

Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

Instrucțiuni de utilizare
Pentru diagnosticarea *in vitro*
Exclusiv pentru export din SUA

Informații generale	2
Domeniul de utilizare	2
Rezumatul și explicația testului	2
Principiile procedurii	3
Rezumatul siguranței și performanțelor	3
Avertismente și precauții	4
Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor	6
Recoltarea și depozitarea eșantioanelor	6
Sistem Panther	9
Reactivi și materiale furnizate	9
Materiale necesare, dar disponibile separat	10
Procedura de testare cu sistemul Panther	12
Note procedurale	14
Controlul calității	16
Interpretarea testului	17
Limitări	18
Performanța de testare analitică a sistemului Panther	19
Mediul de transport viral (VTM)	19
Sensibilitatea analitică	19
Verificare LoD	19
Infecție concomitentă	20
Reactivitate încrucișată	20
Interferență	21
Reproductibilitate	23
Performanța HSV-2 într-o matrice de eșantioane clinice orale pretestate	24
Performanța clinică a testului în cadrul sistemului Panther	25
Performanța clinică	25
Intervalul de referință și valorile așteptate	28
Bibliografie	32
Date de contact și istoricul reviziilor	33

Informații generale

Domeniul de utilizare

Testul Aptima™ pentru virusurile Herpes Simplex 1 și 2 (testul Aptima HSV 1 & 2) este un test *in vitro* de amplificare a acidului nucleic (NAAT) în timp real pentru detectarea și diferențierea calitativă a moleculei de ARN mesager (ARNm) din virusurile herpes simplex (HSV) de tip 1 (HSV-1) și de tip 2 (HSV-2) pe sistemul Panther™.

Testul poate fi utilizat pentru testarea probelor recoltate pe tampoane de către clinicieni din leziunile cutanate din regiunea anogenitală sau orală și amplasate în mediu de transport viral (VTM) sau în mediu de transport pentru probe Aptima (STM). Testul va fi utilizat pentru a facilita diagnosticarea infecțiilor cu HSV-1 și/sau HSV-2 la pacienți și paciente care prezintă simptome.

Dispozitivul nu este destinat utilizării cu lichid cefalorahidian sau pentru screening prenatal.

Rezumatul și explicația testului

Virusurile herpes simplex de tip 1 și 2 (HSV-1 și HSV-2) sunt virusuri cu ADN dublu catenar care aparțin subfamiliei alfa-herpesviridae. Deși HSV-1 și HSV-2 sunt strâns înrudite, acestea sunt distincte din punct de vedere genetic și serologic (1). În Statele Unite ale Americii, în perioada 2005-2010, seroprevalența HSV-1 a fost de 53,9 %, iar seroprevalența HSV-2 a fost de 15,7 % (2).

HSV-1 și HSV-2 infectează de obicei pielea cu abraziuni sau mucoasele orale sau genitale, provocând leziuni dureroase. După o fază simptomatică inițială, virusurile determină infecții latente în ganglionii nervoși senzitivi, cauzând infecții incurabile pe tot parcursul vieții la om. Multe evenimente, cum ar fi stresul fizic sau emoțional, febra, lumina ultravioletă și deteriorarea țesuturilor, pot provoca reactivarea virală, ducând la leziuni recurente sau răspândire asimptomatică (1,3).

Deși atât HSV-1, cât și HSV-2 pot infecta mucoasa orală și genitală, HSV-1 este cauza principală a infecțiilor non-genitale. Infecția genitală cu HSV este una dintre cele mai răspândite infecții cu transmitere sexuală în Statele Unite ale Americii. Deși HSV-2 este în continuare cea mai frecventă cauză a herpesului genital, studiile recente sugerează o creștere a incidenței herpesului genital indus de HSV-1 (4). Infecțiile genitale cu HSV pot facilita dezvoltarea și transmiterea HIV (5). În plus, femeile gravide cu infecție genitală primară întârziată cu HSV au 50 % șanse de a transmite virusul la făt și prezintă un risc mai mare de avort spontan și naștere prematură (6).

Un procent ridicat de infecții asimptomatice cu HSV sunt nerecunoscute de către pacient sau medic (7). Diagnosticarea precisă a infecțiilor cu HSV îmbunătățește consilierea, duce la un tratament eficient și reduce transmiterea (4).

Istoric vorbind, infecțiile cu HSV au fost diagnosticate prin cultură virală urmată de determinarea HSV prin imunofluorescență, proceduri care necesită mult timp și multă muncă. Testele de amplificare a acidului nucleic (NAAT) s-au dovedit a fi mai sensibile decât metodele de cultură și oferă un timp mult mai scurt până la obținerea rezultatului (4).

Testul Aptima HSV 1 & 2 este un NAAT dezvoltat pentru a fi utilizat pe sistemul Panther automatizat care utilizează captarea țintei, TMA și detecția în timp real a HSV-1, HSV-2 și a unei substanțe de control interne (CI). Testul Aptima HSV 1 & 2 amplifică și detectează ARNm pentru HSV-1 și HSV-2 (8). Aceste ARN-uri sunt exprimate din genomul viral în timpul ciclului de infecție și sunt împachetate în interiorul particulelor virale HSV-1 și HSV-2 înainte de eliberarea virusului din celulele infectate (9). Prin urmare, testul Aptima HSV 1 & 2 detectează celulele infectate cu virus și particulele virale mature în sine.

Principiile procedurii

Testul Aptima HSV 1 & 2 implică trei etape principale, care au loc într-un singur tub pe sistemul Panther: captarea țintei, amplificarea țintei prin TMA și detecția produselor de amplificare (amplicon) de markerii marcați fluorescent (sonde). Testul conține o substanță de control internă (CI) pentru a monitoriza captarea, amplificarea și detecția acidului nucleic vizat.

Eșantioanele sunt recoltate sau transferate într-un tub care conține mediul de transport al eșantioanelor (STM) care lizează celulele, eliberează ARNm și îl protejează împotriva degradării în timpul depozitării. Când este efectuat testul Aptima HSV 1 & 2, ARNm țintă este izolat de eșantion prin utilizarea oligomerilor de captură care sunt legați de microparticule magnetice. Oligomerii de captură conțin secvențe complementare unor regiuni specifice ale moleculelor țintă ARNm HSV, precum și o catenă de reziduuri de deoxiadenozină. În timpul etapei de hibridizare, regiunile specifice secvenței ale oligomerilor de captură se leagă de regiuni specifice ale moleculei țintă ARNm HSV. Complexul analit – oligomer de captură este astfel captat din soluție prin scăderea temperaturii de reacție la temperatura camerei. Această scădere a temperaturii permite producerea hibridizării între regiunea cu deoxiadenozină a oligomerului de captură și moleculele de polideoxitimidină care sunt atașate în mod covalent de particulele magnetice. Microparticulele, inclusiv moleculele țintei ARNm HSV captate legate de acestea, sunt trase către partea laterală a tubului de reacție utilizând magneți, iar supernatantul este aspirat. Particulele sunt spălate pentru a înlătura matricea reziduală a eșantionului care poate conține inhibitori pentru amplificare.

După ce este finalizată captura țintei, ARNm HSV este amplificat utilizând TMA, care este o metodă de amplificare a acidului nucleic bazată pe transcripție care utilizează două enzime, transcriptaza inversă a MMLV și polimeraza ARN T7. Transcriptaza inversă este utilizată pentru a genera o copie ADN a secvenței mRNA țintă care conține o secvență promotor pentru polimeraza RNA T7. Polimeraza T7 ARN produce copii multiple ale ampliconului ARN din șablonul copiei ADN.

Detecția se realizează utilizând sonde de acid nucleic monocatenar, care sunt prezente în timpul amplificării țintei și care hibridizează în mod specific cu ampliconul, în timp real. Fiecare sondă are un fluorofor și o substanță extintoare de fluorescență. Substanța extintoare de fluorescență suprimă fluorescența fluoroforului, deoarece este conceput să fie în imediata apropiere atunci când nu este hibridizat cu ampliconul. Atunci când sonda se leagă de amplicon, substanța extintoare de fluorescență este mutată mai departe de fluorofor și va emite un semnal pe o anumită lungime de undă când este excitată de o sursă de lumină. Mai multe sonde hibridizează atunci când este prezent mai mult amplicon. Creșterea semnalului fluorescent din amplificarea progresivă este detectată de fluorometrele din sistemul Panther. Sistemul Panther poate detecta și distinge între cele trei semnale fluorescente corespunzătoare HSV-1, HSV-2 și produselor de amplificare CI. Fluorescența (măsurată în unități relative de fluorescență [RFU]) este monitorizată în timp pentru a produce o curbă de apariție a fluorescenței în timp real pentru fiecare colorant raportor. Software-ul sistemului Panther compară curbele de apariție a fluorescenței cu momentele de întrerupere fixe pentru a raporta rezultatele (TTime) pentru HSV-1, HSV-2 și CI.

Rezumatul siguranței și performanțelor

Rezumatul siguranței și performanțelor (SSP) este disponibil în baza de date europeană privind dispozitivele medicale (Eudamed), unde este asociat cu identificatorii de dispozitiv (UDI-DI de bază). Pentru a localiza SSP pentru testul Aptima Herpes Simplex Viruses 1&2, consultați codul BUDI (Basic Unique Device Identifier - Identificator unic de bază al dispozitivului):

54200455DIAGAPTHSV12S7.

Avertismente și precauții

- A. Pentru diagnosticarea *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru a reduce riscul rezultatelor nevalide, citiți cu atenție întregul prospect și *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion*, înainte de efectuarea acestui test.

În legătură cu laboratorul

- D. Utilizați doar instrumentarul și consumabilele de laborator de unică folosință prevăzute sau specificate.
- E. Respectați precauțiile de laborator obișnuite. Nu pipetați cu ajutorul gurii. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși de unică folosință fără pudră, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manipulați eșantioane și reactivi din trusă. Spălați-vă temeinic mâinile după ce ați manipulat eșantioane sau reactivi din kit.
- F. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5 % și 3,5 % (între 0,35 M și 0,5 M).
- G. Eliminați toate materialele care au intrat în contact cu eșantioanele și cu reactivii în conformitate cu reglementările locale, naționale și federale (10,11,12,13). Curățați și dezinfecțați bine toate suprafețele de lucru.
- H. Utilizați bune practici standard pentru laboratoarele de analiză moleculară, inclusiv monitorizarea mediului.

În legătură cu eșantioanele

- I. Datele de expirare pentru trusele de transfer ale eșantioanelor se referă la recoltarea/transferul de eșantioane și nu la testarea eșantioanelor. Eșantioanele recoltate/transferate în orice moment anterior acestor date de expirare sunt valide pentru testare cu condiția ca acestea să fi fost transportate și depozitate conform prospectului, chiar dacă data de expirare de pe tubul de transfer a fost depășită.
- J. Eșantioanele prezintă potențial contagios. Aplicați precauțiile universale (10,11,12) la efectuarea acestui test. Metodele adecvate de manipulare și eliminare vor fi stabilite în conformitate cu reglementările locale (13). Numai personalul instruit corespunzător în utilizarea testului Aptima HSV 1 & 2 și în manipularea materialelor potențial infecțioase trebuie să efectueze această procedură.
- K. Mențineți condiții de depozitare adecvate în timpul expedierii eșantionului pentru a asigura integritatea acestuia. Stabilitatea eșantionului în timpul expedierii în alte condiții decât cele recomandate nu a fost evaluată.
- L. Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a eșantioanelor. Aveți grijă, în special, să evitați contaminarea prin răspândirea aerosolilor, la slăbirea sau scoaterea capacelor eșantioanelor. Eșantioanele pot conține niveluri extrem de ridicate de organisme. Asigurați-vă că recipientele cu eșantioane nu se ating între ele și eliminați materialele utilizate fără a le trece pe deasupra recipientelor. Schimbați mănușile dacă acestea intră în contact cu eșantionul.
- M. În momentul perforării, din capacele tuburilor de transport Aptima se poate scurge lichid în anumite condiții. Consultați *Procedura de testare* corespunzătoare pentru mai multe informații.
- N. Dacă laboratorul primește un Tub de recoltare pentru eșantioanele tip tampon Aptima Multitest, fără tampon, cu 2 tampoane sau un tampon care nu este furnizat de Hologic, eșantionul trebuie respins. Înainte de a respinge un tub de transport fără tampon, verificați dacă nu este un tub de transfer de eșantioane Aptima, deoarece acest tip de tub nu conține tampon.

În legătură cu testul

- O. Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi ai testului din kituri cu numere diferite ale lotului principal. Substanțele de control și lichidele pentru test pot fi interschimbate.
- P. Evitați contaminarea microbiană și cu nucleaze a reactivilor.
- Q. Acoperiți și depozitați toți reactivii testului la temperaturile specificate. Performanța testului poate fi afectată de utilizarea unor reactivi ai testului depozitați necorespunzător. Consultați *Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor și Procedura de testare cu sistemul Panther* pentru mai multe informații.
- R. Nu combinați reactivi sau lichide ale testului fără instrucțiuni specifice. Nu umpleți până la refuz cu reactivi sau lichide. Sistemul Panther verifică nivelurile reactivilor.
- S. Unii reactivi din acest kit sunt etichetați cu simbolurile de risc și siguranță.

Notă: Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Fișelor cu date de securitate (FDS) la nivelul UE. Pentru informații privind comunicarea pericolelor specifice regiunii dvs., consultați FDS specifică regiunii, în Biblioteca de fișe cu date de securitate, la adresa www.hologicds.com. Pentru informații suplimentare referitoare la simboluri, consultați legenda simbolurilor la <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Informații pericole UE	
—	Enzyme Reagent HEPES 1-5 % TRITON X-100 1 - 5% H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 - Aruncați conținutul/recipientul la o stație autorizată de eliminare a deșeurilor.
—	Enzyme Reconstitution Solution GLYCEROL 20 - 25% TRITON X-100 5 - 10% HEPES 1 - 5% H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 – Aruncați conținutul/recipientul la o stație autorizată de eliminare a deșeurilor.
—	Promoter Reagent MAGNESIUM CHLORIDE 60-65 % H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 - Aruncați conținutul/recipientul la o stație autorizată de eliminare a deșeurilor.
—	Target Capture Reagent HEPES 5-10 % EDTA 1-5 % LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 1-5 % H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 - Aruncați conținutul/recipientul la o stație autorizată de eliminare a deșeurilor.
—	Amplification Reagent MAGNESIUM CHLORIDE 60-65 % H412 – Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. P273 – Evitați dispersarea în mediu. P501 - Aruncați conținutul/recipientul la o stație autorizată de eliminare a deșeurilor.

Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor

- A. Tabelul următor prezintă condițiile de depozitare și stabilitatea pentru reactivi și substanțe de control.

Reactiv	Depozitare în stare nedeschisă	Kit deschis (reconstituit)	
		Depozitare	Stabilitate
Reactiv de amplificare	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire pentru amplificare	Între 15 °C și 30 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ¹
Reactiv enzimatic	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire pentru enzimă	Între 15 °C și 30 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ¹
Reactiv promotor	Între 2 °C și 8 °C		
Soluție de reconstituire pentru promotor	Între 15 °C și 30 °C	Între 2 °C și 8 °C	30 de zile ¹
Reactiv de captură a analitului	Între 15 °C și 30 °C	Între 15 °C și 30 °C ²	30 de zile ¹
Control negativ	Între 2 °C și 8 °C		Flacon de unică folosință
Control pozitiv	Între 2 °C și 8 °C		Flacon de unică folosință
Control intern	Între 2 °C și 8 °C		Flacon de unică folosință

¹La scoaterea reactivilor din sistemul Panther, aceștia trebuie readuși imediat la temperaturile corespunzătoare de depozitare.

²Condiții de depozitare pentru Reactivul de captură a analitului de lucru (Reactivul de captură a analitului cu substanța de control internă adăugată).

- B. Eliminați orice reactivi reconstituiți și Reactiv de captură țintă de lucru (wTCR) nefolosiți după 30 de zile sau după data de expirare a Lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- C. Reactivii depozitați pe sistemul Panther au o stabilitate de 120 de ore în cadrul sistemului.
- D. Substanțele de control sunt stabile până la data indicată pe fiole.
- E.  Reactivul promotor și reactivul promotor reconstituit sunt fotosensibili. Protejați acești reactivi împotriva luminii în timpul depozitării și al pregătirii pentru utilizare.
- F. Evitați contaminarea încrucișată în timpul manipulării și depozitării reactivilor. Puneți la toți reactivii reconstituiți capace noi de reactiv de fiecare dată înainte de depozitare.
- G. **Nu congelați reactivii.**

Recoltarea și depozitarea eșantioanelor

Notă: Manipulați toate eșantioanele ca și cum ar conține agenți potențial infecțioși. Utilizați precauțiile universale.

Notă: Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a probei. De exemplu, eliminați materialul utilizat fără a-l trece pe deasupra tuburilor deschise.

Se pot utiliza eșantioane de tip tampon recoltate de către clinician din leziuni anogenitale și orale amplasate în STM sau VTM.

Probele din leziuni pot fi recoltate folosind:

- Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima™ Multitest (pentru STM)

- Trusă pentru prelevare VTM disponibil pe piață (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 și Remel M5)

A. Instrucțiuni de recoltare

Consultați prospectul din ambalajul trusei de prelevare corespunzătoare pentru instrucțiuni specifice de recoltare (Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest, pentru eșantioane recoltate în STM, sau Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima, pentru eșantioane recoltate în VTM).

B. Transportul și depozitarea eșantioanelor înainte de testare

1. Eșantioane tip tampon recoltate în Trusa pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest
 - a. Transportați și depozitați eșantionul în tubul de transport pentru eșantioane tip tampon Aptima, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C, timp de maximum 60 de zile după recoltare.
 - b. Dacă depozitarea pe o perioadă mai lungă este necesară, depozitați eșantioanele la ≤ -20 °C până la 90 de zile după recoltare.
2. Eșantioane tip tampon recoltate în Trusa pentru prelevare VTM
 - a. Transportați și depozitați eșantionul în tubul VTM la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C timp de maximum 3 zile după recoltare.
 - b. Înainte de testarea cu testul Aptima HSV 1 & 2, eșantioanele recoltate în VTM trebuie transferate în tubul de transfer din Trusa pentru transferul eșantioanelor Aptima care conține 2,9 ml de STM conform instrucțiunilor de mai jos.
 - c. Pregătirea zonei de transfer a eșantionului
 - i. Purtați mănuși curate, nepudrate.
 - ii. Ștergeți suprafețele de lucru și pipetele cu o soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5 % și 3,5 % (0,35 M - 0,5 M).
 - iii. Lăsați soluția hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele de muncă și pipetele timp de cel puțin 1 minut, apoi clătiți cu apă deionizată. Ștergeți suprafețele cu șervețele din hârtie curate.
 - iv. Acoperiți bancul de lucru din laborator cu huse curate, absorbante, căptușite cu plastic.
 - v. În zona de transfer al eșantionului, așezați un stativ pentru eprubete care conține un număr suficient de tuburi pentru transferul eșantionului Aptima care corespunde numărului de eșantioane VTM care sunt testate.
 - vi. Etichetați fiecare tub pentru transferul eșantionului Aptima cu numărul de acces sau cu numărul de identificare al eșantionului.
 - d. Procedura de transfer al eșantionului
 - i. Pentru a reduce riscul de contaminare a altor eșantioane, lucrați cu un singur eșantion VTM o dată.
 - ii. Purtați mănuși curate, nepudrate și așezați eșantioanele care urmează să fie testate în zona de transfer al eșantionului.
 - iii. Obțineți 1 eșantion VTM. Înlăturați capacul tubului de transfer al eșantionului Aptima, așezând capacul pe bancul de lucru cu filetul în sus.

- iv. Vortexați eșantionul VTM între 3 și 10 secunde. Înlăturați capacul tubului, așezând capacul pe bancul de lucru cu filetul în sus.
 - v. La 1 minut de la vortexare, pipetați 0,5 ml din eșantionul VTM în tubul pentru transferul eșantionului Aptima din Trusa pentru transferul eșantioanelor Aptima care conține 2,9 ml STM.
 - vi. Eliminați vârful pipetei într-un recipient cu soluție de hipoclorit de sodiu 0,5 %.
 - vii. Puneți din nou capacul tubului de transfer al eșantionului Aptima strâns bine. Întoarceți ușor tubul de 2-3 ori pentru a asigura amestecarea completă a eșantionului.
 - viii. Puneți din nou capacul tubului care conține eșantionul VTM rămas pentru o depozitare la $\leq -70^{\circ}\text{C}$, dacă se dorește.
 - ix. Repetați etapele de la iii la viii pentru transferul eșantioanelor următoare. Schimbați des mănușile nepudrate, în special dacă intră în contact cu eșantionul.
- e. După transferul într-un tub de transfer al eșantioanelor Aptima, eșantioanele pot fi transportate și depozitate la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C timp de maximum 30 de zile.
- f. Dacă depozitarea pe o perioadă mai lungă este necesară, înghețați eșantionul VTM în tubul de transfer al eșantioanelor Aptima la $\leq -20^{\circ}\text{C}$ până la 90 de zile.

C. Depozitarea eșantionului după testare

1. Eșantioanele care au fost testate trebuie depozitate în poziție verticală într-un stativ.
2. Tuburile pentru eșantioane trebuie acoperite cu o protecție nouă, curată, peliculă de plastic sau capac.

Notă: Orice situație care duce la pierderea sau evaporarea mediului în timpul transportului, manevrării sau depozitării poate afecta capacitatea de a pipeta mai multe alicote.

3. În cazul în care eșantioanele testate trebuie congelate sau expediate, scoateți capacul penetrabil și introduceți capace noi, nepenetrabile în tuburile pentru transportul eșantioanelor. În cazul în care eșantioanele trebuie expediate pentru testare într-o altă unitate, trebuie menținute temperaturile recomandate.
4. Înainte de a înlătura capacele eșantioanelor testate anterior și ale căror capace au fost puse din nou, tuburile pentru transportul eșantioanelor trebuie centrifugate timp de 5 minute la 420 Forță Centrifugală Relativă (RCF) pentru a aduce tot lichidul la fundul tubului. **Evitați stropirea și contaminarea încrucișată.**

Notă: Eșantioanele trebuie expediate în conformitate cu reglementările naționale, internaționale și regionale aplicabile privind transporturile.

Sistem Panther

Reactivii pentru testul Aptima HSV 1 & 2 sunt enumerați mai jos pentru sistemul Panther. De asemenea, simbolurile de identificare a reactivilor sunt menționate în dreptul denumirii reactivului.

Reactivi și materiale furnizate

Trusă Test Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2

100 de teste (2 cutii de teste și 1 trusă substanțe de control), Nr. cat. PRD-03568

Substanțele de control sunt disponibile separat. Consultați numărul de catalog individual de mai jos.

Cutie frigorifică pentru Testul Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 (depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Componentă	Cantitate
A	Reactiv de amplificare <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată.</i>	1 flacon
E	Reactiv enzimatic <i>Transcriptază inversă și polimerază ARN uscată în soluție tamponată HEPES.</i>	1 flacon
PRO	Reactiv promotor <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată.</i>	1 flacon
IC	Control intern <i>Acizi nucleici neinfecțioși în soluție tamponată.</i>	1 x 0,3 ml

Cutie la temperatura camerei pentru Testul Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 (depozitați între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Componentă	Cantitate
AR	Soluție de reconstituire pentru amplificare <i>Soluție apoasă conținând glicerol și conservanți.</i>	1 x 7,2 ml
ER	Soluție de reconstituire pentru enzimă <i>Soluție tamponată HEPES conținând surfactant și glicerol.</i>	1 x 5,8 ml
PROR	Soluție de reconstituire pentru promotor <i>Soluție apoasă conținând glicerol și conservanți.</i>	1 x 4,5 ml
TCR	Target Capture Reagent (Reactiv de captură a analitului) <i>Acizi nucleici într-o soluție salină tamponată conținând faza solidă și acizi nucleici neinfecțioși.</i>	1 x 26,0 ml
	Coliere reconstituire	3
	Fișă cu codurile de bare ale lotului principal	1 pagină

Trusă substanțe de control Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 (Nr. cat. PRD-03569)
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Componentă	Cantitate
CONTROL –	Control negativ <i>Soluție tamponată.</i>	5 x 2,7 ml
CONTROL +	Control pozitiv <i>Acizi nucleici neinfecțioși în soluție tamponată.</i>	5 x 1,7 ml
	Foaie cu coduri de bare pentru substanță de control	1 pagină

Materiale necesare, dar disponibile separat

Notă: Materialele cu numerele de catalog enumerate sunt disponibile de la Hologic, dacă nu se specifică altfel.

Material	Nr. cat.
Sistemul Panther	303095
Sistem Panther Fusion	PRD-04172
Sistem Panther, lichid continuu și reziduuri (Panther Plus)	PRD-06067
Kit de procesare Panther pentru teste în timp real (numai pentru teste în timp real)	PRD-03455 (5000 de teste)
<i>Trusă cu lichide de testare Aptima (cunoscut și drept Kit de lichide universale)</i>	303014 (1000 de teste)
<i>conține soluție de spălare Aptima, soluție tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima</i>	
Unități multitub (MTU-uri)	104772-02
Kit de pungi pentru reziduuri Panther	902731
Capac pentru coș de reziduuri Panther	504405
sau Kit de procesare Panther	303096 (5000 de teste)
<i>(la procesarea testelor TMA nedesfășurate în timp real, în paralel cu testele TMA în timp real)</i>	
<i>Conține MTU, pungi de reziduuri, capace pentru coșuri de reziduuri, auto detect și lichide pentru test</i>	
Trusă cu lichide de testare Aptima	303014 (1000 de teste)
<i>(conține soluție de spălare Aptima, soluție tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv ulei Aptima)</i>	
Unități multitub (MTU-uri)	104772-02
Vârfuri, 1000 µl, cu filtru, conductive, detectoare de lichid și de unică folosință	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Este posibil ca unele produse să nu fie disponibile în toate regiunile. Pentru informații specifice regiunii, contactați reprezentantul</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima	301154C
<i>pentru utilizarea cu eșantioane recoltate în VTM</i>	
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima – imprimabilă	PRD-05110
<i>pentru utilizarea cu eșantioane recoltate în VTM</i>	

Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest	PRD-03546
Înălbitor soluție de hipoclorit de sodiu între 5,0 % și 8,25 % (între 0,7 M și 1,16 M)	—
Mănuși de unică folosință, fără pudră	—
Capace penetrabile Aptima	105668
Capace nepenetrabile de schimb	103036A
Capace de schimb pentru reactivi	—
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare, enzimatic și promotor</i>	
<i>CL0041 (100 de capace)</i>	
<i>TCR</i>	<i>501604 (100 de capace)</i>
Huse căptușite cu plastic pentru masa de lucru din laborator	—
Șervețele fără fibre	—
Pipetor	—
Vârfuri	—
Mixer cu turbionare	—
Centrifugă	—

Materiale opționale**Nr. cat.**

Hologic Bleach Enhancer pentru curățare <i>pentru curățarea de rutină a suprafețelor și echipamentelor</i>	302101
Agitator oscilant pentru tuburi	—

Procedura de testare cu sistemul Panther

Notă: Consultați Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion pentru informații de procedură suplimentare privind Sistemul Panther.

A. Pregătirea zonei de lucru

1. Curățați suprafețele de lucru unde vor fi preparați reactivii. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5 % și 3,5 % (între 0,35 M și 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin 1 minut, iar apoi clătiți cu apă deionizată (DI). Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața mesei cu huse curate, absorbante, cu strat de plastic.
2. Curățați o suprafață de lucru separată, unde vor fi preparate probele. Utilizați procedura descrisă mai sus (etapa A.1).
3. Curățați toate pipetoarele. Urmați procedura de curățare descrisă mai sus (pasul A.1).

B. Reconstituirea/Pregătirea reactivului dintr-un kit nou

Notă: Reconstituirea reactivului trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități cu sistemul Panther.

1. Înainte de testare, reactivii de amplificare, enzimatici și promotori trebuie reconstituiți prin combinarea conținutului recipientelor de reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire corespunzătoare.
 - a. Lăsați reactivii liofilizați să ajungă la temperatura camerei (între 15 °C și 30 °C) înainte de utilizare.
 - b. Corelați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia. Înainte de atașarea colierului de reconstituire, asigurați-vă că simbolurile etichetelor soluției de reconstituire și ale reactivului corespund.
 - c. Verificați numerele de lot de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii corespunzători au fost corelați. Etichetați capacele flacoanelor cu soluție de reconstituire.
 - d. Deschideți flaconul de sticlă cu reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al colierului de reconstituire în apertura flaconului de sticlă (Figura 1, pasul 1).
 - e. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - f. Ținând recipientul cu soluție de reconstituire pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în apertura recipientului cu soluție de reconstituire (Figura 1, pasul 2).
 - g. Întoarceți încet recipientele asamblate. Lăsați soluția să se scurgă din recipientul de soluție de reconstituire în flaconul de sticlă (Figura 1, pasul 3).
 - h. Rotiți ușor soluția în recipient pentru a se amesteca. Evitați crearea spumei în timpul rotirii recipientului (Figura 1, pasul 4).
 - i. Așteptați cel puțin 15 minute ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție, apoi întoarceți recipientele asamblate din nou, înclinând la un unghi de 45° pentru a minimiza crearea spumei (Figura 1, pasul 5). Lăsați să se scurgă tot lichidul înapoi în recipientul de soluție de reconstituire.
 - j. Scoateți colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 1, pasul 6).

- k. Închideți flaconul din plastic cu capacul etichetat care corespunde reactivului sau cu un capac nou. Nu folosiți capace care nu se potrivesc. Consemnați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 1, pasul 7).
- l. Aruncați colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 1, pasul 8).

Opțiune: este permisă amestecarea suplimentară a reactivilor de amplificare, enzime și promotori folosind un agitator de eprubete. Reactivii pot fi amestecați prin așezarea flaconului de plastic închis pe un agitator de eprubete setat la 20 RPM (sau echivalent) timp de cel puțin 5 minute.

Avertisment: Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

Avertisment: Este necesară amestecarea adecvată a reactivilor pentru a obține rezultatele preconizate ale testului.

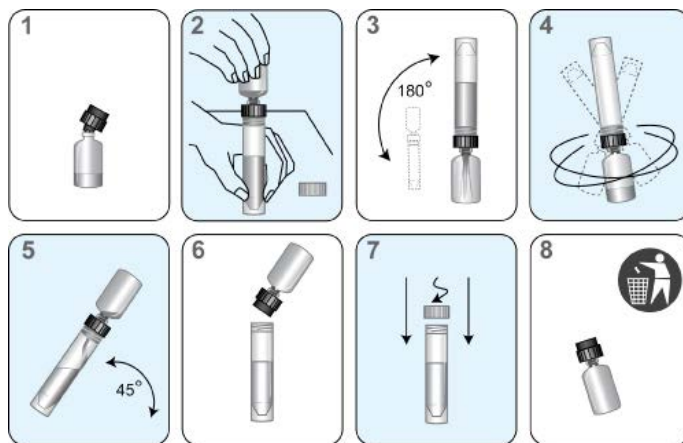


Figura 1. Procesul de reconstituire a reactivilor

2. Pregătirea reactivului de captură a analitului de lucru (wTCR)
 - a. Împerecheați recipientele corespunzătoare de TCR și CI.
 - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au corelat reactivii corespunzători din trusă.
 - c. Deschideți recipientul cu TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - d. Deschideți recipientul cu CI și turnați întregul conținut în recipientul cu TCR. Este de așteptat ca în recipientul cu CI să rămână o cantitate mică de lichid.
 - e. Puneți capacul recipientului și rotiți ușor soluția pentru amestecarea conținutului. Evitați crearea spumei pe parcursul acestui pas.
 - f. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
 - g. Eliminați recipientul cu CI și capacul.
- C. Prepararea reactivului pentru reactivi preparați anterior
 1. Reactivii de amplificare, enzimatici și promotori preparați anterior trebuie să atingă temperatura camerei (între 15 °C și 30 °C) înainte de începerea testării.

Opțiune: Amestecarea suplimentară a reactivilor de amplificare, enzimatici și reactivi promotori este permisă cu un agitator oscilant pentru tuburi. Reactivii pot fi amestecați așezând recipientul de plastic cu capacul pus pe un agitator oscilant pentru tuburi setat la 20 RPM (sau un echivalent) timp de cel puțin 25 de minute.

2. Dacă wTCR prezintă precipitat, încălziți wTCR la temperaturi între 42 °C și 60 °C timp de maximum 90 de minute. Lăsați wTCR să se echilibreze la temperatura camerei înainte de utilizare. Nu utilizați dacă precipitatul persistă.
3. Verificați dacă reactivii nu au depășit intervalele de stabilitate la depozitare, inclusiv stabilitatea în sistem.
4. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea de spumă în timpul răsturnării reactivilor. Acest pas nu este necesar dacă reactivii sunt încărcăți în sistem imediat după amestecarea lor pe un agitator oscilant pentru tuburi.
5. Nu umpleți recipientele cu reactiv până la refuz. Sistemul Panther va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

Avertisment: Amestecarea temeinică a reactivilor este necesară pentru a obține rezultatele anticipate ale testării.

D. Manipularea eșantioanelor

1. Confirmați vizual că fiecare tub de specimene îndeplinește unul dintre următoarele criterii:
 - a. Prezența unui singur tampon roz de colectare în tubul de transport multitest Aptima pentru specimene.
 - b. Absența unui tampon în tubul de transfer Aptima pentru specimene VTm.
2. Lăsați controalele și specimenele să atingă temperatura camerei înainte de procesare.

Notă: Înainte de testare și/sau pentru a rezolva suspiciunile de rezultate nevalide, specimenele pot fi agitate prin rotire la viteză mare timp de cel puțin 3 minute, urmate de agitare prin rotire la viteză mică timp de 1 minut (pentru a coborî lichidul în tub).

3. Inspectați tuburile pentru eșantion înainte de a le încărca în stativ:
 - a. Dacă un tub cu eșantion conține bule în spațiul dintre lichid și capac, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a elimina bulele.
 - b. Dacă un tub cu eșantion are un volum mai mic decât cel observat în mod normal când se respectă instrucțiunile de prelevare, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.

Notă: Nerespectarea pașilor 3a-3b poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului cu eșantion.

Notă: Din fiecare tub cu eșantion se pot testa până la 5 alicoți separați. Încercarea de a pipeta mai mult de 5 alicoți dintr-un tub cu eșantion poate conduce la erori de prelucrare.

E. Pregătirea sistemului

1. Configurați sistemul conform instrucțiunilor din *Manualul operatorului pentru sistemul Panther/Panther Fusion* și *Note procedurale*.

Notă: Asigurați-vă că sunt utilizate rafturi de reactivi și adaptoare TCR de dimensiuni corespunzătoare.

2. Încărcați eșantioanele.

Note procedurale

A. Substanțe de control

1. Tuburile pentru substanțele de control pozitive și negative pot fi încărcate în orice poziție de pe stativ sau în orice compartiment de probe din sistemul Panther. Pipetarea eșantionului va începe în momentul în care este îndeplinită 1 dintre cele 2 condiții de mai jos:
 - a. Substanțele de control sunt prelucrate în prezent de către sistem.
 - b. Sistemul înregistrează rezultate valide pentru substanțele de control.
2. De îndată ce tuburile cu substanță de control au fost pipetate și sunt în curs de prelucrare pentru o anumită trusă de reactivi, eșantioanele prelevate de la pacient pot fi testate cu trusa asociată timp de cel mult 24 de ore, **cu excepția cazului în care:**
 - a. Rezultatele substanțelor de control sunt nevalide.
 - b. Kitul asociat de reactivi ai testului este scos din sistem.
 - c. Trusa cu reactivi de testare asociată a depășit limitele de stabilitate.
3. Fiecare tub cu substanță de control poate fi testat o singură dată. Încercarea de a pipeta mai mult de o singură dată din tub poate conduce la erori de prelucrare.

B. Temperatură

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

C. Pudrarea mănușilor

Ca în orice sistem cu reactiv, pudra în exces pe anumite mănuși poate conduce la contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

Controlul calității

A. Criterii de validitate a procesării

Software-ul determină în mod automat validitatea procesării. Software-ul va invalida o procesare dacă una sau ambele substanțe de control (negativă și pozitivă) au rezultate nevalide.

O procesare poate fi invalidată de către un operator dacă sunt observate și raportate dificultăți de ordin tehnic, legate de operator sau instrument pe parcursul efectuării testării.

O procesare invalidă trebuie repetată.

B. Validitatea substanței de control

Tabelul 1 definește criteriile de validitate TTime pentru substanțele de control negative și pozitive.

Tabelul 1: Criterii de validitate TTime

	IC TTime	HSV-1 TTime	HSV-2 TTime
Control negativ	$\geq 7,0$ și $\leq 40,0$	-	-
Control pozitiv	$\geq 7,0$ și $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ și $\leq 35,0$	$\geq 3,0$ și $\leq 35,0$

Notă: Probele externe de control al calității (care nu sunt furnizate) trebuie testate în conformitate cu reglementările locale, statale și/sau federale sau cu cerințele de acreditare și cu procedurile standard de control al calității ale fiecărui laborator.

Notă: Pentru asistență cu privire la controalele care nu se încadrează în interval, contactați serviciul de asistență tehnică Hologic.

Notă: Atunci când TTime nu poate fi calculat, se va afișa o liniuță (-).

Interpretarea testului

Rezultatele testului sunt determinate automat de către software-ul de testare. Rezultatele pentru detecția HSV-1 și HSV-2 sunt raportate separat. Tabelul 2 prezintă rezultatele posibile raportate într-o prelucrare validă și interpretările rezultatelor. Eșantioanele cu rezultate nevalide ale testelor trebuie retestate. În cazul în care rezultatul este nevalid la retestare, trebuie recoltat un nou specimen.

Tabelul 2: Interpretarea rezultatelor

Rezultat HSV-1	Rezultat HSV-2	Interpretare
HSV1 neg	HSV2 neg	Negativ: Nu s-a detectat ARNm HSV-1 sau HSV-2
HSV1 neg	HSV2 POZ	HSV-2 pozitiv: ARNm HSV-2 detectat
HSV1 POZ	HSV2 neg	HSV-1 pozitiv: ARNm HSV-1 detectat
HSV1 POZ	HSV2 POZ	HSV-1 și HSV-2 pozitive: ARNm HSV-1 și HSV-2 detectate
Nevalid	Nevalid	Nevalid: A apărut o eroare la generarea rezultatului. Eșantionul trebuie retestat.

Tabelul 3 arată criteriile TTime pentru determinarea rezultatului pentru un anumit eșantion. Un test poate fi nevalid și din cauza faptului că alți parametri sunt în afara intervalului așteptat.

Tabelul 3: Criterii TTime

	IC TTime	HSV-1 TTime	HSV-2 TTime
Negativ	$\geq 7,0$ și $\leq 45,0$	-	-
HSV1 pozitiv	- sau $\geq 7,0$ și $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ și $\leq 53,0$	-
HSV2 negativ	- sau $\geq 7,0$ și $\leq 53,0$	-	$\geq 3,0$ și $\leq 53,0$
HSV1 negativ	- sau $\geq 7,0$ și $\leq 53,0$	-	$\geq 3,0$ și $\leq 53,0$
HSV2 pozitiv	- sau $\geq 7,0$ și $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ și $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ și $\leq 53,0$
Nevalid	-	-	-

Notă: Atunci când TTime nu poate fi calculat, se va afișa o liniuță (-).

Limitări

- A. Utilizarea acestui test este limitată la personalul care a fost instruit în vederea procedurii. Nerespectarea instrucțiunilor furnizate în prospectul din ambalaj poate conduce la rezultate eronate.
- B. Rezultatele sigure depind de recoltarea, transportul, depozitarea și procesarea adecvată a eșantioanelor.
- C. Dispozitivul nu este destinat utilizării cu lichid cefalorahidian sau pentru screening prenatal.
- D. Rezultatele testului Aptima HSV 1 & 2 trebuie interpretate împreună cu alte date clinice aflate la dispoziția medicului.
- E. Un rezultat negativ al testului Aptima HSV 1 & 2 nu exclude o posibilă infecție, deoarece rezultatele depind de prelevarea corectă a eșantioanelor. Rezultatele testului pot fi afectate de recoltarea incorectă a eșantioanelor, erorile tehnice, etapa clinică a leziunii pentru care s-au prelevat probe sau nivelurile de analiți inferioare limitei de detecție a analizei.

Performanța de testare analitică a sistemului Panther

Mediul de transport viral (VTM)

Performanța testului Aptima HSV 1 & 2 a fost evaluată cu tipuri de VTM utilizate frecvent (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 și Remel M5). Fiecare mediu a fost îmbogățit separat cu particule virale din tulpina HSV-1 MacIntyre sau din tulpina HSV-2 MS la ~3X limita de detecție (LoD). Fiecare panel a fost apoi transferat în conformitate cu instrucțiunile din prospectul STM. Pentru a evalua interferența potențială a diferitelor tipuri de VTM, panelurile HSV-negative (neîmbogățite) au fost, de asemenea, diluate în STM și testate la 40 de replicare per panel. Toate panelurile negative au fost 100 % valide și negative, iar toate panelurile îmbogățite HSV-1 sau HSV-2 au fost 100 % pozitive pentru tipul HSV corespunzător.

Sensibilitatea analitică

Sensibilitatea analitică/LoD a testului Aptima HSV 1 & 2 a fost determinată prin testarea unei serii de paneluri formate din virusul HSV-1 sau HSV-2 diluat în eșantioane clinice negative grupate atât în STM, cât și în VTM diluat în matrice bazate pe STM. Pentru HSV-1, au fost testate tulpinile virale MacIntyre și HF. Pentru HSV-2, au fost testate tulpinile MS și G. Au fost testate cel puțin 60 de replicare la fiecare concentrație pentru fiecare membru al panelului, pentru fiecare matrice și tulpină de virus din 3 loturi de reactivi.

Analiza de regresie Probit a fost efectuată pentru a furniza limita de detecție previzionată de 95 % pentru fiecare tulpină HSV în fiecare matrice din fiecare lot. LoD a fost determinată ca fiind concentrația la care se obține ≥95 % pozitivitate a replicatelor testate pe baza celui mai mare calcul dintre cele 3 loturi de reactivi.

Tabelul 4: LoD HSV 1 & 2 în VTM și STM

Tip HSV/Tulpină	Tip eșantion	LoD
		TCID ₅₀ /ml (95 % CI)
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 SM	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)

Verificare LoD

LoD a fost verificată folosind 2 izolați clinici de HSV-1 și 2 izolați clinici de HSV-2 care au fost izolați din eșantioane clinice cu HSV pozitiv și cultivați și cuantificați intern. Fiecare izolat a fost testat cu testul Aptima HSV 1 & 2 folosind 60 de replicare fiecare la 1X LoD, 3X LoD și 10X LoD. Testele au fost finalizate atât în matrice STM, cât și VTM pentru toți cei 4 izolați clinici și au fost efectuate utilizând 3 loturi de reactivi. Toate replicatele pentru toți izolații clinici la toate cele 3 concentrații testate au fost detectate de testul Aptima HSV 1 & 2, demonstrând că testul poate detecta cu exactitate o gamă de izolați HSV-1 și HSV-2 la LoD determinat.

Infecție concomitentă

Panelurile au fost construite cu particule virale HSV-1 la 3X LoD și virus HSV-2 la 1000X LoD și cu HSV-2 la 3X LoD și HSV-1 la 1000X LoD. Au fost construite paneluri suplimentare care conțineau HSV-2 la o concentrație de 100 de ori mai mare decât HSV-1 la 3X LoD. Toate testele au dus la o detecție de 100 % atât pentru HSV-1, cât și pentru HSV-2.

Reactivitate încrucișată

Pentru a evalua sensibilitatea analitică și specificitatea testului Aptima HSV 1 & 2 în prezența microorganismelor nevizate care ar putea fi prezente în eșantioanele clinice, panelurile de microorganisme nevizate au fost construite în STM la o concentrație de testare de 1×10^5 unități/ml pentru virusuri și 1×10^6 unități/ml pentru toate celelalte organisme. Organismele au fost testate în absența HSV sau în prezența HSV-1 sau HSV-2 la 3X LoD. Patruzeci și șapte din cei 48 de microbi testați nu au avut niciun efect asupra performanței testului la 1×10^6 unități/ml; *Streptococcus pneumoniae* nu a prezentat nicio interferență la 1×10^5 unități/ml (Tabelul 5).

Tabelul 5: Specificitatea analitică

Microorganism	Concentrație
<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 copii ARN/ml ²
Adenovirus tip 1	1×10^5 TCID ₅₀ /ml ³
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1×10^6 CFU/ml ¹
<i>Atopobium vaginae</i>	1×10^6 copii ARN/ml ²
<i>Bacteroides fragilis</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}
Virusul BK	1×10^5 copii ADN/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}
Virusul Epstein-Barr	1×10^5 copii ADN/ml ³
<i>Escherichia coli</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}

Tabelul 5: Specificitatea analitică (continuare)

Microorganism	Concentrație
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
Virusul hepatitei B	1x10 ⁵ UI/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 copii ARN/ml ²
<i>Mycoplasma orale</i>	1x10 ⁶ copii ARN/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}
Virusul varicelo-zosterian	1x10 ⁵ copii ADN/ml ³
Virusul West Nile	1x10 ⁵ TCID50/ml ³

¹CFU = unități formatoare de colonii.²Procurat intern de la Hologic, Inc.³Obținut de la ZeptoMetrix Corporation (Buffalo NY).⁴UI = unități internaționale.

Interferență

Substanțele cu potențial de interferență enumerate în Tabelul 6 au fost testate în testul Aptima HSV 1 & 2 la concentrații inițiale de 5 % vol/vol (V/V), ceea ce este echivalent cu o capacitate a tamponului (SC) de 100 %; sau la concentrații de 0,03 % sau 5 % wt/vol (W/V); sau la 4 x 10⁵ celule/ml pentru leucocite. Panelurile au fost construite în STM și evaluate pentru efectele potențiale asupra sensibilității și specificității testului. Performanța sensibilității a fost evaluată separat atât pentru HSV-1, cât și pentru HSV-2 prin îmbogățirea cu particule virale în paneluri care conțin substanțe la 3X LoD. Panelurile HSV-negative care conțin fiecare substanță au fost, de asemenea, evaluate pentru specificitate.

Nu s-a observat niciun efect asupra performanței testului în prezența unei mărci reprezentative a următoarelor substanțe exogene la 5 % W/V sau V/V (100 % SC): lubrifiant vaginal; cremă antifungică; gel de duș; spray feminin; medicament pentru răceală; balsam de buze; loțiune pentru corp; pudră pentru corp; soluție de spălare cu acid acetic glacial; cremă pentru hemoroizi; produse pentru calmarea tusei; pastă de dinți și apă de gură. Spermicidul/gelul contraceptiv nu a provocat nicio interferență la o concentrație de 4 % W/V sau 80 % din SC. Nu s-a observat nicio interferență în prezența unei mărci reprezentative de medicamente antivirale la 5 % W/V. Nu s-a observat niciun efect asupra performanței testului în următoarele substanțe endogene testate la 5 % V/V sau W/V (100 % SC): urină, mucus și lichid seminal. Nu s-a observat nicio interferență în următoarele substanțe endogene la concentrațiile finale indicate: leucocite (4×10^5 celule/ml); salivă (4 % W/V/80 % SC); proteine (4 % W/V/80 % SC); sânge integral (0,5 % V/V/10 % SC); și fecale (0,03 % W/V/0,6 % SC).

Tabelul 6: Substanțe interferente

Substanță	Marca/Sursa	Concentrație finală*
Lubrifiant de uz intim	KY Jelly	5 % V/V
Spermicid/Gel contraceptiv	Opțiuni Gynol II	4 % W/V
Cremă antifungică	Monistat 3	5 % W/V
Gel de duș	Gel de spălare feminin Up & Up	5 % V/V
Spray feminin	Spray deodorant feminin FDS	5 % W/V
Medicament pentru răceală	Releev	5 % W/V
Balsam de buze	Carmex	5 % W/V
Loțiune de corp	Vaseline Aloe Fresh	5 % W/V
Pudră	Summer's Eve Powder	5 % W/V
Soluție de spălare cu acid acetic Glacial	soluție de spălare cu acid acetic Glacial	5 % V/V
Cremă pentru hemoroizi	Preparation H	5 % W/V
Urină	Recoltare urină la domiciliu	5 % V/V
Sânge integral	Recoltare sânge integral la domiciliu	0,5 % V/V
Leucocite	Biological Specialty Corporation Leukocytes	4×10^5 celule/ml
Salivă	Recoltare salivă la domiciliu	4 % W/V
Mucus	Mucină Sigma Aldrich	0,3 % W/V
Lichid seminal	Lichid seminal	5 % V/V
Fecale	Fecale	0,03 % W/V
Produse pentru calmarea tusei	Dayquil	5 % V/V
Pastă de dinți	Sensodyne	5 % W/V
Proteină	Cazeină	4 % W/V
Medicament antiviral	Aciclovir	5 % W/V
Apă de gură	Listerene	5 % V/V

*Concentrațiile finale reprezintă concentrația finală (FC) din probă atunci când este testată pe aparatul Panther. În ceea ce privește SC de colectare, 5 % FC = 100 % SC; 4 % FC = 80 % SC; 0,5 % FC = 10 % SC; 0,03 % FC = 0,6 % SC.

Reproductibilitate

Reproducibilitatea testului Aptima HSV 1 & 2 a fost evaluată în 3 centre externe din SUA.

Testarea a fost efectuată utilizând 3 loturi de reactivi pentru test și 6 operatori (câte 2 în fiecare centru). În fiecare centru, testele au fost efectuate timp de cel puțin 6 zile. Membrii panelului au fost creați prin îmbogățirea cu particule virale HSV-1 și/sau HSV-2 în STM. Concentrațiile finale ale HSV-1 au variat de la 0 TCID₅₀/ml la 86,96 TCID₅₀/ml, iar concentrațiile finale ale HSV-2 au variat de la 0 TCID₅₀/ml la 1,63 TCID₅₀/ml.

Robustețea testului Aptima HSV 1 & 2 a fost evaluată prin testarea membrilor panelului HSV-negativi și a membrilor panelului care conțin niveluri scăzute și moderate de HSV-1 și HSV-2. Concordanța cu rezultatele așteptate a fost de 100 % pentru HSV-1 și HSV-2 în cazul membrilor panelului cu rezultate pozitive moderate și negative și ≤ 100 % în cazul membrilor panelului cu concentrații apropiate sau mai mici de 95 % LoD al testului în STM îmbogățit cu particule virale.

Tabelul 7 arată concordanța rezultatelor testului Aptima HSV 1 & 2 cu rezultatele așteptate pentru toți membrii panelului.

Tabelul 7: Concordanța rezultatelor testului Aptima HSV 1 & 2 cu rezultatele așteptate

Conc.		Conc. analit (TCID ₅₀ /ml)		Rezultat așteptat		N	De acord (n)		Concordanță (%) (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)
LPoz	Neg.	28,90	0	Poz.	Neg.	108	103	108	95,4 (89,6-98,0)	100 (96,6-100)
Neg.	LPoz	0	0,54	Neg.	Poz.	108	108	105	100 (96,6-100)	97,2 (92,1-99,1)
LPoz	MPoz	28,90	1,63	Poz.	Poz.	108	97	108	89,8 (82,7-94,2)	100 (96,6-100)
MPoz	LPoz	86,96	0,54	Poz.	Poz.	108	108	108	100 (96,6-100)	100 (96,6-100)
HNeg	Neg.	3,00	0	Poz.	Neg.	108	50	108	46,3 (37,2-55,7)	100 (96,6-100)
Neg.	HNeg	0	0,20	Neg.	Poz.	108	108	86	100 (96,6-100)	79,6 (71,1-86,1)

CI = interval de încredere reușită, Conc = concentrație, HNeg = negativ ridicat, LPoz = pozitiv scăzut, MPoz = pozitiv moderat, Neg. = negativ, Poz. = pozitiv.

Tabelul 8 arată variabilitatea semnalului HSV-1 și HSV-2 la membrii panelului cu rezultate pozitive scăzute și moderate între centre, între operatori, între loturi, între zile, între cicluri, în cadrul ciclurilor și în general la membrii panelului cu rezultate pozitive la testul Aptima HSV 1 & 2.

Tabelul 8: Variabilitatea semnalului testului Aptima HSV 1 & 2 la membrii panelului cu rezultate pozitive scăzute și moderate

Virus	Conc.	N	Medie TTime	Între centre	Între operatori	Între loturi	Între zile	Între cicluri	În cadrul ciclurilor	Total
				SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
				(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)	(%CV)
HSV-1	LPoz	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)
	LPoz	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)
	MPoz	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	LPoz	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)
	LPoz	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)
	MPoz	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 = concentrație, CV = coeficient de variație, LPoz = pozitiv scăzut, MPoz = pozitiv moderat, SD = deviație standard.

Notă: Variabilitatea unor factori poate fi negativă numeric. Acest lucru se poate întâmpla dacă variabilitatea acelor factori este foarte mică. În aceste cazuri, SD și CV sunt afișate ca 0.

Performanța HSV-2 într-o matrice de eșantioane clinice orale pretestate

Testul Aptima HSV 1 & 2 a fost efectuat utilizând o matrice de eșantioane clinice pretestate pentru a furniza date suplimentare de performanță pentru detecția HSV-2 în probele orale. Particulele virale din tulpina HSV-2 MS au fost îmbogățite în matrici clinice orale HSV-negative VTM sau STM la 3X LoD sau 1000X LoD pentru fiecare mediu. Cincisprezece replicare de probe HSV-negative, douăzeci și cinci de replicare de HSV-2 la 3X LoD și douăzeci și cinci de replicare de HSV-2 la 1000X LoD, atât pentru matricele VTM, cât și pentru cele STM, au fost testate de operatori care nu au luat în considerare conținutul panelului. Rezultatele au arătat o detecție de 100 % a panelurilor pretestate orale pozitive care conțin HSV-2 și o detecție de 0 % în toate probele negative atât în matricele clinice STM, cât și VTM.

Performanța clinică a testului în cadrul sistemului Panther

Performanța clinică

S-a efectuat un studiu clinic prospectiv, derulat în mai multe centre, pentru a stabili caracteristicile de performanță ale testului Aptima HSV 1 & 2. Persoane de sex masculin și feminin (n = 839) cu leziuni cutanate active în regiunile anogenitale¹ sau orale² au fost înrolate din 19 centre clinice din SUA, inclusiv clinici de planificare familială, dermatologie, pediatrie/adolescenți, infecții cu transmitere sexuală, clinici private și clinici de sănătate publică, spitale, universități și centre de cercetare clinică. S-au recoltat două (2) eșantioane tip tampon de la o singură leziune de la fiecare persoană: unul a fost recoltat cu un tampon dintr-o trusă pentru prelevarea VTM disponibilă pe piață și unul a fost recoltat cu un tampon din Trusa pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest. Eșantioanele au fost prelucrate în conformitate cu instrucțiunile din prospectul corespunzător și testate cu o cultură virală pe sistemul ELVIS HSV ID și D³ Typing Test și o procedură bidirecțională validată de PCR/secvențiere pentru a stabili o interpretare compozită a metodei de referință pentru HSV-1 și HSV-2. A fost luată în considerare interpretarea metodei compozite de referință: A) pozitiv dacă cultura virală pe sistemul ELVIS HSV ID și D³ Typing Test sau PCR/secvențierea a avut un rezultat pozitiv pentru tipul de HSV (HSV-1 sau HSV-2) și B) negativ dacă PCR/secvențierea a avut un rezultat negativ pentru un tip de HSV și cultura virală pe sistemul ELVIS HSV ID și D³ Typing Test a avut un rezultat negativ (sau un rezultat pozitiv pentru celălalt tip de HSV³). Eșantioanele au fost testate cu un test aprobat de FDA pentru HSV-1 și HSV-2 pentru a clarifica tipul de HSV atunci când: A) PCR/secvențierea a detectat atât HSV-1, cât și HSV-2 și B) rezultatele combinate ale testelor metodei compozite de referință au fost pozitive pentru ambele tipuri de HSV.

Performanța clinică a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-1 și HSV-2 a fost evaluată în eșantioane/probe prelevate din leziuni din regiunile anogenitale și orale. Testarea Testului Aptima HSV 1 & 2 a fost efectuată în 3 laboratoare externe. Au fost generate 108 cicluri ale testului Aptima HSV 1 & 2; 107 (99,1 %) cicluri au fost valide și 1 ciclu (0,9 %) a fost nevalid din cauza unei erori hardware. Au fost prelucrate 1629 de probe în cicluri valide de teste Aptima HSV 1 & 2; 1628 (99,9 %) au avut rezultate finale valide și 1 (0,1 %) a avut un rezultat final nevalid din cauza unei erori hardware (această probă nu a fost retestată deoarece nu a avut un volum suficient). Au fost 7 probe (0,4 %) care au avut rezultate nevalide inițiale; dintre acestea, 6 au fost retestate și au avut rezultate valide.

În total, 790 de subiecți (285 bărbați și 505 femei) au putut fi evaluați pentru includerea în analizele de performanță; 544 aveau leziuni în regiunea anogenitală și 246 aveau leziuni în regiunea orală.

În general, pentru detecția HSV-1 și HSV-2 în eșantioanele/probele prelevate din leziunile din regiunea anogenitală, sensibilitatea a variat de la 93,4 % la 98,4 %, iar specificitatea de la 92,8 % la 99,8 % (Tabelul 9 și Tabelul 10).

1 Include abdomenul, anusul, fesele, colul uterin, prepuțul, glandul penian/balanita, zona inghinală, regiunea pubiană, penisul (arboarele), zona perianală, perineul, rectul, scrotul, coapsa, uretra/orificiul uretral, vaginul, vulva și altele.

2 Include gingiile, buzele, gura, limba și altele.

3 Sistemul ELVIS HSV ID și D³ Typing Test nu poate detecta eșantioanele coinfectate. Numai eșantioanele negative la HSV-2 pot fi determinate pentru HSV-1.

Tabelul 9 arată sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (PPV) și valoarea predictivă negativă (NPV) a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-1 și prevalența HSV-1 (pe baza metodei compozite de referință) în leziunile anogenitale pentru fiecare tip de eșantion.

Tabelul 9: Performanța clinică a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-1 în leziunile anogenitale în funcție de tipul de eșantion

Tip eșantion	Localizarea leziunii	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	% sensibilitate (95 % CI) ³	% specificitate (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)
	Anogenital masculin	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)
	Anogenital feminin	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 swab 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)
	Anogenital masculin	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)
	Anogenital feminin	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 swab STM = eșantion tip tampon Aptima Multitest, Prev = prevalență, VTM = probă VTM.

¹Două probe au avut rezultate negative ale culturii, iar 1 a avut un rezultat pozitiv al culturii HSV nedeterminabil.

²Un eșantion a avut un rezultat negativ al culturii, iar 1 a avut un rezultat pozitiv al culturii HSV nedeterminabil.

³CI scor.

⁴CI 95 % PPV calculat din CI 95 % exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95 % NPV calculat din CI 95 % exact din raportul de probabilitate negativă.

Tabelul 10 arată sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-2 și prevalența HSV-2 (pe baza metodei compozite de referință) în leziunile anogenitale pentru fiecare tip de eșantion.

Tabelul 10: Performanța clinică a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-2 în leziunile anogenitale în funcție de tipul de eșantion

Tip eșantion	Localizarea leziunii	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	% sensibilitate (95 % CI) ³	% specificitate (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)
	Anogenital masculin	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)
	Anogenital feminin	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 swab 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)
	Anogenital masculin	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)
	Anogenital feminin	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)

Tabelul 10: Performanța clinică a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-2 în leziunile anogenitale în funcție de tipul de eșantion

Tip eșantion	Localizarea leziunii	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	% sensibilitate (95 % CI) ³	% specificitate (95 % CI) ³	% PPV (95 % CI) ⁴	% NPV (95 % CI) ⁴
--------------	----------------------	---	----	----	----	----	----------	--	--	------------------------------	------------------------------

Aptima swab STM = eșantion tip tampon Aptima Multitest, Prev = prevalență, VTM = probă VTM.

¹Toate cele 8 probe au avut rezultate negative ale culturii.

²Toate cele 4 eșantioane au avut rezultate negative ale culturii.

³CI scor.

⁴CI 95 % PPV calculat din CI 95 % exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95 % NPV calculat din CI 95 % exact din raportul de probabilitate negativă.

Tabelul 11 arată sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-1 și prevalența HSV-1 (pe baza metodei compozite de referință) în leziunile orale pentru fiecare tip de eșantion. Sensibilitatea pentru detecția HSV-1 în eșantioanele/probele prelevate în regiunea orală a fost de 97,5 % în cazul eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest și de 81,5 % în cazul probelor VTM. Din cele 22 de probe VTM cu rezultate fals negative pentru HSV-1, 19 probe au avut rezultate negative ale culturii. Specificitatea pentru detecția HSV-1 a fost de 88,7 % în eșantioanele tip tampon Aptima Multitest și de 99,2 % în probele VTM. Nouă (9) din cele 14 eșantioane tip tampon Aptima Multitest cu rezultate fals pozitive proveneau din 2 din cele 17 centre de recoltare care au prelevat eșantioane din regiunea orală.

Tabelul 11: Performanța clinică a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-1 în leziunile orale în funcție de tipul de eșantion

Tip eșantion	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	% sensibilitate (95 % CI) ³	% specificitate (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 swab 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 swab STM = eșantion tip tampon Aptima Multitest, Prev = prevalență, VTM = probă VTM.

¹Nouăsprezece probe au avut rezultate negative ale culturii, iar 1 a avut un rezultat pozitiv al culturii HSV nedeterminabil.

²Toate cele 3 eșantioane au avut rezultate negative ale culturii.

³CI scor.

⁴CI 95 % PPV calculat din CI 95 % exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95 % NPV calculat din CI 95 % exact din raportul de probabilitate negativă.

Deoarece majoritatea infecțiilor orale cu HSV sunt cauzate de HSV-1, prevalența infecțiilor cu HSV-2 observate în regiunea orală a fost foarte scăzută (0,9 % până la 1,3 %) (Tabelul 12). Din 235 de probe VTM și 237 de eșantioane tip tampon Aptima Multitest, numai 2 probe VTM și 3 eșantioane tip tampon Aptima Multitest au avut rezultate pozitive pe baza testelor de referință. Sensibilitatea pentru detecția HSV-2 în eșantioanele/probele prelevate în regiunea orală a fost de 66,7 % în cazul eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest și de 100 % în cazul probelor VTM. Singurul eșantion tip tampon Aptima Multitest recoltat dintr-o leziune orală cu un rezultat fals negativ a avut un rezultat negativ al culturii. După cum s-a descris mai sus, sensibilitatea analitică pentru detecția HSV-2 utilizând eșantioane orale pretestate a fost de 100 %. Specificitatea pentru detecția HSV-2 a fost de 100 % în eșantioanele tip tampon Aptima Multitest și de 100 % în probele VTM.

Tabelul 12 arată sensibilitatea, specificitatea, PPV și NPV ale testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-2 și prevalența HSV-2 (pe baza metodei compozite de referință) în leziunile orale pentru fiecare tip de eșantion.

Tabelul 12: Performanța clinică a testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-2 în leziunile orale în funcție de tipul de eșantion

Tip eșantion	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	% sensibilitate (95 % CI) ²	% specificitate (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 swab 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 swab STM = eșantion tip tampon Aptima Multitest, Prev = prevalență, VTM = probă VTM.

¹Această probă a avut un rezultat negativ al culturii.

²CI scor.

³CI 95 % PPV calculat din CI 95 % exact pentru raportul de probabilitate pozitivă, CI 95% NPV calculat din CI 95 % exact din raportul de probabilitate negativă.

Intervalul de referință și valorile așteptate

Prevalență

Prevalența HSV-1 și HSV-2 în diferite populații depinde de factorii de risc ai pacientului, cum ar fi vârsta, stilul de viață și sensibilitatea testului în detecția infecției. Un rezumat al prevalenței HSV-1 și HSV-2, în funcție de tipul de probă și grupa de vârstă, determinată de testul Aptima HSV 1 & 2 în studiul de performanță clinică, este prezentat în Tabelul 13.

Tabelul 13: Pozitivitatea testului Aptima HSV 1 & 2 în funcție de categoria de localizare a leziunii și grupa de vârstă¹

Localizarea leziunii Grupa de vârstă	% prevalență (nr. pozitiv/nr. testat)			
	Probă VTM		Eșantion tip tampon Aptima Multitest	
	HSV-1 pozitiv	HSV-2 pozitiv	HSV-1 pozitiv	HSV-2 pozitiv
Toate localizările leziunilor				
Toate vârstele	21,9 (170/778)	33,0 (257/778)	26,0 (203/782)	35,3 (276/782)
<2 ani	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)
2 până la 11 ani	30,8 (4/13)	0,0 (0/13)	50,0 (7/14)	0,0 (0/14)
12 până la 21 ani	21,5 (23/107)	40,2 (43/107)	24,8 (27/109)	42,2 (46/109)
22 până la 30 ani	18,9 (63/334)	36,8 (123/334)	21,4 (72/337)	39,5 (133/337)
31 până la 40 ani	20,7 (30/145)	33,8 (49/145)	27,3 (39/143)	35,7 (51/143)
41 până la 50 ani	22,7 (17/75)	26,7 (20/75)	25,7 (19/74)	28,4 (21/74)
51 până la 60 ani	30,9 (21/68)	22,1 (15/68)	37,7 (26/69)	24,6 (17/69)
> 60 ani	32,3 (10/31)	22,6 (7/31)	35,5 (11/31)	25,8 (8/31)
Leziuni anogenitale				
Toate vârstele	13,4 (72/537)	47,5 (255/537)	13,5 (73/539)	50,8 (274/539)
<2 ani	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
2 până la 11 ani	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
12 până la 21 ani	20,7 (17/82)	52,4 (43/82)	20,2 (17/84)	54,8 (46/84)
22 până la 30 ani	14,2 (38/268)	45,5 (122/268)	14,4 (39/270)	48,9 (132/270)
31 până la 40 ani	11,5 (12/104)	47,1 (49/104)	12,6 (13/103)	49,5 (51/103)
41 până la 50 ani	9,1 (4/44)	45,5 (20/44)	4,8 (2/42)	50,0 (21/42)
51 până la 60 ani	3,7 (1/27)	51,9 (14/27)	7,1 (2/28)	57,1 (16/28)
> 60 ani	0,0 (0/10)	70,0 (7/10)	0,0 (0/10)	80,0 (8/10)
Leziuni orale				
Toate vârstele	40,7 (98/241)	0,8 (2/241)	53,5 (130/243)	0,8 (2/243)
<2 ani	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)
2 până la 11 ani	33,3 (4/12)	0,0 (0/12)	53,8 (7/13)	0,0 (0/13)
12 până la 21 ani	24,0 (6/25)	0,0 (0/25)	40,0 (10/25)	0,0 (0/25)
22 până la 30 ani	37,9 (25/66)	1,5 (1/66)	49,3 (33/67)	1,5 (1/67)
31 până la 40 ani	43,9 (18/41)	0,0 (0/41)	65,0 (26/40)	0,0 (0/40)
41 până la 50 ani	41,9 (13/31)	0,0 (0/31)	53,1 (17/32)	0,0 (0/32)
51 până la 60 ani	48,8 (20/41)	2,4 (1/41)	58,5 (24/41)	2,4 (1/41)
> 60 ani	47,6 (10/21)	0,0 (0/21)	52,4 (11/21)	0,0 (0/21)

¹Niciun subiect nu a avut rezultate pozitive ale testului Aptima HSV 1 & 2 atât pentru HSV-1, cât și pentru HSV-2.

Valorile predictive pozitive și negative pentru ratele de prevalență ipotetice

Valorile predictive pozitive și negative (PPV și NPV) ale testului Aptima HSV 1 & 2 pentru detecția HSV-1 și HSV-2 pentru diferitele rate de prevalență ipotetice sunt prezentate în Tabelul 14 pentru fiecare tip de eșantion. Aceste calcule se bazează pe sensibilitatea și specificitatea globale estimate pentru fiecare tip de eșantion, așa cum au fost determinate în studiul de performanță clinică.

Tabelul 14: PPV și NPV ipotetice pentru detecția HSV-1 și HSV-2 în funcție de tipul de eșantion și de categoria localizării leziunii

Tip eșantion	Localizarea leziunii	Prevalență (%)	HSV-1		HSV-2	
			PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Probă VTM	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 swab 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 swab STM = eșantion tip tampon Aptima Multitest, VTM = probă VTM.

Distribuția valorilor TTime pentru substanțele de control pozitive ale testului Aptima HSV 1 & 2

Distribuția valorilor TTime pentru substanța de control pozitivă a testului Aptima HSV 1 & 2 din toate ciclurile valide ale testului Aptima HSV 1 & 2 efectuate în timpul studiului de performanță clinică este prezentată în Tabelul 15.

Tabelul 15: Distribuția valorilor TT pentru testul Aptima HSV 1 & 2

Control pozitiv

Statistică	TTime	
	HSV-1	HSV-2
N	107	107
Medie	20,03	22,01
Median	19,8	21,7
SD	1,198	1,612
CV (%)	6,0	7,3
Minim	18,1	19,5
Maxim	22,9	26,2

CV = coeficient de variație; SD = deviație standard.

Bibliografie

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; versiunea curentă.
12. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); versiunea curentă.
13. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.

Date de contact și istoricul reviziilor



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



Adresa sponsorului australian:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Pentru adresa de e-mail și numărul de telefon ale Serviciului de asistență tehnică și de asistență pentru clienți specifice fiecărei țări, accesați www.hologic.com/support.

Accidentele grave petrecute în raport cu dispozitivul în Uniunea Europeană trebuie raportate producătorului și autorității competente a Statului Membru în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion și siglele asociate sunt mărci comerciale sau mărci comerciale înregistrate ale Hologic, Inc. și/sau ale filialelor sale din Statele Unite și/sau din alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect aparțin proprietarilor respectivi.

Este posibil ca acest produs să facă obiectul unuia sau mai multor brevete în SUA, identificate la adresa www.hologic.com/patents.

©2016–2026 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

AW-23071-3101 Rev. 002
2026-03

Istoricul reviziilor	Data	Descriere
AW-23071-3101 Rev. 001	Octombrie 2022	- Au fost create IFU AW-23071 Rev. 001 pentru testul APTIMA HSV 1 & 2 care va înlocui AW-15346 Rev. 005. Pentru conformitatea cu IVDR (Ex-SUA și/sau SUA), datele sunt mai solide și a fost elaborat un nou PI pentru a îndeplini cerințele IVDR - A fost adăugat Rezumatul siguranței și performanțelor - A fost actualizată secțiunea Avertismente și precauții - A fost actualizată secțiunea Materiale necesare, dar disponibile separat - A fost actualizată secțiunea Sistemul Panther în cadrul procedurii de testare a sistemului Panther - Au fost eliminate tabelele anterioare de la Tabelul 13 la 18 și s-au renumerat corespunzător - Au fost actualizate informațiile de contact, inclusiv: informațiile despre Rep. CE, Marcajul CE, Rep. Australia și asistența tehnică - Diferite actualizări de stil și formatare

Istoricul reviziilor	Data	Descriere
AW-23071-3101 Rev. 002	Martie 2026	- A fost actualizat tabelul UE privind pericolele cu cele mai recente fraze de pericol. - Au fost adăugate două mențiuni la secțiunea „Avertismente și precauții”. Una se referă la bunele practici de laborator în domeniul molecular și la monitorizarea mediului, iar cealaltă se referă la respingerea tuburilor de transport care nu conțin tampoane. - Au fost actualizate instrucțiunile privind depozitarea probelor după testare, pentru a include opțiunea de a acoperi tubul de transport al probei cu un capac. De asemenea, a fost adăugată o notă referitoare la condițiile care pot afecta capacitatea de a pipeta mai multe alicote. - A fost actualizat tabelul „Materiale necesare, dar disponibile separat”. - Au fost actualizate instrucțiunile din secțiunea „Reconstituirea reactivilor/Pregătirea unui kit nou”. - Au fost actualizate instrucțiunile privind manevrarea probelor pentru a crește numărul de alicote separate dintr-un tub la 5 și pentru a permite agitarea cu turbionare în anumite situații. - Instrucțiunile de pregătire a sistemului au fost actualizate cu precizări pentru mai multă claritate. - În secțiunea "Interpretarea rezultatelor", a fost adăugată mențiunea că trebuie recoltat un nou specimen în cazul în care rezultatele testelor sunt nevalide a doua oară. - Pentru mai multă claritate, titlul secțiunii „HSV-2 pretestat oral” a fost actualizat la „Performanța HSV-2 într-o matrice de eșantioane clinice orale pretestate”. - Diverse actualizări de stil, marcă comercială și formatare.