

REV AUTHORED BY RYAN CRUZ	DATE 07/07/26	HOLOGIC[®] SIGNATURES ON FILE		
REV DRAFTED BY RYAN CRUZ	DATE 07/07/26			
PROPRIETARY: This document contains proprietary data of Hologic, Inc. No disclosure, reproduction or use of any part thereof may be made except by written permission from Hologic.		TITLE PACKAGE INSERT, APTIMA HSV 1 & 2, PANTHER SYSTEM, CE IVD, DUTCH	DOCUMENT NUMBER AW-23071-1501	REV 002
REV. RELEASE DATE: 07/28/2026			SIZE A	SHEET 1 OF 1

Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2-assay

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

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Uitgangspunten van de procedure	3
Samenvatting van veiligheid en prestaties	3
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia	6
Verzamelen en opslaan van specimen	6
Panther System	9
Geleverde reagentia en materialen	9
Benodigde maar apart geleverde materialen	10
Testprocedure voor het Panther System	11
Procedurele opmerkingen	15
Kwaliteitscontrole	16
Testinterpretatie	17
Beperkingen	18
Analytische assayprestaties van het Panther System	19
Virale transportmedia (VTM)	19
Analytische sensitiviteit	19
LoD-verificatie	19
Co-besmetting	20
Kruisreactiviteit	20
Interferentie	21
Reproduceerbaarheid	23
HSV-2 Prestaties in een gesimuleerde orale klinische matrix	24
Klinische assaywerking van het Panther System	25
Klinische prestaties	25
Referentiebereik en verwachte waarden	28
Literatuur	31
Contactgegevens en overzicht van wijzigingen	32

Algemene informatie

Beoogd gebruik

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

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

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

Samenvatting en uitleg van de test

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

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

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

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

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

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

Uitgangspunten van de procedure

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

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

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

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

Samenvatting van veiligheid en prestaties

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

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

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

Met betrekking tot het laboratorium

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

Met betrekking tot het specimen

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

afgekeurd. Voordat u een transportbuis zonder wattenstaafje afkeurt, dient u te controleren of het geen Aptima Specimentransportbuis is, aangezien deze specimentransportbuis geen wattenstaafje bevat.

Met betrekking tot de assay

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

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

Europese gevareninformatie	
—	Enzyme Reagent HEPES 1 - 5% TRITON X-100 1 - 5% H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.
—	Enzyme Reconstitution Solution GLYCEROL 20 - 25% TRITON X-100 5 - 10% HEPES 1 - 5% — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.
—	Promoter Reagent MAGNESIUM CHLORIDE 60 - 65% — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.
—	Target Capture Reagent HEPES 5 - 10% EDTA 1 - 5% LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1 - 5% — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.

Amplification Reagent**MAGNESIUM CHLORIDE 60 - 65%**

H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen.

P273 - Voorkom lozing in het milieu.

P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.

Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia

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

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

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

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

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

Verzamelen en opslaan van specimens

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

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

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

Laesiemonsters kunnen worden verzameld met behulp van de:

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

A. Instructies voor afname

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

B. Transport en opslag van specimens voorafgaand aan tests

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

- iii. Verkrijg 1 VTM-specimen. Haal het beschermkapje van de bijbehorende Aptima-Specimenttransportbuis, plaats de dop op de laboratoriumtafel met de schroefdraad naar boven.
 - iv. Meng de VTM-specimens gedurende 3 tot 10 seconden goed. Haal het beschermkapje van het buisje en plaats de dop op de laboratoriumtafel met de schroefdraad naar boven.
 - v. Pipetteer binnen 1 minuut na het vortexen 0,5 mL van het VTM-specimen in de Aptima-specimenoverdrachtbuis uit de Aptima-Specimenttransportbuis die 2,9 mL STM bevat.
 - vi. Gooi de pipetpunt in een container van 0,5% natriumhypochlorietoplossing.
 - vii. Draai de Aptima-specimenttransportbuis stevig vast. Keer het buisje 2 tot 3 keer om zodat de inhoud goed gemengd wordt.
 - viii. Bewaar de buis met het overgebleven VTM-specimen voor eventuele opslag op $\leq -70^{\circ}\text{C}$.
 - ix. Herhaal de stappen iii t/m viii voor de overdracht van volgende specimens. Vervang uw poederloze handschoenen als ze met een specimen in contact komen.
- e. Na overdracht naar een Aptima-specimenttransportbuis kunnen specimens worden getransporteerd en tot 30 dagen worden bewaard op 2°C tot 30°C .
 - f. Als langere opslag nodig is, bevries dan het VTM-specimen tot 90 dagen in de Aptima-Specimenttransportbuis op $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

C. Opslaan van specimens na testen

1. Specimens waarop een assay is uitgevoerd, moeten rechtop in een rek worden bewaard.
2. De specimenbuizen moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plastic folie, folielaag of dop.

Opmerking: Elke omstandigheid die tijdens transport, hantering of opslag leidt tot verlies of verdamping van medium, kan van invloed zijn op de mogelijkheid om meerdere aliquots te pipetteren.

3. Als monsters waarop een assay is uitgevoerd moeten worden vervoerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en een nieuwe niet-doorprikbare dop op de specimentransportbuizen worden geplaatst. Als specimens moeten worden vervoerd voor tests bij een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen behouden blijven.
4. Voordat de doppen van de specimentransportbuizen worden verwijderd, moeten de buizen 5 minuten op 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de onderzijde van de buis te brengen. **Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**

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

Panther System

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

Geleverde reagentia en materialen

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay Kit

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

Controles zijn apart verkrijgbaar. Zie het individuele catalogusnummer hieronder.

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

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

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

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

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

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

Benodigde maar apart geleverde materialen

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

Materiaal	Cat. nr.
Panther System	303095
Panther Fusion-systeem	PRD-04172
Panther-systeem voor continue vloeistof- en afvalverwerking (Panther Plus)	PRD-06067
Panther-runkit voor realtime assays (uitsluitend voor realtime assays) <i>Aptima-kit met assayvloeistof (ook bekend als universele vloeistofkit)</i>	PRD-03455 (5.000 tests)
<i>bevat Aptima™-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens</i>	303014 (1000 tests)
Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)	104772–02
Panther Waste Bag Kit (afvalzakpakket)	902731
Panther Waste Bin Cover (afvalbakdeksel)	504405
Of Panther-runkit <i>(als niet-realtime TMA-assays op hetzelfde moment als realtime TMA-assays worden gedraaid)</i>	303096 (5000 tests)
<i>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, automatische detectie en assayvloeistoffen</i>	
Aptima Assay Fluids Kit (vloeistofpakket) <i>(bevat Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens)</i>	303014 (1000 tests)
Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)	104772–02
Tips, 1000 µL gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie, en voor eenmalig gebruik. <i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit (transportkit) <i>voor gebruik met specimens in VTM</i>	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit – afdrukbaar <i>voor gebruik met specimens in VTM</i>	PRD-05110

Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (afnamekit voor uitstrijkjes)	PRD-03546
Bleekmiddel, 5,0% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Poederloze wegwerphandschoenen	—
Aptima doorprikbare doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Vervangende doppen voor reagentia	—
<i>Reconstitutieplossingen voor amplificatie-, enzym- en promoterreagens</i>	
<i>CL0041 (100 doppen)</i>	
TCR	501604 (100 doppen)
Laboratoriumtafelakens met plastic achterkant	—
Pluivrije doekjes	—
Pipet	—
Tips	—
Vortexmixer	—
Centrifuge	—

Optionele materialen	Cat. nr.
Hologic bleekversterker voor reiniging	302101
<i>voor routinematige reiniging van oppervlakken en apparatuur</i>	
Schudmachine	—

Testprocedure voor het Panther System

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

A. Voorbereiding van het werkoppervlak

1. Reinig de werkoppervlakken waar reagentia worden bereid. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met gedeïoniseerd (DI) water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het werkblad met schone, absorberende laboratoriumafdekkingen met een kunststof onderlaag.
2. Reinig een apart deel van het werkoppervlak waar monsters worden bereid. Gebruik de hierboven beschreven procedure (stap A.1).
3. Reinig eventuele pipetten. Gebruik de hierboven beschreven reinigingsprocedure (stap A.1).

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

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

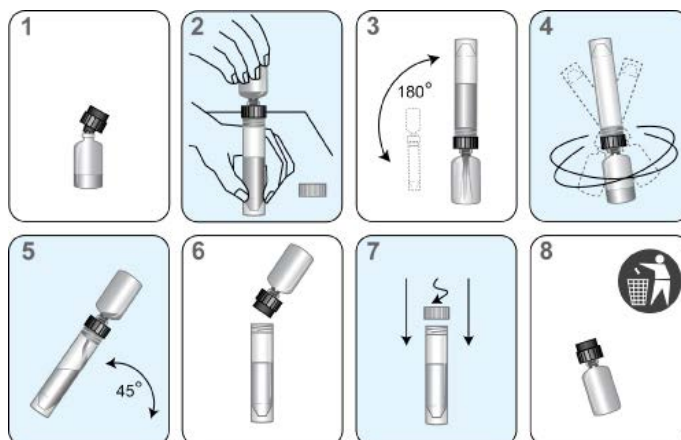
1. Vóór het onderzoek moeten amplificatie, enzym- en promoterreagentia worden opgelost door het combineren van de inhoud van de flesjes gevriesdroogde reagens met de juiste reconstitutieplossing.

- a. Laat de gevriesdroogde reagentia op kamertemperatuur komen (15°C tot 30°C) vóór gebruik.
- b. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Voordat de reconstitutiekraag wordt aangebracht, moet u zorgen dat de labelkleuren van de reconstitutieoplossing en het gevriesdroogde reagens overeenkomen.
- c. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd. Etiketteer de doppen van de flessen met reconstitutieoplossing.
- d. Open het glazen flesje met gevriesdroogd reagens en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de glazen flesopening (Afbeelding 1, stap 1).
- e. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- f. Houd de fles met de reconstitutieoplossing op de laboratoriumtafel en steek de andere kant van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 2).
- g. Keer de verzamelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles met reconstitutieoplossing afvloeien in het glazen flesje (Afbeelding 1, stap 3).
- h. Meng de oplossing in de fles door voorzichtig te draaien. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de fles (Afbeelding 1, stap 4).
- i. Wacht minimaal 15 minuten voor het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze met een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 1, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de fles met reconstitutieoplossing.
- j. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 6).
- k. Plaats de dop weer op de plastic fles met behulp van de bewaarde gelabelde dop die bij het reagens hoort, of gebruik een nieuwe dop. Verwissel de doppen niet. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het etiket (Afbeelding 1, stap 7).
- l. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 8).

Optie: Extra menging van de amplificatie-, enzym- en promoterreagentia met behulp van een buiskantelapparaat is toegestaan. De reagentia kunnen worden gemengd door de opnieuw afgesloten plastic fles gedurende minimaal 5 minuten op een buiskantelapparaat te plaatsen dat is ingesteld op 20 rpm (of equivalent).

Waarschuwing: Vermijd schuimvorming bij het reconstitueren van reagentia. Schuim verstoort de niveaudetectie in het Panther-systeem.

Waarschuwing: Adequate menging van de reagentia is noodzakelijk om de verwachte assayresultaten te verkrijgen.



Afbeelding 1. Proces van reconstitutie van reagens

2. Bereid werkzuiveringsreagens (wTCR) voor
 - a. Combineer de juiste flessen met TCR en IC.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia in de kit met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met intern controle-reagens en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met interne controle-reagens.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het label.
 - g. Gooi de IC-fles en de dop weg.
- C. Bereiding van eerder bereide reagentia
 1. Eerder bereide amplificatie-, enzym- en promotorreagentia moeten op kamertemperatuur (15°C tot 30°C) worden gebracht vóór aanvang van de test.

Optie: De amplificatie-, enzym- of probereagentia mogen extra gemengd worden met een schudmachine. De reagentia kunnen gemengd worden door de plastic fles met dop op een schudmachine te plaatsen die is ingesteld op 20 RPM (of vergelijkbaar) voor minimaal 25 minuten.
 2. Als de wTCR precipaat bevat, verwarm de wTCR bij 42°C tot 60°C gedurende maximaal 90 minuten. Laat de wTCR equilibreren tot kamertemperatuur vóór gebruik. Niet gebruiken als precipaat aanhoudt.
 3. Controleer of de reagentia niet hun opslagstabiliteitstijden hebben overschreden, met inbegrip van onboard stabiliteit.
 4. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze op het systeem plaatst. Voorkom overmatige schuimvorming bij het omkeren van reagentia. Deze stap is niet vereist als reagentia direct na mengen met de schudmachine op het systeem worden geplaatst.

5. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther System herkent te volle flessen en verwerkt die niet.

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

D. Hanteren van specimens

1. Controleer visueel of elke specimenbuis aan 1 van de volgende criteria voldoet:
 - a. De aanwezigheid van één roze Aptima-afnamestaafje in de Aptima Multitest specimenafnamebuisje.
 - b. De afwezigheid van een wattenstaafje in de Aptima-transportbuis voor VTM-specimens.
2. Laat de controles en specimens op kamertemperatuur komen voorafgaand aan de verwerking

Opmerking: *Vóór het testen en/of om vermoedelijke specimengerelateerde ongeldige resultaten op te lossen, kunnen specimens gedurende minimaal 3 minuten met hoge snelheid worden gevortext, gevolgd door 1 minuut vortexen op lage snelheid (om de vloeistof naar beneden in de buis te brengen).*

3. Inspecteer specimenbuizen voordat u deze in het rek plaatst:
 - a. Als er in een specimenbuis bellen zitten in de ruimte tussen de vloeistof en de dop, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd op 420 RCF om de bellen te verwijderen.
 - b. Als een specimenbuis een lager volume heeft dan gebruikelijk is wanneer de afname-instructies zijn gevolgd, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420 RCF om te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.

Opmerking: *Als stap 3a– 3b niet worden gevolgd, kan vloeistof uit de dop van de specimenbuis lekken.*

Opmerking: *Er kunnen maximaal 5 afzonderlijke aliquots worden getest van elke specimenbuis. Als wordt geprobeerd meer dan 5 aliquots uit de specimenbuis te pipetteren, dan kan dat leiden tot verwerkingsfouten.*

E. Voorbereiding van het systeem

1. Stel het systeem in volgens de instructies in de *gebruikershandleiding bij het Panther/ Panther System* en *Procedurele opmerkingen*.

Opmerking: *Zorg ervoor dat reagentiarekken en TCR-adapters van de juiste grootte worden gebruikt.*

2. Laad de monsters.

Procedurele opmerkingen

A. Controles

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

B. Temperatuur

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

C. Handschoenpoeder

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

Kwaliteitscontrole

A. Criteria geldigheid run

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

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

Een ongeldige run moet worden herhaald.

B. Geldigheid van controle

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

Tabel 1: TTime-geldigheidscriteria

	IC TTime	HSV-1 TTime	HSV-2 TTime
Negatieve controle	$\geq 7,0$ en $\leq 40,0$	-	-
Positieve Controle	$\geq 7,0$ en $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ en $\leq 35,0$	$\geq 3,0$ en $\leq 35,0$

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

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

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

Testinterpretatie

Testresultaten worden automatisch bepaald door de assaysoftware. Resultaten voor detectie van HSV-1 en HSV-2 detectie worden afzonderlijk gerapporteerd. Tabel 2 toont de mogelijke resultaten gerapporteerd in een geldige run en de interpretatie van resultaten. Het eerste geldige resultaat is het resultaat dat moet worden gerapporteerd. Specimen met ongeldige testresultaten moeten opnieuw worden getest. Als het resultaat bij hertesten ongeldig is, moet een nieuw specimen worden afgenomen.

Tabel 2: Interpretatieresultaten

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

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

Tabel 3: TTime-criteria

	IC TTime	HSV-1 TTime	HSV-2 TTime
Negatief	$\geq 7,0$ en $\leq 45,0$	-	-
HSV1 positief	- of $\geq 7,0$ en $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ en $\leq 53,0$	-
HSV2 negatief			
HSV1 negatief	- of $\geq 7,0$ en $\leq 53,0$	-	$\geq 3,0$ en $\leq 53,0$
HSV2 positief			
HSV1 positief	- of $\geq 7,0$ en $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ en $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ en $\leq 53,0$
HSV2 positief			
Ongeldig	-	-	-

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

Beperkingen

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

Analytische assayprestaties van het Panther System

Virale transportmedia (VTM)

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

Analytische sensitiviteit

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

Probit-regressieanalyse werd uitgevoerd om de voorspelde 95% detectiegrens per HSV-stam in elke matrix van elke partij te geven. LoD werd bepaald als de concentratie waarbij $\geq 95\%$ positiviteit van geteste herhalingen is bereikt op basis van de hoogste berekening onder de 3 reagentiartijen.

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

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

LoD-verificatie

LoD werd gecontroleerd met 2 klinische isolaten van HSV-1 en 2 klinische isolaten van HSV-2 die geïsoleerd waren van HSV-positieve klinische specimens alsmede intern gekweekt en gekwantificeerd werden. Elk isolaat werd getest met de Aptima HSV 1 & 2-assay met behulp van 60 replicaties elk op 1X LoD, 3X LoD, en 10X LoD. De test werd voltooid in zowel de STM- als de VTM-matrix voor alle 4 klinische isolaten en werd uitgevoerd met behulp van 3 partijen met reagentia. Alle replicaten van alle klinische isolaten bij alle 3 geteste concentraties werden gedetecteerd door de Aptima HSV 1 & 2-assay, wat aantoont dat de test nauwkeurig een scala aan zowel HSV-1 en HSV-2 isolaten in de bepaalde LoD kan detecteren.

Co-besmetting

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

Kruisreactiviteit

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

Tabel 5: Analytische specificiteit

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

Tabel 5: Analytische specificiteit (vervolg)

Micro-organisme	Concentratie
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
Hepatitis-B-virus	1x10 ⁵ IU/ml ^{4,3}
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ RNA-kopieën/ml ²
<i>Mycoplasma orale</i>	1x10 ⁶ RNA-kopieën/ml ²
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
Parvovirus B19	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL ³
<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Streptococcus mitis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100.000 CFU/ml ^{1,2}
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
Varicella zoster-virus	1x10 ⁵ DNA kopieën/ml ³
West-Nijlvirus	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL ³

¹CFU = colony-forming units (kolonievormende eenheden)²Intern verkregen van Hologic, Inc.³Verkregen van ZeptoMetrix Corporation (Buffalo New York, VS).⁴IU=International Units (Internationale eenheden).

Interferentie

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

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

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

Tabel 6: Interfererende substanties

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

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

Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de Aptima HSV 1 & 2-assay werd geëvalueerd op 3 externe Amerikaanse locaties. De tests werden uitgevoerd met behulp van 3 partijen testreagentia en 6 operators (2 op elke locatie). Bij elke locatie werden tests uitgevoerd gedurende tenminste 6 dagen. Panelleden zijn gemaakt door verrijking van HSV-1 en/of HSV-2 virale deeltjes in STM. Uiteindelijke HSV-1-concentraties varieerden van 0 TCID₅₀/mL tot 86,96 TCID₅₀/mL en definitieve HSV-2-concentraties varieerden van 0 TCID₅₀/mL tot 1,63 TCID₅₀/mL.

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

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

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

Conc		Beoogde conc (TCID ₅₀ /mL)		Verwacht resultaat		N	Overeengekomen en (n)		Overeenstemming (%) (95% CI)	
HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2		HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2
Neg	Neg	0	0	Neg	Neg	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
LPos	Neg	28,90	0	Pos	Neg	108	103	108	95,4 (89,6-98,0)	100 (96,6-100)
Neg	LPos	0	0,54	Neg	Pos	108	108	105	100 (96,6-100)	97,2 (92,1-99,1)
LPos	MPos	28,90	1,63	Pos	Pos	108	97	108	89,8 (82,7-94,2)	100 (96,6-100)
MPos	LPos	86,96	0,54	Pos	Pos	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
HNeg	Neg	3,00	0	Pos	Neg	108	50	108	46,3 (37,2-55,7)	100 (96,6-100)
Neg	HNeg	0	0,20	Neg	Pos	108	108	86	100 (96,6-100)	79,6 (71,1-86,1)

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

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

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

Virus	Conc	N	Gemiddelde TTime	Tussen Locaties	Tussen Gebruikers	Tussen Lots	Tussen Dagen	Tussen Runs	Binnen Runs	Totaal
				SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)
HSV-1	LPos	103	24,68	0 (0)	0,23 (0,95)	1,63 (6,62)	0,71 (2,89)	0,54 (2,18)	0,88 (3,55)	2,07 (8,40)
	LPos	97	23,91	0 (0)	0 (0)	2,18 (9,11)	0,86 (3,58)	0 (0)	1,60 (6,71)	2,84 (11,87)
	MPos	108	22,96	0 (0)	0,22 (0,97)	1,54 (6,69)	0,31 (1,34)	0,68 (2,96)	0,94 (4,11)	1,96 (8,55)
HSV-2	LPos	105	25,49	0 (0)	0,70 (2,74)	0,84 (3,30)	0 (0)	0 (0)	2,52 (9,87)	2,74 (10,76)
	LPos	108	25,34	0 (0)	0 (0)	1,54 (6,08)	0,86 (3,41)	0,59 (2,34)	2,67 (10,53)	3,26 (12,85)
	MPos	108	22,91	0 (0)	0 (0)	1,09 (4,76)	0,35 (1,53)	0,42 (1,83)	1,06 (4,64)	1,62 (7,07)

Conc = concentratie, CV = coëfficiënt van variatie, LPos = laag positief, MPos = gematigd positief, SD = standaarddeviatie.

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

HSV-2 Prestaties in een gesimuleerde orale klinische matrix

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

Klinische assaywerking van het Panther System

Klinische prestaties

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Type specimen	Locatie van de laesie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit % (95% CI) ³	Specificiteit % (95% CI) ³	PPV % (95% CI) ⁴	NPV % (95% CI) ⁴
VTM	Anogenitaal	528	71	1	451	5 ¹	14,4	93,4 (85,5-97,2)	99,8 (98,8->99,9)	98,6 (93,0-100)	98,9 (97,6-99,6)
	Mannelijk anogenitaal	192	19	1	170	2	10,9	90,5 (71,1-97,3)	99,4 (96,8-99,9)	95,0 (78,6-99,8)	98,8 (96,4-99,9)
	Vrouwelijk anogenitaal	336	52	0	281	3	16,4	94,5 (85,1-98,1)	100 (98,7-100)	100 (93,7-100)	98,9 (97,1-99,8)
Aptima-staafje STM	Anogenitaal	531	71	2	454	4 ²	14,1	94,7 (87,1-97,9)	99,6 (98,4-99,9)	97,3 (91,1-99,6)	99,1 (97,9-99,8)
	Mannelijk anogenitaal	192	20	2	169	1	10,9	95,2 (77,3-99,2)	98,8 (95,8-99,7)	90,9 (74,5-98,7)	99,4 (97,2-100)
	Vrouwelijk anogenitaal	339	51	0	285	3	15,9	94,4 (84,9-98,1)	100 (98,7-100)	100 (93,6-100)	99,0 (97,2-99,8)

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

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

²1 specimen had een negatief kweekresultaat 1 had een niet-typeerbaar HSV-positief kweekresultaat.

³Score CI.

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

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

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

Type specimen	Locatie van de laesie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit % (95% CI) ³	Specificiteit % (95% CI) ³	PPV % (95% CI) ⁴	NPV % (95% CI) ⁴
VTM	Anogenitaal	533	248	7	270	8 ¹	48,0	96,9 (94,0-98,4)	97,5 (94,9-98,8)	97,3 (94,7-98,8)	97,1 (94,6-98,7)
	Mannelijk anogenitaal	194	79	2	110	3	42,3	96,3 (89,8-98,7)	98,2 (93,7-99,5)	97,5 (92,0-99,7)	97,3 (93,0-99,4)
	Vrouwelijk anogenitaal	339	169	5	160	5	51,3	97,1 (93,5-98,8)	97,0 (93,1-98,7)	97,1 (93,8-99,0)	97,0 (93,4-99,0)
Aptima-staafje STM	Anogenitaal	535	253	20	258	4 ²	48,0	98,4 (96,1-99,4)	92,8 (89,1-95,3)	92,7 (89,4-95,3)	98,5 (96,3-99,6)
	Mannelijk anogenitaal	194	79	6	106	3	42,3	96,3 (89,8-98,7)	94,6 (88,8-97,5)	92,9 (86,5-97,1)	97,2 (92,8-99,4)
	Vrouwelijk anogenitaal	341	174	14	152	1	51,3	99,4 (96,8-99,9)	91,6 (86,3-94,9)	92,6 (88,5-95,7)	99,3 (96,6-100)

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

¹Alle 8 specimens hadden negatieve kweekresultaten.

²Alle 4 specimens hadden negatieve kweekresultaten.

³Score CI.

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

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

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

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

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

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

²Alle 3 specimens hadden negatieve kweekresultaten.

³Score CI.

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

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

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

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

Type specimen	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit % (95% CI) ²	Specificiteit % (95% CI) ²	PPV % (95% CI) ³	NPV % (95% CI) ³
VTM	235	2	0	233	0	0,9	100 (34,2-100)	100 (98,4-100)	100 (30,1-100)	100 (99,3-100)
Aptima-staafje STM	237	2	0	234	1 ¹	1,3	66,7 (20,8-93,9)	100 (98,4-100)	100 (29,1-100)	99,6 (98,9-100)

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

¹Dit specimen had een negatief kweekresultaat.

²Score CI.

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

Referentiebereik en verwachte waarden

Prevalentie

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

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

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

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

Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentiewaarden

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

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

Type specimen	Locatie van de laesie	Prevalentie (%)	HSV-1		HSV-2	
			PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
VTM-specimen	Anogenitaal	1	81,0	99,9	27,9	100
		2	89,6	99,9	43,9	99,9
		5	95,7	99,7	66,9	99,8
		10	97,9	99,3	81,0	99,6
		20	99,1	98,4	90,6	99,2
		30	99,5	97,3	94,3	98,6
		40	99,6	95,8	96,2	97,9
		50	99,8	93,8	97,5	96,9
	Oraal	1	50,1	99,8	100	100
		2	67,0	99,6	100	100
		5	84,0	99,0	100	100
		10	91,7	98,0	100	100
		20	96,1	95,5	100	100
		30	97,7	92,6	100	100
		40	98,5	88,9	100	100
		50	99,0	84,3	100	100
Aptima-staafje STM	Anogenitaal	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
	Oraal	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-staafje STM = Aptima Multitest-uitstrijkjes, VTM = VTM-specimen.

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

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

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

Positieve controles

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

CV = variatiecoëfficiënt, SD = standaarddeviatie.

Literatuur

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

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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



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



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

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

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

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

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

©2016-2026 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-23071-1501 Versie 002

2026-03

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-23071-1501 Versie 001	Oktober 2022	- Aangemaakte APTIMA HSV 1 & 2-assay IFU AW-23071 Rev. 001 komt ter vervanging van AW-15346 Rev. 005. Voor IVDR-naleving (Ex-VS en/of VS) zijn de gegevens robuuster en is er een nieuwe PI opgesteld om aan de IVDR-vereisten te voldoen - Samenvatting van veiligheid en prestaties toegevoegd - Het hoofdstuk over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bijgewerkt - Het hoofdstuk over benodigde materialen die afzonderlijk verkrijgbaar zijn bijgewerkt - Het hoofdstuk over het Panther System volgens de testprocedure voor het Panther System bijgewerkt - Vorige tabellen 13 t/m 18 verwijderd en de nummering daarop aangepast - Contactgegevens bijgewerkt, waaronder: Erkende vertegenwoordiger in de Gemeenschap, CE-markering, de gegevens van de vertegenwoordiger in Australië, en technische ondersteuning - Diverse aanpassingen aan stijl en opmaak

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-23071-1501 Versie 002	Maart 2026	• De tabel met EU-gevaren is bijgewerkt met de meest recente gevarenaanduidingen. • Twee verklaringen toegevoegd aan de rubriek Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen. Eén betreft goede praktijken voor moleculaire laboratoria en omgevingsmonitoring, en de andere heeft betrekking op het afwijzen van transportbuizen die geen wattenstaafjes bevatten. • De instructies voor specimenopslag na het testen zijn bijgewerkt met de optie om de specimentransportbuis af te dekken met een dop. Er is ook een opmerking toegevoegd over omstandigheden die van invloed kunnen zijn op de mogelijkheid om meerdere aliquots te pipetteren. • De tabel Materialen vereist maar afzonderlijk verkrijgbaar is bijgewerkt. • De instructies in de rubriek Reagensrestitutie/ voorbereiding van een nieuwe kit zijn bijgewerkt. • De instructies voor hantering van specimen zijn bijgewerkt om het aantal afzonderlijke aliquots uit een specimenbuis te verhogen naar 5 en om vortexen in bepaalde situaties toe te staan. • De instructies voor systeemvoorbereiding zijn verduidelijkt. • In de rubriek Interpretatie van resultaten is toegevoegd dat een nieuw specimen moet worden afgenomen als de testresultaten van een specimen bij een tweede test opnieuw ongeldig zijn. • Voor de duidelijkheid is de titel van de rubriek 'HSV-2 geconstrueerd oraal' gewijzigd naar 'HSV-2 Prestaties in een gesimuleerde orale klinische matrix' • Diverse stilistische, handelsmerk- en opmaakupdates.