prøveudtagningskit til podning)
 - a. Transportér, og opbevar prøven i Aptima swab specimen transportrør ved 2 °C til 30 °C i op til 60 dage efter udtagning.
 - b. Opbevar prøver ved ≤ -20 °C op til 90 dage efter udtagning, hvis der kræves længere opbevaring.
2. Podningsprøver indsamlet i VTM prøveudtagningskit
 - a. Transportér, og opbevar prøven i VTM reagensglas ved 2 °C til 8 °C i op til 3 dage efter udtagning.
 - b. Før du tester med Aptima HSV 1 og 2 assay, skal prøver, indsamlet i VTM overføres i reagensglasset til overførsel fra Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima prøveoverførselskit), som indeholder 2,9 mL STM i henhold til anvisningerne nedenfor.
 - c. Klargøring af prøveoverførselsområdet
 - i. Brug handsker uden puder.
 - ii. Tør arbejdsoverflader og pipetter af med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning.
 - iii. Lad natriumhypochloritopløsningen blive på arbejdsoverflader og pipetter i mindst 1 minut, skyl dernæst efter med DI-vand. Tør overfladerne med rene papirservietter.
 - iv. Dæk bordet med rene, absorberende afdækningsstykker med plastbagbeklædning til laboratorieborde.
 - v. Anbring et stativ til testreagensglas, der indeholder et tilstrækkeligt antal Aptima-reagensglas til prøveoverførsel i prøveoverførselsområdet, som svarer til antallet af VTM-prøver, der testes.
 - vi. Mærk hvert Aptima-reagensglas til prøveoverførsel med serienummer eller prøve ID.
 - d. Prøveoverførselsprocedure
 - i. Arbejd med én VTM-prøve ad gangen for at reducere risikoen for at kontaminere andre prøver.
 - ii. Brug handsker uden puder, og anbring prøver, som skal testes, i prøveoverførselsområdet.
 - iii. Tag én VTM-prøve. Tag hættten af det tilsvarende Aptima reagensglas til prøveoverførsel, og anbring hættten på bordet med gevindene vendt opad.
 - iv. Bland VTM-prøven på vortexmixer i 3 til 10 sekunder. Tag hættten af, og anbring hættten på bordet med gevindene vendt opad.
 - v. Pipettér inden for 1 minuts blanding på vortexmixer 0,5 mL VTM-prøve i Aptima-reagensglasset til prøveoverførsel fra Aptima Specimen Transfer kit (Aptima prøveoverførselskit, som indeholder 2,9 mL STM).

- vi. Bortskaf pipettespidsen i en beholder med 0,5 % natriumhypochloritopløsning.
- vii. Sæt hættten stramt på Aptima reagensglasset til prøveoverførsel igen. Vend forsigtigt op og ned på reagensglasset 2 til 3 gange for at sikre, at prøven blandes helt.
- viii. Sæt hættten på reagensglasset med den tiloversblevne VTM-prøve til opbevaring ved $\leq -70^{\circ}\text{C}$, hvis ønsket.
- ix. Gentag trin iii til og med viii til overførsel af de efterfølgende prøver. Skift ofte handsker uden pudder, og især hvis de kommer i kontakt med prøver.
- e. Efter overførsel til et Aptima reagensglas til prøveoverførsel kan prøver transporteres og opbevares ved 2°C til 30°C i op til 30 dage.
- f. Frys VTM-prøven i Aptima reagensglasset til prøveoverførsel ved $\leq -20^{\circ}\text{C}$ op til 90 dage, hvis længere opbevaring er påkrævet.

C. Prøveopbevaring efter testning

1. Prøver, der er blevet analyseret, skal opbevares opretstående i et stativ.
2. Præparatreagensglassene skal dækkes med en ny, ren plastbarriere, foliebarriere eller en hætte.

Bemærkning: Enhver omstændighed, der medfører tab eller fordampning af mediet under transport, håndtering eller opbevaring, kan påvirke muligheden for at pipettere flere alikvoter.

3. Hvis de analyserede prøver skal fryses eller sendes, fjernes den gennemtrængelige hætte, og der sættes nye uigennemtrængelige hætter på prøvetransportrørene. Hvis prøver skal sendes til testning på et andet laboratorium, skal de anbefalede temperaturer opretholdes.
4. Inden hættten tages af tidligere testede prøver og prøver, hvor hættten er sat på igen, skal prøvetransportrørene centrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF (relativ centrifugalkraft) for at bringe al væsken ned i bunden af reagensglasset. **Undgå stækning og krydskontaminering.**

Bemærkning: Prøver skal forsendes i henhold til gældende nationale, internationale og regionale transportregulativer.

Panther System

Reagenserne til Aptima HSV 1 og 2 assay er angivet herunder for Panther systemet.
Reagensidentifikationssymbolerne er ligeledes angivet ved siden af reagensbetegnelsen.

Vedlagte reagenser og materialer

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 og 2 Assay Kit (Aptima Herpes Simplex Vira 1 og 2 Assaykit)

100 tests (2 assayæsker og 1 kontrolkit), kat. nr. PRD-03568

Kontrollerne fås separat. Se det individuelle katalognummer herunder.

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 og 2 Assay Refrigerated Box (Nedkølet æske til Aptima Herpes Simplex Vira 1 og 2 Assay) (opbevares ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Kvantitet
A	Amplification Reagent (Amplifikationsreagens) <i>Ikke-infektøse nukleinsyrer tørret i bufferopløsning.</i>	1 hætteglas
E	Enzyme Reagent (Enzymreagens) <i>Revers transkriptase og RNA-polymerase tørret i HEPES bufferopløsning.</i>	1 hætteglas
PRO	Promoter Reagent (Promoterreagens) <i>Ikke-infektøse nukleinsyrer tørret i bufferopløsning.</i>	1 hætteglas
IC	Internal Control (Intern kontrol) <i>Ikke-infektøse nukleinsyrer i bufferopløsning.</i>	1 x 0,3 mL

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 og 2 Assay Room Temperature Box (Æske med stuetemperatur til Aptima Herpes Simplex Vira 1 og 2 Assay) (opbevares ved 15 °C til 30 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Kvantitet
AR	Amplification Reconstitution Solution (Amplifikationsrekonstitueringsopløsning) <i>Vandig opløsning indeholdende glycerol og konserveringsmidler.</i>	1 x 7,2 mL
ER	Enzyme Reconstitution Solution (Enzymrekonstitueringsopløsning) <i>HEPES bufferopløsning, der indeholder et overfladeaktivt stof og glycerol.</i>	1 x 5,8 mL
PROR	Promoter Reconstitution Solution (Promoterrekonstitueringsopløsning) <i>Vandig opløsning indeholdende glycerol og konserveringsmidler.</i>	1 x 4,5 mL
TCR	Target Capture Reagent (Target capture reagens) <i>Nukleinsyrer i en buffersaltopløsning indeholdende fastfase og ikke-infektøse nukleinsyrer.</i>	1 x 26,0 mL
	Reconstitution Collars (Rekonstitueringsmanchetter)	3
	Stregkodeliste for hovedlot	1 liste

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 og 2 Controls Kit (Aptima Herpes Simplex Vira 1 og 2 kontrolkit) (kat. nr. PRD-03569)
(opbevares ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen)

Symbol	Komponent	Kvantitet
KONTROL –	Negativ kontrol <i>Bufferopløsning.</i>	5 x 2,7 mL
KONTROL +	Positiv kontrol <i>Ikke-infektøse nukleinsyrer i bufferopløsning.</i>	5 x 1,7 mL
	Kontrollens stregkodeliste	1 liste

Nødvendige materialer, der skal anskaffes separat

Bemærkning: Materialer med anførte katalognumre fås fra Hologic, medmindre andet er angivet.

Materiale	Kat. nr.
Panther System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther-systemet til kontinuerlig håndtering af væsker og affald (Panther Plus)	PRD-06067
Panther Run Kit for Real Time Assays (Panther kørselskit til realtids assays) (kun til realtids assays)	PRD-03455 (5000 tests)
<i>Aptima Assay Fluids Kit (Aptima assayvæskekit) (også kendt som Universal Fluids Kit) (Kit med universale væsker)</i> <i>indeholder Aptima Wash Solution (Aptima vaskeopløsning), Aptima Buffer for Deactivation Fluid (Aptima Buffer til deaktiveringsvæske) og Aptima Oil Reagent (Aptima oliereagens)</i>	303014 (1000 tests)
Multireagensglasenheder (Multi-tube units, MTU'er)	104772-02
Panther affaldsposekit	902731
Panther affaldsbin-afdækning	504405
Eller Panther Run Kit (Panther kørselskit) <i>(ved kørsel af ikke-realtids TMA assays parallelt med realtids TMA assays)</i> <i>Indeholder MTU'er, affaldsposer, affaldsbin-afdækninger, automatisk detektion og assayvæsker</i>	303096 (5000 tests)
Aptima Assay Fluids Kit (Aptima Assay væskekit) <i>(indeholder Aptima Wash Solution (Aptima vaskeopløsning), Aptima Buffer for Deactivation Fluid (Buffer til deaktiveringsvæske) og Aptima Oil Reagent (Aptima oliereagens))</i>	303014 (1000 tests)
Multireagensglasenheder (Multi-tube units, MTU'er)	104772-02
Spidser, 1000 µL, filtrerede, ledende, væskeregistrerende og til engangsbrug <i>Ikke alle produkter er tilgængelige i alle regioner. Kontakt din repræsentant for regionsspecifik information</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima prøveoverførselskit) <i>til brug med prøver indsamlet i VTM</i>	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima prøveoverførselskit) — kan udskrives <i>til brug med prøver indsamlet i VTM</i>	PRD-05110

Aptima Multitest prøveudtagningskit til podning	PRD-03546
Blegemiddel 5,0 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypochloritopløsning	—
Engangshandsker uden pudder	—
Aptima gennemtrængelige hætter	105668
Uigennemtrængelige udskiftningshætter	103036A
Udskiftningshætter til reagens	—
<i>Amplifikations- enzym- og Promoter reagens-rekonstitueringsopløsninger</i>	
<i>CL0041 (100 hætter)</i>	
<i>TCR</i>	<i>501604 (100)</i>
Beskyttelsespapir til laboratoriebord med plastikbagside	—
Fnugfri servietter	—
Pipette	—
Spidser	—
Vortexmixer	—
Centrifuge	—

Valgfri materialer**Kat. nr.**

Hologic Bleach Enhancer til rengøring	302101
<i>til rutinemæssig rengøring af overflader og udstyr</i>	
Reagensglasryster	—

Testprocedure til Panther System

Bemærkning: Se *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Brugervejledningen til Panther/Panther Fusion System)* for yderligere oplysninger om proceduren.

A. Klargøring af arbejdsområde

1. Rengør de arbejdsoverflader, hvor reagenser skal klargøres. Tør arbejdsoverflader af med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypochloritopløsning. Lad natriumhypochloritopløsningen blive på overfladerne i mindst 1 minut, og skyl dernæst efter med DI-vand. Natriumhypochloritopløsningen må ikke tørre. Dæk bordpladen med rene, absorberende laboratorieovertræk med plastbagside.
2. Rengør en separat arbejdsflade, hvor prøverne skal klargøres. Følg proceduren, beskrevet herover (trin A.1).
3. Rengør eventuelle pipetter. Følg den ovenfor beskrevne rengøringsprocedure (trin A.1).

B. Reagensrekonstituering/klargøring af et nyt kit

Bemærkning: Reagensrekonstituering bør udføres, inden der påbegyndes arbejde på Panther systemet.

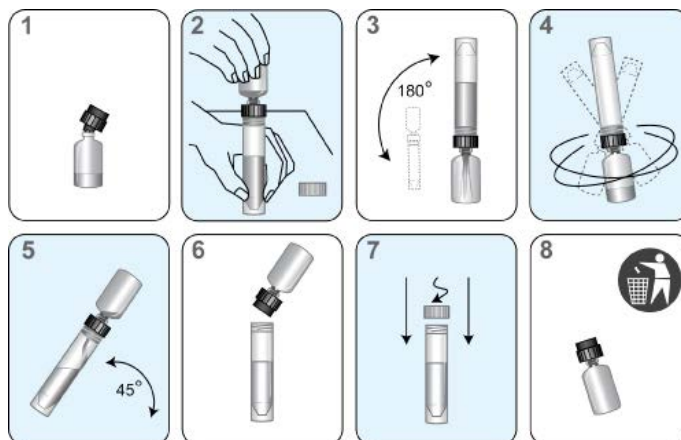
1. Før testning skal amplifikations-, enzym- og promoterreagenser rekonstitueres ved at kombinere indholdet i flasker med frysetørret reagens med den relevante rekonstitueringsopløsning.
 - a. Lad de frysetørrede reagenser nå stuetemperatur (15 °C til 30 °C) før brug.

- b. Anbring hver enkelt rekonstitueringsopløsning parvist med det tilhørende frysetørrede reagens. Sørg for, at rekonstitueringsopløsningen og reagenset har matchende etiketsymboler, før du sætter rekonstitueringsmanchetten på.
- c. Kontrollér lotnumrene på stregkodelisten for hovedlot for at sikre, at de korrekte reagenser er grupperet. Mærk hætteerne på flaskerne med rekonstitueringsvæske.
- d. Åbn det frysetørrede reagenshætteglas, og indsæt rekonstitueringsmanchettens ende med fordybning med et fast tryk i hætteglassets åbning (Figur 1, trin 1).
- e. Åbn den tilhørende flaske med rekonstitueringsopløsning, og læg låget på et rent, afdækket arbejdsbord.
- f. Indsæt den anden ende af rekonstitueringsmanchetten i flaskens åbning med et fast tryk, mens du holder flasken med rekonstitueringsopløsning på bordet (Figur 1, trin 2).
- g. Vend langsomt op og ned på de samlede flasker. Lad rekonstitueringsopløsningen løbe fra flasken ind i hætteglasset (Figur 1, trin 3).
- h. Hvirvl forsigtigt opløsningen i flasken for at blande den. Pas på ikke at få indholdet til at skumme, mens flasken hvirvles rundt (Figur 1, trin 4).
- i. Vent mindst 15 minutter på, at det frysetørrede reagens går i opløsning, vend dernæst op og ned på de samlede flasker igen med en hældning på en 45° vinkel for at minimere skumdannelse (Figur 1, trin 5). Lad al væsken løbe tilbage i flasken med rekonstitueringsopløsningen.
- j. Fjern rekonstitueringsmanchetten og hætteglasset (Figur 1, trin 6).
- k. Sæt låget på plastflasken igen med enten den gamle etiketkapsel, der hører til reagenset, eller en ny kapsel. Sørg for, at kapslerne passer sammen. Registrér operatørinitialerne og rekonstitueringsdato på etiketten (Figur 1, trin 7).
- l. Bortskaf rekonstitueringsmanchetten og hætteglasset (Figur 1, trin 8).

Valgmulighed: Det er tilladt at blande amplifikations-, enzym- og promotorreagenserne yderligere ved hjælp af en rørvibrator. Reagenserne kan blandes ved at placere den lukkede plastflaske på en rørvibrator indstillet til 20 omdrejninger pr. minut (eller tilsvarende) i mindst 5 minutter.

Advarsel: Undgå, at der dannes skum, når reagenserne rekonstitueres. Skum påvirker niveaumålingen negativt i Panther System

Advarsel: Det er nødvendigt at blande reagenserne grundigt for at opnå de forventede analyseresultater.



Figur 1. Reagensets rekonstitueringsproces

2. Klargør target capture arbejdsreagens (wTCR)
 - a. Gruppér de korrekte flasker i par med TCR og IC.
 - b. Kontrollér reagenslotnumrene på stregkodelisten for hovedlot for at sikre, at de korrekte reagenser i kittet er grupperet i par.
 - c. Åbn flasken med TCR, og læg låget på en ren, afdækket arbejdsoverflade.
 - d. Åbn IC-flasken, og hæld hele indholdet i flasken med TCR. Det kan forventes, at der bliver en lille mængde væske tilbage i IC-flasken.
 - e. Sæt låg på flasken, og hvirvl forsigtigt opløsningen rundt, så indholdet blandes. Pas på, at der ikke dannes skum i dette trin.
 - f. Registrér operatørinitialer og dags dato på etiketten.
 - g. Bortskaf IC-flasken og låget.

C. Klargøring af reagens for tidligere klargjorte reagenser

1. Tidligere klargjort amplifikation, enzym, Promoterreagenser skal nå stuetemperatur (15 °C til 30 °C) før start af assayet.

Valgmulighed: Yderligere blanding af amplifikations-, enzym- og probereagenser ved hjælp af en reagensglasryster er tilladt. Reagenserne kan blive blandet ved at anbringe plastflasken med hætte på en reagensglasryster indstillet til 20 o/m (eller tilsvarende) i mindst 25 minutter.

2. Hvis wTCR indeholder udfældning, skal du varme wTCR ved 42 °C til 60 °C i op til 90 minutter. Lad wTCR blive afbalanceret ved stuetemperatur før brug. Må ikke bruges, hvis udfældningen vedvarer.
3. Verificér, at reagenserne ikke har overskredet deres opbevarings-stabilitetstider, herunder stabilitet i systemet.
4. Bland omhyggeligt hvert reagens ved at vende forsigtigt op og ned på det, inden det sættes i systemet. Undgå, at der dannes skum, når reagenserne vendes op og ned. Dette trin er ikke nødvendigt, hvis reagenserne isættes på systemet direkte efter blandingen på reagensglasrysteren.
5. Der må ikke tilføjes reagens til reagensflaskerne. Panther systemet registrerer og afviser flasker, der har fået tilføjet reagens.

Advarsel: Passende blanding af reagenserne er nødvendig for at opnå de forventede assayresultater.

D. Prøvehåndtering

1. Kontrollér visuelt, at hvert prøverør opfylder ét af følgende kriterier:
 - a. Der skal være én lyserød Aptima-podepind i Aptima Multitest-prøveindsamlingsrøret.
 - b. Der må ikke være nogen pind i Aptima-prøveoverførselsrøret til VTM-prøver.
2. Lad kontrolprøverne og prøverne nå stuetemperatur, inden de behandles.

Bemærkning: Før analysen og/eller for at afklare mistænkelige, prøverelaterede ugyldige resultater kan prøverne omrystes ved høj hastighed i mindst 3 minutter, efterfulgt af omrystning ved lav hastighed i 1 minut (for at trække væsken ned i røret).

3. Efterse præparatreagensglassene, inden de sættes i stativet:
 - a. Hvis der er bobler i rummet mellem væsken og hættens på et præparatreagensglas, skal dette centrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF, så boblerne elimineres.

- b. Hvis der er en mindre mængde i præparatreagensglasset, end der er normalt, når udtagningsanvisningerne er blevet fulgt, centrifugeres glasset i 5 minutter ved 420 RCF for at sikre, at der ikke er væske i hættten.

Bemærkning: Hvis trin 3a–3b ikke følges, kan det resultere i væskeudslip fra hættten på præparatreagensglasset.

Bemærkning: Der kan testes op til 5 separate alikvoter fra hvert præparatreagensglas. Forsøg på at pipettere mere end 5 alikvoter fra præparatreagensglasset kan føre til behandlingsfejl.

E. Klargøring af systemet

1. Sæt systemet op ifølge anvisningerne i brugervejledning til *Panther/Panther Fusion System* og *Bemærkninger til fremgangsmåden*.

Bemærkning: Sørg for, at der anvendes reagensholdere og TCR-adaptore i den rigtige størrelse.

2. Indlæs prøver.

Bemærkninger til fremgangsmåden

A. Kontroller

1. De positive kontrol- og negative kontrolreagensglas kan sættes i enhver position i stativet i enhver prøvebås på Panther systemet. Pipettering af prøver begynder, når ét af de 2 følgende forhold er blevet opfyldt:
 - a. Kontrollerne behandles aktuelt af systemet.
 - b. Der er registreret gyldige resultater for kontrollerne på systemet.
2. Når kontrolreagensglassene er blevet pipetteret og behandles for et specifikt reagenskit, kan der køres patientprøver med det tilknyttede kit op til 24 timer, **medmindre**:
 - a. Kontrolresultater er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede assayreagenskit fjernes fra systemet.
 - c. Det tilknyttede assayreagenskit har overskredet stabilitetsgrænserne.
3. Hvert kontrolrør kan testes én gang. Forsøg på at pipettere mere end én gang fra reagensglasset kan føre til behandlingsfejl.

B. Temperatur

Stuetemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Handskepudder

Som i alle reagenssystemer kan for meget pudder på visse handsker forårsage kontaminering af åbnede reagensglas. Det anbefales at bruge handsker uden pudder.

Kvalitetskontrol

A. Validitetskriterier for kørsel

Softwaren bestemmer automatisk kørselsvaliditet. Softwaren ugyldiggør en kørsel, hvis én eller begge kontroller (negative og positive) har ugyldige resultater.

En kørsel kan blive ugyldiggjort af en operatør, hvis der observeres tekniske problemer, problemer hos operatøren eller med instrumentet under udførelsen af assayet.

En ugyldig kørsel skal gentages.

B. Kontrolvaliditet

Tabel 1 definerer TTime-validitetskriterier for de negative og positive kontroller.

Tabel 1: TTime-validitetskriterier

	IC TTime	HSV-1 TTime	HSV-2 TTime
Negativ kontrol	$\geq 7,0$ og $\leq 40,0$	-	-
Positiv kontrol	$\geq 7,0$ og $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ og $\leq 35,0$	$\geq 3,0$ og $\leq 35,0$

Bemærkning: Eksterne kvalitetskontrolprøver (medfølger ikke) skal testes iht. lokal, statslig og/eller føderal bestemmelse eller iht. godkendelseskrav og hvert laboratoriums standardkvalitets-kontrolprocedurer.

Bemærkning: Kontakt Hologic teknisk support for hjælp til uden for område-kontroller.

Bemærkning: Når TTime ikke kan beregnes, vises en tankestreg (-).

Tolkning af testresultater

Testresultaterne bestemmes automatisk af assaysoftwaren. Resultater for HSV-1 og HSV-2 detektion rapporteres separat. Tabel 2 vises de mulige resultater, der rapporteres i en gyldig kørsel og tolkning af resultater. Det første gyldige resultat er det resultat, der skal indberettes. Prøver med ugyldige testresultater skal testes igen. Hvis resultatet stadig er ugyldigt ved gentest, skal der udtages en ny prøve.

Tabel 2: Tolkning af resultater

HSV-1 resultat	HSV-2 resultat	Fortolkning
HSV1 neg	HSV2 neg	Negativt: Ingen HSV-1 eller HSV-2 mRNA detekteret
HSV1 neg	HSV2 POS	HSV-2 positiv: HSV-2 mRNA detekteret
HSV1 POS	HSV2 neg	HSV-1 positiv: HSV-1 mRNA detekteret
HSV1 POS	HSV2 POS	HSV-1 og HSV-2 positiv: HSV-1 og HSV-2 mRNA detekteret
Ugyldigt	Ugyldigt	Ugyldig: Der opstod en fejl under udarbejdelsen af resultatet. Prøven skal testes igen.

Tabel 3 viser TTime kriterier til bestemmelse af resultatet til en særlig prøve. En test kan også være ugyldig, fordi andre parametre er uden for det forventede område.

Tabel 3: TTime kriterier

	IC TTime	HSV-1 TTime	HSV-2 TTime
Negativ	$\geq 7,0$ og $\leq 45,0$	-	-
HSV1 positiv	- eller $\geq 7,0$ og $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ og $\leq 53,0$	-
HSV2 negativ			
HSV1 negativ	- eller $\geq 7,0$ og $\leq 53,0$	-	$\geq 3,0$ og $\leq 53,0$
HSV2 positiv			
HSV1 positiv	- eller $\geq 7,0$ og $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ og $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ og $\leq 53,0$
HSV2 positiv			
Ugyldigt	-	-	-

Bemærkning: Når TTime ikke kan beregnes, vises en tankestreg (-).

Begrænsninger

- A. Kun personale, som er oplært i fremgangsmåden, må anvende dette assay. Hvis anvisningerne på denne indlægsseddel ikke følges, kan det føre til fejlagtige resultater.
- B. Pålidelige resultater er afhængige af tilstrækkelig prøveudtagning og korrekt transport, opbevaring og behandling af prøver.
- C. Enheden er ikke beregnet til brug med cerebrospinalvæske eller til prænatal screening.
- D. Resultater fra Aptima HSV 1 og 2 assay skal tolkes sammen med andre kliniske data, som klinikerens har til rådighed.
- E. Et negativt resultat af Aptima HSV 1 og 2 assay forhindrer ikke en mulig infektion, fordi resultaterne afhænger af korrekt prøveudtagning. Assayresultaterne kan være påvirket af forkert prøveudtagning, teknisk fejl, klinisk stadium af den prøvedtagne læsion og target-niveauer, der er under assay detektionsgrænsen.

Præstation af Panther System analytisk assay

Virale transportmedier (VTM)

Præstationen af Aptima HSV 1 og 2 assay blev vurderet med almindeligt anvendte typer VTM (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 og Remel M5). Hvert medium blev tilsat separat med HSV-1 MacIntyre stamme eller HSV-2 MS stamme viruspartikler ved ~3X detektionsgrænsen (LoD). Hvert panel blev derefter overført i overensstemmelse med anvisningerne på STM indlægssedlen. For at vurdere potentiel interferens af forskellige typer VTM blev HSV-negative (ikke-tilsat) paneler også fortyndet i STM og testet ved 40 replikater pr. panel. Alle negative paneler var 100 % gyldige og negative, og alle HSV-1 eller HSV-2 tilsatte paneler var 100 % positive for den relevante HSV type.

Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitivitet/LoD af Aptima HSV 1 og 2 Assay blev bestemt ved testning af en serie paneler, som består af HSV-1 eller HSV-2 virus fortyndet i pooled, negative kliniske prøver i både STM og VTM, fortyndet i STM-baserede matricer. For HSV-1 blev MacIntyre- og HF-virusstammer testet. For HSV-2, blev MS- og G-virusstammer testet. Mindst 60 replikater blev testet ved hver koncentration for hvert panelmedlem for hver matrix og virusstamme på tværs af 3 reagenslots.

Der blev udført probit-regressionsanalyse for at tilvejebringe den forventede 95 % detektionsgrænse for hver HSV-stamme i hver matrix i hvert lot. LoD blev bestemt til at være koncentrationen ved hvilken, der opnås ≥ 95 % positivitet af testede replikater på basis af den højeste beregning blandt de tre reagenslots.

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

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

LoD Verifikation

LoD blev verificeret ved hjælp af to kliniske isolater af HSV-1 og to kliniske isolater af HSV-2, som blev isoleret fra HSV-positive kliniske prøver og dyrket og kvantiteret internt. Hvert isolat blev testet med Aptima HSV 1 og 2 assay ved at bruge 60 replikater hver ved 1X LoD, 3X LoD og 10X LoD. Testningen blev afsluttet i både STM- og VTM-matrix for alle fire kliniske isolater og blev udført ved at bruge 3 reagenslots. Alle replikater til alle kliniske isolater, som var testet ved alle tre koncentrationer, blev detekteret af Aptima HSV 1 og 2 assay, og viser, at assayet kan detektere et område nøjagtigt af både HSV-1 og HSV-2 isolater ved den fastlagte LoD.

Co-Infektion

Paneler blev lavet med HSV-1 viruspartikler ved 3X LoD og HSV-2 virus ved 1000X LoD og med HSV-2 ved 3X LoD og HSV-1 ved 1000X LoD. Der blev lavet ekstra paneler, som indeholder HSV-2 ved 100X koncentrationen af HSV-1 ved 3X LoD. Al testning resulterede i 100 % detektion for både HSV-1 og HSV-2.

Krydsreaktivitet

For at evaluere den analytiske sensitivitet og specificitet af Aptima HSV 1 og 2 assay ved tilstedeværelse af ikke-target mikroorganismer, som kan være til stede i kliniske prøver, blev paneler af ikke-target mikroorganismer lavet i STM til at teste koncentration af 1×10^5 enheder/mL for vira og 1×10^6 enheder/mL for alle andre organismer. Organismer blev testet ved fravær af HSV eller ved tilstedeværelse af enten HSV-1 eller HSV-2 ved 3X LoD. Syvogfyrre af de 48 mikrober, der blev testet, havde ingen virkning på assay-præstationen ved 1×10^5 enheder/mL. *Streptococcus pneumoniae* viste ingen interferens ved 1×10^5 enheder/mL (Tabel 5).

Tabel 5: Analytisk specificitet

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

Tabel 5: Analytisk specificitet (fortsat)

Mikroorganisme	Koncentration
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
Hepatitis B virus	1X10 ⁵ IU/mL ^{4,3}
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ RNA kopier /mL ²
<i>Mycoplasma orale</i>	1x10 ⁶ RNA kopier /mL ²
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
Parvovirus B19	1x10 ⁵ TCID50/mL ³
<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Streptococcus mitis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100.000 CFU/mL ^{1,2}
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL ^{1,2}
Varicella-zoster virus	1x10 ⁵ DNA kopier /mL ³
Vestnilvirus	1x10 ⁵ TCID50/mL ³

¹CFU = Kolonidannende enheder.²Formidlet internt fra Hologic, Inc.³Indhentet fra ZeptoMetrix Corporation (Buffalo NY).⁴IU=International Units (Internationale enheder).

Interferens

Potentielt interfererende stoffer, som er anført i Tabel 6, blev testet i Aptima HSV 1 og 2 assay ved initiale koncentrationer på 5 % vol/vol (V/V), hvilket svarer til 100 % podningskapacitet (SC), eller ved koncentrationer på 0,03 % eller 5 % wt/vol (W/V), eller ved 4 x 10⁵ celler/mL for leukocyter. Paneler blev bygget i STM og evalueret for potentielle virkninger på både assaysensitivitet og specificitet. Sensitivitetspræstationen blev evalueret separat for både HSV-1 og HSV-2 ved at tilsætte viruspartikler i stof, som indeholder paneler ved 3X LoD. HSV-negative paneler, som indeholder hvert stof, blev også evalueret for specificitet.

Der blev ikke observeret interferens af assayets præstation ved tilstedeværelse af et repræsentativt varemærke af de følgende eksogene stoffer ved 5% W/V eller V/V (100 % SC): vaginalt

glidemiddel; svampedræbende creme; udskylning; deodorantspray til kvinder; herpessårmedicin, læbebalsam; bodylotion; kropspudder; iseddikesyre vaskeopløsning; hæmoridecreme; hostemedicin; tandpasta; og mundskyllevand. Spermicide/kontraceptiv gel skabte ingen interferens ved en koncentration på 4 % W/V eller 80 % af SC. Der blev ikke observeret nogen interferens ved tilstedeværelsen af et repræsentativt varemærke af anti-viral medicin ved 5 % W/V. Der blev ikke observeret nogen virkning på assaypræstationen i de følgende endogene stoffer testet ved 5% V/V eller W/V (100 % SC): urin, slim og sædvæske. Der blev ikke observeret nogen interferens i de følgende endogene stoffer ved de angivne slutkoncentrationer: leukocytter (4×10^5 celler/mL); spyt (4 % W/V / 80 % SC); protein (4 % W/V / 80 % SC); helblod (0,5 % V/V / 10 % SC); og fæces (0,03 % W/V / 0,6 % SC).

Tabel 6: Interfererende stoffer

Stof	Varemærke/Kilde	Slutkoncentration*
Vaginalt smøremiddel	KY Jelly	5 % V/V
Spermicide//kontraceptiv gel	Options Gynol II	4 % W/V
Svampedræbende creme	Monistat 3	5 % W/V
Udskylning	Up og Up Feminine Wash	5 % V/V
Deodorantspray til kvinder	FDS Feminine Deodorant Spray	5 % W/V
Herpes sårmedicin	Releev	5 % W/V
Læbebalsam	Carmex	5 % W/V
Bodylotion	Vaseline Aloe Fresh	5 % W/V
Pudder	Summer's Eve Powder	5 % W/V
Iseddikesyre vaskeopløsning	iseddikesyre vaskeopløsning	5 % V/V
Hæmoridecreme	Preparation H	5 % W/V
Urin	Intern urinprøvetagning	5 % V/V
Helblod	Intern helblodsprøvetagning	0,5% V/V
Leukocytter	Biological Specialty Corporation Leukocytes	4×10^5 celler/mL
Spyt	Intern spytprøvetagning	4 % W/V
Slim	Sigma Aldrich Mucine	0,3% W/V
Sædvæske	Sædvæske	5 % V/V
Fæces	Fæces	0,03% W/V
Hostemedicin	Dayquil	5 % V/V
Tandpasta	Sensodyne	5 % W/V
Protein	Casein	4 % W/V
Antiviralt lægemiddel	Acyclovir	5 % W/V
Mundskyllevand	Listerene	5 % V/V

*Slutkoncentrationer udgør slutkoncentrationen (FC) i prøven, når den testes på Panther instrumentet. Vedrørende prøvetagning SC, 5 % FC = 100 % SC; 4 % FC = 80 % SC; 0,5 % FC = 10 % SC; 0,03 % FC = 0,6 % SC.

Reproducerbarhed

Aptima HSV 1 og 2 assay-reproducerbarhed blev evalueret på tre eksterne amerikanske laboratorier. Testning blev udført ved brug af tre assayreagenslots og seks operatører (to på hvert laboratorium). På hvert laboratorium blev testning udført i mindst seks dage. Panelmedlemmer blev oprettet ved at tilsætte HSV-1 og/eller HSV-2 viruspartikler i STM. HSV-1 slutkoncentrationer varierede fra 0 TCID₅₀/mL til 86,96 TCID₅₀/mL og HSV-2 slutkoncentrationer varierede fra 0 TCID₅₀/mL til 1,63 TCID₅₀/mL.

Robustheden af Aptima HSV 1 og 2 assay blev vurderet ved testning af HSV-negative panelmedlemmer og panelmedlemmer, som indeholder lave og moderate niveauer af HSV-1 og HSV-2. Overensstemmelse med forventede resultater var 100 % for HSV-1 og HSV-2 i de negative og moderate positive panelmedlemmer og ≤100 % i panelmedlemmer med koncentrationer tæt på eller under 95 % LoD af assay i STM tilsat viruspartikler.

I Tabel 7 vises overensstemmelsen af resultaterne for Aptima HSV 1 og 2 assay med forventede resultater for alle panelmedlemmer.

Tabel 7: Overensstemmelse af resultater for Aptima HSV 1 og 2 Assay med forventede resultater

Konc.		Target konc. (TCID ₅₀ /mL)		Forventet resultat		N	Godkendt (n)		Overensstemmelse (%) (95 % CI)	
HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2		HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2
Neg	Neg	0	0	Neg	Neg	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
LPos	Neg	28,90	0	Pos	Neg	108	103	108	95,4 (89,6-98,0)	100 (96,6-100)
Neg	LPos	0	0,54	Neg	Pos	108	108	105	100 (96,6-100)	97,2 (92,1-99,1)
LPos	MPos	28,90	1,63	Pos	Pos	108	97	108	89,8 (82,7-94,2)	100 (96,6-100)
MPos	LPos	86,96	0,54	Pos	Pos	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
HNeg	Neg	3,00	0	Pos	Neg	108	50	108	46,3 (37,2-55,7)	100 (96,6-100)
Neg	HNeg	0	0,20	Neg	Pos	108	108	86	100 (96,6-100)	79,6 (71,1-86,1)

CI = Score konfidensinterval, Konc. = koncentration, HNeg = høj negativ, LPos = lav positiv, MPos = moderat positiv, Neg = negativ, Pos = positiv.

I Tabel 8 vises HSV-1 og HSV-2 signalvariabilitet i lave og moderate positive panelmedlemmer mellem laboratorier, mellem operatører, mellem lots, mellem dage, mellem kørsler, i kørsler og overordnet i panelmedlemmer med positive Aptima HSV 1 og 2 assayresultater.

Tabel 8: Signalvariabilitet for Aptima HSV 1 og 2 Assay i lave og moderate positive panelmedlemmer

Virus	Konc.	N	Middelværdi TTime	Mellem Laboratorier	Mellem Operatører	Mellem Lots	Mellem Dage	Mellem Kørsler	Inden for Kørsler	I alt
				SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
				(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)
HSV-1	LPos	103	24,68	0 (0)	0,23 (0,95)	1,63 (6,62)	0,71 (2,89)	0,54 (2,18)	0,88 (3,55)	2,07 (8,40)
	LPos	97	23,91	0 (0)	0 (0)	2,18 (9,11)	0,86 (3,58)	0 (0)	1,60 (6,71)	2,84 (11,87)
	MPos	108	22,96	0 (0)	0,22 (0,97)	1,54 (6,69)	0,31 (1,34)	0,68 (2,96)	0,94 (4,11)	1,96 (8,55)
HSV-2	LPos	105	25,49	0 (0)	0,70 (2,74)	0,84 (3,30)	0 (0)	0 (0)	2,52 (9,87)	2,74 (10,76)
	LPos	108	25,34	0 (0)	0 (0)	1,54 (6,08)	0,86 (3,41)	0,59 (2,34)	2,67 (10,53)	3,26 (12,85)
	MPos	108	22,91	0 (0)	0 (0)	1,09 (4,76)	0,35 (1,53)	0,42 (1,83)	1,06 (4,64)	1,62 (7,07)

Konc. = koncentration, CV = variationskoefficient, LPos = lav positiv, MPos = moderat positiv, SD = standardafvigelse.

Bemærkning: Variabilitet pga. visse faktorer kan være numerisk negativ. Dette kan forekomme, hvis variabiliteten pga. disse faktorer er meget lille. I disse tilfælde vises SD og CV som 0.

HSV-2-præstation i en kunstigt fremstillet oral klinisk matrix

Aptima HSV 1 og 2 assay testning blev udført ved brug af en kunstig klinisk prøvematrix for at tilvejebringe ekstra præstationsdata for detektionen af HSV-2 i orale prøver. HSV-2 MS stamme viruspartikler blev tilsat i HSV-negative VTM eller STM orale kliniske matrixer ved 3X LoD eller 1000X LoD for hver respektive medier. Femten replikater af HSV-negative prøver, femogtyve replikater af HSV-2 ved 3X LoD og femogtyve replikater af HSV-2 ved 1000X LoD for både VTM og STM matrixer blev testet af operatører, som var blindet til panelindhold. Resultaterne viste 100 % detektion af HSV-2-indeholdende positive orale kunstige paneler og 0 % detektion i alle negative prøver i både STM og VTM kliniske matrixer.

Panther System klinisk assaypræstation

Klinisk præstation

Der blev udført en prospektiv, multicenter klinisk undersøgelse for at fastslå præstationskarakteristikaene for Aptima HSV 1 og 2 assay. Mænd og kvinder (n = 839) med aktive hudlæsioner i anogenitale¹ eller orale² regioner deltog fra 19 amerikanske kliniske laboratorier, herunder familieplanlægning, dermatologi, pædiatri/pubertet, seksuelt overført infektion, privat praksis og offentlige lægeklinikker, hospitaler, universiteter og kliniske forskningslaboratorier. To (2) podningsprøver blev udtaget fra en enkelt læsion fra hver forsøgsperson: én blev udtaget med en podedepind fra et kommercielt tilgængeligt VTM prøveudtagningskit og én blev udtaget med en podedepind fra Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit Aptima Multitest swab collection kit (Aptima Multitest prøveudtagningskit til podning). Prøver blev behandlet i overensstemmelse med de relevante anvisninger på indlægssedlen og testet med ELVIS HSV ID og D³ Typing Test system viral kultur og en valideret tovejs PCR/sekvenseringsprocedure til at fastslå en sammensat referencemetode-fortolkning for HSV-1 og HSV-2. Den sammensatte referencemetode-fortolkning blev taget i betragtning: A) positiv, hvis enten ELVIS HSV ID og D³ Typing Test system viral kultur eller PCR/sekvensering havde et positivt resultat for HSV typen (HSV-1 eller HSV-2) og B) negativ, hvis PCR/sekvensering havde et negativt resultat for én HSV type og ELVIS HSV ID og D³ Typing Test system viral kultur havde et negativt resultat (eller et positivt resultat for den anden HSV type³). Prøver blev testet med et FDA-klaaret assay for HSV-1 og HSV-2 for at præcisere HSV typen, når: A) PCR/sekvensering detekterede både HSV-1 og HSV-2 og B) de kombinerede resultater for de sammensatte referencemetode-tests var positive for begge HSV typer.

Den kliniske præstation for Aptima HSV 1 og 2 assay til detektion af HSV-1 og HSV-2 blev evalueret i prøver/prøver udtaget fra læsioner i anogenitale og orale regioner. Aptima HSV 1 og 2 assay-testning blev udført på 3 eksterne laboratorier. Der blev genereret 108 Aptima HSV 1 og 2 assay-kørsler. 107 (99,1 %) kørsler var gyldige og 1 kørsel (0,9 %) var ugyldig pga. af en hardwarefejl. Der blev behandlet 1629 prøver i gyldige Aptima HSV 1 og 2 assay-kørsler. 1628 (99,9 %) havde gyldige slutresultater og 1 (0,1 %) én havde et ugyldigt slutresultat pga. af en hardwarefejl (denne prøve blev ikke gentestet, fordi den ikke havde tilstrækkelig mængde). Der var 7 prøver (0,4 %), som havde initiale ugyldige resultater. Af disse blev 6 gentestet og fik gyldige resultater.

Samlet blev 790 forsøgspersoner (285 mænd og 505 kvinder) bedømt til at være egnede til inklusion i præstationsanalysen. 544 havde læsioner i den anogenitale region, og 246 havde læsioner i den orale region.

For detektion af HSV-1 og HSV-2 i præparater/prøver udtaget fra læsioner i den anogenitale region, strakte sensitiviteten sig overordnet fra 93,4 % til 98,4 %, og specificiteten strakte sig fra 92,8 % til 99,8 % (Tabel 9 og Tabel 10).

I Tabel 9 vises sensitiviteten, specificiteten, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negativ prædiktiv værdi (NPV) af Aptima HSV 1 og 2 assay til detektion af HSV-1 og prævalensen af HSV-1 (baseret på den sammensatte referencemetode) i anogenitale læsioner for hver prøvetype.

1 Omfatter abdomen, anus, natis, livmoderhals, forhud, glans penis/balanus, lyske, mons pubis, penis (corpus), peri-analt område, perineum, rektum, skrotum, lår, urethra/urethral åbning, vagina, vulvaområde og andet.

2 Omfatter gummer, læber, mund, tunge og andet.

3 ELVIS HSV ID og D³ Typing Test system kan ikke detektere co-inficerede prøver. Kun HSV-2 negative prøver kan typeidentificeres for HSV-1.

Tabel 9: Klinisk præstation af Aptima HSV 1 og 2 Assay for detektion af HSV-1 i anogenitale læsioner efter prøvetype

Prøvetype	Placering af læsion	N	TP	FP	TN	FN	Forr. (%)	Sensitivitet % (95 % CI) ³	Specificitet % (95 % CI) ³	PPV % (95 % CI) ⁴	NPV % (95 % CI) ⁴
VTM	Anogenital	528	71	1	451	5 ¹	14,4	93,4 (85,5-97,2)	99,8 (98,8->99,9)	98,6 (93,0-100)	98,9 (97,6-99,6)
	Mandlig anogenital	192	19	1	170	2	10,9	90,5 (71,1-97,3)	99,4 (96,8-99,9)	95,0 (78,6-99,8)	98,8 (96,4-99,9)
	Kvindelig anogenital	336	52	0	281	3	16,4	94,5 (85,1-98,1)	100 (98,7-100)	100 (93,7-100)	98,9 (97,1-99,8)
Aptima podning-STM	Anogenital	531	71	2	454	4 ²	14,1	94,7 (87,1-97,9)	99,6 (98,4-99,9)	97,3 (91,1-99,6)	99,1 (97,9-99,8)
	Mandlig anogenital	192	20	2	169	1	10,9	95,2 (77,3-99,2)	98,8 (95,8-99,7)	90,9 (74,5-98,7)	99,4 (97,2-100)
	Kvindelig anogenital	339	51	0	285	3	15,9	94,4 (84,9-98,1)	100 (98,7-100)	100 (93,6-100)	99,0 (97,2-99,8)

Aptima podning-STM = Aptima Multitest-podningsprøve, Præv = prævalens, VTM = VTM prøve.

¹To (2) prøver havde negative kulturresultater, og én (1) havde et HSV-positivt kulturresultat, som ikke kunne typebestemmes.

²En (1) prøve havde et negativt kulturresultat, og én (1) havde et HSV-positivt kulturresultat, som ikke kunne typebestemmes.

³Score CI.

⁴PPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det positive sandsynlighedsforhold, NPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det negative sandsynlighedsforhold.

I Tabel 10 vises sensitiviteten, specificiteten, PPV og NPV for Aptima HSV 1 og 2 assay for detektion af HSV-2 og prævalensen af HSV-2 (baseret på den sammensatte referencemetode) i anogenitale læsioner for hver prøvetype.

Tabel 10: Klinisk præstation af Aptima HSV 1 og 2 Assay for detektion af HSV-2 i anogenitale læsioner efter prøvetype

Prøvetype	Placering af læsion	N	TP	FP	TN	FN	Forr. (%)	Sensitivitet % (95 % CI) ³	Specificitet % (95 % CI) ³	PPV % (95 % CI) ⁴	NPV % (95 % CI) ⁴
VTM	Anogenital	533	248	7	270	8 ¹	48,0	96,9 (94,0-98,4)	97,5 (94,9-98,8)	97,3 (94,7-98,8)	97,1 (94,6-98,7)
	Mandlig anogenital	194	79	2	110	3	42,3	96,3 (89,8-98,7)	98,2 (93,7-99,5)	97,5 (92,0-99,7)	97,3 (93,0-99,4)
	Kvindelig anogenital	339	169	5	160	5	51,3	97,1 (93,5-98,8)	97,0 (93,1-98,7)	97,1 (93,8-99,0)	97,0 (93,4-99,0)
Aptima podning-STM	Anogenital	535	253	20	258	4 ²	48,0	98,4 (96,1-99,4)	92,8 (89,1-95,3)	92,7 (89,4-95,3)	98,5 (96,3-99,6)
	Mandlig anogenital	194	79	6	106	3	42,3	96,3 (89,8-98,7)	94,6 (88,8-97,5)	92,9 (86,5-97,1)	97,2 (92,8-99,4)
	Kvindelig anogenital	341	174	14	152	1	51,3	99,4 (96,8-99,9)	91,6 (86,3-94,9)	92,6 (88,5-95,7)	99,3 (96,6-100)

Aptima podning-STM = Aptima Multitest-podningsprøve, Præv = prævalens, VTM = VTM prøve.

¹Alle otte (8) prøver havde negative kulturresultater.

²Alle fire (4) prøver havde negative kulturresultater.

³Score CI.

⁴PPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det positive sandsynlighedsforhold, NPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det negative sandsynlighedsforhold.

I Tabel 11 vises sensitiviteten, specificiteten, PPV og NPV for Aptima HSV 1 og 2 assay for detektion af HSV-1 og prævalensen af HSV-1 (baseret på den sammensatte referencemetode) i orale læsioner for hver prøvetype. Sensitivitet for detektion af HSV-1 i prøver/prøver udtaget i den orale region var 97,5 % i Aptima Multitest-podningsprøver og 81,5 % i VTM prøver. Af de 22 VTM prøver med falske negative resultater for HSV-1, 19 prøver havde negative kulturresultater. Specificitet for detektion af HSV-1 var 88,7 % i Aptima Multitest-podningsprøver og 99,2 % i VTM prøver. Ni (9) af 14 Aptima Multitest-podningsprøver med falske positive resultater var fra 2 af 17 prøveudtagningslaboratorier, som har udtaget prøver fra den orale region.

Tabel 11: Klinisk præstation af Aptima HSV 1 og 2 Assay for detektion af HSV-1 i orale læsioner efter prøvetype

Prøvetype	N	TP	FP	TN	FN	Forr. (%)	Sensitivitet % (95 % CI) ³	Specificitet % (95 % CI) ³	PPV % (95 % CI) ⁴	NPV % (95 % CI) ⁴
VTM	241	97	1	121	22 ¹	49,4	81,5 (73,6-87,5)	99,2 (95,5-99,9)	99,0 (95,0-100)	84,6 (79,3-89,3)
Aptima podning-STM	243	116	14	110	3 ²	49,0	97,5 (92,8-99,1)	88,7 (81,9-93,2)	89,2 (83,9-93,5)	97,3 (93,1-99,4)

Aptima podning-STM = Aptima Multitest-podningsprøve, Præv = prævalens, VTM = VTM prøve.

¹Nitten (19) prøver havde negative kulturresultater, og én (1) havde et HSV-positivt kulturresultat, som ikke kunne typebestemmes.

²Alle tre (3) prøver havde negative kulturresultater.

³Score CI.

⁴PPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det positive sandsynlighedsforhold, NPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det negative sandsynlighedsforhold.

Eftersom de fleste orale HSV-infektioner er forårsaget af HSV-1, var prævalensen af observerede HSV-2-infektioner i den orale region meget lav (0,9 % til 1,3 %) (Tabel 12). Af 235 VTM prøver og 237 Aptima Multitest-podningsprøver havde kun 2 VTM prøver og 3 Multitest-podningsprøver positive resultater baseret på referencetestning. Sensitivitet for detektion af HSV-2 i prøver/prøver udtaget i den orale region var 66,7% i Aptima Multitest-podningsprøver og 100% i VTM prøver. Den ene Aptima Multitest-podningsprøve, udtaget fra en oral læsion med et falsk negativt resultat havde et negativt kulturresultat. Som beskrevet ovenfor, var analytisk sensitivitet for detektion af HSV-2 ved brug af kunstige orale prøver 100 %. Specificitet for detektion af HSV-2 var 100% i Aptima Multitest-podningsprøver og 100% i VTM-prøver.

I Tabel 12 vises sensitiviteten, specificiteten, PPV og NPV for Aptima HSV 1 og 2 assay for detektion af HSV-2 og prævalensen af HSV-2 (baseret på den sammensatte referencemetode) i orale læsioner for hver prøvetype.

Tabel 12: Klinisk præstation af Aptima HSV 1 og 2 Assay for detektion af HSV-2 i orale læsioner efter prøvetype

Prøvetype	N	TP	FP	TN	FN	Forr. (%)	Sensitivitet % (95 % CI) ²	Specificitet % (95 % CI) ²	PPV % (95 % CI) ³	NPV % (95 % CI) ³
VTM	235	2	0	233	0	0,9	100 (34,2-100)	100 (98,4-100)	100 (30,1-100)	100 (99,3-100)
Aptima podning-STM	237	2	0	234	1 ¹	1,3	66,7 (20,8-93,9)	100 (98,4-100)	100 (29,1-100)	99,6 (98,9-100)

Aptima podning-STM = Aptima Multitest-podningsprøve, Præv = prævalens, VTM = VTM prøve.

¹Denne prøve havde et negativt kulturresultat.

²Score CI.

³PPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det positive sandsynlighedsforhold, NPV 95 % CI udregnet af den nøjagtige 95 % CI for det negative sandsynlighedsforhold.

Referenceområde og forventede værdier

Prævalens

Prævalensen af HSV-1 og HSV-2 hos forskellige populationer afhænger af patientrisikofaktorer som alder, livsstil og testens sensitivitet til at detektere infektionen. Et resumé af prævalensen af HSV-1 og HSV-2 efter prøvetype og aldersgruppe, som bestemt af Aptima HSV 1 og 2 assay i den kliniske præstationsundersøgelsen, vises i Tabel 13.

Tabel 13: Aptima HSV 1 og 2 Assay positivitet efter læsionens placeringskategori og aldersgruppe¹

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

¹Ingen forsøgspersoner havde positive Aptima HSV 1 og 2 assay-resultater for både HSV-1 og HSV-2.

Positive og negative prædiktive værdier for hypotetiske prævalensfrekvenser

De estimerede positive og negative prædiktive værdier (PPV og NPV) af Aptima HSV 1 og 2 assay til detektion af HSV-1 og HSV-2 på tværs af forskellige hypotetiske prævalensfrekvenser vises for hver prøvetype i Tabel 14. Disse beregninger er baseret på den overordnede estimerede sensitivitet og specificitet for hver prøvetype, som fastlagt i den kliniske præstationsundersøgelse.

Tabel 14: Hypotetisk PPV og NPV til detektion af HSV-1 og HSV-2 efter prøvetype og læsionens placeringskategori

Prøvetype	Placering af læsion	Prævalens (%)	HSV-1		HSV-2	
			PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
VTM prøve	Anogenital	1	81,0	99,9	27,9	100
		2	89,6	99,9	43,9	99,9
		5	95,7	99,7	66,9	99,8
		10	97,9	99,3	81,0	99,6
		20	99,1	98,4	90,6	99,2
		30	99,5	97,3	94,3	98,6
		40	99,6	95,8	96,2	97,9
		50	99,8	93,8	97,5	96,9
	Oral	1	50,1	99,8	100	100
		2	67,0	99,6	100	100
		5	84,0	99,0	100	100
		10	91,7	98,0	100	100
		20	96,1	95,5	100	100
		30	97,7	92,6	100	100
		40	98,5	88,9	100	100
		50	99,0	84,3	100	100
Aptima podning-STM	Anogenital	1	68,6	99,9	12,1	100
		2	81,5	99,9	21,8	100
		5	91,9	99,7	41,9	99,9
		10	96,0	99,4	60,3	99,8
		20	98,2	98,7	77,4	99,6
		30	98,9	97,8	85,4	99,3
		40	99,3	96,6	90,1	98,9
		50	99,5	94,9	93,2	98,4
	Oral	1	8,0	100	100	99,7
		2	15,0	99,9	100	99,3
		5	31,2	99,9	100	98,3
		10	49,0	99,7	100	96,4
		20	68,3	99,3	100	92,3
		30	78,7	98,8	100	87,5
		40	85,2	98,1	100	81,8
		50	89,6	97,2	100	75,0

Aptima podning-STM = Aptima Multitest-podningsprøve, VTM = VTM prøve.

TTime Distribution for Aptima HSV 1 og 2 Assay Positive kontroller

Distributionen af TTime værdier for Aptima HSV 1 og 2 assay positiv kontrol fra alle gyldige Aptima HSV 1 og 2 assay-kørsler, udført under den kliniske præstationsundersøgelse, vises i Tabel 15.

Tabel 15: Distribution af TTimes for Aptima HSV 1 og 2 Assay Positive kontroller

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

CV = variationskoefficient, SD = standardafvigelse.

Bibliografi

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

Kontaktinformation og revisionshistorik



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



Den australske sponsors adresse:
Hologic (Australien og New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

For e-mailadresse og telefonnummer til landespecifik Teknisk support og Kundeservice
visit www.hologic.com/support.

Alvorlige hændelser, der opstår i forbindelse med udstyret i EU, bør rapporteres til producenten og den relevante myndighed i det medlemsland, hvor brugeren og/eller patienten er etableret.

Hologic, Panther, Panther Fusion og tilhørende logoer er varemærker eller registrerede varemærker, tilhørende Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaber i USA og/eller andre lande.

Alle andre varemærker, der måtte findes i denne indlægsseddel, tilhører deres respektive ejere.

Dette produkt kan være omfattet af et eller flere amerikanske patenter, der findes på www.hologic.com/patents

©2016-2026 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

AW-23071-1901 Rev. 002

2026-03

Revisionshistorik	Dato	Beskrivelse
AW-23071-1901 Rev. 001	oktober 2022	- Oprettet APTIMA HSV 1 og 2 assay IFU AW-23071 Rev. 001 erstatter AW-15346 Rev. 005. For IVDR overensstemmelse (Ex-US og/eller US) er dataene mere solide, og der er udarbejdet en ny PI til at opfylde IVDR-kravene - Oversigt over sikkerhed og præstation er tilføjet - Afsnittet Advarsel og Sikkerhedsregler er opdateret - Afsnittet Nødvendige materialer, der skal anskaffes separat er opdateret - Afsnittet for Panther systemet under Testprocedure til Panther System er opdateret - Tidligere Tabel 13 til Tabel 18 er fjernet og nummereret i overensstemmelse hermed - Opdateret kontaktinformation, herunder: Information om EF-repræsentant, CE-mærke, australsk repræsentant og teknisk support - Diverse stil- og formateringsopdateringer

Revisionshistorik	Dato	Beskrivelse
AW-23071-1901 Rev. 002	marts 2026	• EU-fareoversigten er blevet opdateret med de nyeste faresætninger. • Der er tilføjet to punkter til afsnittet „Advarsler og forholdsregler“. Det ene omhandler god praksis i molekylærlaboratorier og miljøovervågning, mens det andet vedrører afvisning af transportrør, der ikke indeholder podninger. • Instruktionerne til opbevaring af prøver efter test er blevet opdateret, så de nu indeholder en mulighed for at lukke prøvetransportrøret med en hætte. Der er desuden tilføjet en bemærkning om forhold, der kan påvirke muligheden for at pipettere flere alikvoter. • Tabellen „Nødvendige materialer, der skal anskaffes separat“, er blevet opdateret. • Opdateret anvisninger i afsnittet „Reagensrekonstituering/klargøring af et nyt kit“. • Vejledningen i håndtering af prøver er blevet opdateret, så antallet af separate alikvoter fra et prøverør nu er øget til 5, og så det i visse situationer er tilladt at omryste prøven. • Vejledningen til systemforberedelse er blevet opdateret af hensyn til overskueligheden. • I afsnittet „Tolkning af testresultater“ er det tilføjet, at der skal udtages en ny prøve, hvis prøveresultaterne for anden gang viser sig at være ugyldige. • For at skabe større klarhed er afsnitstitlen ændret fra „HSV-2 i simuleret oral situation“ til „HSV-2-præstation i en simuleret oral klinisk matrix“. • Diverse opdateringer af stil, varemærker og formatering.