Aptima® HCV Quant Dx Assay

Kasutusjuhend
In vitro diagnostikaks
USA-s vaid ekspordiks.

Üldine teave 2
Ettenähtud kasutus 2
Analüüsi kokkuvõte ja selgitus 2
Protseduuri põhimõtted 3
Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte 3
Hoiatused ja ettevaatusabinõud 4
Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitsemisele 7
Proovimaterjali kogumine ja säilitamine 9
Süsteemi Panther System jäetud proovid 12
Proovide transportimine 12
Süsteem Panther System 13
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid 13
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi 15
Valikulised materjalid 16
Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur 16
Märkused protseduuri kohta 20
Kvaliteedikontroll 21
Analüüsi kalibreerimine 21
Negatiivsed ja positiivsed kontrollid 21
Sisemine kalibraator / sisemine kontroll 21
Tulemuste tõlgendamine 22
Piirangud 23
Analüütiline toimivus 24
Tuvastuspiir (LoD) MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi 24
Tuvastuspiir HCV eri genotüüpide korral 24
Lineaarvahemik 25
Lineaarsus HCV eri genotüüpide korral 26
Kvantifitseerimise alampiir MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi 27
Kvantifitseerimise alampiiri (LLoQ) määramine HCV eri genotüüpide korral 28
MTO standardile vastavuse jälgitavus 30
Kordustäpsus 30
Potentsiaalselt segavad ained 31
Toimivus HCV-negatiivsete proovide korral 33
Analüütiline spetsiifilisus 34
Kliinilised proovid, mis sisaldavad muid viiruseid peale HCV 35
Maatriksite samaväärsus 35
Proovi lahjendamine Aptima proovimaterjali lahjendiga (1 : 3) 36
Proovi lahjendamine Aptima proovimaterjali lahjendiga (1 : 100) 37
LLoQ kinnitus proovimaterjali lahjendiga lahjendatud kliiniliste proovide korral 38
Lahjendatud proovide kordustäpsus 39
Ülekandumine 39
Serokonversiooni paneel 40
Reprodutseeritavuse uuring 40
Kliiniline toimivus 42
Meetodite korrelatsioon 42
Kliinilise kasulikkuse uuring 43
Viirusvastase ravi vastus 47
Diagnostilise kasulikkuse uuring 50
HCV-ga mitteseotud maksahaigusega subjektide ristreaktiivsus 52
Viitestik 54
Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu 55

Üldine teave

Ettenähtud kasutus

Analüüs Aptima® HCV Quant Dx assay on transkriptsioonijärgne amplifikatsiooni reaalajas analüüs. Seda analüüsi kasutatakse nii C-hepatiidi viiruse (HCV) RNA tuvastamiseks kui ka kvantifitseerimiseks HCV-ga nakatunud patsiendilt kogutud värskest ja külmutatud inimseerumist ja -plasmast.

Plasma saab ette valmistada etüleendiamiintetraäädikhappes (EDTA), antikoagulant-tsitraatdekstroosi (ACD) lahuses ja plasma ettevalmistamise katsutites (PPT). Seerumi saab ette valmistada seerumikatsutites ja seerumi eraldamise katsutites (SST). Proovimaterjale testitakse süsteemiga Panther™ System, mis võimaldab proovimaterjali automaatset töötlemist, amplifitseerimist, tuvastamist ja kvantifitseerimist. Analüüsiga tuvastamiseks ja kvantifitseerimiseks on valideeritud HCV genotüüpe 1–6 sisaldavad proovimaterjalid.

Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay on näidustatud kasutamiseks abivahendina HCV-infektsiooni diagnoosimisel. Seda analüüsi saab kasutada aktiivse HCV-infektsiooni kinnitamiseks patsientidel, kelle HCV antikehade analüüsi tulemus on positiivne. HCV RNA tuvastamine viitab viiruse paljunemisele ja seega aktiivsele nakkusele.

Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay on näidustatud kasutamiseks abivahendina HCV viirusvastaseid ravimeid saavate HCV-infektsiooniga patsientide ravis. Analüüsiga mõõdetakse HCV RNA taset enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi, et määrata kindlaks püsiv viroloogiline ravivastus (SVR). Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemusi tuleb tõlgendada kõigi asjakohaste kliiniliste ja laboratoorsete leidude kontekstis.

Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay ei ole mõeldud kasutamiseks sõeluuringuna HCV tuvastamiseks verest või veresaadustest.

Analüüsi kokkuvõte ja selgitus

HCV on vere kaudu leviv patogeen ja koorem rahvatervisele üle maailma – nakatunuid on kuni 170 miljonit inimest ja HCV-ga seotud põhjustesse (sh maksatsirroos ja -vähk) sureb igal aastal 350 000 inimest.[1,2] HCV levib kokkupuutel vere või veresaadustega või perkutaanse kokkupuute riskiga tegevuste käigus.[3,4] Geneetiliselt sisaldab HCV positiivse polaarsusega RNA genoomi, mis sisaldab ligikaudu 9500 nukleotiidi, mis kodeerivad strukturaalseid valke (südamikuvalgud, E1 ja E2 glükoproteiinid, p7 ioonikanali valk) ning mittestrukturaalseid valke (NS2, NS3, NS4A/B, NS5A/B), millest viimased on olulised viiruse replikatsiooni valgud ja otsese toimega viirusvastaste ravimite sihtmärgid.[4,5] Genoomi kahe transleerimata regiooni (UTR), 5'UTR ja 3'UTR, ülesanne on vastavalt genoomi translatsioon ja replikatsioon/pakkimine.[5] 5'-UTR on HCV kuue peamise genotüübi kõige enam konserveeritud genoomipiirkond.[6]

Kliiniliste hinnangute põhjal on asümptomaatilise HCV-infektsiooni levimus suur ja kroonilist HCV-infektsiooni esineb kuni 75% patsientidel.[2] HCV laboratoorsed analüüsialgoritmid peavad diagnoosima positiivse antikehade testi andnud isikutel aktiivse HCV-infektsiooni HCV RNA tuvastamisena plasmas või seerumis, et ravimiseks tekiks vajalik seos.[7,8,9]

HCV RNA (viiruskoormuse) kvantifitseerimine on olnud HCV ravi määramisel ja jälgimisel pöördelise tähtsusega. Püsiv viroloogiline ravivastus (SVR), mis on määratletud kui pärast edukat ravi alla tuvastuspiiri jääv HCV RNA, on HCV ravi olulisimaid markereid.[10,11] Interferoonipõhise ravi korral on SVR-i positiivseteks prognostilisteks teguriteks osutunud HCV viiruskoormuse 2-log või suurem vähenemine pärast 12-nädalast ravi ja kiire viroloogiline ravivastus (EVR), mis on määratletud kui alla tuvastuspiiri jääv HCV RNA pärast 4-nädalast ravi.[10,12,13] Neid viraalse kineetika markereid kasutatakse vastusepõhiste lähenemiste korral, mil ravi SVR-i saavutamiseks individualiseeritult peatatakse või pikendatakse.[14] Lisaks on pikad jätku-uuringud näidanud SVR-i püsimist pärast edukat ravi ja viiruse eradikatsioon hoiab ära maksahaiguse progresseerumise.[10]

Otsese toimega viirusvastaste ravimite (DAAd) ajajärgul on olnud HCV RNA (viiruskoormuse) kvantifitseerimine HCV ravi määramisel ja jälgimisel pöördelise tähtsusega. Püsiv viroloogiline ravivastus (SVR) on määratletud kui ravi järel alla tuvastuspiiri jääv HCV RNA (testitud analüüsiga, mille tuvastuspiir on < 25 RÜ/ml).[10,11] AASLD hiljutiste juhiste alusel tuleks testida HCV RNA-d peale ravi algusfaasi ka regulaarselt ravi käigus (nt 4 nädala järel) ja 12 nädalat pärast ravi lõppu.[10,12,13]

Protseduuri põhimõtted

Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay on nukleiinhappe amplifikatsiooni test, mis kasutab reaalajas transkriptsioonijärgset amplifikatsiooni (TMA) tehnoloogiat, et tuvastada ja kvantifitseerida HCV RNA-d, hõlbustamaks diagnoosimist või tuvastamaks ravieelset viiruskoormust, ning ka raviaegse ja -järgse ravivastuse hindamiseks. Analüüsi sihtmärk on HCV genoomi konserveeritud piirkond ja sellega tuvastatakse ning kvantifitseeritakse genotüüpe 1, 2, 3, 4, 5 ja 6. Analüüs on standarditud MTO C-hepatiidi viiruse 2. rahvusvahelise standardi järgi (NIBSC kood 96/798).[12]

Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay hõlmab kolme põhisammu, mis kõik toimuvad süsteemi Panther System ühes katsutis: sihtmärgi isoleerimine, sihtmärgi amplifikatsioon TMA abil ja amplifikatsiooni saaduste (amplikonide) tuvastamine fluorestsentsmärgistatud sondidega (ingl *torches*).

Sihtmärgi isoleerimise ajal isoleeritakse proovimaterjalidest viraalne RNA. Proovi töödeldakse detergendiga viiruse ümbrise solubiliseerimiseks, valkude denatureerimiseks ja viiruse genoomse RNA vabastamiseks. Isoleeritud oligonukleotiidid hübridiseeruvad analüüsitavas proovimaterjalis HCV RNA (kui seda on) kõrgelt konserveeritud piirkondadega. Seejärel isoleeritakse hübridiseerunud sihtmärk magnetiliste mikroosakeste külge, mis eraldatakse proovist magnetväljas. Pesemisetappide käigus eemaldatakse reaktsioonikatsutist liigsed komponendid.

Sihtmärgi amplifitseerimine toimub TMA abil, mis on transkriptsioonijärgne nukleiinhapete amplifitseerimise meetod, mis kasutab kaht ensüümi: Moloney hiire leukeemia viiruse (MMLV) pöördtranskriptaas ja T7 RNA polümeraas. Pöördtranskriptaasi kasutatakse, et genereerida sihtsekventsist DNA-koopia (mis sisaldab T7 RNA polümeraasi promootorsekventsi). T7 RNA polümeraas moodustab DNA koopia matriitsist mitu RNA amplikoni koopiat. Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay kasutab TMA meetodit, et amplifitseerida osa HCV genoomi piirkonnast 5’ UTR. See piirkond amplifitseeritakse spetsiifiliste praimeritega, mis on valmistatud HCV genotüüpide 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 amplifitseerimiseks.

Tuvastamiseks kasutatakse üheahelalisi fluorestsentsmärgistatud nukleiinhappesonde, mis osalevad sihtmärgi amplifitseerimises ja hübridiseeruvad reaalajas spetsiifiliselt amplikoniga. Igal „tõrvikul“ on fluorofoor ja kustuti. Kui „tõrvik“ ei ole amplikoniga hübridiseerunud, jääb kustuti fluorofoori lähedale ja surub fluorestsentsuse maha. Kui „tõrvik“ seondub amplikoniga, liigub kustuti fluorofoorist kaugemale ja fluorofoor emiteerib pärast valgusallikaga ergastamist kindla lainepikkusega signaali. Mida rohkem „tõrvikuid “amplikoniga hübridiseerub, seda tugevam fluorestsentsisignaal tekib. Aeg, mis kulub fluorestsentsisignaalil kindla läve saavutamiseks, on proportsionaalne HCV esialgse kontsentratsiooniga. Igal reaktsioonil on sisemine kalibraator / sisemine kontroll (IC), mis kontrollib proovimaterjali töötlemise, amplifitseerimise ja tuvastamise variatsioonide suhtes. Proovi kontsentratsiooni määrab süsteemi Panther System tarkvara iga reaktsiooni HCV ja IC signaalide abil, võrreldes neid kalibreerimisteabega.

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte on kättesaadav Euroopa meditsiiniseadmete andmebaasis (Eudamed), kus see on seotud seadme identifikaatoritega (Põhi-UDI-DI). Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte leidmiseks kasutage põhilist unikaalset seadme identifikaatorit (Basic Unique Device Identifier, BUDI): 54200455DIAGAPTHCVAJ.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

A. *In vitro* diagnostikaks.

B. Professionaalseks kasutamiseks.

C. Kehtetute tulemuste riski vähendamiseks lugege enne selle analüüsi tegemist süsteemis Panther hoolikalt läbi kogu pakendi infoleht ja süsteemi *Panther*/*Panther Fusion™ kasutusjuhend*.

D. Süsteemi Panther täiendavaid spetsiifilisi hoiatusi, ettevaatusabinõusid ja toiminguid saastumise kontrollimiseks vt süsteemi *Panther/Panther Fusion kasutusjuhendist*.

Laboriga seotud teave

E. ETTEVAATUST: selle analüüsi kontrollid sisaldavad inimplasmat. Plasma on USA Toidu- ja Ravimiameti litsentseeritud protseduuridega testides mittereaktiivne B-hepatiidi pinnaantigeeni (HBsAg), HCV antikehade, HIV-1 ja HIV-2 antikehade ning HIV antigeeni suhtes. Lisaks on plasma kogutud proove kasutavate litsentseeritud nukleiinhappe testidega testimisel mittereaktiivne HCV RNA ja HIV-1 RNA suhtes. Kõiki inimverel põhinevaid materjale tuleb pidada potentsiaalselt nakkusohtlikuks ja käsitseda universaalseid ettevaatusabinõusid järgides.[14,15,16]

F. Seda protseduuri tohivad teha vaid analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay kasutamise ja potentsiaalselt nakkusohtlike materjalide käsitsemise alal piisavalt koolitatud töötajad. Proovi mahavoolamisel desinfitseerige see viivitamatult, järgides asutuses ette nähtud protseduure.

G. Kasutage vaid kaasasolevaid või heakskiidetud ühekordseid laboritarvikuid.

H. Järgige tavapäraseid laborites kehtivaid ettevaatusabinõusid. Ärge pipeteerige suuga. Ärge sööge, jooge ega suitsetage ettenähtud tööpiirkondades. Kandke proovide ja komplekti reaktiivide käsitsemisel ühekordseid talgita kindaid, kaitseprille ja laborikitlit. Pärast proovide ja komplekti reaktiivide käsitsemist peske käed põhjalikult puhtaks.

I. Tööpindu, pipette ja muud varustust tuleb korrapäraselt saastest puhastada 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega.

J. Visake kõik proovide ja reaktiividega kokku puutunud materjalid kohalikke ja riiklikke eeskirju järgides ära.[14,15,16,17] Puhastage ja desinfitseerige põhjalikult kõik tööpinnad.

K. Kontrollid sisaldavad säilitusainena naatriumasiidi. Ärge kasutage reaktiivide ülekandmiseks metalltorusid. Naatriumasiidi ühendeid sisaldavate lahuste kõrvaldamisel torustiku kaudu tuleb need eelnevalt lahjendada ja alla lasta koos rohke voolava veega. Nende ettevaatusabinõude eesmärk on vältida ladestumist metalltorudesse, mis võib tekitada lõhkemisohu.

L. Molekulaarlaborite head standardtavad hõlmavad keskkonna jälgimist. Laborikeskkonna jälgimiseks soovitatakse järgmist protseduuri.

1. Võtke puuvillast otsaga tampoon ja proovi alikvootimise katsuti Aptima Specimen Aliquot Tube (SAT).
2. Märgistage iga SAT sobival viisil.
3. Täitke iga SAT 1 mL proovilahjendiga Aptima Specimen Diluent.
4. Pinnaproovide kogumiseks niisutage vatitikku kergelt nukleaasivaba deioniseeritud veega.
5. Pühkige uuritavat pinda vertikaalse ülalt-alla liigutusega. Pinna pühkimisel pöörake tampooni ligikaudu pool pööret.
6. Asetage vatitikk kohe katsutisse ja keerutage vatitikku ettevaatlikult lahjendis, et võimalikud tiku külge haaratud materjalid lahti tuleksid. Suruge vatitikku transpordikatsuti

seina vastu, et sellest võimalikult palju vedelikku välja pressida. Visake vatitikk ära ja sulgege katsuti korgiga.

7. Korrake samme ülejäänud proovidega.
8. Testige võetud proovi molekulaaranalüüsiga.

Proovimaterjalidega seotud teave

M. Proovimaterjalid võivad olla nakkusohtlikud. Järgige selle analüüsi tegemisel universaalseid ettevaatusabinõusid[14,15,16]. Kohalike eeskirjade järgi tuleb kindlaks määrata sobivad käsitsemis- ja kõrvaldamismeetodid.[17] Seda protseduuri tohivad teha vaid analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay kasutamise ja nakkusohtlike materjalide käsitsemise alal piisavalt koolitatud töötajad.

N. Säilitage proovimaterjalide tarnimise ajal sobivaid temperatuuritingimusi, et tagada proovimaterjalide rikkumatus. Proovimaterjali stabiilsust ettenähtutest erinevate tarnimistingimuste juures pole hinnatud.

O. Vältige proovi käsitsemisetappide ajal ristsaastumist. Olge eriti ettevaatlik, et vältida aerosoolina levivat saastumist proovimaterjali korgi lahtikeeramisel või äravõtmisel. Mikroorganismide sisaldus proovimaterjalis võib olla väga suur. Tagage, et proovimaterjalide anumad ei puutu üksteisega kokku, ja visake kasutatud materjalid ära nii, et te neid avatud mahutite kohale ei liiguta. Kui kindad puutuvad proovimaterjaliga kokku, vahetage need välja.

Analüüsiga seotud teave

P. Ärge kasutage reaktiivikomplekti, kalibraatorit ega kontrolle pärast aegumiskuupäeva.

Q. Ärge vahetage, segage ega kombineerige analüüsireaktiive, mille komplektide põhipartii numbrid on erinevad. Analüüsivedelike partiinumbrid võivad olla erinevad. Kontrollide ja kalibraatorite partiinumbrid võivad olla erinevad.

R. Vältige reaktiivide saastumist mikroobide ja nukleaasiga.

S. Katke kõik analüüsireaktiivid korgiga ja hoidke neid kindlaksmääratud temperatuuril. Analüüsireaktiivi väärate hoiutingimuste korral võib analüüsi tulemuslikkus väheneda. Lisateavet vt jaotistest *Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitsemisele* ja *Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur*.

T. Ärge kombineerige omavahel analüüsireaktiive ega vedelikke, kui pole juhendatud teistmoodi. Ärge reaktiive ega vedelikke mahutite ääreni täitmiseks juurde kallake. Süsteem Panther System kontrollib reaktiivide taset.

U. Mõni selle komplekti reaktiiv on märgistatud riski ja ohutuse sümbolitega.

Märkus. *Ohust teavitamine kajastab EL ohutuskaartide (SDS) klassifikatsioone. Vaadake oma piirkonna ohutusalast teavet piirkonnakohasest SDS-ist saidil www.hologicsds.com olevast jaotisest Safety Data Sheet (Ohutuskaart). Lisateavet sümbolite kohta vt sümbolite legendist veebilehel www.hologic.com/package-inserts.*

EL-i ohutusteave	
—	**Amplifikatsiooni reaktiiv** *MAGNEESIUMKLORIID 60–65%* — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	**Promootorreaktiiv** *MAGNEESIUMKLORIID 60–65%* — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	**Ensüümireaktiiv** *Triton X-100 1–5%* *HEPES 1–5%* — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
	**HCV VL kontrollkomplektid** *NAATRIUMASIID <1%* — **OHT** H300 – Allaneelamisel surmav. H410 – Väga mürgine veeorganismidele, pikaajaline toime. P264 – Pärast käitlemist pesta hoolega nägu, käsi ja ainega kokku puutunud nahka. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P301 + P310 – ALLANEELAMISE KORRAL: võtta viivitamata ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga. P321 – Eri ravi (vt sellel märgisel esitatud täiendavaid esmaabijuhiseid). P330 – Loputa suud. P391 – Koguda mahavoolanud aine kokku.
—	**HCV VL kalibraatorikomplektid** *HEPES 15–20%* *Laurüülsulfaat liitiumisool 5–10%* *Liitiumhüdroksiidmonohüdraat 1–5%* *Merevaikhape 1–5%* — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.

—	**Ensüümi rekonstruktsiooni lahus** *Glütserool 20–25%* *Triton X-100 5–10%* *HEPES 1–5%* — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	**Sihtmärgi sidumise reaktiiv** *HEPES 15–20%* *Laurüülsulfaat liitiumisool 5–10%* *Liitiumhüdroksiidmonohüdraat 1–5%* *Merevaikhape 1–5%* — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.

Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitsemisele

A. Järgmises tabelis on toodud reaktiivide, kontrollide ja kalibraatori säilitustingimused ning stabiilsused.

Reaktiiv	Avamata olekus säilitamine	Avatud komplekt (taastatud)	
		Säilitamine	Stabiilsus
qHCV amplifikatsioonireaktiiv	2–8 °C		
qHCV amplifikatsiooni taastamislahus	2–8 °C	2–8 °C	30 päeva[a]
qHCV ensüümreaktiiv	2–8 °C		
qHCV ensüümi taastamislahus	2–8 °C	2–8 °C	30 päeva[a]
qHCV promootor-reaktiiv	2–8 °C		
qHCV promootori taastamislahus	2–8 °C	2–8 °C	30 päeva[a]
qHCV sihtmärgi isoleerimise reaktiiv	2–8 °C	2–8 °C	30 päeva[a]
qHCV NC CONTROL – (negatiivne kontroll)	–15 °C kuni –35 °C	15°C kuni 30°C	Ühekordselt kasutatav viaal Kasutada 24 tunni jooksul
qHCV LPC CONTROL + (madala taseme positiivne kontroll)	–15 °C kuni –35 °C	15°C kuni 30°C	Ühekordselt kasutatav viaal Kasutada 24 tunni jooksul
qHCV HPC CONTROL + (kõrge taseme positiivne kontroll)	–15 °C kuni –35 °C	15°C kuni 30°C	Ühekordselt kasutatav viaal Kasutada 24 tunni jooksul
qHCV PCAL (positiivne kalibraator)	–15 °C kuni –35 °C	15°C kuni 30°C	Ühekordselt kasutatav viaal Kasutada 24 tunni jooksul

[a] Pärast reaktiivide süsteemist Panther System eemaldamist tuleb need viivitamatult sobiva säilitustemperatuuriga keskkonda tagasi viia.

B. Visake kasutamata jäänud, aga taastatud reaktiivid ja sihtmärgi isoleerimise reaktiiv (TCR) ära 30 päeva jooksul või pärast põhipartii aegumiskuupäeva, sõltuvalt sellest, kumb enne kätte jõuab.

C. Süsteemi Panther System jäetud reaktiivid on seadmes stabiilsed 72 tundi. Reaktiive tohib süsteemi Panther System laadida kuni 8 korda. Süsteem Panther System märgib iga reaktiivi laadimise korra logisse.

D. Pärast kalibraatori ülessulatamist peab lahus olema läbipaistev, st mitte hägune ega sademega.



E. Promootor-reaktiiv ja taastatud promootor-reaktiiv on valgustundlikud. Säilitamise ja kasutamiseks ettevalmistamise ajal kaitske neid reaktiive valguse eest.

Proovimaterjali kogumine ja säilitamine

Märkus. *Käsitsege kõiki proove nii, nagu need sisaldaksid potentsiaalseid nakkustekitajaid. Järgige universaalseid ettevaatusabinõusid.*

Märkus. *Olge ettevaatlik ja vältige proovi käsitsemise sammude ajal ristsaastumist. Näiteks visake kasutatud materjalid ära nii, et te neid avatud katsutite kohale ei liiguta.*

Märkus. *Säilitamiseks soovitatakse kasutada vaid teiseseid plastkatsuteid.*

Kasutada võib järgmisteks klaas- või plastkatsutitesse võetud täisverest proovimaterjale.

- Katsutid, mis sisaldavad antikoagulante etüleendiamiintetraäädikhapet (EDTA) või happelist tsitraatdekstroosi (ACD)
- Plasma ettevalmistamise katsutid (PPT-d)
- Seerumikatsutid
- Seerumi eraldamise katsutid (SST-d)

Seerumi korral laske enne edasist töötlemise hüübida.

A. Proovimaterjali kogumine

Täisverd tohib säilitada temperatuuril 2–30 °C ja see tuleb tsentrifuugida proovimaterjali kogumise hetkest 6 tunni jooksul. Eraldage plasma või seerum sadenenud erütrotsüütidest, järgides kasutatava katsuti tootja juhiseid. Plasmat või seerumit võib testida süsteemiga Panther System primaarses katsutis või kanda sekundaarsesse katsutisse nagu Aptima Specimen Aliquot Tube. Reaktsioonimahu 500 µL saavutamiseks on plasma või seerumi minimaalne maht esmases kogumiskatsutis 1200 µL ja teiseses katsutis 700 µL. Järgmises tabelis on toodud tühimahu nõuded iga esmase ja teisese katsuti tüübi kohta.

Katsuti (suurus ja tüüp)	Tühimaht süsteemis Panther
Aptima Sample Aliquot Tube (SAT)	0,2 ml
12 × 75 mm	0,5 ml
13 × 100 mm	0,5 ml
13 × 100 mm koos geeliga	0,3 ml
16 × 100 mm koos geeliga	0,7 ml

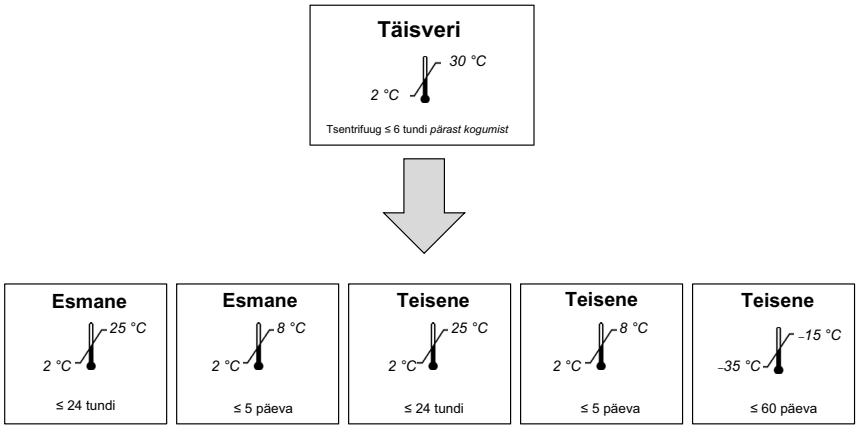
Kui neid viivitamatult ei testita, võib plasmat ja seerumit säilitada alltoodud nõudeid järgides. Sekundaarsesse katsutisse kandmisel võib plasmat või seerumit külmutada temperatuuril –20 °C. Ärge ületage 3 külmutamise-sulamise tsüklit. Ärge külmutage EDTA- või ACD-katsutitesse ega seerumi esmastesse kogumiskatsutitesse kogutud proovimaterjale.

B. Proovide säilitamise tingimused

1. EDTA- ja ACD-katsutites plasmaproovid

Täisverd tohib säilitada temperatuuril 2–30 °C ja see tuleb tsentrifuugida proovimaterjali kogumise hetkest 6 tunni jooksul. Seejärel võib plasmat säilitada järgmistes tingimustes:

- primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–25 °C kuni 24 tundi;
- primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–8 °C kuni 5 päeva;
- teiseses katsutis temperatuuril –20 °C kuni 60 päeva.

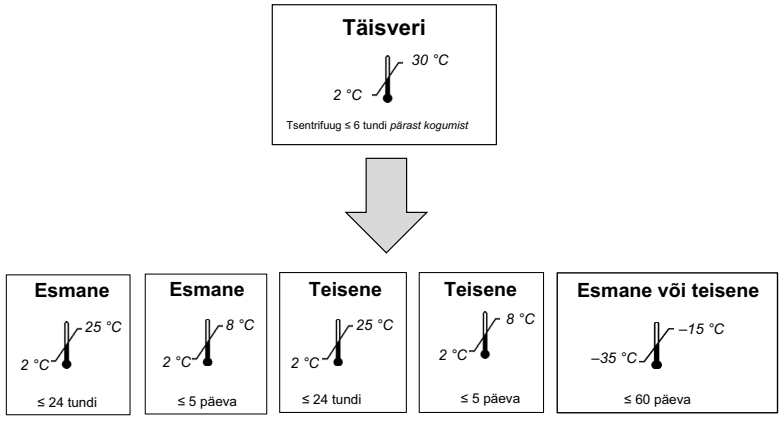


Joonis 1. Säilitustingimused EDTA-/ACD-katsutites

2. PPT-des proovimaterjalid

Täisverd tohib säilitada temperatuuril 2–30 °C ja see tuleb tsentrifuugida proovimaterjali kogumise hetkest 6 tunni jooksul. Seejärel võib plasmat säilitada järgmistes tingimustes:

- primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–25 °C kuni 24 tundi;
- primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–8 °C kuni 5 päeva;
- primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril –20 °C kuni 60 päeva.

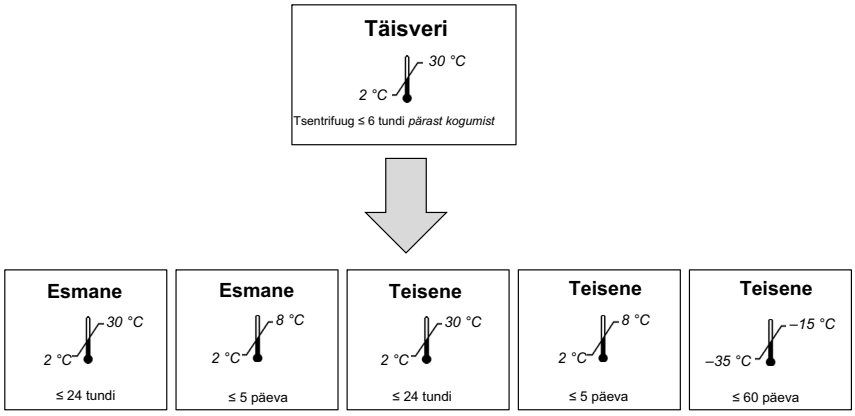


Joonis 2. Säilitustingimused PPT-des

3. Seerumikatsutites proovid

   Täisverd tohib säilitada temperatuuril 2–30 °C ja see tuleb tsentrifuugida proovimaterjali kogumise hetkest 6 tunni jooksul. Seejärel võib seerumit säilitada järgmistes tingimustes:

   - primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–30 °C kuni 24 tundi;
   - primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–8 °C kuni 5 päeva;
   - teiseses katsutis temperatuuril –20 °C kuni 60 päeva.

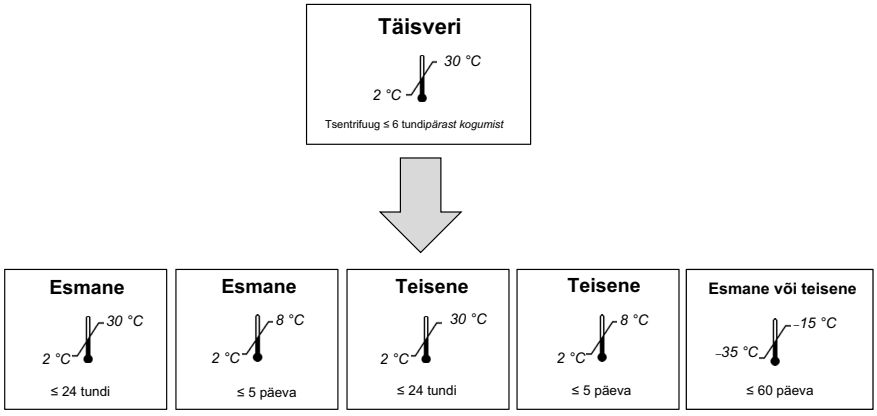


Joonis 3. Säilitustingimused seerumikatsutites

4. SST-des proovid

   Täisverd tohib säilitada temperatuuril 2–30 °C ja see tuleb tsentrifuugida proovimaterjali kogumise hetkest 6 tunni jooksul. Seejärel võib seerumit säilitada järgmistes tingimustes:

   - primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–30 °C kuni 24 tundi;
   - primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril 2–8 °C kuni 5 päeva;
   - primaarses kogumiskatsutis või sekundaarses katsutis temperatuuril –20 °C kuni 60 päeva.



Joonis 4. Säilitustingimused SST-des

C. Pikaajaline säilitamine külmutatuna

Plasma- või seerumiproove võib SAT-des säilitada temperatuuril –65 °C kuni –70 °C kuni 60 päeva.

D. Plasma- ja seerumiproovide lahjendamine

Plasma- ja seerumiproove võib süsteemiga Panther System testimiseks lahjendada SAT-s või sekundaarses katsutis. Lisateavet vt alloleva jaotise *Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur* sammust E.5.

⚠ *Diagnostilist tõlgendust ei tohi teha lahjendatud seerumi- või plasmaproovide tulemuse „Not Detected“ (Ei tuvastatud) alusel. Hankige uus lahjendamata proov ja testige uuesti.*

Märkus. *Lahjendamise korral tuleb proovi testida kohe pärast lahjendamist. Ärge lahjendatud proovi külmutage.*

Süsteemi Panther System jäetud proovid

Proovid võib süsteemi Panther System ilma korgita jätta kuni 8 tunniks. Proove võib süsteemist Panther System eemaldada ja testida, kui kogu süsteemis hoidmise aeg enne proovi süsteemiga Panther System pipeteerimist ei ületa 8 tundi.

Proovide transportimine

Järgige jaotises *Proovimaterjali kogumine ja säilitamine* kirjeldatud proovide säilitustingimusi.

Märkus. *Proovimaterjalide tarnimisel peab järgima asjakohaseid riiklikke, rahvusvahelisi ja piirkondlikke transpordinõudeid.*

Süsteem Panther System

Allpool on loetletud süsteemi Panther System jaoks mõeldud analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay reaktiivid. Reaktiivi nime kõrval on toodud ka reaktiivi identifitseerimise sümbolid.

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

Analüüside Aptima HCV Quant Dx Assay komplekt, 100 testi, kat. nr PRD-03506
(1 analüüside karp, 1 kalibraatorite komplekt ja 1 kontrollide komplekt)
Lisakalibraatoreid ja -kontrolle saab tellida eraldi. Vt altpoolt vastavaid kataloginumbreid.

Analüüside Aptima HCV Quant Dx Assay karp
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
A	**qHCV amplifikatsioonireaktiiv** *Puhverdatud lahuses kuivatatud mitteinfektsioossed nukleiinhapped.*	1 viaal
E	**qHCV ensüümreaktiiv** *HEPES-puhverdatud lahuses kuivatatud pöördtranskriptaas ja RNA polümeraas.*	1 viaal
PRO	**qHCV promootor-reaktiiv** *Puhverdatud lahuses kuivatatud mitteinfektsioossed nukleiinhapped.*	1 viaal
AR	**qHCV amplifikatsiooni taastamislahus** *Glütserooli ja säilitusaineid sisaldav vesilahus.*	1 × 7,2 ml
ER	**qHCV ensüümi taastamislahus** *Surfaktanti ja glütserooli sisaldav HEPES-puhverdatud lahus.*	1 × 5,8 ml
PROR	**qHCV promootori taastamislahus** *Glütserooli ja säilitusaineid sisaldav vesilahus.*	1 × 4,5 ml
TCR	**qHCV sihtmärgi isoleerimise reaktiiv** *Tahket faasi sisaldavas puhverdatud soolalahuses olevad nukleiinhapped, mitteinfektsioonsed nukleiinhapped ja sisemine kalibraator.*	1 × 72,0 ml
	Taastamismuhvid	3
	Põhipartii vöötkoodide leht	1 leht

Kalibraatorite Aptima HCV Quant Dx komplekt (kat. nr PRD-03507)
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril –15 °C kuni –35 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PCAL	**qHCV positiivne kalibraator** *Puhverdatud lahuses olev transkript.*	5 × 2,5 ml
	Kalibraatori vöötkoodisilt	—

Kontrollide Aptima HCV Quant Dx komplekt (kat. nr PRD-03508)
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril –15 °C kuni –35 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
NC	**qHCV negatiivne kontroll** *Säilitusainetena gentamütsiini ja 0,2% naatriumasiidi sisaldav HCV-negatiivne defibrineeritud inimplasma.*	5 × 0,8 ml
LPC	**qHCV madala taseme positiivne kontroll** *Mitteinfektsioosne HCV kapseldatud RNA säilitusainetena gentamütsiini ja 0,2% naatriumasiidi sisaldavas defibrineeritud inimplasmas.*	5 × 0,8 ml
HPC	**qHCV kõrge taseme positiivne kontroll** *Mitteinfektsioosne HCV kapseldatud RNA säilitusainetena gentamütsiini ja 0,2% naatriumasiidi sisaldavas defibrineeritud inimplasmas.*	5 × 0,8 ml
	Kontrolli vöötkoodisilt	—

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

Märkus. *Ettevõttelt Hologic saadavate materjalide juures on toodud kataloogi numbrid, kui pole märgitud teisiti.*

Materjal	Kataloogi nr
Süsteem Panther™ System	303095
Süsteem Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System, Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Kontrollide komplekt Aptima® HCV Quant Dx Controls Kit	PRD-03508
Kalibraatorikomplekt Aptima® HCV Quant Dx Calibrator Kit	PRD-03507
Analüüsikomplekt Panther Run Kit for Real Time Assays (ainult reaalajas analüüside jaoks)	PRD-03455 (5000 analüüsi)
Analüüsivedelike komplekt Aptima® Assay Fluids Kit (tuntud ka kui universaalsete vedelike komplekt Universal Fluids Kit) *sisaldab pesemislahust Aptima® Wash Solution, desaktiveerimisvedeliku puhvrit Aptima® Buffer for Deactivation Fluid ja õlireaktiivi Aptima® Oil Reagent*	303014 (1000 analüüsi)
Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)	104772-02
Jäätmekottide komplekt Panther™ Waste Bag Kit	902731
Jäätmekastikate Panther™ Waste Bin Cover	504405
Või analüüsikomplekt Panther™ System Run Kit *(kui teete mitte-reaalajalisi TMA analüüse reaalajaliste TMA analüüsidega paralleelselt), sisaldab MTU-sid, prügikotte, prügikastikatteid, automaattuvastust ja analüüsivedelikke*	303096 (5000 analüüsi)
Otsikud, 1000 µL, filtreeritud, vedelikutundlikud, elektrijuhtivusega ja ühekordselt kasutatavad *Kõik tooted ei ole kõigis piirkondades saadaval. Piirkonnapõhise teabe saamiseks võtke ühendust selle esindajaga.*	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Pleegiti, 5% kuni 8,25% (0,7 M kuni 1,16 M) naatriumhüpokloriti lahus	—
Ühekordsed puudrita kindad	—
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
Reaktiivide asenduskorgid *Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja promootorreaktiivide taastamise pudelid* *TCR-i pudel*	 CL0041 (100 korki) CL0040 (100 korki)
Plastist tagaküljega laboris kasutamiseks mõeldud tööpinnakatted	—
Ebemevabad lapid	—
Pipeteerija	—
Otsikud	—
Primaarse kogumiskatsuti valikud: *13 mm × 100 mm* *13 mm × 75 mm* *16 mm × 100 mm*	 — — —
Tsentrifuug	—
Vorteks (pöörissegaja)	—

Valikulised materjalid

Materjal	Kataloogi nr
Teisese katsuti valikud:	
12 mm × 75 mm	—
13 mm × 100 mm	—
16 mm × 100 mm	—
Proovimaterjali alikvootimise katsutid Aptima Specimen Aliquot Tube (SAT) (pakis 100 tükki)	FAB-18184
Transpordikatsuti korgid (pakis 100 tükki) *SAT kork*	504415
Proovimaterjali lahjendi Aptima® Specimen Diluent	PRD-03003
Proovimaterjali lahjendite komplekt Aptima® Specimen Diluent Kit *sisaldab proovimaterjali lahjendit, 100 SAT-d ja 100 korki*	PRD-03478
Ülekandepipetid	—
Kaubanduslikult kättesaadavad paneelid	—
Puuvillast otsaga vatitikud	—
Katsutiloksutaja	PRD-03488

Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur

Märkus. *Lisateavet protseduuri kohta lugege süsteemi Panther / Panther Fusion System kasutusjuhendist.*

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

1. Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ette valmistama hakatakse. Pühkige tööpinnad üle 2,5% kuni 3,5% (0,35 M kuni 0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel pindadega vähemalt 1 minuti kokku puutuda ning seejärel loputage deioniseeritud (DI) veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel kuivada. Katke tööpingi pind puhaste plastist tagaküljega imavate laboris kasutamiseks mõeldud tööpinnakatetega.
2. Puhastage eraldi tööpind, kus proove ette valmistama hakatakse. Kasutage ülalkirjeldatud protseduuri (samm A.1).
3. Puhastage pipeteerijad. Kasutage ülalkirjeldatud puhastusprotseduuri (samm A.1).

B. Kalibraatori ja kontrollide ettevalmistamine

Enne töötlemist laske kalibraatoril ja kontrollidel temperatuurini 15–30 °C jõuda, tehes järgmist.

1. Eemaldage kalibraator ja kontrollid säilituskeskkonnast (–15 °C kuni –35 °C) ja asetage temperatuurile 15–30 °C. Pöörake kogu sulamise ajal iga katsutit aeglaselt üles-alla, et need põhjalikult seguneksid. Enne kasutamist veenduge, et katsutite sisu oleks täielikult sulanud.

   Valikuline tegevus. Kalibraatori ja kontrollide katsutid võib põhjalikuks segamiseks katsutiloksutajale asetada. Enne kasutamist veenduge, et katsutite sisu oleks täielikult sulanud.

   Märkus. *Vältige kalibraatori ja kontrollide üles-alla pööramise ajal liigse vahu teket. Vaht takistab süsteemil Panther System taseme tajumist.*

2. Pärast katsuti sisu sulamist kuivatage katsuti välispind puhta kuiva ühekordselt kasutatava lapiga.
3. Saastumise vältimiseks ärge praegu katsuteid avage.

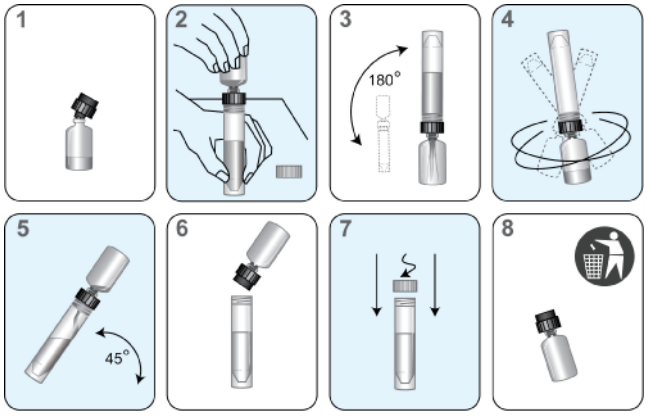
C. Reaktiivi taastamine / uue komplekti ettevalmistamine

Märkus. *Enne süsteemiga Panther System mis tahes töö alustamist tuleb reaktiivid taastada.*

1. Sihtmärgi isoleerimise reaktiivi (TCR) ettevalmistamiseks tehke järgmist.
   a. Eemaldage TCR säilituskeskkonnast (2–8 °C). Kontrollige TCR-i pudelil olevat partii numbrit, veendumaks, et see vastab partii numbrile dokumendis Master Lot Barcode Sheet (Põhipartii vöötkoodi leht).
   b. Raputage TCR-i pudelit viivimatult ja tugevalt 10 korda. Jätke TCR-i pudel vähemalt 45 minutiks 15–30 °C juurde soojenema. Selle perioodi ajal keerutage TCR-i pudelit ja pöörake seda üles-alla vähemalt korra iga 10 minuti järel.

      Valikuline tegevus. TCR-i pudeli võib ette valmistada katsutiloksutajas järgmiste juhiste alusel. Eemaldage TCR säilituskeskkonnast (2–8 °C) ning raputage pudelit viivimatult ja tugevalt 10 korda. Asetage TCR-i pudel katsutiloksutajale ja jätke see vähemalt 45 minutiks 15–30 °C juurde soojenema.
   c. Enne kasutamist veenduge, et kogu sade oleks lahustunud ja magnetilised osakesed suspendeerunud.
2. Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja promootor-reaktiivide taastamiseks tehke järgmist.
   a. Eemaldage lüofiliseeritud reaktiivid ja vastavad taastamislahused säilituskeskkonnast (2–8 °C). Viige iga taastamise lahus kokku vastava lüofiliseeritud reaktiiviga.
   b. Veenduge, et taastamislahuse ja lüofiliseeritud reaktiivi sildid oleksid ühte värvi. Kontrollige partiinumbreid põhipartii vöötkoodide lehelt, et tagada õigete reaktiivide kokkuviimine.
      i. Avage lüofiliseeritud reaktiivi viaal, eemaldades metallist tihendi ja kummikorgi.
      ii. Sisestage taastamismuhvi sälguga ots (must) kindlalt viaali (Joonis 5, 1. samm).
      iii. Avage vastav taastamislahuse pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
      iv. Asetage taastamislahuse pudel stabiilsele pinnale (st töölauale). Seejärel pöörake lüofiliseeritud reaktiivi viaal taastamislahuse pudeli kohal ümber ja kinnitage muhv kindlalt taastamislahuse pudeli külge (Joonis 5, 2. samm).
      v. Pöörake kokkupandud pudelid (viaal lahusepudeli küljes) aeglaselt ümber ja laske lahusel klaasviaali voolata (Joonis 5, 3. samm).
      vi. Võtke kokkupandud pudelid kätte ja keerutage neid vähemalt 10 sekundit (Joonis 5, 4. samm).
      vii. Oodake vähemalt 30 minutit, et lüofiliseeritud reaktiiv lahusesse jõuaks.
      viii. Pärast lüofiliseeritud reaktiivi lahusesse jõudmist keerutage kokkupandud pudeleid vähemalt 10 sekundit ja seejärel loksutage lahust klaasviaalis edasi-tagasi, et see põhjalikult seguneks.
   c. Kallutage kokkupandud pudeleid aeglaselt uuesti, et kogu lahus tagasi taastamislahuse pudelisse voolaks (Joonis 5, 5. samm).
   d. Eemaldage ettevaatlikult taastamismuhv ja klaasviaal (Joonis 5, 6. samm).
   e. Katke pudel uuesti korgiga. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja taastamise kuupäev (Joonis 5, 7. samm).
   f. Visake taastamismuhv ja klaasviaal ära (Joonis 5, 8. samm).

Hoiatus. *Vältige reaktiivide taastamise ajal liigse vahu teket. Vaht takistab süsteemil Panther System taseme tajumist.*



Joonis 5. Reaktiivide taastamise protseduur

D. Varasemalt ette valmistatud reaktiivide ettevalmistamine

1. Eemaldage varasemalt ette valmistatud reaktiivid säilituskeskkonnast (2–8 °C).
2. Varasemalt ette valmistatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja promootor-reaktiivid ning TCR peavad enne analüüsi algust olema jõudnud temperatuurile 15–30 °C.
3. Enne varasemalt ette valmistatud TCR-i süsteemi laadimist tehke ülaltoodud samm C.1.
4. Enne süsteemi laadimist keerutage ja pöörake amplifikatsiooni-, ensüüm- ning promootor-reaktiive üles-alla, et need põhjalikult seguneksid. Vältige reaktiivide ümberpööramise ajal liigse vahu teket.

   Valik: Eelvalmistatud reaktiivid võib ette valmistada katsutiloksutajas järgmiste juhiste alusel. Eemaldage reaktiivid säilituskeskkonnast (2–8 °C). Asetage reaktiivid katsutiloksutajale ja jätke vähemalt 30 minutiks 15–30 °C juurde soojenema.
5. Ärge reaktiivipudelite ääreni täitmiseks nendesse reaktiivi juurde kallake. Süsteem Panther System tunneb ära ja lükkab tagasi pudelid, millesse on reaktiivi juurde kallatud.

E. Proovimaterjali käsitsemine

1. Veenduge, et töödeldud proovimaterjale primaarsetes katsutites või lahjendamata proovimaterjale sekundaarsetes katsutites oleks jaotise *Proovimaterjali kogumine ja säilitamine* järgi õigesti säilitatud.
2. Veenduge, et külmutatud proovimaterjalid oleksid täielikult sulanud. Segage sulanud proove 3 kuni 5 sekundit vorteksiga, et need põhjalikult seguneksid.
3. Enne töötlemist laske proovimaterjalidel temperatuurini 15–30 °C jõuda. Lisateavet süsteemis hoidmise kohta vt jaotisest *Süsteemi Panther System jäetud proovid*.
4. Veenduge, et iga primaarne kogumiskatsuti sisaldaks kuni 1200 µL proovimaterjali ja iga SAT vähemalt 700 µL proovimaterjali. Tühimahu nõudeid iga primaarse ja sekundaarse katsuti tüübi kohta vt tabelist jaotises *Proovimaterjali kogumine*. Kui proovimaterjali peab lahjendama, vt lisateavet allolevast sammust E.5.
5. Lahjendage plasma- või seerumiproovi suhtes 1 : 3 SAT-s või 1 : 100 sekundaarses katsutis.

   Proovimaterjali võib süsteemiga Panther System testimiseks lahjendada sekundaarses katsutis.

⚠ *Diagnostilist tõlgendust ei tohi teha lahjendatud seerumi- või plasmaproovide tulemuse „Not Detected“ (Ei tuvastatud) alusel. Hankige uus lahjendamata proov ja testige uuesti.*

Märkus. *Lahjendamise korral tuleb proovi testida kohe pärast lahjendamist.*

a. Vähese mahuga proovide lahjendamine

Proovide mahu võib suurendada minimaalse nõutava mahuni (700 µL) lahjendiga Aptima Specimen Diluent. Vähemalt 240 µL mahuga proove võib lahjendada kahe osa proovimaterjali lahjendiga (1 : 3) järgmiselt.

i. Asetage 240 µL proovimaterjali SAT-sse.

ii. Lisage 480 µL lahjendit Aptima Specimen Diluent.

iii. Katke katsuti korgiga.

iv. Segamiseks pöörake 5 korda aeglaselt üles-alla.

Suhtega 1 : 3 lahjendatud proovimaterjale võib testida süsteemi Panther System suvandiga 1 : 3 (lisateavet vt *süsteemi Panther/Panther Fusion System kasutusjuhendist*). Tarkvara rakendab lahjendusteguri ja arvutab lahjendamata tulemuse automaatselt. Need proovimaterjalid märgitakse lahjendatud proovimaterjalideks.

b. Suure tiitriga proovimaterjalide lahjendamine

Kui proovimaterjali tulemus on kvantifitseerimise ülempiirist suurem (ULoQ), võib seda lahjendada 99 osa proovimaterjali lahjendiga Aptima Specimen Diluent (suhtega 1 : 100) järgmiselt.

i. Asetage 30 µL proovimaterjali SAT-sse või sekundaarsesse katsutisse.

ii. Lisage 2970 µL lahjendit Aptima Specimen Diluent.

iii. Katke katsuti korgiga.

iv. Segamiseks pöörake 5 korda aeglaselt üles-alla.

Suhtega 1 : 100 lahjendatud proovimaterjale võib testida süsteemi Panther System suvandiga 1 : 100 (lisateavet vt *süsteemi Panther/Panther Fusion System kasutusjuhendist*). Tarkvara rakendab lahjendusteguri ja arvutab lahjendamata tulemuse automaatselt. Need proovimaterjalid märgitakse lahjendatud proovimaterjalideks.

Märkus. *Nende lahjendatud proovimaterjalide tulemused, mille lahjendamata kontsentratsioon on suurem kui ULoQ, esitatakse teaduskujul.*

6. Vahetult enne proovimaterjalide proovialusele laadimist tsentrifuugige iga proovi 1000 kuni 3000 *g* juures 10 minutit. Ärge eemaldage korke. Mullid katsutis takistavad süsteemil Panther System taseme tajumist.

Teavet aluse laadimise ja korkide eemaldamise kohta vt alloleva jaotise *Süsteemi ettevalmistamine* punktist F.2.

F. Süsteemi ettevalmistamine

1. Seadistage süsteem *süsteemi Panther/Panther Fusion System kasutusjuhendi* ja jaotises *Märkused protseduuri kohta esitatud juhiste järgi.* Veenduge, et kasutatakse õige suurusega reaktiivialuseid ja TCR-i adaptereid.
2. Laadige proovid proovialusele. Tehke iga proovikatsutiga (proovid ja vajaduse korral kalibraator ning kontrollid) järgmised sammud.
   a. Keerake ühe proovikatsuti kork lahti, aga ärge seda veel eemaldage.

      Märkus. *Olge eriti ettevaatlik, et vältida aerosoolina levivat saastumist. Keerake proovide korgid kergelt lahti.*

   b. Laadige proovikatsuti proovialusele.

c. Korrake samme 2.a ja 2.b kõigi ülejäänud proovidega.

d. Pärast proovide proovialusele laadimist eemaldage ja visake ära ühe proovialuse kõigi proovikatsutite korgid. Saastumise vältimiseks ärge viige korki üle teiste proovialuste ega proovikatsutite.

e. Vajaduse korral kasutage mullide või vahu eemaldamiseks uut ühekordset ülekandepipetti.

f. Pärast viimase korgi eemaldamist laadige proovialus proovide sektsiooni.

Märkus. *Fikseerige proovihoidik enne proovialuse laadimist proovide sektsiooni, kui analüüsite samal ajal teisi analüüse ja proovitüüpe.*

g. Korrake samme 2.a ja 2.f järgmise proovialusega.

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraator ja kontrollid

1. qHCV positiivse kalibraatori, qHCV madala taseme positiivse kontrolli, qHCV kõrge taseme positiivse kontrolli ja qHCV negatiivse kontrolli katsutid võib laadida proovialuse mis tahes asendisse ja süsteemi Panther System proovide sektsiooni mis tahes rajale. Proovi pipeteerimine algab, kui täidetud on üks järgmisest kahest tingimusest.
   a. Süsteem töötleb parasjagu kalibraatorit ja kontrolle.
   b. Süsteemis on registreeritud kehtivad kalibraatori ja kontrollide tulemused.
2. Pärast kalibraatorite ja kontrollide katsutite pipeteerimist ning analüüsireaktiivide komplektis Aptima HCV Auant Dx töötlemise ajal võib proovimaterjale testida vastava taastamiskomplektiga kuni 24 tunni jooksul, **välja arvatud järgmistel juhtudel.**
   a. Kui kalibraatori tulemus või kontrollide tulemused on vigased.
   b. Kui vastav analüüsireaktiivide komplekt eemaldatakse süsteemist.
   c. Kui vastav analüüsireaktiivide komplekt on ületanud stabiilsuse piirmäärad.
3. Kalibraatorit ja iga kontrollkatsutit tohib kasutada ühe korra. Kui katsutit üritatakse kasutada rohkem kui korra, võivad tekkida töötlemisvead.

B. Kinnaste puuder

Sarnaselt kõigile reaktiivisüsteemidele võib teatud kinnaste korral põhjustada liigne puuder avatud katsutite saastumist. Soovitatakse kasutada puudrita kindaid.

Kvaliteedikontroll

Kasutaja võib seeria või proovi tulemuse kehtetuks tunnistada, kui analüüsi tegemisel täheldatakse ja dokumenteeritakse tehniline, kasutajaga seotud või instrumendiga seotud rike. Sel juhul peab proovimaterjale uuesti testima.

Analüüsi kalibreerimine

Kehtivate tulemuste genereerimiseks tuleb analüüs kalibreerida. Iga kord, kui reaktiivikomplekt süsteemi Panther System laaditakse, analüüsitakse ühe positiivse kalibraatori kolme paralleeli. Pärast kinnitamist kehtib kalibratsioon kuni 24 tundi. Süsteemi Panther System tarkvara hoiatab kasutajat, kui vajalik on kalibreerimine. Kasutaja skannib iga reaktiivikomplektiga kaasas olevas dokumendis Master Lot Barcode Sheet (Põhipartii vöötkoodi leht) toodud kalibratsioonikoefitsiendi.

Töötlemise ajal verifitseerib süsteemi Panther System tarkvara kalibraatori vastuvõtukriteeriumid automaatselt. Kui kehtivad on vähem kui kaks kalibraatori paralleeli, tunnistab tarkvara analüüsiseeria automaatselt kehtetuks. Kehtetuks tunnistatud analüüsiseeria proove peab värskelt valmistatud kalibraatorit ja värskelt valmistatud kontrolle kasutades uuesti testima.

Negatiivsed ja positiivsed kontrollid

Kehtivate tulemuste genereerimiseks peab testima analüüsikontrollide komplekti. Iga kord, kui reaktiivikomplekt süsteemi Panther System sisestatakse, tuleb testida üht negatiivse kontrolli, madala taseme positiivse kontrolli ja kõrge taseme positiivse kontrolli paralleeli. Pärast kinnitamist kehtivad kontrollid kuni 24 tundi. Süsteemi Panther System tarkvara hoiatab kasutajat, kui vajalikud on kontrollid.

Töötlemise ajal verifitseerib süsteemi Panther System tarkvara kontrollide vastuvõtukriteeriumid automaatselt. Kehtivate tulemuste genereerimiseks peab negatiivse kontrolli tulemus olema „Not Detected“ (Ei tuvastatud) ja positiivsete kontrollide tulemused peavad jääma eelmääratud parameetrite piiresse (LPC nominaalne sihtmärk: 2,36 $\log_{10}$ RÜ/ml, HPC nominaalne sihtmärk: 5,36 $\log_{10}$ RÜ/ml). Kui mis tahes kontrolli tulemus on kehtetu, tunnistab tarkvara analüüsiseeria automaatselt kehtetuks. Kehtetuks tunnistatud analüüsiseeria proove peab värskelt valmistatud kalibraatorit ja värskelt valmistatud kontrolle kasutades uuesti testima.

Sisemine kalibraator / sisemine kontroll

Iga proov sisaldab sisemist kalibraatorit / sisemist kontrolli (IC). Töötlemise ajal verifitseerib süsteemi Panther System tarkvara IC vastuvõtukriteeriumid automaatselt. Kui IC tulemus on kehtetu, tunnistatakse proovi tulemus kehtetuks. Iga kehtetu IC tulemusega proovi tuleb kehtiva tulemuse saamiseks uuesti testida.

Süsteemi Panther System tarkvara on välja töötatud protsesside täpseks kontrollimiseks, kui protseduure tehakse sellel pakendi infolehel ja *süsteemi Panther/Panther Fusion System kasutusjuhendis* esitatud juhiste järgi.

Tulemuste tõlgendamine

Süsteem Panther System määrab proovide ja kontrollide HCV RNA kontsentratsiooni automaatselt, võrreldes tulemusi kalibreerimiskõveraga. HCV RNA kontsentratsioonid esitatakse ühikutes RÜ/ml ja $\log_{10}$ RÜ/ml. Tulemuste tõlgendamist kirjeldab Tabel 1. Kui lahjendatud proovide korral kasutatakse lahjendust 1 : 3 või 1 : 100, arvutab süsteem Panther System automaatselt lahjendamata proovi HCV RNA kontsentratsiooni, korrutades lahjendatud kontsentratsiooni lahjendusteguriga, ning lahjendatud proovid märgitakse lahjendatuks.

Märkus. *Lahjendatud proovide korral võidakse genereerida tulemused „Not Detected“ (Ei tuvastatud) või „<10 detected“ (Tuvastati < 10), kui proov lahjendatakse kontsentratsioonini, mis on LoD-st või LLoQ-st (tuvastuspiir või kvantifitseerimise alampiir) suurem, kuid selle lähedal. Kui kvantitatiivset tulemust ei saada, on soovitatav koguda ja testida uut lahjendamata proovi.*

Süsteem Panther System ei anna diagnostiliseks kasutamiseks mõeldud kvalitatiivset tulemust (st „Reactive“ (Reaktiivne) või „Non-reactive“ (Mittereaktiivne)). Kasutaja peab teisendama raporteeritud HCV RNA kontsentratsiooni kvalitatiivseks tulemuseks (Tabel 1). Proovid tulemusega „Not Detected“ (Ei tuvastatud) on HCV RNA suhtes mittereaktiivsed. Proovi tulemus „<10 detected“ (Tuvastati < 10), lineaarvahemikku jääv tulemus või tulemus > 100 000 000 (kvantifitseerimise ülempiir) tähistab HCV RNA tuvastamist ja vastavad proovid on HCV RNA suhtes reaktiivsed.

Tabel 1. Tulemuste tõlgendamine

Analüüsi Aptima HCV Quant Dx Assay raporteeritud tulemus		HCV RNA kontsentratsiooni tõlgendus	Kasutaja diagnostiline kvalitatiivne tõlgendus[a]
RÜ/ml	$\log_{10}$ väärtus[b]		
Not Detected (Ei tuvastatud)	Not Detected (Ei tuvastatud)	HCV RNA-d ei tuvastatud.	Proov on HCV RNA suhtes mittereaktiivne.
Tuvastati < 10	< 1,00	HCV RNA tuvastati, aga tasemel, mis jääb alla LLoQ-d	Proov on HCV RNA suhtes reaktiivne.
10–100 000 000	1,00–8,00	HCV RNA kontsentratsioon jääb lineaarvahemikku 10 kuni 100 000 000 RÜ/ml.	Proov on HCV RNA suhtes reaktiivne.
> 100 000 000	> 8,00	HCV RNA kontsentratsioon on suurem kui ULoQ.	Proov on HCV RNA suhtes reaktiivne.
Invalid (Kehtetu)[c]	Invalid (Kehtetu)[c]	Tulemuse genereerimisel tekkis tõrge. Proovi tuleb uuesti analüüsida.	Kehtetu

[a] Diagnostilise tõlgenduse võib teha lahjendamata seerumi- või plasmaproovide alusel.
[b] Väärtus on ümardatud kahe komakohani.
[c] Kehtetud tulemused kuvatakse sinisena.

Kõigi Aptima HCV Quant Dx analüüsikontrollide aktsepteeritavuse kriteeriumid on esitatud jaotises Tabel 2.

Märkus. *All esitatud taastamisvahemik nihkub iga spetsiifilise partii määratud väärtuse alusel. Vaadake määratud kontsentratsiooni iga kontrollaine karbiga kaasasoleva kontrollaine vöötkoodi lehelt.*

Tabel 2. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx kontrollainete taastumisvahemiku vastavuskriteeriumid

Komponent	Kehtivate käitamiste taastamisvahemik
Negatiivne kontroll	N/A
Madalpositiivi kontroll	+/– 0,5 $\log_{10}$ IU/mL
Kõrgpositiivi kontroll	+/– 0,5 $\log_{10}$ IU/mL

Piirangud

A. Selle analüüsi kasutamine on lubatud vaid protseduuri alal koolitatud töötajatele. Pakendi infolehel toodud juhiste järgimata jätmine võib viia ebaõigete tulemusteni.

B. Tulemuste usaldusväärsus sõltub proovimaterjali õigest kogumisest, transportimisest, säilitamisest ja töötlemisest.

C. Kuigi need on harvad, võivad mutatsioonid viraalse genoomi enim konserveerunud piirkondades, mida analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay praimerid ja/või sondid katavad, põhjustada viiruse tuvastamise ebaõnnestumist.

Analüütiline toimivus

Tuvastuspiir (LoD) MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi

Analüüsi tuvastuspiir (LoD) on määratletud kui HCV RNA kontsentratsioon, mis tuvastatakse standardi CLSI EP17-A2 järgi 95% või suurema tõenäosusega.[18]

LoD määrati HCV-negatiivses EDTA inimplasmas ja -seerumis lahjendatud C-hepatiidi viiruse RNA (NIBSC 96/798 genotüüp 1) MTO 2. rahvusvahelise standardi paneele testides. Testiti minimaalselt 36 paralleeli igast lahjendusest kõigi kolme reaktiivipartii korral ehk minimaalselt 108 paralleeli lahjenduse kohta. Prognoositud tuvastuspiiride genereerimiseks tehti probit-analüüs. LoD väärtused on suurima prognoositud tuvastuspiiriga reaktiivipartii tulemused. MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi on analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay 95% LoD 4,3 RÜ/ml plasma korral ja 3,9 RÜ/ml seerumi korral.

Tuvastuspiir HCV eri genotüüpide korral

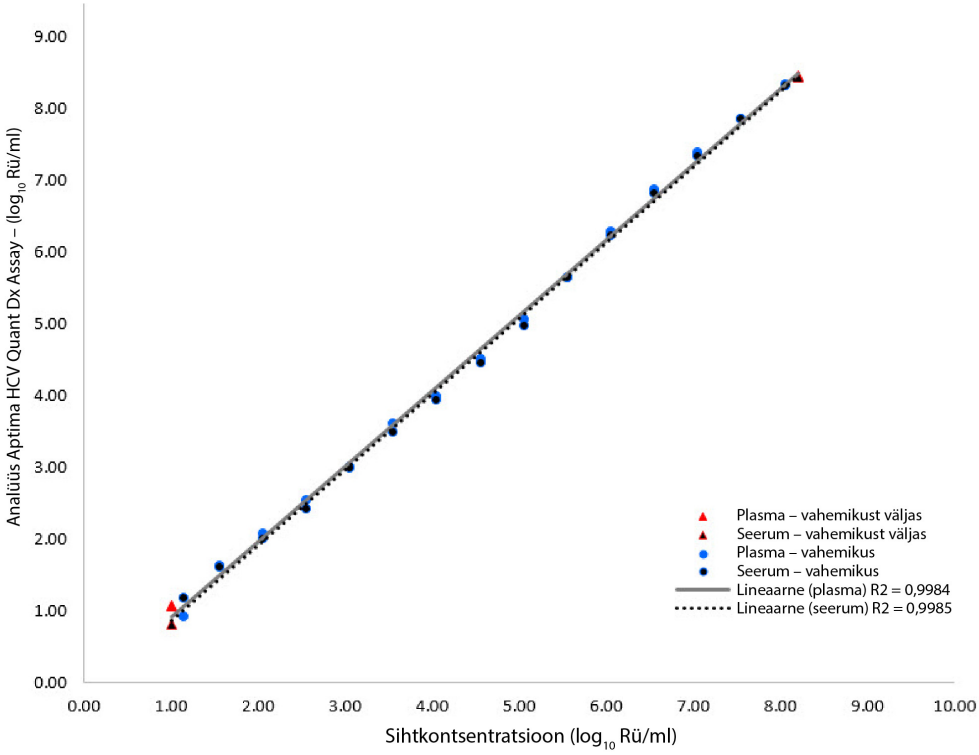
LoD määrati HCV-negatiivses inimplasmas ja -seerumis genotüüpide 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 suhtes HCV-positiivsete kliiniliste proovide lahjendusi testides. Kontsentratsioonid määrati heakskiidetud analüüsi abil. Testiti minimaalselt 20 paralleeli igast paneeliliikmest kõigi kolme reaktiivipartii korral ehk minimaalselt 60 paralleeli paneeliliikme kohta. 95% prognoositud tuvastuspiiride genereerimiseks tehti probit-analüüs. LoD väärtused, mida kujutab Tabel 3, on suurima prognoositud tuvastuspiiriga reaktiivipartii tulemused.

Tabel 3. Tuvastuspiir HCV eri genotüüpide korral kliinilisi proovimaterjale kasutades

Genotüüp	Prognoositud tuvastuspiir	Kontsentratsioon (RÜ/ml)	
		Plasma	Seerum
1	95%	4,0	5,2
2	95%	2,8	4,0
3	95%	4,3	3,4
4	95%	4,8	2,3
5	95%	2,1	3,3
6	95%	4,1	3,9

Lineaarvahemik

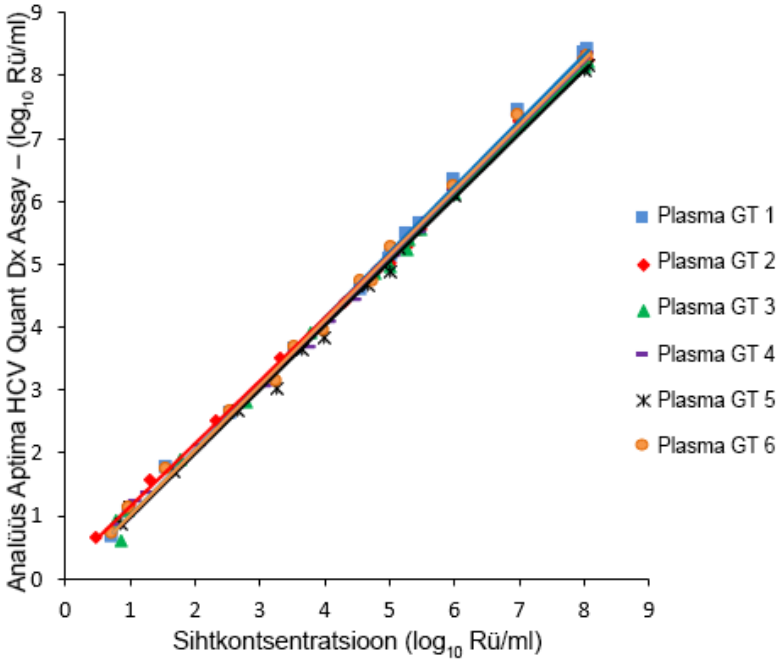
Lineaarvahemik määrati standardi CLSI EP06-A järgi HCV-negatiivses inimplasmas ja -seerumis lahjendatud HCV 1a kapseldatud RNA (aRNA) paneele testides.[19] Paneelide kontsentratsioonid olid 1,0 log_{10} RÜ/ml kuni 8,2 log_{10} RÜ/ml. Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay oli testitud vahemikus lineaarne ja kvantifitseerimise ülempiir (ULoQ) oli 8,0 log_{10} RÜ/ml, nagu kujutab Joonis 6.



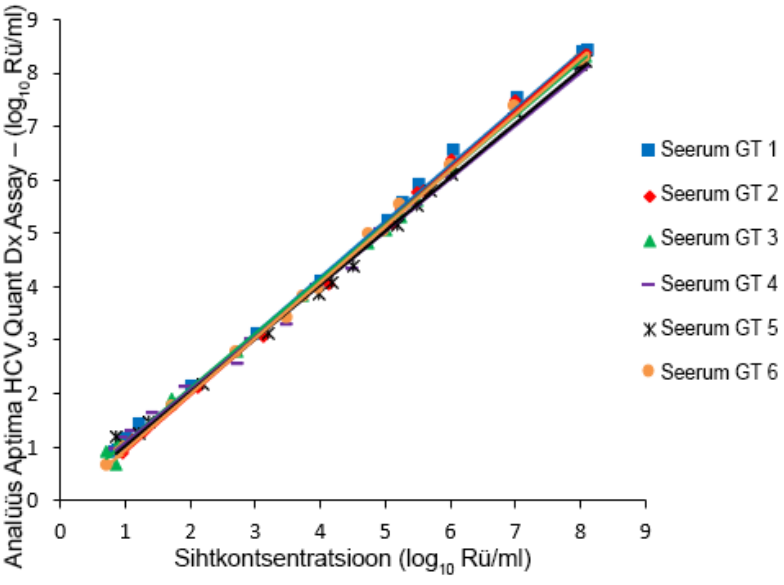
Joonis 6. Lineaarsus plasmas ja seerumis

Lineaarsus HCV eri genotüüpide korral

HCV genotüüpide 1 (1a plasma korral ja 1b seerumi korral) kuni 6 lineaarsus ja lineaarvahemik määrati lahjendatud individuaalseid kliinilisi positiivseid proovimaterjale testides. Aluseks võeti üks proov iga HCV genotüübi kohta analüüsi vahemiku alumise osa jaoks kombineerituna aRNA-ga (HCV 1a) analüüsi vahemiku ülemise osa jaoks (üle 100 000 Rü/ml). Kõigi genotüüpide puhul analüüsiti lahjendusi nii negatiivses inimplasmas kui ka -seerumis. Kõigi kuue genotüübi puhul tuvastati testitud vahemikus lineaarsus, nagu kujutab Joonis 7 plasma kohta ja Joonis 8 seerumi kohta.



Joonis 7. Lineaarvahemik ja lineaarsus (plasma)



Joonis 8. Lineaarvahemik ja lineaarsus (seerum)

Kvantifitseerimise alampiir MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi

Alumine tuvastuspiir (LLoQ) on standardi CLSI EP17-A2 järgi määratletud kui vähim kontsentratsioon, mille juures HCV RNA koguvea piires usaldusväärselt kvantifitseeritakse.[18] Koguviga hinnati kahel viisil: Analüütiline koguviga (TAE) = |hälve| + 2SD ja koguviga (TE) = SQRT(2) × 2SD. Mõõtmiste täpsuse ja kordustäpsuse tagamiseks määrati analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay koguveaks 1 $\log_{10}$ RÜ/ml (st, et LLoQ juures on statistiliselt oluline kahe mõõtmistulemuse vaheline erinevus üle 1 $\log_{10}$ log RÜ/ml).

LLoQ määrati HCV-negatiivses inimplasmas ja -seerumis lahjendatud C-hepatiidi viiruse RNA (NIBSC 96/798 genotüüp 1) MTO 2. rahvusvahelise standardi paneele testides. Testiti minimaalselt kolmkümmend kuus (36) paralleeli igast lahjendusest kõigi kolme reaktiivipartii korral ehk minimaalselt 108 paralleeli lahjenduse kohta. Suurima kontsentratsiooniga reaktiivipartii tulemusi, mis olid samaväärsed LoD-ga või sellest suuremad ja vastasid TE ning TAE nõuetele, kujutab plasma kohta Tabel 4 ja seerumi kohta Tabel 5. MTO 2. rahvusvahelise standardi LLoQ on 7 RÜ/ml (0,82 $\log_{10}$ RÜ/ml) plasma korral ja 9 RÜ/ml (0,93 $\log_{10}$ RÜ/ml) seerumi korral, nagu kujutab kokkuvõtvalt Tabel 6. LLoQ määrati eri genotüüpide korral (vt jaotist *Kvantifitseerimise alampiiri (LLoQ) määramine HCV eri genotüüpide korral*). Nende genotüübiandmete alusel määrati analüüsi kogu-LLoQ-ks 10 RÜ/ml.

Tabel 4. Plasmas lahjendatud HCV LLoQ MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi

Reaktiivipartii	Aptima HCV Quant Dx (RÜ/ml)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ RÜ/ml)	SD ($\log_{10}$ RÜ/ml)	Hälve ($\log_{10}$ RÜ/ml)	Arvutatud TE ($\log_{10}$ RÜ/ml)	Arvutatud TAE ($\log_{10}$ RÜ/ml)
1	3	0,53	0,30	0,05	0,85	0,65
	5	0,73	0,31	-0,04	0,88	0,67
	12	1,08	0,23	0,18	0,65	0,64
2	2	0,37	0,32	-0,11	0,92	0,75
	7	0,82	0,27	0,04	0,78	0,59
	9	0,96	0,26	0,06	0,74	0,58
3	3	0,46	0,25	-0,01	0,71	0,52
	6	0,76	0,34	-0,02	0,95	0,69
	8	0,89	0,26	-0,01	0,73	0,53

SD = standardhälve

Tabel 5. Seerumis lahjendatud HCV LLoQ MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi

Reaktiivipartii	Aptima HCV Quant Dx (RÜ/ml)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ RÜ/ml)	SD ($\log_{10}$ RÜ/ml)	Hälve ($\log_{10}$ RÜ/ml)	Arvutatud TE ($\log_{10}$ RÜ/ml)	Arvutatud TAE ($\log_{10}$ RÜ/ml)
1	4	0,65	0,33	0,17	0,94	0,84
	8	0,93	0,32	0,15	0,90	0,79
	12	1,08	0,28	0,18	0,80	0,74
2	3	0,52	0,36	0,04	1,02	0,76
	8	0,89	0,32	0,11	0,90	0,75
	10	1,01	0,21	0,11	0,60	0,53
3	3	0,47	0,39	-0,01	1,11	0,79
	5	0,71	0,30	-0,06	0,86	0,67
	9	0,95	0,29	0,05	0,83	0,63

SD = standardhälve

Tabel 6. MTO 2. rahvusvahelise standardi järgi määratud HCV LLoQ kokkuvõte

Reaktiivipartii	Plasma LLoQ		Seerumi LLoQ	
	RÜ/ml	log_{10} RÜ/mL	RÜ/mL	log_{10} RÜ/mL
1	5	0,73	8	0,93
2	7	0,82	8	0,89
3	6	0,76	5	0,71

Kvantifitseerimise alampiiri (LLoQ) määramine HCV eri genotüüpide korral

LLoQ määrati HCV-negatiivses inimplasmas ja -seerumis genotüüpide 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 suhtes HCV-positiivsete kliiniliste proovide lahjendusi testides. Kliiniliste proovide kontsentratsioonid määrati võrdlusanalüüsi abil. Testiti minimaalselt kolmkümmend kuus (36) paralleeli igast paneeliliikmest kõigi kolme reaktiivipartii korral ehk minimaalselt 108 paralleeli paneeliliikme kohta. Suurima kontsentratsiooniga reaktiivipartii tulemusi, mis olid samaväärsed LoD-ga või sellest suuremad ja vastasid TE ning TAE nõuetele, ja mis arvutati standardi CLSI EP 17-A2[18] alusel, kujutab plasma kohta Tabel 7 ja seerumi kohta Tabel 8. Allolevad Tabel 7 ja Tabel 8 kujutavad iga genotüübi kohta ainult üht tulemust mis on suurem ja ainult üht tulemust mis on väiksem kui LLoQ, kuna need tulemused peegeldavad kõige paremini oodatavat LLoQ-d. Genotüüpide 1–6 LLoQ-sid plasmas ja seerumis kujutab kokkuvõtvalt Tabel 9. Genotüübil 6 on kõrgeim seerumi LLoQ ehk 10 RÜ/mL. Sellega määrati analüüsi kogu-LLoQ-ks 10 RÜ/mL.

Tabel 7. LLoQ määramine eri genotüüpide korral plasmas

Genotüüp	Aptima HCV Quant Dx[a] (RÜ/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} RÜ/mL)	SD (log_{10} RÜ/mL)	Hälve (log_{10} RÜ/mL)	Arvutatud TE (log_{10} RÜ/mL)	Arvutatud TAE (log_{10} RÜ/mL)
1	4	0,65	0,38	0,17	1,08	0,94
	8	0,88	0,35	0,11	1,00	0,82
	10	0,99	0,24	0,09	0,68	0,56
2	4	0,63	0,40	0,16	1,13	0,95
	6	0,76	0,29	0,15	0,81	0,73
	13	1,12	0,30	0,34	0,86	0,94
3	3	0,52	0,30	-0,26	0,85	0,86
	6	0,80	0,21	-0,20	0,59	0,62
	8	0,89	0,26	-0,19	0,74	0,71
4	4	0,61	0,39	-0,29	1,11	1,07
	7	0,82	0,31	-0,18	0,87	0,80
	10	1,01	0,29	-0,07	0,83	0,65
5	4	0,57	0,37	0,10	1,06	0,85
	7	0,87	0,31	0,09	0,89	0,72
	14	1,15	0,16	0,15	0,44	0,46
6	5	0,66	0,36	0,36	1,02	1,08
	6	0,79	0,28	0,31	0,80	0,87
	14	1,14	0,26	0,36	0,74	0,89

SD = standardhälve

[a]Analüüsiti ka lisatasemetel, kuid need andmed ei ole tabelis esitatud.

Tabel 8. LLoQ määramine eri genotüüpide korral seerumis

Genotüüp	Aptima HCV Quant Dx[a] (RÜ/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} RÜ/mL)	SD (log_{10} RÜ/mL)	Hälve (log_{10} RÜ/mL)	Arvutatud TE (log_{10} RÜ/mL)	Arvutatud TAE (log_{10} RÜ/mL)
1	6	0,75	0,36	-0,03	1,02	0,75
	8	0,88	0,32	-0,02	0,89	0,65
	11	1,04	0,29	0,04	0,81	0,61
2	3	0,48	0,35	0,00	0,99	0,70
	6	0,80	0,31	0,02	0,86	0,63
	11	1,04	0,25	0,04	0,72	0,54
3	3	0,45	0,25	-0,33	0,72	0,84
	5	0,67	0,22	-0,33	0,63	0,78
	8	0,92	0,19	-0,16	0,54	0,54
4	2	0,19	0,27	0,19	0,77	0,73
	4	0,65	0,32	0,35	0,91	0,99
	4	0,65	0,34	0,17	0,96	0,85
5	3	0,48	0,37	0,02	1,04	0,76
	5	0,72	0,29	-0,04	0,81	0,61
	11	1,04	0,27	0,10	0,77	0,65
6	4	0,58	0,37	0,11	1,04	0,84
	10	0,99	0,22	0,21	0,61	0,64
	18	1,25	0,22	0,25	0,63	0,70

SD = standardhälve

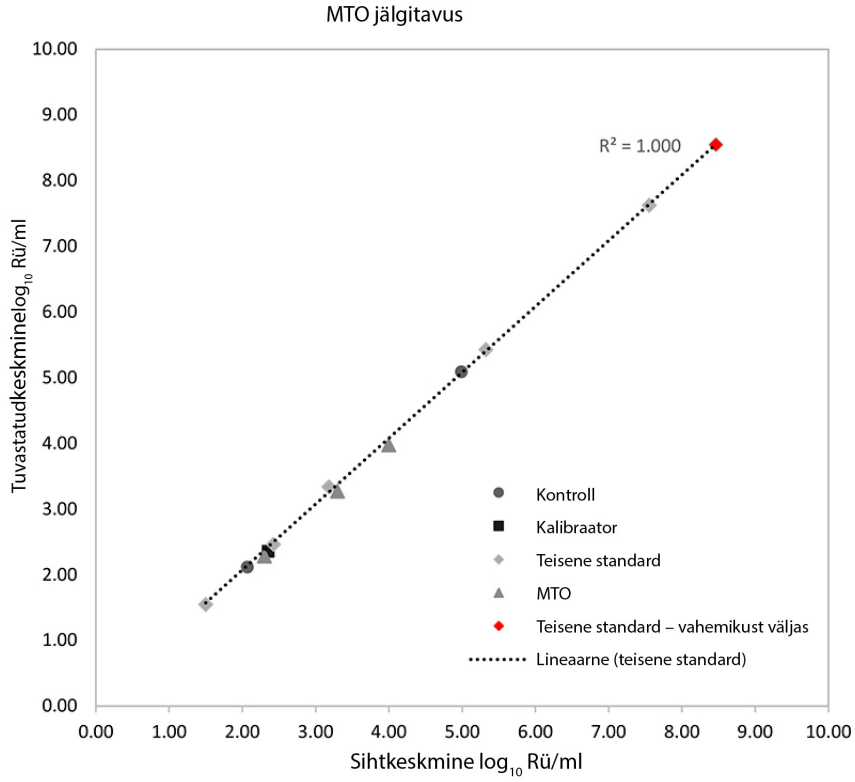
[a]Analüüsiti ka lisatasemetel, kuid need andmed ei ole tabelis esitatud.

Tabel 9. Plasmas ja seerumis määratud eri genotüüpide LLoQ kokkuvõte

HCV genotüüp	Plasma LLoQ		Seerumi LLoQ	
	RÜ/mL	log_{10} RÜ/mL	RÜ/mL	log_{10} RÜ/mL
1	8	0,88	8	0,88
2	6	0,76	6	0,80
3	6	0,80	5	0,67
4	7	0,82	4	0,65
5	7	0,87	5	0,72
6	6	0,79	10	0,99

MTO standardile vastavuse jälgitavus

Toote arenduse ja tootmise käigus kasutati teadaolevate kontsentratsioonidega teiseste standardite seeriat, et tagada MTO standardile vastavuse jälgitavus. HCV MTO standardi järgimiseks testitavad kontsentratsioonid olid 4,00 ja 2,30 log_{10} RÜ/ml, teiseste standardite põhine kontsentratsioonivahemik oli 1,50 kuni 8,46 log_{10} RÜ/ml. Teiseste standardite ja WHO standardi alusel testiti ka Aptima HCV Quant Dx analüüsikontrolle ja kalibraatoreid. Kõigil paneelidel olid sarnased tulemused ning need jaotati lineaarselt kogu analüüsi lineaarvahemiku ulatuses, vt Joonis 9.



Joonis 9. MTO 2. standardi HCV sihtkontsentratsioonide ja analüüsiga Aptima HCV Quant Dx Assay tuvastatud kontsentratsiooni vahelise vastavuse jälgitavus

Kordustäpsus

Aptima HCV Quant Dx kordustäpsuse paneeli loomiseks lahjendati HCV-positiivset kliinilist plasmat ja HCV 1a aRNA-d HCV-negatiivses kliinilises plasmas (kaks kõrgeimat paneeliliiget oli aRNA). Analüüsi vahemiku piiresse (1,86 log_{10} RÜ/mL kuni 7,68 log_{10} RÜ/ml) jäi seitse positiivset paneeliliiget. Iga liikme kohta analüüsis üks operaator korraga kolme paralleeli kaks korda päevas ühe süsteemiga Panther System, kasutades 21 analüüsipäeva jooksul üht reaktiivide pilootpartiid.

Tabel 10 kujutab analüüsitulemuste kordustäpsust (ühikutes log_{10} RÜ/mL) analüüsikordade vahel, analüüsikordade sees ning üldarvestuses. Kõigi paneeliliikmete koguvarieeruvus oli ≤ 0,14, mille moodustas peamiselt analüüsikordade sisene varieeruvus (st juhuslik viga).

Tabel 10. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx Assay kordustäpsus

N	Keskmine kontsentratsioon (RÜ/mL)	Keskmine kontsentratsioon (log_{10} RÜ/mL)	Päevadevaheline SD	Analüüsidevaheline SD	Analüüsiseeriasisene SD	Kokku SD
126	72	1,86	0,02	0,06	0,12	0,14
126	182	2,26	0,00	0,07	0,07	0,10
126	617	2,79	0,00	0,06	0,08	0,10
126	1950	3,29	0,00	0,07	0,05	0,08
126	8128	3,91	0,00	0,06	0,07	0,10
126	616595	5,79	0,03	0,04	0,06	0,08
125[a]	47863009	7,68	0,05	0,05	0,06	0,09

SD = standardhälve

[a] Analüüsi lineaarvahemikku jäävate kehtivate tulemuste arv.

Märkus. Mõne teguri varieeruvus võib olla arvuliselt negatiivne, mis võib ilmneda siis, kui nendest teguritest tulenev varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD kui 0,00.

Potentsiaalselt segavad ained

Hinnati analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tundlikkust segajatele, mida põhjustavad endogeensete ainete suurenenud kontsentratsioonid või HCV-nakkusega patsientidele sageli määratavad ravimid. Testiti HCV-negatiivseid plasmaproove ja proove, mida oli rikastatud HCV-ga HCV RNA kontsentratsioonini 15 RÜ/mL (1,2 log_{10} RÜ/mL) või 1995 RÜ/mL (3,3 log_{10} RÜ/mL).

Albumiini (90 mg/mL), hemoglobiini (5 mg/mL), triglütseriidide (30 mg/mL) ega konjugeerimata bilirubiini (0,2 mg/mL) juuresolekul ei täheldatud häireid analüüsi toimimises.

Analüüsiga Aptima HCV Quant Dx assay testiti kliinilisi plasmaproove patsientidelt, kellel olid teatud ainete kontsentratsioonid suurenenud, või patsientidel, kellel oli üks haigustest, mille loetelu esitab Tabel 11. Iga aine puhul analüüsiti kümmet proovi. Ei täheldatud häireid analüüsi toimimises.

Tabel 11. Testitud kliiniliste proovimaterjalide tüübid

	Kliiniliste proovimaterjalide tüübid
1	Reumatoidfaktor (RF)
2	Tuumavastane antikeha (ANA)
3	Jo-1-vastane antikeha (JO-1)
4	Süsteemne erütematoosne luupus (SLE)
5	Reumatoidartriit (RA)
6	Hulgiskleroos (SM)
7	Hüperglobulineemia
8	Alaniini aminotransferaasi (ALT) taseme tõus
9	Aspartaadi aminotransferaasi (AST) taseme tõus
10	Alkohoolne maksatsirroos (AC)
11	Hulgimüeloom (MM)
12	Lipeemia (lipiidide taseme tõus)
13	Ikterus (bilirubiini taseme tõus)
14	Hemolüüs (hemoglobiini taseme tõus)
15	Valgu (albumiin) taseme tõus
16	HBV antikehad
17	HIV-1 antikehad
18	HIV-2 antikehad

Eksogeensete ainete, mille loetelu esitab Tabel 12, juuresolekul ei täheldatud häireid analüüsi toimimises kontsentratsioonide juures, mis olid vähemalt kolm korda suuremad kui C_{max} (inimplasma).

Tabel 12. Eksogeensed ained

Eksogeensete ainete kogum	Testitud eksogeensed ained
1	Telapreviir, klaritromütsiin, interferoon alfa-2a, dolutegraviir, asitromütsiin
2	Simepreviir, sofosbuviir
3	Efavirens, botsepreviir, pegüleeritud interferoon alfa-2b, emtritsitabiin, raltegraviir, amoksitsilliin
4	Abakaviirsulfaat, ribaviriin, dasabuviir, rilpiviriin, rifampiin/rifampitsiin
5	Lopinaviir, tenofoviir, lamivudiin, valgantsükloviir
6	Hepariin, EDTA, naatriumtsitraat

Toimivus HCV-negatiivsete proovide korral

Spetsiifilisus määrati 198 värske ja 538 külmutatud HCV-negatiivse kliinilise proovi abil. 370 plasma- ja 366 seerumiproovi tuvastati heakskiidetud analüüside abil HCV-negatiivsetena. Spetsiifilisus arvutati HCV-negatiivsete proovide protsendina, mille tulemus oli „Not Detected“ (Ei tuvastatud). HCV RNA-d ei tuvastatud üheski 736 proovist. Spetsiifilisus oli 100% (736/736, 95% CI: 99,6-100%).

Tabel 13. Toimivus HCV-negatiivsetes kliinilistes plasma- ja seerumiproovides

	Värske plasma	Külmutatud plasma	Plasma kokku	Värske seerum	Külmutatud seerum	Seerum kokku	Kombineeritud
Kehtivad paralleelid (n)	100	270	370	98	268	366	736
Not Detected (Ei tuvastatud)	100	270	370	98	268	366	736
Spetsiifilisus (95% CI)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	(97,1-100)	(98,9-100)	(99,2-100)	(97,0-100)	(98,9-100)	(99,2-100)	(99,6-100)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval)

Analüütiline spetsiifilisus

Potentsiaalset ristreaktiivsust patogeenide suhtes, mille loetelu esitab Tabel 14, hinnati HCV-negatiivses inimplasmas ligikaudu 15 Rü/mL (1,2 $\log_{10}$ Rü/mL) või 1995 Rü/mL (3,3 $\log_{10}$ Rü/mL) HCV juuresoleku ja puudumise korral. Ristreaktiivsust ei täheldatud. Patogeenide juuresolekul ei täheldatud häireid.

Tabel 14. Analüütilise spetsiifilisuse jaoks testitud patogeenid

Patogeen	Kontsentratsioon	
A-hepatiidi viirus	100 000	koopiat/mL
B-hepatiidi viirus (HBV)	100 000	RÜ/mL[a]
G-hepatiidi viirus	1470	genoom/ml
HIV-1	100 000	koopiat/mL
HIV-2	100 000	PFU/mL[b]
Herpes simplex'i viirus 1 (HSV-1)	100 000	PFU/mL
Herpes simplex'i viirus 2 (HSV-2)	100 000	PFU/mL
Inimese herpesviirus 6B	100 000	koopiat/mL
Inimese herpesviirus 8	2 667	TCID50 Ü/mL[c]
Inimese T-rakuline lümfotroopne viirusetüüp 1 (HTLV-1)	100 000	vp/mL[d]
Inimese T-rakuline lümfotroopne viirusetüüp 2 (HTLV-2)	100 000	vp/mL
Parvoviirus B19	100 000	RÜ/mL
Lääne-Niiluse viirus	100 000	PFU/mL
Dengue viirus 1	100 000	PFU/mL
Dengue viirus 2	100 000	PFU/mL
Dengue viirus 3	100 000	PFU/mL
Dengue viirus 4	100 000	PFU/mL
Tsütomegaloviirus	100 000	PFU/mL
Epstein-Barri viirus	100 000	koopiat/mL
Punetiste viirus	100 000	PFU/mL
Inimese papilloomiviirus	100 000	rakku/mL
Adenoviiruse tüüp 5	100 000	TCID50 U/mL
A-gripi viirus	100 000	TCID50 U/mL
Jaapani entsefaliidi viirus	Ei kohaldu	Ei kohaldu
St. Louis' entsefaliidi viirus	Ei kohaldu	Ei kohaldu
Murray Valley entsefaliidi viirus	2 643	LD50/ml[e]
Kollapalaviku viirus	100 000	rakku/mL

Patogeen	Kontsentratsioon	
Corynebacterium diphtheriae	1 000 000	KMÜ/mL[f]
Streptococcus pneumoniae	1 000 000	KMÜ/mL
Staphylococcus aureus	1 000 000	KMÜ/mL
Propionibacterium acnes	1 000 000	KMÜ/mL
Staphylococcus epidermidis	1 000 000	KMÜ/mL
Candida albicans	1 000 000	KMÜ/mL
Neisseria gonorrhoeae	1 000 000	KMÜ/mL
Chlamydia trachomatis	1 000 000	IFU/mL[g]
Trichomonas vaginalis	1 000 000	rakku/mL

[a]RÜ/mL = rahvusvahelist ühikut milliliitris

[b]PFU/mL = lüüsilaiku moodustavat ühikut (Plaque Forming Units) milliliitris

[c]TCID50 U/mL = 50% koekultuuri nakatava annuse ühikut (Tissue Culture Infective Dose Units) milliliitris

[d]vp/ml = viiruspartiklit milliliitris

[e]LD50/ml = surmavat annust (Lethal Dose) milliliitris

[f]KMÜ/ml = kolooniaid moodustavat ühikut milliliitris

[g]IFU/ml = inklusioone moodustavat ühikut (Inclusion Forming Units) milliliitris

Kliinilised proovid, mis sisaldavad muid viiruseid peale HCV

Patogeene, mille loetelu esitas Tabel 15, hinnati individuaalsete loomulikul teel nakatunud kliiniliste proovide abil. Neid testiti ligikaudu 15 Rü/ml (1,2 $\log_{10}$ Rü/ml) või 1995 Rü/ml (3,3 $\log_{10}$ Rü/ml) HCV-viiruse juuresoleku ja puudumise korral. Ristreaktiivsust ei täheldatud. Häireid ei täheldatud.

Tabel 15. Analüütilise spetsiifilisuse jaoks testitud kliinilised proovid

Mikroorganism	Maatriks	N (doonorid)
HBV	Seerum	5
HBV	Plasma	5
Dengue viirus	Plasma	10
A-hepatiidi viirus	Plasma	10
HTLV-1	Plasma	10
HTLV-2	Plasma	10
HIV-1	Plasma	10
Lääne-Niiluse viirus	Plasma	10

Maatriksite samaväärsus

Sada seitsekümmend kuut vastavates verekogumiskatsutites (seerumikatsutid, SST, PPT, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA) olevat proovikomplekti hinnati maatriksite samaväärsuse suhtes. Nendest 68 proovikomplekti olid loomulikul teel nakatunud HCV-positiivsed ja 108 olid HCV-negatiivsed komplektid. 68 positiivsest proovist kahtkümmet kuut lahjendati vastavates verekogumiskatsutites oleva 13 negatiivse prooviga vahekorras 1 : 10, 1 : 100 ja 1 : 1000 või 1 : 100, 1 : 10 000 ja 1 : 100 000, nende kontsentratsioonid jäid analüüsi dünaamilisse vahemikku (146 positiivset paralleeli kogumiskatsuti kohta). Korrelatsiooni mõõtmiseks kasutati võrdlusalusena seerumikogumiskatsutit.

Tabel 16. Maatriksite samaväärsuse uuring

Verekogumiskatsuti	Demingi regressioon	95% usaldusvahemikuga kalle		95% C.I. konstant		R^2	Keskmine erinevus ($\log_{10}$)
		Alumine piir	Ülempiir	Alampiir	Ülemine piir		
SST	y = 1,00× – 0,01	0,99	1,01	-0,05	0,07	0,998	0,00
K2 EDTA	y = 1,01× – 0,03	0,99	1,02	-0,12	-0,07	0,995	0,00
K3 EDTA	y = 1,00× – 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,07	0,996	-0,02
ACD	y = 1,00× – 0,14	0,99	1,01	-0,20	-0,08	0,997	-0,13
PPT	y = 1,00× – 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,08	0,996	-0,01

Proovi lahjendamine Aptima proovimaterjali lahjendiga (1 : 3)

HCV RNA tuvastamise täpsuse hindamiseks Aptima proovimaterjali lahjendiga lahjendatud plasma- või seerumiproovides lahjendati 1,67 log_{10} Rü/ml kuni 6,34 log_{10} Rü/ml proove Aptima proovimaterjali lahjendiga vahekorras 1 : 3 (240 µL proov kombinatsioonis 480 µL Aptima proovimaterjali lahjendiga). Iga proovi testiti lahjendamata kujul ja lahjendatuna (vahekorras 1 : 3) kolm korda. Analüüsimisel kasutati ühte analüüsireaktiivide partiid, ühte süsteemi Panther System ja kaht Aptima proovimaterjalide lahjendite partiid. Iga proovikomplekti puhul arvutati lahjendamata ja lahjendatud proovide analüüsi tulemuste erinevus, mida kujutab Tabel 17 plasma kohta ja Tabel 18 seerumi kohta.

Tabel 17. Plasmaproovimaterjali vahekorras 1 : 3 lahjendamise maatriksi võrdluse kokkuvõte – log_{10} Rü/ml

Plasmamaatriks Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 3	Lahjendi Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 6	Erinevus Lahjendi plasmamaatriksi korral (log_{10} RÜ/mL)
1,74[a]	1,57[b]	-0,18
4,56	4,36	-0,20
5,62	5,46	-0,17
3,69	3,56	-0,13
2,65	2,60	-0,05
4,18	4,09	-0,09
3,25	3,28	0,03
4,12	4,06	-0,07
3,54	3,48	-0,06
6,20	5,91	-0,30

[a]Kahe paralleeli tulemused. Üks tulemus „Detected“ (Tuvastati), kuid ei kvantifitseeritud.
[b]Nelja paralleeli tulemused. Kaks tulemust „Detected“ (Tuvastati), kuid ei kvantifitseeritud.

Tabel 18. Seerumiproovimaterjali vahekorras 1 : 3 lahjendamise maatriksi võrdluse kokkuvõte – log_{10} Rü/ml

Seerumimaatriks Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 3	Lahjendi Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 6	Erinevus Lahjendi seerumimaatriksi korral (log_{10} RÜ/mL)
1,50[a]	1,80	0,30
5,32	5,14	-0,18
3,65	3,59	-0,06
4,91	4,71	-0,20
3,66	3,72	0,06
3,81	3,74	-0,07
2,42	2,60	0,18
2,65	2,88	0,23
4,90	4,70	-0,21
6,17	6,00	-0,17

[a]Kahe paralleeli tulemused. Üks tulemus „Detected“ (Tuvastati), kuid ei kvantifitseeritud.

Proovi lahjendamine Aptima proovimaterjali lahjendiga (1 : 100)

HCV RNA tuvastamise täpsuse hindamiseks Aptima proovimaterjali lahjendiga lahjendatud plasma- või seerumiproovides analüüsiti viit loomulikul teel nakatunud plasmaproovi ja viit loomulikul teel nakatunud seerumiproovi ning kümmet HCV-negatiivset plasma- ja seerumiproovi, mida oli rikastatud HCV aRNA kontsentratsiooniga üle ULoQ (8 log10 Rü/ml) ehk 8,30 log10 Rü/ml juures. Iga proovi analüüsiti kolm korda. Lahjendamine toimus vahetult enne analüüsi vahekorras 1 : 100, millest ühe osa moodustas proov ja 99 osa proovimaterjali lahjendi Aptima Specimen Diluent. Analüüsimisel kasutati ühte analüüsireaktiivide partiid, ühte süsteemi Panther System ja kaht Aptima proovimaterjalide lahjendite partiid. Iga proovikomplekti puhul arvutati lahjendamata ja lahjendatud proovide analüüsi tulemuste erinevus, mida kujutab Tabel 19 plasma kohta ja Tabel 20 seerumi kohta.

Tabel 19. Plasmaproovimaterjali vahekorras 1 : 100 lahjendamise maatriksi võrdluse kokkuvõte – log_{10} Rü/ml

Maatriks	Lahjendus	Plasmamaatriks Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 3	Lahjendi Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 6	Erinevus
Plasma	1 : 100	8,03[a]	7,95	-0,08
		8,07[a]	7,93	-0,15
		8,14[a]	7,97	-0,17
		8,16[a]	7,94	-0,22
		8,09[a]	7,96	-0,13
		8,38[a]	7,97	-0,42
		7,98[a]	7,89	-0,09
		8,08[a]	7,89	-0,19
		8,14[a]	7,92	-0,22
		8,08[a]	7,97	-0,11
		6,41	6,22	-0,19
		6,73	6,58	-0,15
		6,88	6,75	-0,14
		6,54	6,51	-0,03
		6,55	6,29	-0,27

[a]Rikastatud proov

Tabel 20. Seerumiproovimaterjali vahekorras 1 : 100 lahjendamise maatriksi võrdluse kokkuvõte – log_{10} Rü/ml

Maatriks	Lahjendus	Seerumimaatriks Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 3	Lahjendi Keskmine raporteeritud kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml) n = 6	Erinevus
Seerum	1 : 100	8,04[a]	7,94	-0,09
		8,07[a]	7,91	-0,16
		7,99[a]	7,91	-0,08
		8,03[a]	7,92	-0,11
		7,99[a]	7,89	-0,09
		8,05[a]	7,85	-0,20
		8,16[a]	7,93	-0,23
		8,16[a]	7,90	-0,26
		8,06[a]	7,89	-0,17
		8,26[a]	7,92	-0,34
		7,34	7,09	-0,25
		7,07	6,83	-0,24
		7,18	6,80	-0,38
		7,35[b]	7,12	-0,23
		7,07	6,68	-0,39

[a]Rikastatud proov

[b]Tulemus kahel kolmest analüüsitud paralleelist. Üks erindparalleel jäeti välja.

LLoQ kinnitus proovimaterjali lahjendiga lahjendatud kliiniliste proovide korral

Analüüsi Aptima HCV Quant LLoQ kinnitati HCV genotüübi 1 kliiniliste proovimaterjalidega, mida lahjendati proovimaterjali lahjendiga Aptima Specimen Diluent. Proovimaterjalid valmistati ette HCV-negatiivses inimplasmas ja -seerumis 21, 30 ja 45 Rü/ml juures. Iga paneel lahjendati vahetult enne analüüsi proovimaterjali lahjendiga Aptima Specimen Diluent vahekorras 1 : 3, et tagada lõplikud ligikaudsed kontsentratsioonid 7, 10 ja 15 Rü/ml. Iga paneeliliikme kolmkümmend kuut (36) paralleeli analüüsiti kolme päeva jooksul ühe reaktiivide partiiga. Proovimaterjali lahjendiga Aptima Specimen Diluent lahjendatud HCV plasma ja seerumi puhul leidis kinnitust LLoQ väärtus on ≤ 10 Rü/ml, nagu kujutab Tabel 21.

Tabel 21. LLoQ kinnitus – kliinilised proovid proovimaterjali lahjendis Aptima Specimen Diluent

Maatriks	Sihtkontsentratsioon (RÜ/ml)	Sihtkontsentratsioon (log_{10} RÜ/ml)	% Tuvastati	Aptima HCV Quant Dx (RÜ/ml)	Aptima HCV Quant Dx (log_{10} RÜ/ml)	SD (log_{10} RÜ/ml)	Hälve (log_{10} RÜ/ml)	Arvutatud TE (log_{10} RÜ/ml)	Arvutatud TAE (log_{10} RÜ/ml)
Plasma	7	0,85	100%	9	0,94	0,25	0,10	0,71	0,60
Seerum	7	0,85	100%	9	0,96	0,21	0,12	0,60	0,54

Lahjendatud proovide kordustäpsus

Aptima HCV Quant Dx kordustäpsuse paneeli loomiseks lahjendati HCV-positiivset kliinilist plasmat ja HCV aRNA-d HCV-negatiivses kliinilises plasmas. Seejärel lahjendati neid veel proovimaterjali lahjendis Aptima Specimen Diluent. Positiivseid paneele lahjendati proovimaterjali lahjendis Aptima Specimen Diluent. Üks operaator analüüsis korraga kolme paralleeli kaks korda päevas ühe süsteemiga Panther System, kasutades 21 analüüsipäeva jooksul üht reaktiivide pilootpartiid.

Tabel 22 kujutab analüüsitulemuste kordustäpsust (ühikutes $_{10}$ RÜ/ml) analüüsikordade vahel, analüüsikordade sees, päevade vahel ning üldarvestuses. Kõigi paneeliliikmete koguvarieeruvus oli ≤ 0,15, mille moodustas peamiselt analüüsikordade sisene varieeruvus (st juhuslik viga).

Tabel 22. Proovimaterjali lahjendis Aptima Specimen Diluent lahjendatud paneelide kordustäpsus

Lahjendus	N	Keskmine kontsentratsioon (log_{10} Rü/ml)	Standardhälve			
			Päevadevaheline	Analüüsidevaheline	Analüüsiseeriasisene	Kokku
1 : 3	126	2,24	0,00	0,05	0,13	0,14
1 : 100	126	3,86	0,06	0,05	0,12	0,15
1 : 100	126	7,31	0,03	0,10	0,05	0,12

[a]Analüüsi lineaarvahemikku jäävate kehtivate tulemuste arv

Märkus. *Mõne teguri varieeruvus võib olla arvuliselt negatiivne, mis võib ilmneda siis, kui nendest teguritest tulenev varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV kui 0.*

Ülekandumine

Tegemaks kindlaks, kas süsteem Panther System minimeerib ülekandumisel saastumisest põhjustatud valepositiivsete tulemuste riski, viidi läbi uuring rikastatud paneelidega kolmel süsteemil Panther System. Ülekandumist hinnati suure tiitriga aRNA-ga rikastatud proovidega (7 log_{10} Rü/ml), mis vaheldusid malelauamustrit järgides HCV-negatiivsete proovidega. Testiti viieteistkümnel analüüsikorral. Ülekandumise kogumäär oli 0,14% (1/704)

Serokonversiooni paneel

Testiti ühteteist HCV serokonversioonipaneelide komplekti, kokku 72 proovi. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemusi võrreldi HCV antikehade testi tulemustega. Esimese reaktiivse tulemuseni kulunud päevade arvude loetelu esitab Tabel 23. Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay tuvastas HCV olemasolu keskmiselt 20 päeva varem kui antikehade testid.

Tabel 23. Serokonversiooni paneeli andmete kokkuvõte

Paneeli ID	Testitud paneeliliikmete arv	Reaktiivsete paneeliliikmete arv			Päevi esimese reaktiivse tulemuseni			Esimese reaktiivse tulemuseni kulunud päevade arvu erinevus (proovimaterjali kogumise kuupäeva alusel)	
		Aptima HCV Quant Dx	HCV antikehade test 1	HCV antikehade test 2	Aptima HCV Quant Dx	HCV antikehade test 1	HCV antikehade test 2	Päevi varem kui HCV antikehade test 1	Päevi varem kui HCV antikehade test 2
PHV911	4	4	3	3	3[a]	14	14	11	11
PHV913	4	4	0	2	0	9[b]	7	9	7
PH919	7	4	3	3	25	28	28	3	3
PH920	9	9	7	6	0[c]	13	16	13	16
PH921	11	11	9	7	0	7	18	7	18
PH923	6	6	2	2	0	21	21	21	21
PH924	6	6	3	3	0	59	59	59	59
PH925	5	5	1	1	0	27	27	27	27
PH926	5	5	1	0	0	14	14[b]	14	14
6227	7	4	2	2	42	74	74	32	32
6229	8	8	4	3	0	17	20	17	20
Kokku	72	66	35	32			Keskmine	19,36	20,73
							Mediaan	14	18

HCV antikehade test 1 tehti analüüsiga Abbot Prism HCV assay
HCV antikehade test 2 tehti analüüsiga Ortho Enhanced SAVE assay, järgmiste eranditega:
paneele 6227 ja 6229 testiti analüüsiga Ortho ELISA Anti-HCV 3.0 assay.
[a] Esimest kogutud proovimaterjali ei testitud, kuna proov polnud tarnijalt kättesaadav.
[B] Kõik selle paneeli kogutud proovimaterjalid olid HCV antikehade suhtes mittereaktiivsed. Viimast proovimaterjali kogumise päeva kasutati väärtusena „Päevi esimese reaktiivse tulemuseni".
[c] Teist kogutud proovimaterjali ei testitud, kuna proov polnud tarnijalt kättesaadav.

Reprodutseeritavuse uuring

Reprodutseeritavust hinnati süsteemis Panther System USA kolmes välises uuringukeskuses. Igas uuringukohas tegi analüüsi kaks operaatorit. Iga operaator tegi päevas kaks analüüsiseeriat kokku kolme päeva jooksul, kasutades kogu analüüsiprotsessi vältel 3 reaktiivipartiid. Igal analüüsiseerial oli iga paneelipesa kohta kolm paralleeli. Kokku analüüsiti iga paneeliliikme 108 paralleeli.

Reprodutseeritavust analüüsiti HCV-negatiivsest plasmast paneeliliikmete abil. Positiivsed paneeliliikmed olid positiivsed HCV genotüüp 1, genotüüp 2 või genotüüp 3 puhul. HCV RNA kontsentratsioonid jäid analüüsi lineaarvahemikku.

Tabel 24 Kujutab analüüsitulemuste reprodutseeritavust ja kordustäpsust iga positiivse paneeliliikme puhul keskuste, operaatorite, partiide, päevade, analüüsikordade vahel, analüüsikordade sees ning nende paralleelide osakaalu, mille tulemused jäid analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay mõõtmisvahemikust väljaspoole.

Variatsioonikordaja arvutati järgmise võrrandi abil, kus σ^2 on andmete valimi dispersioon pärast $\log_{10}$ transformatsiooni.

$$\%CV = 100 \times \sqrt{(10^{\sigma^2 \ln(10)} - 1)}$$

HCV-negatiivse paneeliliikme puhul analüüsiti 108 paralleeli ning HCV RNA-d ei tuvastatud üheski 108 paralleelis (negatiivne vastavus = 100%, 95% CI: 96,6% kuni 100%). Kõigi HCV-positiivsete paneeliliikmete puhul olid vastavusväärtused 100%.

Tabel 24. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx HCV RNA Assay tasemete reprodutseeritavus süsteemis Panther System positiivsete paneeliliikmete puhul

GT	N	Täheldatud keskmine IU/mL	Täheldatud keskmine Log_{10} IU/mL	Keskustevaheline SD (%CV)	Partiidevaheline SD (%CV)	Operaatorite/ päevade vaheline[a] SD (%CV)	Analüüsiseeriate vaheline SD (%CV)	Analüüsiseeriate sisene SD (%CV)	Kokku SD (%CV)	Alla LLoQ n (%)	Üle ULoQ n (%)
1	108	10,6	1,0	0,070 (16,22)	0,048 (10,98)	0,000 (0,00)	0,040 (9,20)	0,258 (64,93)	0,274 (69,94)	59 (54,6)	0 (0,0)
	107	19,5	1,3	0,034 (7,77)	0,035 (7,97)	0,009 (2,10)	0,064 (14,91)	0,169 (40,31)	0,187 (45,12)	9 (8,4)	0 (0,0)
	108	43,6	1,6	0,000 (0,00)	0,070 (16,11)	0,000 (0,00)	0,061 (14,13)	0,155 (36,82)	0,180 (43,39)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	602,7	2,8	0,042 (9,58)	0,035 (8,02)	0,022 (5,05)	0,023 (5,30)	0,075 (17,40)	0,098 (22,81)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	22710,9	4,3	0,075 (17,42)	0,045 (10,49)	0,044 (10,08)	0,058 (13,46)	0,071 (16,57)	0,135 (31,74)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	4195539,0	6,6	0,007 (1,65)	0,026 (6,08)	0,045 (10,43)	0,000 (0,00)	0,131 (30,97)	0,142 (33,50)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	58549271,2	7,8	0,010 (2,26)	0,000 (0,00)	0,022 (5,10)	0,035 (8,08)	0,105 (24,42)	0,113 (26,43)	0 (0,0)	1 (0,9)
2	108	11,3	1,0	0,062 (14,29)	0,075 (17,28)	0,112 (26,28)	0,000 (0,00)	0,290 (75,02)	0,326 (86,94)	53 (49,1)	0 (0,0)
	108	13,9	1,1	0,000 (0,00)	0,125 (29,36)	0,128 (30,18)	0,068 (15,83)	0,211 (51,69)	0,285 (73,45)	46 (42,6)	0 (0,0)
	108	62,6	1,8	0,000 (0,00)	0,044 (10,18)	0,101 (23,48)	0,069 (16,00)	0,124 (29,25)	0,180 (43,24)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	351,0	2,5	0,022 (5,18)	0,062 (14,38)	0,004 (1,01)	0,045 (10,31)	0,081 (18,70)	0,113 (26,56)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	14519,2	4,1	0,000 (0,00)	0,051 (11,78)	0,048 (11,01)	0,011 (2,42)	0,092 (21,50)	0,116 (27,25)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	5810012,3	6,8	0,000 (0,00)	0,017 (4,00)	0,041 (9,54)	0,015 (3,53)	0,104 (24,25)	0,114 (26,73)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	77499195,7	7,9	0,000 (0,00)	0,018 (4,24)	0,028 (6,56)	0,000 (0,00)	0,077 (17,77)	0,084 (19,46)	0 (0,0)	10 (9,3)

GT	N	Täheldatud keskmine IU/mL	Täheldatud keskmine Log_{10} IU/mL	Keskustevaheline SD (%CV)	Partiidevaheline SD (%CV)	Operaatorite/ päevade vaheline[a] SD (%CV)	Analüüsiseeriate vaheline SD (%CV)	Analüüsiseeriate sisene SD (%CV)	Kokku SD (%CV)	Alla LLoQ n (%)	Üle ULoQ n (%)
3	107	8,6	0,9	0,049 (11,32)	0,103 (24,05)	0,056 (12,95)	0,000 (0,00)	0,225 (55,47)	0,258 (65,16)	71 (66,4)	0 (0,0)
	108	14,3	1,1	0,157 (37,31)	0,000 (0,00)	0,090 (21,04)	0,000 (0,00)	0,178 (42,88)	0,254 (63,90)	36 (33,3)	0 (0,0)
	107	49,9	1,7	0,119 (27,96)	0,065 (15,08)	0,047 (10,80)	0,034 (7,81)	0,109 (25,42)	0,183 (44,15)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	218,3	2,2	0,324 (86,23)	0,043 (10,01)	0,139 (32,83)	0,063 (14,64)	0,082 (19,09)	0,370 (103,21)	0 (0,0)	0 (0,0)
	107	8541,1	3,9	0,248 (61,97)	0,056 (12,90)	0,151 (35,77)	0,048 (10,99)	0,078 (18,19)	0,309 (81,20)	0 (0,0)	0 (0,0)
	107	4128761,4	6,6	0,044 (10,17)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,042 (9,61)	0,126 (29,65)	0,140 (33,06)	0 (0,0)	0 (0,0)
	108	63813728,0	7,8	0,012 (2,84)	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)	0,059 (13,76)	0,092 (21,32)	0,110 (25,71)	0 (0,0)	3 (2,8)

%CV = lognormaalne variatsioonikordaja, GT = genotüüp, SD = standardhälve (log_{10} Rü/ml)

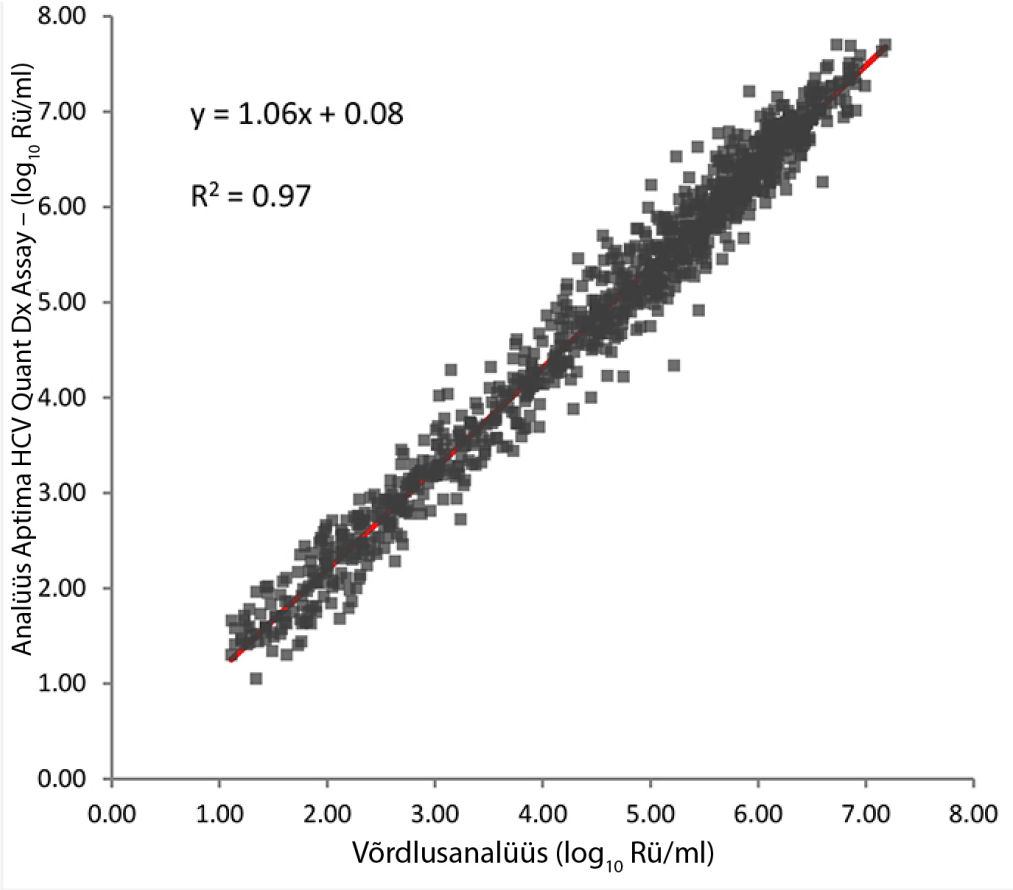
Märkus. Varieeruvus mõne teguri põhjal võib olla arvuliselt negatiivne. See võib juhtuda siis, kui neist teguritest tingitud varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV kui 0.

[a] Operaatorite vaheline võib segi minna väärtusega Päevade vaheline; seetõttu kombineeritakse väärtused Operaatorite vaheline ja Päevadel vaheline väärtuseks Operaatorite/päevade vaheline.

Kliiniline toimivus

Meetodite korrelatsioon

Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay toimimist hinnati CE-märgistatud võrdlusanalüüsi abil, testides HCV-ga nakatunud patsientidelt kogutud lahjendamata kliinilisi proove kolme süsteemiga Panther System, kasutades nelja reaktiivipartiid. Lineaarregressiooniks kasutati kokku 1058 plasma- ja seerumiproovi (872 plasmaproovi, 186 seerumiproovi) kõigi HCV genotüüpidega, mis jäid mõlemale analüüsile ühisesse lineaarvahemikku, ning seda kujutab Joonis 10.



Joonis 10. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay ja võrdlusanalüüsi vaheline korrelatsioon

Kliinilise kasulikkuse uuring

Uuringu eesmärk oli hinnata toimivusnäitajaid ja näidata seeläbi kliinilist kasulikkust püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) või mittepüsiva viroloogilise ravivastuse (NSVR) saamiseks määratud kliiniliselt asjakohastel aegadel 8-, 12- või 24-nädalase viirusvastase ravi käigus. Uuringus hinnati ka kovariaatide (nt vanus, sugu, rass, HCV RNA algne tase, maksatsirroosi esinemine või puudumine) mõju SVR-vastusele.

Proove koguti genotüübiga 1, 2 ja 3 subjektidelt, kes olid krooniliselt HCV-ga nakatunud ning kes said 8-, 12- või 24-nädalast sofosbuviiripõhist ravi FDA heaks kiidetud ravimitega, mis olid määratud FDA heaks kiidetud teabe ja/või AASLD/IDSA HCV-ravi juhiste kohaselt.[20,21] Kooskõlas vastava ravirežiimiga vastasid uuringukriteeriumitele HCV-ravi varem mittesaanud ja ravi saanud subjektid ning maksatsirroosi mittepõdevad või asümptomaatilises staadiumis maksatsirroosiga subjektid.

HCV RNA viiruskoormuse määramine toimus uuringu alguses, 1. nädalal, 2. nädalal, 4. nädalal, 8. nädalal, 12. nädalal ja 24. nädalal analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay abil. Ravi lõpu (EOT) ning ravijärgse 4. nädala ja 12. nädala järelkontrolli tulemused tehti kindlaks analüüsiga Aptima HCV Quant Dx assay ja kahe heakskiidetud kvantitatiivse HCV RNA analüüsiga. SVR määratleti HCV RNA tasemena < LLoQ, mille määras heakskiidetud kvantitatiivne analüüs 12. järelravinädala proovis.

352-st USA 35 uuringukeskuses registreerunud subjektist 274-l oli lõplik SVR seisund, mis oli analüüsiga hinnatav. 56 subjekti SVR seisund ei olnud hinnatav ning neid analüüsidesse ei kaasatud. Veel 22 subjektil oli lõplik SVR seisund, kuid neid ei saanud hinnata puuduvate ravieelsete/algusfaasi tulemuste tõttu või seetõttu, või seetõttu, et kõik nende raviaegsed tulemused olid <LLoQ või seda ei tuvastatud või ei saanud nende genotüüpe heakskiidetud analüüsiga määrata. Selles uuringus said 90,5% (248/274) subjektidest SVR ja 9,5% (26/274) NSVR (vt Tabel 31 kuni Tabel 33 tulemusi genotüübi ja DRA järgi). Suurim algusfaasi viiruskoormus oli 7.58 $\log_{10}$ Rü/ml, mille määras analüüs Aptima HCV Quant Dx assay. Kõik hinnatavad subjektid läbisid ravi ilma raviaegsete tagasilöökideta (nt vastuse puudumine). Kokku võeti eri aegadel igalt subjektilt 2449 proovi, mida analüüsiti kolmes USA analüüsikeskuses.

Tabel 25 esitab 274 hinnatava subjekti demograafilised ja kliinilised näitajad.

Tabel 25. Demograafilised ja kliinilised näitajad

Näitajad		
Kokku	N	274
Sugu	Naine, n (%)	112 (40,9)
	Mees, n (%)	162 (59,1)
Vanus (aastad)	n	274
	Keskmine	55,1
	Mediaan	56,0
	SD	10,40
	Minimaalne	23
	Maksimaalne	83
	21–49, n (%)	61 (22,3)
	50–70, n (%)	203 (74,1)
	> 70, n (%)	10 (3,6)
Etniline kuuluvus	n	274
	Hispaanlane või ladinaameeriklane, n (%)	65 (23,7)
	Muu kui hispaanlane või ladinaameeriklane, n (%)	202 (73,7)
	Teadmata, n (%)	6 (2,2)
	Ei öelnud, n (%)	1 (0,4)
Rass[a]	n	274
	Valge, n (%)	223 (81,4)
	Mustanahaline või afroameeriklane, n (%)	43 (15,7)
	Aasialane, n (%)	1 (0,4)
	Ameerika indiaanlane / Alaska põliselanik, n (%)	3 (1,1)
	Hawaii põliselanik / Vaikse ookeani saarte elanik, n (%)	0 (0,0)
	Muu, n (%)	3 (1,1)
	Teadmata, n (%)	1 (0,4)
	Ei öelnud, n (%)	0 (0,0)
Genotüüp	n	274
	Genotüüp 1, n (%)	158 (57,7)
	Genotüüp 2, n (%)	66 (24,1)
	Genotüüp 3, n (%)	50 (18,2)
HCV-ravi olek	n	274
	Varem ravi mittesaanud, n (%)	232 (84,7)
	Varem ravi saanud, n (%)	42 (15,3)
	Varasema ravi järel ägenenud, n (%)	32 (76,2)
	Varasemale ravile mittereageerinud, n (%)	1 (2,4)
	Varasemale ravile mittereageerinud, n (%)	2 (4,8)
	Varasemale ravile osaliselt reageerinud, n (%)	3 (7,1)
	Tulemuslik ravi, n (%)	1 (2,4)
	Tagasilöögid, n (%)	0 (0,0)
	Ravivastus ei ole teada, n (%)	3 (7,1)
	Puudub, n (%)	0 (0,0)
Maksatsirroosiseisund	n	274
	Maksatsirroosiga, n (%)	98 (35,8)
	Maksatsirroosita, n (%)	176 (64,2)

[a] Subjektid võivad esitada enda kohta mitu rassi

Tabel 26 kujutab 274 hinnatavale subjektile määratud lõplikke ravimirežiime.

Tabel 26. Kokkuvõte subjektidele määratud lõplikest ravimirežiimidest genotüüpide kaupa

Määratud ravimirežiim	HCV genotüüp n (%)		
	1	2	3
Sofosbuviir ja peginterferoon ning ribaviriin 12 nädalat	25 (15,8)	–	3 (6,0)
Sofosbuviir ja simepreviir ja/või ribaviriin 12 nädalat	63 (39,9)	–	–
Sofosbuviir ja simepreviir ja/või ribaviriin 24 nädalat	4 (2,5)	–	–
Sofosbuviir ja ribaviriin 12 nädalat	–	66 (100)	–
Sofosbuviir ja ribaviriin 24 nädalat	6 (3,8)	–	47 (94,0)
Ledipasviir ja sofosbuviir 8 nädalat	14 (8,9)	–	–
Ledipasviir ja sofosbuviir 12 nädalat	39 (24,7)	–	–
Ledipasviir ja sofosbuviir 24 nädalat	7 (4,4)	–	–
Uuringukriteeriumitele vastavaid subjekte kokku	158	66	50

Tabel 27 hindab uuringu aluseks olevate kovariaatide (vanus, rass, sugu, algusfaasi HCV-viiruskoormus [binaarne muutuja] ja maksatsirroosiseisund) ning SVR seost, kasutades šansisuhet (OR) ja ühemõõtmelist (korrigeerimata) logistilise regressiooni analüüsi. 274 hinnatava subjekti tulemusi hinnati HCV genotüüpide alusel. Genotüüpide 1 ja 2 puhul oli maksatsirroosiga subjektidel võrreldes maksatsirroosita subjektidega väiksem tõenäosus saada SVR (vastavalt OR = 0,16 [95% Wald CI: 0,04 kuni 0,63], P = 0,009 ja OR = 0,13 [95% Wald CI: 0,02 kuni 0,70], P = 0,017). 95% CI väärtused genotüüp 1 ja 2 teiste kovariaatide puhul ning genotüüp 3 kõigi kovariaatide puhul hõlmasid väärtust 1 ning ei olnud statistiliselt märkimisväärsed.

Tabel 27. SVR prognostiliste alustegurite hindamine algusfaasis

GT	Kategooria	N	Rühm	N(%)	SVR-i saanute protsent	Šansisuhe (Wald 95% CI) ühemõõtmeliste LR-analüüside abil	P väärtus
1	Vanus	158	≥ 40-aastased	146 (92,4)	91,8	0 [0 – ∞)	Pole arvutatav
			< 40-aastased	12 (7,6)	100		
	Sugu	158	Mees	92 (58,2)	90,2	0,44 (0,11 - 1,69)	0,231
			Naine	66 (41,8)	95,5		
	Rass	158	Valge	116 (73,4)	94,0	2,10 (0,63 - 7,03)	0,227
			Mittevalge	42 (26,6)	88,1		
	HCV RNA algusfaasi viiruskoormus[a]	156	> 740 000 Rü/ml	111 (71,2)	92,8	1,26 (0,36–4,40)	0,721
			≤ 740 000 Rü/ml	45 (28,8)	91,1		
	Maksatsirroosiseisund	158	Maksatsirroosiga	57 (36,1)	84,2	0,16 (0,04–0,63)	0,009
			Maksatsirroosita	101 (63,9)	97,0		
2	Vanus	66	≥ 40-aastased	60 (90,9)	88,3	1,51 (0,15 - 14,91)	0,722
			< 40-aastased	6 (9,1)	83,3		
	Sugu	66	Mees	36 (54,5)	86,1	0,69 (0,15 - 3,15)	0,631
			Naine	30 (45,5)	90,0		
	Rass	66	Valge	61 (92,4)	86,9	0 [0 – ∞)	Pole arvutatav
			Mittevalge	5 (7,6)	100		
	HCV RNA algusfaasi viiruskoormus	66	> 740 000 Rü/ml	44 (66,7)	84,1	0,25 (0,03 - 2,19)	0,211
			≤ 740 000 Rü/ml	22 (33,3)	95,5		
	Maksatsirroosiseisund	66	Maksatsirroosiga	22 (33,3)	72,7	0,13 (0,02 - 0,70)	0,017
			Maksatsirroosita	44 (66,7)	95,5		
3	Vanus	50	≥ 40-aastased	44 (88,0)	86,4	0 [0 – ∞)	NC
			< 40-aastased	6 (12,0)	100		
	Sugu	50	Mees	34 (68,0)	85,3	0,39 (0,04 - 3,62)	0,405
			Naine	16 (32,0)	93,8		
	Rass	50	Valge	46 (92,0)	87,0	0 [0 – ∞)	Pole arvutatav
			Mittevalge	4 (8,0)	100		
	HCV RNA algusfaasi viiruskoormus[a]	49	> 740 000 Rü/ml	30 (61,2)	83,3	0,28 (0,03 - 2,59)	0,261
			≤ 740 000 Rü/ml	19 (38,8)	94,7		
	Maksatsirroosiseisund	50	Maksatsirroosiga	19 (38,0)	78,9	0,26 (0,04 - 1,58)	0,143
			Maksatsirroosita	31 (62,0)	93,5		

CI = usaldusvahemik, GT = genotüüp, LR = logistiline regressioon

[a]HCV RNA algusfaasi viiruskoormuse kovariaat ei hõlma subjekte, kes ei esitanud enne ravi algust kvantitatiivseid HCV RNA viiruskoormuse andmeid.

Viirusvastase ravi vastus

Analüüsi toimivuse näitajad on seotud patsientidega, keda ravitakse kindlate viirusvastaste ravimite režiimide abil. Analüüsi prognoosväärtuse teave ei ole saadaval, kui kasutatakse mõne muu viirusvastaste ravimite kombinatsiooni ravi.

Selgitused

1. nädala viiruskoormus (VL) = HCV RNA < LLoQ = 10 Rü/ml viirusvastase ravi 1. nädalal

2. nädala VL = HCV RNA < LLoQ = 10 Rü/ml viirusvastase ravi 2. nädalal

4. nädala VL = HCV RNA < LLoQ = 10 Rü/ml viirusvastase ravi 4. nädalal

8. nädala VL = HCV RNA < LLoQ = 10 Rü/ml viirusvastase ravi 8. nädalal

8. nädala VL (EOT): HCV RNA < LLoQ viirusvastase ravi 8. nädalal

12. nädala VL = HCV RNA < LLoQ = 10 Rü/ml viirusvastase ravi 12. nädalal

12. nädala VL (EOT): HCV RNA < LLoQ viirusvastase ravi 12. nädalal

24. nädala VL (EOT): HCV RNA < LLoQ viirusvastase ravi 24. nädalal

Püsiv viroloogiline ravivastus (SVR)12: HCV RNA < LLoQ 12. nädalal pärast viirusvastase ravi lõppemist, mõõdetuna sõltumatu HCV RNA testiga.

Tabel 28 ja Tabel 29 kujutavad vastavalt SVR-vastuse ja selle puudumise sagedust genotüüpide ja ravimirežiimide alusel üldarvestuses ning maksatsirroosiga, maksatsirroosita, varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud subjektide arvestuses. Enamik eri genotüüpide subjekte said SVR-i: 92,4% genotüübiga 1, 87,9% genotüübiga 2 ja 88,0% genotüübiga 3. Genotüüpide lõikes oli SVR-i sagedus üldiselt maksatsirroosita subjektidel suurem kui maksatsirroosiga subjektidel ning sarnane varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud patsientidel.

Tabel 28. SVR-vastuse sagedus genotüüpide ja ravirežiimide alusel

GT	DRA	SVR-vastusega subjektid n (%)				
		Üldine	Maksatsirroosiga	Maksatsirroosita	Varem ravi mittesaanud	Varem ravi saanud
1	Ledipasviir ja sofosbuviir 8 nädalat	13/14 (92,9)	N/A	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)	N/A
	Ledipasviir ja sofosbuviir 12 nädalat	39/39 (100)	9/9 (100)	30/30 (100)	34/34 (100)	5/5 (100)
	Ledipasviir ja sofosbuviir 24 nädalat	6/7 (85,7)	6/7 (85,7)	N/A	N/A	6/7 (85,7)
	Sofosbuviir ja peginterferoon ning ribaviriin 12 nädalat	24/25 96,0)	7/7 (100)	17/18 (94,4)	22/23 (95,7)	2/2 (100)
	Sofosbuviir ja ribaviriin 24 nädalat	6/6 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)
	Sofosbuviir ja simepreviir ja/või ribaviriin 12 nädalat	54/63 (85,7)	21/29 (72,4)	33/34 (97,1)	45/54 (83,3)	9/9 (100)
	Sofosbuviir ja simepreviir ja/või ribaviriin 24 nädalat	4/4 (100)	4/4 (100)	N/A	2/2 (100)	2/2 (100)
2	Sofosbuviir ja ribaviriin 12 nädalat	58/66 (87,9)	16/22 (72,7)	42/44 (95,5)	53/60 (88,3)	5/6 (83,3)
3	Sofosbuviir ja peginterferoon ning ribaviriin 12 nädalat	3/3 (100)	3/3 (100)	N/A	1/1 (100)	2/2 (100)
	Sofosbuviir ja ribaviriin 24 nädalat	41/47 (87,2)	12/16 (75,0)	29/31 (93,5)	35/39 (89,7)	6/8 (75,0)

DRA = määratud ravimirežiim, GT = genotüüp, N/A = ravimirežiim ei ole selle patsiendirühma puhul rakendatav

Tabel 29. Puuduva SVR-vastuse sagedus genotüüpide ja ravirežiimide alusel

GT	DRA	Puuduva SVR-vastusega subjektid n (%)				
		Üldine	Maksatsirroosiga	Maksatsirroosita	Varem ravi mittesaanud	Varem ravi saanud
1	Ledipasviir ja sofosbuviir 8 nädalat	1/14 (7,1)	N/A	1/14 (7,1)	1/14 (7,1)	N/A
	Ledipasviir ja sofosbuviir 12 nädalat	0/39 (0,0)	0/9 (0,0)	0/30 (0,0)	0/34 (0,0)	0/5 (0,0)
	Ledipasviir ja sofosbuviir 24 nädalat	1/7 (14,3)	1/7 (14,3)	N/A	N/A	1/7 (14,3)
	Sofosbuviir ja peginterferoon ning ribaviriin 12 nädalat	1/25 (4,0)	0/7 (0,0)	1/18 (5,6)	1/23 (4,3)	0/2 (0,0)
	Sofosbuviir ja ribaviriin 24 nädalat	0/6 (0,0)	0/1 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/1 (0,0)
	Sofosbuviir ja simepreviir ja/või ribaviriin 12 nädalat	9/63 (14,3)	8/29 (27,6)	1/34 (2,9)	9/54 (16,7)	0/9 (0,0)
	Sofosbuviir ja simepreviir ja/või ribaviriin 24 nädalat	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)	N/A	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
2	Sofosbuviir ja ribaviriin 12 nädalat	8/66 (12,1)	6/22 (27,3)	2/44 (4,5)	7/60 (11,7)	1/6 (16,7)
3	Sofosbuviir ja peginterferoon ning ribaviriin 12 nädalat	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	N/A	0/1 (0,0)	0/2 (0,0)
	Sofosbuviir ja ribaviriin 24 nädalat	6/47 (12,8)	4/16 (25,0)	2/31 (6,5)	4/39 (10,3)	2/8 (25,0)

DRA = määratud ravimirežiim, GT = genotüüp, N/A = ravimirežiim ei ole selle patsiendirühma puhul rakendatav

Tabel 30 kujutab viroloogilise vastusega (määratletud analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemustega < LLoQ) subjektide protsenti iga genotüübi ja määratud ravimirežiimi puhul igal raviaegsel ja ravijärgsel nädalavisiidil. 4. nädalaks said kõigis genotüüpides SVR-i enamik subjekte ja 8. nädalaks said SVR-i kõik subjektid.

Tabel 30. SVR saamise tõenäosus raviaegsetel ja ravijärgsetel nädalatel

GT	DRA	N	SVR vastusega % (n)	Puuduva SVR-vastusega % (n)	Viroloogilise vasusega subjektide protsent visiitide kaupa[a] n (%)						
					Nädalad					EOT	PT04
					1	2	4	8	12		
1	LDV + SOF (8 nädalat)	14	92,9 (13/14)	7,1 (1/14)	42,9 (6/14)	76,9 (10/13)	100 (14/14)	N/A	N/A	100 (14/14)	90 (9/10)
	LDV + SOF (12 nädalat)	39	100 (39/39)	0,0 (0/39)	11,1 (4/36)	52,6% (20/38)	92,1 (35/38)	100 (36/36)	N/A	100 (39/39)	100 (33/33)
	LDV + SOF (24 nädalat)	7	85,7 (6/7)	14,3 (1/7)	0,0 (0/6)	42,9 (3/7)	71,4 (5/7)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (6/6)	80 (4/5)
	SOF + PEG + RBV (12 nädalat)	25	96,0 (24/25)	4,0 (1/25)	40,0 (10/25)	80,0 (20/25)	100 (25/25)	100 (25/25)	N/A	100 (25/25)	100 (25/25)
	SOF + RBV (24 nädalat)	6	100 (6/6)	0,0 (0/6)	16,7 (1/6)	66,7 (4/6)	83,3 (5/6)	100 (5/5)	100 (6/6)	100 (5/5)	100 (6/6)
	SOF + SIM + RBV (12 nädalat)	63	85,7 (54/63)	14,3 (9/63)	20,7 (12/58)	67,9 (38/56)	98,4 (62/63)	100 (57/57)	N/A	96,6 (57/59)	90,0 (54/60)
	SOF + SIM + RBV (24 nädalat)	4	100 (4/4)	0,0 (0/4)	66,7 (2/3)	66,7 (2/3)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (4/4)	100 (4/4)
2	SOF + RBV (12 nädalat)	66	87,9 (58/66)	12,1 (8/66)	22,2 (12/54)	69,4 (43/62)	95,4 (62/65)	100 (64/64)	N/A	98,5 (64/65)	93,5 (58/62)
3	SOF + PEG + RBV (12 nädalat)	3	100 (3/3)	0,0 (0/3)	33,3 (1/3)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (2/2)	N/A	100 (3/3)	100 (3/3)
	SOF + RBV (24 nädalat)	47	87,2 (41/47)	12,8 (6/47)	20,9 (9/43)	70,5 (31/44)	100 (46/46)	100 (46/46)	100 (47/47)	100 (42/42)	89,1 (41/46)

DRA = määratud ravimirežiim, EOT = ravi lõpp, N/A = ei ole rakendatav, sest visiit vastab konkreetse ravi EOT-le või jääb väljaspoole ravivahemikku, PT04 = ravijärgne nädal 4

[a]Raviaegne ja ravijärgne viraalne vastus määratlusega < 10 IU/mL.

Märkus. EOT ei ole ravinädalasse kaasatud

Genotüübiga 1 subjektide puhul sai 95,5% (150/157) hinnatavatest subjektidest raviaegsed viraalsed vastused 4. nädalaks. Seitse genotüüp 1 subjekti, kellel vastus 4. nädalaks puudus (3 subjekti raviti režiimiga LDV + SOF [12 nädalat], 2 subjekti režiimiga LDV + SOF [24 nädalat], 1 subjekti raviti režiimiga SOF + RBV [24 nädalat] või SOF + SIM ± RBV [12 nädalat]), said raviaegsed viraalsed vastused 8. nädalaks. Režiimiga SOF + SIM ± RBV (12 nädalat) ravitud kahe (2) subjekti haigus oli ravi lõpuks taas ägenenud ja 6 (1 subjekti raviti režiimiga LDF + SOF [8 nädalat], 1 subjekti režiimiga LDF + SOF [24 nädalat] ja 4 subjekti režiimiga SOF + SIM ± RBV [12 nädalat]) subjekti haigus ägenes ravijärgsel 4. nädalal.

Genotüübiga 2 subjektide puhul sai 95,4% (62/65) hinnatavatest subjektidest raviaegsed viraalsed vastused 4. nädalaks. Genotüüp 3 kaks subjekti, kellel 4. nädalaks ravivastus puudus, said raviaegsed viraalsed vastused 8. nädalaks. Ühe (1) subjekti haigus, mida raviti režiimiga SOF + RBV (12 nädalat), oli haigus ägenenud ravi lõpuks, ja neljal sama ravimirežiimiga subjektil oli see ägenenud ravijärgseks 4. nädalaks.

Genotüübiga 3 subjektide puhul sai 100% (49/49) hinnatavatest subjektidest raviaegsed viraalsed vastused 4. nädalaks. Ühegi (0) subjekti haigus ei olnud ravi lõpuks ägenenud ja 5 subjektil, keda raviti režiimiga SOF + RBV (24 nädalat), oli haigus ägenenud ravijärgseks 4. nädalaks.

Selle uuringu tulemuste põhjal võib järeldada, et analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay saab kasutada abivahendina viirusvastast sofosbuviiripõhist ravi saavate HCV-infektsiooniga

patsientide ravis; samuti saab selle analüüsi abil SVR-vastuse olemasolu või selle puudumist määrata. Analüüsi põhjal saadud vastuse abil saab mõõta kvantitatiivselt inimplasma HCV RNA taset algusfaasis ja ravi ajal.

Diagnostilise kasulikkuse uuring

Analüüsi tundlikkust hinnati 338 kõrge riskitasemega patsiendi uuringus, kelle HCV antikehade analüüsi tulemus oli positiivne. Tabel 31 esitab subjektide demograafilised ja kliinilised näitajad.

Tabel 31. HCV antikehade analüüsi positiivsete tulemustega subjektide demograafilised ja kliinilised näitajad

Näitajad		
Kokku	*N*	338
Sugu	Naine, n (%)	80 (23,7)
	Mees, n (%)	258 (76,3)
Vanus (aastad)	Keskmine	48,2
	Mediaan	51,0
	SD	11,01
	< 21, n (%)	2 (0,6)
	21–49, n (%)	152 (45,0)
	50–70, n (%)	182 (53,8)
	> 70, n (%)	2 (0,6)
Rass/etniline kuuluvus[a]	Valge, n (%)	86 (25,4)
	Mustanahaline, n (%)	118 (34,9)
	Aasialane, n (%)	1 (0,3)
	Hispaanlane, n (%)	123 (36,4)
	Etniline segakuuluvus, n (%)	4 (1,2)
	Muu, n (%)	10 (3,0)
	Teadmata, n (%)	0 (0,0)
Riskitegurid[b]	Süstitatavate ravimite kasutamine, n (%)	294 (87,0)
	Enne 1990. a valmistatud hüübimisfaktorite kasutajad, n (%)	0 (0,0)
	Hepatiidi diagnoosi/ravi saanud patsiendid, n (%)	172 (50,9)
	HIV diagnoosi/ravi saanud patsiendid, n (%)	13 (3,8)
	Vangistuses viibinud isikud, n (%)_	311 (92,0)
	Vereülekande või verekomponentide ülekande saamine, n (%)	39 (11,5)
	Siiriku saamine, n (%)	0 (0,0)
	Hemodialüüs, n (%)	3 (0,9)
	Püsivalt tõusvad ALT-tasemed, n (%)	2 (0,6)
	Sündinud vahemikus 1945 kuni 1965, n (%)	192 (56,8)
HCV-nakatatuse olek	HCV RNA positiivne, n (%)	259 (76,6)
	HCV RNA negatiivne, n (%)	79 (23,4)

ALT = alaniini aminotransferaas, HIV = inimese immuunpuudulikkuse viirus
[a] Võib esitada mitu rassi.
[b] Võib esitada mitu riskitegurit.

Proove analüüsiti heakskiidetud kvalitatiivse HCV RNA testi, heakskiidetud HCV antikehade testi ja analüüsiga Aptima HCV Quant Dx assay. Uuringus osales 338 HCV antikehade suhtes reaktiivset subjekti. Praegu kehtivate AASLD juhiste kohaselt tuleb positiivne HCV-nakatatuse olek kinnitada FDA heaks kiidetud NAAT-testi abil tuvastustasemega 25 Rü/ml või madalam[20] pärast HCV antikehade suhtes reaktiivsete proovitulemuste saamist. Patsiendi nakatatuse oleku ja analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemuste vastavus määrati 25 Rü/ml piirväärtuse abil. < 25 Rü/ml proovide tulemuseks loeti „Not detected“ (Ei tuvastatud) ja ≥ 25 Rü/ml proovide tulemuseks loeti „Detected“ (Tuvastati). Vt Tabel 32.

Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemusi võrreldi patsiendi nakatatuse olekuga, mis määrati heakskiidetud HCV antikehade proovi tulemuste ja heakskiidetud kvaliteetsete RNA proovi tulemuste põhjal. Patsiendi nakatuse olek loeti HCV-positiivseks, kui nii heakskiidetud HCV antikehade proovil ja heakskiidetud kvalitatiivsel proovil olid reaktiivsed tulemused. Patsiendi nakatatuse olek loeti HCV-negatiivseks, kui heakskiidetud HCV-proov oli antikehade suhtes mittereaktiivne.

338 subjektist 256-l tuvastas analüüs Aptima HCV Quant Dx assay HCV antikehade suhtes reaktiivse tulemuse (% positiivne vastavus = 98,8%). Kolmel subjektil kvantifitseeriti HCV RNA-d alla 25 Rü/ml või seda ei tuvastatud, kahel subjektil tuvastati ilma kvantifitseerimata tulemus (HCV RNA < 10 Rü/ml) ja ühel subjektil oli kvantitatiivne HCV RNA tulemus 12 Rü/mL.

Tabel 32. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemuste ja patsiendi nakatatuse oleku vahelise vastavuse määramine 25 Rü/ml piirväärtuse abil

Aptima HCV Quant Dx Analüüsi tulemus	**Patsiendi nakatatuse olek**		**Kokku**
	HCV-positiivne	**HCV-negatiivne**	
HCV RNA kvantifitseeriti väärtusega 25 Rü/ml või rohkem	256	0	256
HCV RNA kvantifitseeriti või tuvastati väärtusega alla 25 Rü/ml või ei tuvastatud	3[a]	79	82
Kokku	259	79	338
% positiivne vastavus (95% tulemuste CI)	98,8 (96,7-99,6)	N/A	N/A
% negatiivne vastavus (95% tulemuste CI)	N/A	100 (95,4-100)	N/A

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), N/A = ei kohaldu (not applicable)

[a] Analüüs Aptima HCV Quant Dx assay tuvastas, kuid ei kvantifitseerinud HCV RNA-d (< 10 IU/mL) kahel subjektil, ja kolmandal subjektil kvantifitseeris HCV RNA-d 12 Rü/ml juures.

See uuring näitab analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay kliinilist kasulikkust aktiivse HCV RNA infektsiooniga subjektide õigel diagnoosimisel ning nende eristamisel inaktiivsete infektsioonidega patsientidest populatsioonis, mille liikmed on eelnevalt HCV-ga kokku puutunud (HCV antikehade suhtes positiivne seroloogia).

HCV-ga mitteseotud maksahaigusega subjektide ristreaktiivsus

Seerumi- ja plasmaproove (n = 214) koguti muude maksahaigustega (mille puhul aktiivset HCV-infektsiooni algpõhjusena ei tuvastatud) isikutelt. Proove analüüsiti heakskiidetud HCV antikehade testiga ja heakskiidetud kvalitatiivse HCV RNA testiga, et kinnitada proovide HCV-negatiivsus. Välistati seitseteist (17) HCV antikehade suhtes positiivset proovi (HCV antikehade suhtes positiivsete tulemustega ja/või reaktiivsete kvalitatiivsete HCV RNA testi tulemustega) ja kolm sobimatut proovi. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay testimine toimus uuringukeskuses kolme reaktiivikomplekti partiiga. Tabel 33 esitab 194 hinnatava subjekti demograafilised näitajad ja maksahaiguse oleku.

Tabel 33. Subjektide demograafilised näitajad ja maksahaiguse olek

Näitajad		Kõik
Kokku	N	194
Sugu	n	193
	Naine, n (%)	116 (60,1)
	Mees, n (%)	77 (39,9)
Vanus (aastad)	n	194
	Keskmine	55,2
	Mediaan	56,0
	SD	12,19
	Minimaalne	25
	Maksimaalne	82
	21–49, n (%)	60 (30,9)
	50–70, n (%)	114 (58,8)
	> 70, n (%)	20 (10,3)
Etniline kuuluvus	n	194
	Hispaanlane või ladinaameeriklane, n (%)	9 (4,6)
	Muu kui hispaanlane või ladinaameeriklane, n (%)	147 (75,8)
	Teadmata, n (%)	38 (19,6)
	Ei öelnud, n (%)	0 (0,0)
Rass[a]	n	194
	Valge, n (%)	122 (62,9)
	Mustanahaline või afroameeriklane, n (%)	20 (10,3)
	Aasialane, n (%)	17 (8,8)
	Ameerika indiaanlane / Alaska põliselanik, n (%)	0 (0,0)
	Hawaii põliselanik / Vaikse ookeani saarte elanik, n (%)	1 (0,5)
	Muu, n (%)	34 (17,5)
	Teadmata, n (%)	2 (1,0)
	Ei öelnud, n (%)	0 (0,0)
Maksahaigus[b]	n	194
	Autoimmuunne hepatiit, n (%)	31 (16,0)
	Alkohoolne maksahaigus, n (%)	51 (26,3)
	Krooniline HBV, n (%)	34 (17,5)
	Primaarne biliaarne tsirroos, n (%)	37 (19,1)
	NASH, n (%)	39 (20,1)
	Mitu maksahaigust, n (%)	2 (1,0)

HBV = B-viirushepatiit (hepatitis B virus), NASH = mittealkohoolne steatohepatiit (non-alcoholic steatohepatitis)

[a] Subjektid võivad esitada mitu rassi.

[b] Mitme maksahaigusega subjekti andsid teada nii autoimmuunsest hepatiidist kui ka primaarsest biliaarsest tsirroosist.

Tabel 34 kujutab analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay täpsust maksahaiguste kaupa ja analüüsi Aptima HCV Quant Dx assay tulemuste jaotust viiruskoormuse kategooriate ulatuses. Täpsus oli 100%-line kroonilise B-viirushepatiidi (HBV), primaarse biliaarse tsirroosi, mittealkohoolse steatohepatiidi (NASH) ja mitme maksahaigusega patsientide puhul. Väga madala tasemega HCV RNA tuvastati 1-l autoimmuunse hepatiidiga subjektil (< 10 Rü/ml) ja 4-l alkohoolse maksahaigusega subjektil (< 10 Rü/ml 3 subjekti ja 16 Rü/ml 1 subjekti puhul). Ühel 5 subjektist tuvastati HCV RNA heakskiidetud HCV kvantitatiivse analüüsiga.

Tabel 34. Analüüsi Aptima HCV Quant Dx Assay spetsiifilisus ning HCV antikehade ja RNA suhtes negatiivsete subjektide tulemuste jaotumine HCV-ga mitteseotud maksahaigusega subjektide puhul

Maksahaigus	Spetsiifilisus (%) 95% CI[a]	Ei tuvastatud	< 10 RÜ/ml	10 kuni < 25 RÜ/ml	25–100 000 000 RÜ/ml	> 100 000 000 RÜ/ml	Kokku
Autoimmuunne hepatiit	96,8 (83,8-99,4)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31
Alkohoolne maksahaigus	92,2 (81,5-96,9)	47 (92,2)	3 (5,9)[b]	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51
Krooniline HBV	100 (89,8-100)	34 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34
Primaarne biliaarne tsirroos	100 (90,6-100)	37 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37
NASH	100 (91,0-100)	39 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39
Mitu maksahaigust[c]	100 (34,2-100)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Kokku	97,4 (94,1-98,9)	189 (97,4)	4 (2,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	194

HBV = B-viirushepatiit (hepatitis B virus), NASH = mittealkohoolne steatohepatiit (non-alcoholic steatohepatitis)

[a]Tulemuste CI.

[b]Ühel subjektil tuvastati HCV RNA heakskiidetud HCV kvantitatiivse analüüsiga.

[c]Subjektidel oli nii autoimmuunne hepatiit kui ka primaarne biliaarne tsirroos.

Viitestik

1. Averhoff FM, Glass N and Holtzman D. Global Burden of Hepatitis C: Considerations for Healthcare Providers in the United States. Clinical Infectious Diseases 2012; 55 (S1): S10-15.
2. Zalesak M, Francis K, Gedeon A, et al. Current and Future Disease Progression of the Chronic HCV Population in the United States. PLoS One. 2013 May 21;8(5):e63959
3. Engle RE, Bukh J, Alter HJ et al., Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors.Transfusion. 2014 May 5.
4. Lee M-H, Yang, H-I, Yuan Y et al., Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World J Gasteroenterology 2014: 20 (28): 9270-9280.
5. Tan SL, editor. Hepatitis C Viruses: Genome and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006.
6. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource.Hepatology. 2014 Jan;59(1):318-27.
7. EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2014: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.
8. AASLD and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), in collaboration with the International Antiviral Society-USA (IAS-USA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014: www.hcvguidelines.org.
9. CDC. Testing for HCV infection: An update for clinicians and laboratories. MMWR 2013; 62 (18).
10. Sidharthan, S., Kohli, A., Sims, Z., Nelson, A., Osinusi, A., Masur, H., Kottilil, S. Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring on Directly Acting Antiviral Therapy. Clinical Infectious Diseases, 2015.
11. Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., Kottilil, S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. JAMA, 2014.
12. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2015. Published on hcvguidelines.org, accessed Feb 11, 2016.
13. Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G., Hill, A. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a Sustained Virological Response. Clinical Infectious. 2015 Sep 1;61(5):730-40.
14. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
15. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
16. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.
17. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2002. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
18. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2012. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
19. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. 2003. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
20. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD and IDSA. http://www.hcvguidelines.org/fullreport. Uuendatud 21. märts 2014. Vaadatud 1. märts 2016.
21. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62(3):932-954.

Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu



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







Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Riigispetsiifilised tehnilise toe ja klienditeeninduse e-posti aadressid ja telefoninumbrid leiate aadressilt www.hologic.com/support.

Kõikidest seadmega seotud tõsistest vahejuhtumisest Euroopa Liidus tuleb teavitada tootjat ning kasutaja ja/või patsiendi asukohajärgse liikmesriigi pädevat asutust.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion ja seotud logod on ettevõtte Hologic Fusion, Inc. ja/või selle tütarettevõtete kaubamärgid ja/või registreeritud kaubamärgid Ameerika Ühendriikides ja/või teistes riikides.

Armored RNA on ettevõtte Asuragen, Inc. kaubamärk.

Kõik muud kaubamärgid, mis võivad sellel pakendi infolehel esineda, kuuluvad nende omanikele.

Toode võib olla ühe või enama USA patendi kaitse all, mis on välja toodud veebisaidil www.hologic.com/patents.

©2016-2025 Hologic, Inc. Kõik õigused reserveeritud.

AW-28216-2701 Rev. 001

2025-12

Muudatuste ajalugu	Kuupäev	Kirjeldus
AW-28216-2701 Rev. 001	detsember 2025	• Algne väljalase.