Aptima® HCV Quant Dx vizsgálat

Használati útmutató
In vitro diagnosztikai használatra.
Csak amerikai exportra

Általános információk 2
Rendeltetésszerű használat 2
A teszt összefoglalása és leírása 2
Az eljárás elve 3
A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó összefoglaló 4
Figyelmeztetések és óvintézkedések 4
Reagenstárolási és -kezelési előírások 7
Vizsgálatiminta-vétel és -tárolás 9
Minták a Panther rendszer fedélzetén 12
A vizsgálati minta szállítása 12
Panther System 13
Mellékelt reagensek és anyagok 13
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok 15
Opcionális anyagok 16
A Panther System teszteljárás 16
Megjegyzések az eljáráshoz 20
Minőségellenőrzés 21
A teszt kalibrálása 21
Negatív és pozitív kontrollok 21
Belső kalibrátor/Belső kontroll 21
Az eredmények értelmezése 22
Korlátozások 23
Analitikai teljesítőképesség 24
Kimutatási határérték (LoD) a WHO 2. nemzetközi szabvány alkalmazásával 24
A kimutatási határérték az egyes HCV genotípusok esetében 24
Lineáris tartomány 25
Linearitás az egyes HCV genotípusok esetén 26
Mennyiségi meghatározás alsó határa a WHO 2. nemzetközi szabvány alkalmazásával 27
A mennyiségi meghatározás alsó határának (LLoQ) meghatározása az egyes HCV genotípusok esetében 28
Visszavezethetőség a WHO-szabványra 30
Precizitás 31
Potenciálisan zavaró anyagok 31
Teljesítőképesség HCV-negatív vizsgálati mintákkal 33
Analitikai specificitás 34
HCV-től eltérő vírusokat tartalmazó klinikai minták 35
Mátrix ekvivalencia 35
Minta hígítása Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (1:3) 36
Minta hígítása Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (1:100) 37
Az LLoQ megerősítése az vizsgálatiminta-hígítóval hígított klinikai vizsgálati mintákban 38
A hígított minták precizitása 39
Átvitel 39
Szerokonverziós panel 40
Reprodukálhatósági vizsgálat 40
Klinikai teljesítőképesség 42
Módszer korreláció 42
Klinikai hasznossági vizsgálat 43
Az antivirális kezelésre való reagálás 47
Diagnosztikai hasznossági vizsgálat 50
Keresztreaktivitás nem HCV-vel kapcsolatos májbetegségben szenvedő személyeknél 52
Irodalomjegyzék 54
Elérhetőségek és felülvizsgálati előzmények 55

Általános információk

Rendeltetésszerű használat

Az Aptima® HCV Quant Dx vizsgálat egy valós idejű, transzkripciómediált amplifikációs teszt. Ez a vizsgálat a hepatitis C-vírus (HCV) RNS kimutatására és mennyiségi meghatározására szolgál HCV-fertőzött egyénektől származó friss és fagyasztott humán szérumban és plazmában.

A plazma etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), véralvadásgátló citrát-dextróz (ACD) oldatban és plazma előkészítő csövekben (PPT) készíthető elő. A szérum szérumcsövekben és szérumszeparátor csövekben (SST) készíthető elő. A vizsgálati minták tesztelése a Panther™ rendszer segítségével történik, amely automatizált mintafeldolgozást, amplifikációt, detektálást és kvantitatív meghatározást tesz lehetővé. A HCV 1-6 genotípusokat tartalmazó vizsgálati minták validálva vannak a vizsgálatban történő kimutatásra és a mennyiségi meghatározásra.

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat a HCV-fertőzés diagnózisának segédeszközeként használható. A teszt alkalmas az aktív HCV-fertőzés megerősítésére a pozitív HCV-antitest-eredménnyel rendelkező betegeknél. A HCV-RNS kimutatása azt jelzi, hogy a vírus szaporodik, és ezért az aktív fertőzés bizonyítéka.

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat a HCV-ellenes gyógyszeres kezelés alatt álló, HCV-fertőzött betegek kezelésének segédeszközeként használandó. A vizsgálat a HCV-RNS-szintet méri a kiindulási szinten, a kezelés alatt és a kezelés után a tartós virológiai válasz (SVR) meghatározásához. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat eredményeit az összes releváns klinikai és laboratóriumi lelet összefüggésében kell értelmezni.

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat rendeltetése szerint nem használható a HCV vérben vagy vérkészítményekben való jelenlétének szűrővizsgálatára.

A teszt összefoglalása és leírása

A HCV vérrel terjedő kórokozó, amely világszerte közegészségügyi terhet jelent, mivel globálisan akár 170 millió ember is fertőzött lehet, és évente 350 000 ember hal meg HCV-vel összefüggő betegségek, köztük cirrózis és májrák miatt.[1,2] A HCV vérrel, vérkészítményekkel vagy perkután expozíciót lehetővé tevő tevékenységekkel terjed.[3,4] Genetikailag a HCV egy körülbelül 9500 nukleotidból álló pozitív szálú RNS-genomot tartalmaz, amely strukturális fehérjéket (mag, E1 és E2 glikoproteinek, p7 ioncsatorna fehérje) és nem strukturális fehérjéket (NS2, NS3, NS4A/B, NS5A/B) kódol; ez utóbbiak a vírus kulcsfontosságú replikációs fehérjéi és a közvetlen hatású antivirális szerek célpontjai.[4,5] A genom két nem transzlált régiója (UTR), az 5'UTR és a 3'UTR, a genom transzlációs és replikációs/csomagolási szerepét látja el.[5] Az 5'-UTR a legkonzerváltabb genomrégió a hat fő HCV-genotípusban.[6]

Klinikai szempontból a tünetmentes HCV-fertőzés nagy gyakorisággal fordul elő, és a betegek akár 75%-ánál krónikus HCV-fertőzés van jelen.[2] A HCV laboratóriumi vizsgálati algoritmusok megkövetelik az aktív HCV-fertőzés diagnosztizálását az antitest-pozitív egyéneknél a HCV-RNS plazmában vagy szérumban történő kimutatásával, ezzel lehetővé téve az ellátáshoz való megfelelő kapcsolódást.[7,8,9]

A HCV-RNS (vírusterhelés) mennyiségi meghatározása kulcsfontosságú szerepet játszik a sikeres HCV-kezelés meghatározásában és nyomon követésében. A tartós virológiai válasz (Sustained Virological Response, SVR), amely definíció szerint a sikeres terápia után nem kimutatható HCV-RNS, a HCV fertőzésből való kigyógyulás kulcsfontosságú markere.[10,11] Az interferon-alapú terápiában a korai virológiai válasz (EVR), amely definíció szerint a HCV-vírusterhelés 2 log vagy nagyobb mértékű csökkenése 12 hetes terápia után, és a gyors virológiai válasz (RVR), amely definíció szerint a HCV-RNS 4 hetes terápia után nem kimutatható szintje, az SVR pozitív előrejelzőjének bizonyult.[10,12,13] A vírus kinetikájának ezeket

a markereit a válaszadás-irányított megközelítésekben használják fel, amelyek megszabják a terápia leállítására vagy meghosszabbítására vonatkozó kezelési lehetőségeket az SVR elérése érdekében.[14] Továbbá a hosszú távú nyomon követő vizsgálatok kimutatták, hogy a sikeres kezelést követően az SVR tartós, és a vírus eradikációja megakadályozza a májbetegség progresszióját.[10]

A közvetlen hatású antivirális szerek (DAA-k) korában a HCV-RNS (vírusterhelés) mennyiségi meghatározása kulcsfontosságú szerepet játszik a sikeres HCV-kezelés meghatározásában és monitorozásában. A tartós virológiai válasz (SVR) definíció szerint kimutathatatlan HCV-RNS a terápia után (olyan vizsgálattal, amelynek kimutatási határértéke <25 NE/mL).[10,11] Az AASLD legújabb iránymutatásai szerint a HCV-RNS-t nemcsak a kezdeti időpontban, hanem a kezelés alatt (azaz 4 hétig) és a kezelés befejezését követő 12 hét múlva is rendszeresen tesztelni kell.[10,12,13]

Az eljárás elve

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat egy olyan nukleinsav-amplifikációs teszt, amely valós idejű transzkripciómediált amplifikációs (TMA) technológiát alkalmaz a HCV-RNS kimutatására és mennyiségi meghatározására a diagnózis segítésére vagy a kiindulási vírusterhelés megállapítására, valamint a kezelés alatti és utáni válaszok mérésére. A teszt a HCV genom egy konzervált régióját célozza, kimutatva az 1., 2., 3., 4., 5. és 6. genotípust és meghatározva azok mennyiségét. A vizsgálatot a WHO 2. nemzetközi hepatitis C vírus szabványa (NIBSC kód: 96/798) alapján standardizálták.[12]

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat három fő lépést foglal magában, amelyek mindegyike egyetlen csőben zajlik a Panther rendszerben: a célmolekula megkötése, a célmolekula TMA általi amplifikációja és az amplifikációs termékek (amplikon) kimutatása fluoreszcens jelölésű próbákkal (fáklyákkal).

A célmolekula megkötése során a vírus RNS-t izolálják a vizsgálati mintákból. A vizsgálati mintát detergenssel kezelik a vírusburok szolubilizálása, a fehérjék denaturálása és a vírus genom RNS felszabadítása érdekében. A megkötő oligonukleotidok a HCV-RNS erősen konzervált régióihoz hibridizálódnak, ha azok jelen vannak a vizsgálati mintában. A hibridizált célmolekulát ezután mágneses mikroszemcsékre rögzítik, amelyeket mágneses térben választanak el a vizsgálati mintától. A mosási lépések eltávolítják az idegen komponenseket a reakciócsőből.

A célmolekulák amplifikációja TMA-val történik, amely egy transzkripciómediált nukleinsav-amplifikációs módszer, amely két enzimet, a Moloney egér leukémiavírus (MMLV) reverz transzkriptázát és a T7 RNS-polimerázt alkalmazza. A reverz transzkriptáz segítségével létrehozzák a célszekvencia DNS-kópiáját (amely a T7 RNS-polimeráz promóterszekvenciáját tartalmazza). A T7 RNS-polimeráz a DNS kópia alapján több kópiát készít az RNS amplikonból. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat a TMA-módszert alkalmazza a HCV genom 5' UTR egy részének amplifikálásához. Ennek a régiónak az amplifikálása specifikus primerekkel történik, amelyeket az 1., 2., 3., 4., 5. és 6. HCV-genotípus amplifikálására terveztek.

A detektálás egyszálú nukleinsav fáklyákkal történik, amelyek a célmolekula amplifikációja során jelen vannak, és valós időben specifikusan hibridizálnak az amplikonhoz. Minden fáklya rendelkezik egy fluorofórral és egy csillapítóval. Amikor a fáklya nem hibridizálódik az amplikonhoz, a csillapító a fluorofór közelében van, és elnyomja a fluoreszcenciát. Amikor a fáklya az amplikonhoz kötődik, a csillapító távolabb kerül a fluorofortól, és egy fényforrás által gerjesztve egy adott hullámhosszon jelet fog kibocsátani. Minél több fáklya hibridizálódik az amplikonhoz, annál nagyobb fluoreszcens jel keletkezik. A fluoreszcens jel meghatározott küszöbérték eléréséhez szükséges idő arányos a kiindulási HCV-koncentrációval. Minden reakció rendelkezik egy belső kalibrátorral/belső kontrollal (IC), amely ellenőrzi a vizsgálati minta feldolgozásában, az amplifikációban és a detektálásban előforduló eltéréseket. A minta koncentrációját a Panther rendszer szoftver határozza meg az egyes reakciók HCV és IC jeleinek felhasználásával és a kalibrációs adatokkal való összehasonlításával.

A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó összefoglaló

Az SSP (Summary of Safety and Performance – A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó összefoglaló) elérhető az orvostechnikai eszközök európai adatbázisában (Eudamed), ahol az alapvető eszközazonosítókhoz (Basic UDI-DI) kapcsolódik. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat SSP-jének megkereséséhez tekintse meg az alapvető egyedi eszközazonosítót (BUDI): 54200455DIAGAPTHCVAJ.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A. *In vitro* diagnosztikai használatra.

B. Szakemberek általi használatra.

C. Az érvénytelen eredmények kockázatának csökkentése érdekében a vizsgálat Panther rendszeren való elvégzése előtt figyelmesen olvassa el a teljes használati utasítást és a *Panther*/*Panther Fusion® rendszer kezelői kézikönyvét* az eljárással kapcsolatos információkért.

D. A további konkrét figyelmeztetések, óvintézkedések és eljárások a szennyeződés ellenőrzésére vonatkozóan a *Pantherr/Panther Fusion rendszer kezelői kézikönyvében* találhatók.

Laboratóriumhoz kapcsolódó

E. FIGYELEM: A vizsgálat kontrolljai humán plazmát tartalmaznak. A plazma nem reagál a hepatitis B felszíni antigénre (HBsAg), a HCV elleni antitestekre, a HIV-1 és HIV-2 antitestekre és a HIV antigénre, ha az USA Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága (FDA) által engedélyezett eljárásokkal vizsgálják. Ezenkívül a plazma nem reagál a HCV-RNS-re és a HIV-1 RNS-re, ha engedélyezett nukleinsav-tesztekkel vizsgálják, egyesített minták felhasználásával. Minden emberi vérből származó anyagot potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni, és az általános óvintézkedésekkel kell kezelni.[14,15,16]

F. Ezt az eljárást kizárólag az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat használatára és a potenciálisan fertőző anyagok kezelésére megfelelően képzett személyzet végezheti el. Kiömlés esetén azonnal fertőtlenítse a megfelelő helyi eljárásokkal.

G. Kizárólag a gyártótól beszerzett vagy a gyártó által előírt eldobható laboratóriumi eszközök használhatók.

H. Tartsa be a rutinszerű laboratóriumi óvintézkedéseket. Ne pipettázzon szájon át. A kijelölt munkaterületeken tilos az étkezés, ivás vagy dohányzás. A vizsgálati minták és a készletek reagenseinek kezelése során viseljen eldobható, púdermentes kesztyűt, védőszemüveget és laborköpenyt. A vizsgálati minták és a készletek reagenseinek kezelését követően alaposan kezet kell mosni.

I. A munkafelületeket, pipettákat és egyéb felszereléseket rendszeresen dekontaminálni kell 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal.

J. A vizsgálati mintákkal és reagensekkel érintkezésbe került anyagokat a helyi, állami és szövetségi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.[14,15,16,17] Alaposan tisztítson és fertőtlenítsen minden munkafelületet.

K. A kontrollok nátrium-azidot tartalmaznak tartósítószerként. Ne használjon fémcsövet a reagensek átviteléhez. Ha a nátrium-azid vegyületeket tartalmazó oldatokat vízvezetékrendszerbe juttatják, azokat hígítani kell, és bőséges mennyiségű folyóvízzel át kell öblíteni. Ezek az óvintézkedések a lerakódások felhalmozódásának elkerülése érdekében javasoltak a fémcsővezetékekben, amelyekben robbanásveszélyes állapotok alakulhatnak ki.

L. A molekuláris laboratóriumokra vonatkozó bevett szabványos gyakorlatok közé tartozik a környezeti ellenőrzés. A laboratóriumi környezet ellenőrzésére a következő eljárás javasolt:

1. Vegyen elő egy vattapálcát, és párosítsa az Aptima vizsgálati minta alikvot csővel (SAT).
2. Címkézzen fel megfelelően minden SAT csövet.
3. Töltsön meg minden SAT csövet 1 mL Aptima vizsgálatiminta-hígítóval.
4. A felületi minták levételéhez enyhén nedvesítse meg a vattapálcát nukleázmentes ionmentes vízzel.
5. Függőleges fel-le mozdulatokkal törölje át a vizsgálni kívánt területet. Forgassa el a vattapálcát körülbelül másfél fordulattal, miközben áttörli a területet.
6. Azonnal helyezze a kenetmintát a csőbe, és óvatosan forgassa meg a vattapálcát a hígítószerben, hogy kivonja a vattapálcában lévő lehetséges anyagokat. Nyomja a kenetmintavevő pálcát a szállítócső oldalára, hogy a lehető legtöbb folyadékot kipréselje. Dobja ki a vattapálcát, és zárja le a csövet.
7. Ismételje meg ezeket a lépéseket minden kenetminta esetében.
8. Tesztelje a kenetmintákat a molekuláris vizsgálattal.

Vizsgálati mintához kapcsolódó

M. A vizsgálati minták fertőzőek lehetnek. A vizsgálat végzése során alkalmazzon általános óvintézkedéseket [14,15,16]. A megfelelő kezelési és ártalmatlanítási módszereket a helyi szabályozásoknak megfelelően kell meghatározni.[17] Ezt az eljárást kizárólag az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat használatára és a fertőző anyagok kezelésére megfelelően képzett személyzet végezheti.

N. A vizsgálati minta épségének megőrzése érdekében megfelelő tárolási körülményeket kell biztosítani a minta szállítása során. A vizsgálati minta stabilitását az ajánlástól eltérő szállítási körülmények között nem értékelték.

O. A vizsgálati minták kezelési lépései során kerülje el a keresztszennyeződést. Különösen ügyeljen arra, hogy elkerülje az aeroszolok terjedése miatti szennyeződést, amikor a vizsgálati mintákat fellazítja vagy kibontja. A vizsgálati minták rendkívül nagy mennyiségű mikroorganizmust tartalmazhatnak. Ügyeljen arra, hogy a vizsgálatiminta-tartályok ne érintkezzenek egymással, és az ártalmatlanítás során ne vigye az elhasznált anyagokat a nyitott tartályok fölé. Ha megérinti a vizsgálati mintát, cserélje le a kesztyűjét.

Vizsgálathoz kapcsolódó

P. A lejárati idő után ne használja a reagenskészletet, a kalibrátort vagy a kontrollokat.

Q. A különböző törzstételszámú készletekből származó vizsgálati reagenseket nem szabad felcserélni, összekeverni vagy kombinálni. A vizsgálati folyadékok különböző tételszámúak lehetnek. A kontrollok és a kalibrátor különböző tételszámúak lehetnek.

R. Kerülje a reagensek mikrobiális vagy nukleázzal történő szennyeződését.

S. Zárja le és tárolja az összes vizsgálati reagenst a megadott hőmérsékleten. A nem az előírt módon tárolt vizsgálati reagensek befolyásolhatják a vizsgálat teljesítőképességét. További információkért lásd: *Reagenstárolási és -kezelési előírások* és *A Panther System teszteljárás*.

T. Ne öntse össze a vizsgálati reagenseket vagy folyadékokat erre vonatkozó utasítás nélkül. A reagenseket és folyadékokat nem szabad utántölteni. A Panther System ellenőrzi a reagensek szintjét.

U. A készletben lévő egyes reagensek R- és S-mondatokkal vannak ellátva.

Megjegyzés: *A veszélyjelző mondatok megfelelnek az EU biztonsági adatlapokon (Safety Data Sheets, SDS) alkalmazott osztályoknak. Az Ön régiójában használt veszélyjelző információkat lásd a weboldalunkon – www.hologicsds.com – található biztonsági adatlap könyvtár régióspecifikus biztonsági adatlapján (SDS). A szimbólumokkal kapcsolatos további információkért lásd a www.hologic.com/package-inserts weboldalon található szimbólummagyarázatot.*

EU H-mondatok	
—	**Amplifikációs reagens** *MAGNÉZIUM-KLORID 60–65%* — H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P501 – A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelő létesítményben.
—	**Promoterreagens** *MAGNÉZIUM-KLORID 60–65%* — H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P501 – A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelő létesítményben.
—	**Enzimreagens** *Triton X-100 1–5%* *HEPES 1–5%* — H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P501 – A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelő létesítményben.
  	**HCV VL készlet kontrolljai** *NÁTRIUM-AZID <1%* — **VESZÉLY** H300 – Lenyelve halálos. H410 – Nagyon mérgező a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P264 – A használatot követően az arcot, kezet és a kitett bőrt alaposan meg kell mosni. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P301 + P310 – LENYELÉS ESETÉN: Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P321 – Szakellátás (lásd a kiegészítő elsősegély-nyújtási utasításokat a jelen címkén). P330 – A szájat ki kell öblíteni. P391 – A kiömlött anyagot össze kell gyűjteni.
—	**HCV VL készlet kalibrátorai** *HEPES 15–20%* *Lauril-szulfát, lítiumsó 5–10%* *Lítium-hidroxid-monohidrát, 1–5%* *Szukcinilsav 1–5%* — H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P501 – A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelő létesítményben.

—	**Enzimrekonstitúciós oldat** *Glycerol 20–25%* *Triton X-100 5–10%* *HEPES 1–5%* — H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P501 – A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelő létesítményben.
—	**Célmolekula-megkötő reagens** *HEPES 15–20%* *Lauril-szulfát, lítiumsó 5–10%* *Lítium-hidroxid-monohidrát, 1–5%* *Szukcinilsav 1–5%* — H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P501 – A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelő létesítményben.

Reagenstárolási és -kezelési előírások

A. Az alábbi táblázat tartalmazza a reagensek, kontrollok és a kalibrátor tárolási körülményeit és stabilitását.

Reagens	Bontatlan tárolás	Bontott készlet (feloldott)	
		Tárolás	Stabilitás
qHCV amplifikációs reagens	2 °C – 8 °C		
qHCV amplifikációs oldószer	2 °C – 8 °C	2°C – 8°C	30 nap[a]
qHCV enzimreagens	2 °C – 8 °C		
qHCV enzimoldószer	2 °C – 8 °C	2°C – 8°C	30 nap[a]
qHCV promoterreagens	2 °C – 8 °C		
qHCV promoteroldószer	2 °C – 8 °C	2°C – 8°C	30 nap[a]
qHCV célmolekula-megkötő reagens	2 °C – 8 °C	2°C – 8°C	30 nap[a]
qHCV NC CONTROL – (negatív kontroll)	-15°C – -35°C	15°C – 30°C	Egyszer használatos injekciós üveg Használja fel 24 órán belül
qHCV LPC CONTROL + (alacsony pozitív kontroll)	-15°C – -35°C	15°C – 30°C	Egyszer használatos injekciós üveg Használja fel 24 órán belül
qHCV HPC CONTROL + (magas pozitív kontroll)	-15°C – -35°C	15°C – 30°C	Egyszer használatos injekciós üveg Használja fel 24 órán belül
qHCV PCAL (pozitív kalibrátor)	-15°C – -35°C	15°C – 30°C	Egyszer használatos injekciós üveg Használja fel 24 órán belül

[a] Amikor a reagenseket kiveszik a Panther rendszerből, azonnal vissza kell helyezni őket a megfelelő tárolási hőmérsékletre.

B. A fel nem használt feloldott reagenseket és a célmolekula-megkötő reagenst (TCR) ki kell dobni 30 nap után vagy a törzstétel lejárati ideje után, amelyik hamarabb következik be.

C. A Panther rendszer fedélzetén tárolt reagensek a készülékben 72 órán át stabilak. A reagensek akár 8 alkalommal is betölthetők a Panther rendszerbe. A Panther rendszer a reagensek betöltését minden alkalommal naplózza.

D. A kalibrátor felolvasztása után az oldatnak tisztának kell lennie, azaz nem lehet zavaros vagy nem tartalmazhat csapadékot.



E. A promoterreagens és a feloldott promoterreagens fényérzékeny. A tárolás és a felhasználásra való előkészítés során védje ezeket a reagenseket a fénytől.

Vizsgálatiminta-vétel és -tárolás

Megjegyzés: *Minden vizsgálati mintát úgy kell kezelni, mintha potenciálisan fertőző ágenseket tartalmazna. Az általános óvintézkedéseket kell alkalmazni.*

Megjegyzés: *A minták kezelési lépései során ügyeljen arra, hogy ne alakuljon ki keresztszennyezés. Például a felhasznált anyagokat ne a nyitott csövek felett áthaladva dobja ki.*

Megjegyzés: *Csak műanyag másodlagos csövek tárolása ajánlott.*

A következő üveg- vagy műanyag csövekbe levett teljes vizsgálati vérminták használhatók:

- Etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) vagy savas citrát-dextróz (ACD) véralvadásgátlókat tartalmazó csövek vagy
- Plazmaelőkészítő csövek (PPT)
- Szérumcsövek
- Szérumszeparátor csövek (SST)

Szérum esetében hagyja, hogy a további feldolgozás előtt kialakuljon a vérrög.

A. Vizsgálatiminta-vétel

A teljes vér 2°C és 30°C között tárolható, és a mintát a vizsgálatiminta-vételtől számított 6 órán belül centrifugálni kell. Válassza el a plazmát vagy szérumot a vörösvértestek pellettől a gyártó által a használt csőre vonatkozóan megadott utasításokat követve. A plazma vagy szérum a Panther rendszerben elsődleges csőben vizsgálható, vagy átvihető egy másodlagos csőbe, például az Aptima vizsgálati minta alikvot csőbe. Az 500 µL-es reakciótérfogat eléréséhez az elsődleges gyűjtőcsövek esetében a plazma vagy szérum minimális térfogata legfeljebb 1200 µL, a másodlagos csövek esetében pedig 700 µL. A következő táblázat meghatározza az egyes elsődleges és másodlagos csőtípusok holt térfogati követelményeit.

Cső (méret és típus)	Holt térfogat a Panther rendszeren
Aptima minta alikvot cső (SAT)	0,2 mL
12 x 75 mm	0,5 mL
13 x 100 mm	0,5 mL
13 x 100 mm géllel	0,3 mL
16 x 100 mm géllel	0,7 mL

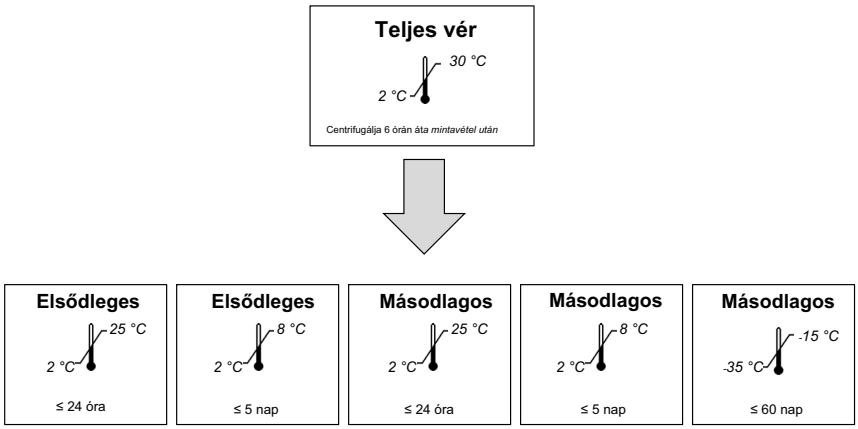
Ha nem vizsgálják meg azonnal, a plazma és a szérum az alábbi előírásoknak megfelelően tárolható. Ha a plazma vagy a szérum átkerül egy másodlagos csőbe, a plazma vagy a szérum -20°C-on lefagyasztható. Ne lépje túl a 3 fagyasztási-felolvasztási ciklust. Ne fagyassza le a vizsgálati mintákat EDTA, ACD vagy szérum elsődleges gyűjtőcsövekben.

B. Vizsgálati minta tárolási feltételei

1. EDTA és ACD plazma vizsgálati minták

   A teljes vér 2°C és 30°C között tárolható, és a mintát a vizsgálatiminta-vételtől számított 6 órán belül centrifugálni kell. A plazmát ezután a következő feltételek valamelyike mellett lehet tárolni:

   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 25°C között legfeljebb 24 órán keresztül,
   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 8°C között legfeljebb 5 napig, vagy
   - A másodlagos csőben -20°C-on legfeljebb 60 napig.

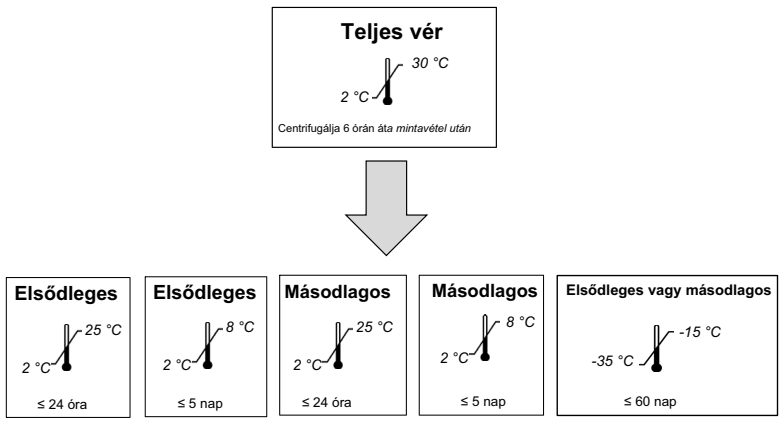


1. ábra EDTA/ACD csövek tárolási feltételei

2. PPT vizsgálati minták

   A teljes vér 2°C és 30°C között tárolható, és a mintát a vizsgálatiminta-vételtől számított 6 órán belül centrifugálni kell. A plazmát ezután a következő feltételek valamelyike mellett lehet tárolni:

   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 25°C között legfeljebb 24 órán keresztül,
   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 8°C között legfeljebb 5 napig, vagy
   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben -20°C-on legfeljebb 60 napig.

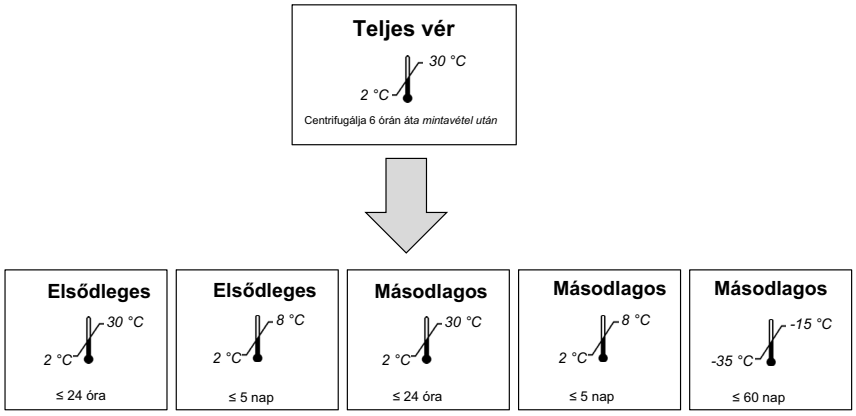


2. ábra A PPT-k tárolási feltételei

3. Szérumcső vizsgálati minták

   A teljes vér 2°C és 30°C között tárolható, és a mintát a vizsgálatiminta-vételtől számított 6 órán belül centrifugálni kell. A szérumot ezután a következő feltételek valamelyike mellett lehet tárolni:

   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 30°C között legfeljebb 24 órán keresztül,
   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 8°C között legfeljebb 5 napig, vagy
   - A másodlagos csőben -20°C-on legfeljebb 60 napig.

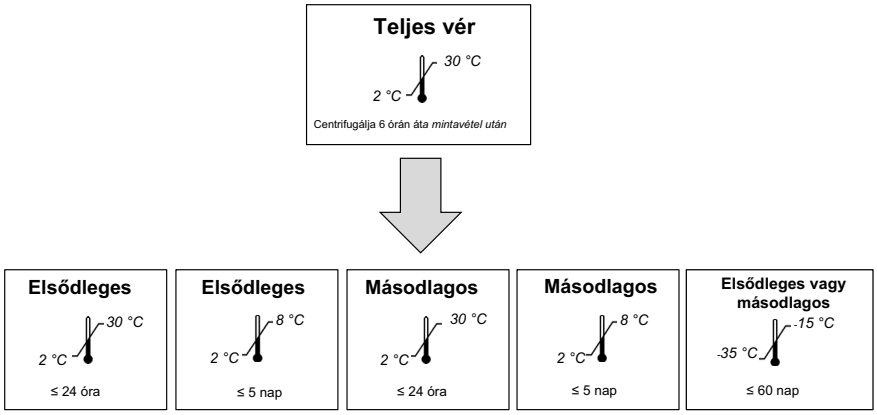


3. ábra A szérumcsövek tárolási feltételei

4. SST vizsgálati minták

   A teljes vér 2°C és 30°C között tárolható, és a mintát a vizsgálatiminta-vételtől számított 6 órán belül centrifugálni kell. A szérumot ezután a következő feltételek valamelyike mellett lehet tárolni:

   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 30°C között legfeljebb 24 órán keresztül,
   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben 2°C és 8°C között legfeljebb 5 napig, vagy
   - Az elsődleges gyűjtőcsőben vagy másodlagos csőben -20°C-on legfeljebb 60 napig.



4. ábra Az SST-k tárolási feltételei

C. Hosszú távú fagyasztott tárolás

A plazma- vagy szérumminták -65°C és -70°C között legfeljebb 60 napig tárolhatók SAT csőben.

D. Plazma- és szérum vizsgálati minta hígítása

A plazma- és szérum vizsgálati minták a Panther rendszerrel történő vizsgálathoz a SAT csőben vagy egy másodlagos csőben hígíthatók. További információkért lásd alább az E.5. lépést itt: *A Panther System teszteljárás*.

⚠ *A hígított szérum vagy plazma vizsgálati minták esetében nem szabad diagnosztikai értelmezést végezni a „Nem mutatható ki” eredményből. Vegyen új, hígítatlan vizsgálati mintát, és végezze el újra a vizsgálatot.*

Megjegyzés: *Ha a vizsgálati mintát hígítják, a hígítás után azonnal meg kell vizsgálni. Ne fagyassza le a hígított vizsgálati mintát.*

Minták a Panther rendszer fedélzetén

A mintákat a Panther rendszerben legfeljebb 8 órán át lehet fedetlenül hagyni. A minták kivehetők a Panther rendszerből és vizsgálhatók, amennyiben a fedélzeten töltött teljes idő nem haladja meg a 8 órát a minta Panther rendszer általi pipettázása előtt.

A vizsgálati minta szállítása

Biztosítsa a *Vizsgálatiminta-vétel és -tárolás* című részben leírt mintaanyag-tárolási feltételeket.

Megjegyzés: *A vizsgálati minták szállítását a vonatkozó nemzeti, nemzetközi és regionális szállítási előírásoknak megfelelően kell végezni.*

Panther System

A Panther rendszeren végzett Aptima HCV Quant Dx vizsgálathoz szükséges reagensek listáját lásd alább. A reagensek neve mellett a reagensazonosító szimbólumok is fel vannak tüntetve.

Mellékelt reagensek és anyagok

Aptima HCV Quant Dx vizsgálati készlet, 100 teszt Kat. sz. PRD-03506
(1 vizsgálati doboz, 1 kalibrátor készlet és 1 kontrollkészlet)
További kalibrátorok és kontrollok külön rendelhetők. A vonatkozó katalógusszámokat lásd alább.

Aptima HCV Quant Dx vizsgálati doboz
(kézhezvétel után 2–8 °C-on kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
A	**qHCV amplifikációs reagens** *Nem fertőző nukleinsav pufferoldatban szárítva.*	1 üveg
E	**qHCV enzimreagens** *Reverz transzkriptáz és RNS polimeráz térfogatnövelő szert tartalmazó, HEPES pufferoldatban szárítva.*	1 üveg
PRO	**qHCV promoterreagens** *Nem fertőző nukleinsav pufferoldatban szárítva.*	1 üveg
AR	**qHCV amplifikációs oldószer** *Glicerint és tartósítószereket tartalmazó vizes oldat.*	1 x 7,2 mL
ER	**qHCV enzimoldószer** *Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldat.*	1 x 5,8 mL
PROR	**qHCV promoteroldószer** *Glicerint és tartósítószereket tartalmazó vizes oldat.*	1 x 4,5 mL
TCR	**qHCV célmolekula-megkötő reagens** *Nukleinsavak pufferelt sóoldatban, amely szilárd fázisú, nem fertőző nukleinsavakat és belső kalibrátort tartalmaz.*	1 x 72,0 mL
	Feloldáshoz használatos gallérok	3
	Törzstétel vonalkódos lapja	1 lap

Aptima HCV Quant Dx kalibrátor készlet (Kat. sz. PRD-03507)
(kézhezvétel után -15 és -35 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
PCAL	**qHCV pozitív kalibrátor** *Transzkriptum pufferelt oldatban.*	5 x 2,5 mL
	Kalibrátor vonalkódcímke	—

Aptima HCV Quant Dx kontroll készlet (Kat. sz. PRD-03508)
(kézhezvétel után -15 és -35 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
NC	**qHCV negatív kontroll** *HCV negatív fibrinmentes humán plazma, amely gentamicint és 0,2% nátrium-azidot tartalmaz tartósítószerként.*	5 x 0,8 mL
LPC	**qHCV alacsony pozitív kontroll** *Nem fertőző HCV Armored RNS fibrinmentes humán plazmában, amely gentamicint és 0,2% nátrium-azidot tartalmaz tartósítószerként.*	5 x 0,8 mL
HPC	**qHCV magas pozitív kontroll** *Nem fertőző HCV Armored RNS fibrinmentes humán plazmában, amely gentamicint és 0,2% nátrium-azidot tartalmaz tartósítószerként.*	5 x 0,8 mL
	Kalibrátor vonalkód címke	—

Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

Megjegyzés: *Ellenkező megjegyzés hiányában a Hologic által értékesített anyagok mellett fel van tüntetve a katalógusszám.*

Anyag	Kat. sz.
Panther™ rendszer	303095
Panther Fusion™ rendszer	PRD-04172
Panther™ rendszer, folyamatos folyadék- és hulladékkezelő rendszer (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima® HCV Quant Dx kontroll készlet	PRD-03508
Aptima® HCV Quant Dx kalibrátor készlet	PRD-03507
Panther futtatási készlet valós idejű vizsgálatokhoz (kizárólag valós idejű vizsgálatokhoz)	PRD-03455 (5000 teszt)
Aptima® vizsgálat folyadékkészlet (más néven Univerzális folyadékkészlet) *Aptima® mosóoldatot, Aptima® dezaktivációsfolyadék-puffert és Aptima® olajreagenseket tartalmaz*	303014 (1000 teszt)
Többcsöves egységek (MTU)	104772-02
Panther™ hulladékzsákkészlet	902731
Panther™ hulladéktároló fedél	504405
Vagy Panther™ rendszer futtatási készlet *(nem valós idejű TMA vizsgálatok valós idejű TMA vizsgálatokkal párhuzamos futtatása esetén) MTU-kat, hulladéktároló zsákokat, hulladéktároló fedeleket, automatikus detektálót és vizsgálati folyadékokat tartalmaz*	303096 (5000 teszt)
Hegyek, 1000 µL, filteres, folyadékérzékelős, vezetőképes és eldobható *Nem minden termék érhető el minden régióban. A régiójára vonatkozó információkért forduljon a helyi képviselőhöz.*	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Fehérítőszer, 5–8,25% (0,7–1,16 M) nátrium-hipoklorit oldat	—
Eldobható hintőpormentes kesztyűk	—
Tartalék, nem átszúrható kupakok	103036A
Reagens cserekupakok *Amplifikációs reagens, enzimreagens és promoterreagens oldószer palackok* *TCR palack*	 CL0041 (100 kupak) CL0040 (100 kupak)
Műanyag hátlappal borított laboratóriumi terítők	—
Szálmentes törlőkendő	—
Pipetta	—
Pipettahegyek	—
Elsődleges gyűjtőcső opciók: *13 mm x 100 mm* *13 mm x 75 mm* *16 mm x 100 mm*	 — — —
Centrifuga	—
Vortex keverő	—

Opcionális anyagok

Anyag	Kat. sz.
Másodlagos cső opciók:	
12 mm x 75 mm	—
13 mm x 100 mm	—
16 mm x 100 mm	—
Aptima vizsgálati minta alikvot csövek (SAT-k) (100 csomag)	FAB-18184
Szállítócső kupak (100 csomag) *kupak SAT csőhöz*	504415
Aptima® vizsgálatiminta-hígító	PRD-03003
Aptima® vizsgálatiminta-hígító készlet *vizsgálatiminta-hígítót, 100 SAT csövet és 100 kupakot tartalmaz*	PRD-03478
Transzferpipetták	—
Kereskedelmi forgalomban kapható panelek	—
Mintavevő vattapálcák	—
Csőrázó	PRD-03488

A Panther System teszteljárás

Megjegyzés: *A további eljárásleírásokat lásd a Panther/Panther Fusion rendszer kezelői kézikönyvében.*

A. A munkaterület előkészítése

1. Tisztítsa meg a reagensek készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel, majd öblítse le ionmentes (DI) vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit oldatot. Fedje le a vizsgálóasztal felületét tiszta, műanyag hátlappal borított, nedvszívó laboratóriumi terítővel.
2. Tisztítson meg egy külön munkafelületet a minták előkészítéséhez. A fent leírt eljárás szerint járjon el (A.1 lépés).
3. Tisztítsa meg a pipettorokat. A fent leírt tisztítási eljárás szerint járjon el (A.1. lépés).

B. Kalibrátor és kontrollok előkészítése

Hagyja, hogy a kalibrátor és a kontrollok elérjék a 15°C és 30°C közötti hőmérsékletet a feldolgozás előtt az alábbiak szerint:

1. Vegye ki a kalibrátort és a kontrollokat a tárolóból (-15°C és -35°C között), és helyezze 15°C és 30°C közötti hőmérsékletre. A felolvasztás során óvatosan fordítsa meg az egyes csöveket, hogy alaposan összekeveredjenek. Használat előtt győződjön meg arról, hogy a cső tartalma teljesen felolvadt.

   Opció. A kalibráló és a kontrollcsöveket egy csőrázóra lehet helyezni, hogy alaposan összekeveredjenek. Használat előtt győződjön meg arról, hogy a cső tartalma teljesen felolvadt.

   Megjegyzés: *Kerülje a túlzott habképződést a kalibrátor és a kontrollok megfordításakor. A hab zavarja a Panther rendszer szintérzékelő funkcióját.*
2. Amikor a kémcső tartalma felolvadt, törölje szárazra a kémcső külsejét egy tiszta, száraz, eldobható törlőkendővel.
3. A szennyeződés megelőzése érdekében ekkor még ne nyissa ki a csöveket.

C. Reagens feloldása/előkészítése új készlethez

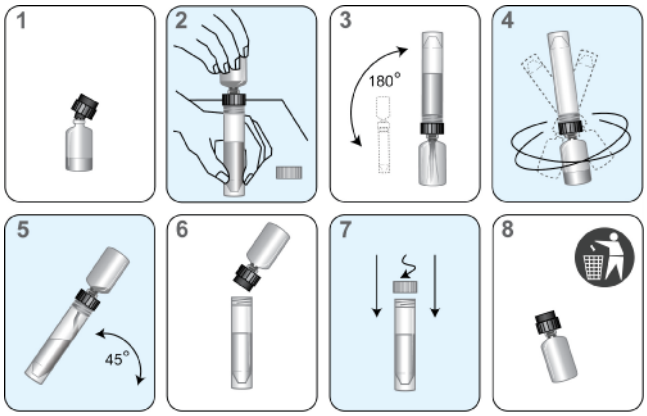
Megjegyzés: *Mindig kezdje a reagensek feloldásával, és csak utána kezdje el a munkát a Panther rendszeren.*

1. A célmolekula-megkötő reagens (TCR) előkészítéséhez tegye az alábbiakat:
   a. Vegye ki a TCR-t a tárolóból (2°C és 8°C között). Ellenőrizze a TCR palackján lévő tételszámot, hogy az megegyezik-e a törzstétel vonalkódos lapján szereplő tételszámmal.
   b. Azonnal rázza fel 10-szer erőteljesen a TCR palackot. Hagyja a TCR-palackot legalább 45 percig 15°C és 30°C közötti hőmérsékleten melegedni. Ez idő alatt legalább 10 percenként meg kell keverni és meg kell fordítani a TCR palackot.

      Opció. A TCR palack előkészíthető egy csőrázón a következő utasításokat követve: Vegye ki a TCR-t a tárolóból (2°C és 8°C között), és azonnal rázza fel erőteljesen 10-szer. Helyezze a TCR palackot egy csőrázóra, és hagyja a TCR-t legalább 45 percig 15°C és 30°C közötti hőmérsékleten melegedni.
   c. Használat előtt győződjön meg arról, hogy az összes csapadék oldatban van, és a mágneses részecskék szuszpendálva vannak.
2. Az amplifikációs reagensek, enzimreagensek és promoterreagensek újragyártásához végezze el a következőket:
   a. Vegye ki a liofilizált reagenseket és a megfelelő oldószereket a tárolóból (2°C és 8°C között). Párosítsa össze az egyes rekonstitúciós oldatokat a megfelelő liofilizált reagenssel.
   b. Győződjön meg arról, hogy a rekonstitúciós oldat és a liofilizált reagens címkéjének színe megegyezik. A törzstétel vonalkódos lapja (Master Lot Barcode Sheet) segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
      i. A fémzár és a gumidugó eltávolításával nyissa ki a liofilizált reagens porüvegét.
      ii. Határozott mozdulattal illessze be a feloldáshoz használatos gallér bevágott végét (fekete) az üveg nyílásába (5. ábra, 1. lépés).
      iii. Nyissa fel a megfelelő rekonstitúciós oldatos palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
      iv. Helyezze a rekonstitúciós oldatos palackot egy stabil felületre (pl. asztalra). Ezután fordítsa a liofilizált reagens porüvegét a rekonstitúciós oldatos palackra, és határozott mozdulattal csatlakoztassa a gallért a rekonstitúciós oldatos palackhoz (5. ábra, 2. lépés).
      v. Lassan fordítsa fejjel lefelé az így összekapcsolt üvegeket (porüveg és oldatos palack), hogy az oldat a porüvegbe kerüljön (5. ábra, 3. lépés).
      vi. Fogja meg az összeállított palackokat, és legalább 10 másodpercig forgassa (5. ábra, 4. lépés).
      vii. Várjon 30 percig, hogy a liofilizált reagens feloldódjon.
      viii. Miután a liofilizált reagens feloldódott, legalább 10 másodpercig forgassa az összeállított palackokat, majd a porüvegben lévő oldatot az alapos keverés érdekében enyhén rázza előre-hátra.
   c. Lassan döntse meg újra az összeállított palackokat, hogy az összes oldat vissza tudjon folyni a rekonstitúciós oldatos palackba (5. ábra, 5. lépés).
   d. Óvatosan vegye le a feloldáshoz használatos gallért és a porüveget (5. ábra, 6. lépés).
   e. Tegye vissza a kupakot a palackra. Írja fel a kezelő monogramját és a feloldás dátumát a címkére (5. ábra, 7. lépés).

f. Ártalmatlanítsa a feloldáshoz hasznatos gallért és porüveget (5. ábra, 8. lépés).

Figyelmeztetés: *A reagensek feloldása során kerülje a habképződést. A hab zavarja a Panther rendszer szintérzékelő funkcióját.*



5. ábra Reagensfeloldási eljárás

D. Előzőleg elkészített reagensek előkészítése

1. Vegye elő az előzőleg elkészített reagenseket a tárolóból (2–8°C).
2. Az előzőleg elkészített amplifikációs reagenseknek, enzimreagenseknek, promoterreagenseknek és TCR-eknek el kell érnie a 15°C és 30°C közötti hőmérsékletet a vizsgálat elindítása előtt.
3. Korábban elkészített TCR esetében a rendszerbe való betöltés előtt hajtsa végre a fenti C.1 lépést.
4. Keveréssel és fel-le fordítással alaposan keverje össze az amplifikációs reagenseket, enzimreagenseket és promoterreagenseket, mielőtt betölti azokat a készülékbe. A reagensek fel-le fordítása során kerülje a habképződést.

   Választható: A korábban előkészített reagensek előkészíthetők egy csőrázón a következő utasításokat követve: Távolítsa el a reagenseket a tárolóból (2–8 °C). Helyezze a reagenseket egy csőrázóra, és hagyja azokat legalább 30 percig 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten melegedni.
5. A reagensüvegeket nem szabad utántölteni. A Panther System készülék felismeri és elutasítja az utántöltött üvegeket.

E. Vizsgálati minta kezelése

1. Győződjön meg arról, hogy az elsődleges csövekben lévő feldolgozott vizsgálati mintákat vagy a másodlagos csövekben lévő hígítatlan vizsgálati mintákat megfelelően tárolták a következő szerint: *Vizsgálatiminta-vétel és -tárolás*
2. Biztosítsa, hogy a fagyasztott vizsgálati minták alaposan felolvadjanak. A felolvadt vizsgálati mintákat 3 - 5 másodpercig vortexelje.
3. Feldolgozás előtt hagyja a vizsgálati mintákat 15–30°C-ra melegedni. További fedélzeti információkért lásd: *Minták a Panther rendszer fedélzetén*.
4. Biztosítsa, hogy minden egyes elsődleges gyűjtőcső legfeljebb 1200 µL mintát tartalmazzon, vagy minden egyes SAT cső legalább 700 µL vizsgálati mintát tartalmazzon. Az egyes elsődleges és másodlagos csőtípusokhoz szükséges holt térfogati követelmények meghatározásához tekintse meg a *Vizsgálatiminta-vétel* rész alatt található táblázatot. Ha a vizsgálati minta hígítására van szükség, további információkért lásd az alábbi E.5 lépést.

5. Hígítsa a plazma- vagy szérum vizsgálati mintát 1:3 arányban egy SAT csőben vagy 1:100 arányban egy másodlagos csőben.

   A vizsgálati mintát egy másodlagos csőben fel lehet hígítani a Panther rendszerrel történő vizsgálathoz.

⚠ *A hígított szérum vagy plazma vizsgálati minták esetében nem szabad diagnosztikai értelmezést végezni a „Nem mutatható ki" eredményből. Vegyen új, hígítatlan vizsgálati mintát, és végezze el újra a vizsgálatot.*

Megjegyzés: *Ha a vizsgálati mintát hígítják, a hígítás után azonnal meg kell vizsgálni.*

a. Kis térfogatú vizsgálati minták hígítása

   A vizsgálati minták térfogata az Aptima vizsgálatiminta-hígító segítségével a minimálisan szükséges térfogatra (700 µL) növelhető. A legalább 240 µL-es minták két rész vizsgálatiminta-hígítóval (1:3) hígíthatók az alábbiak szerint:

   i. Helyezzen 240 µL vizsgálati mintát a SAT csőbe.

   ii. Adjon hozzá 480 µL Aptima vizsgálatiminta-hígítót.

   iii. Kupakkal zárja le a csövet.

   iv. Óvatosan fordítsa meg 5 alkalommal, hogy összekeverje.

   Az 1:3 arányban hígított minták a Panther rendszer 1:3 opciójával vizsgálhatók (további információkért lásd a *Panther/Panther Fusion rendszer kezelői kézikönyvét*). A szoftver a hígítási tényező alkalmazásával automatikusan megadja a hígítatlan eredményt. Ezeket a vizsgálati mintákat hígított vizsgálati mintaként kell megjelölni.

b. Magas titerű vizsgálati minták hígítása

   Ha egy minta eredménye a felső mennyiségi határérték (ULoQ) felett van, a minta 99 rész Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (1:100) hígítható az alábbiak szerint:

   i. Helyezzen 30 µL vizsgálati mintát a SAT csőbe vagy egy másodlagos csőbe.

   ii. Adjon hozzá 2970 µL Aptima vizsgálatiminta-hígítót.

   iii. Kupakkal zárja le a csövet.

   iv. Óvatosan fordítsa meg 5 alkalommal, hogy összekeverje.

   Az 1:100 arányban hígított vizsgálati minták a Panther rendszer 1:100 opciójával vizsgálhatók (további információkért lásd a *Panther/Panther Fusion rendszer kezelői kézikönyvét*). A szoftver a hígítási tényező alkalmazásával automatikusan megadja a hígítatlan eredményt. Ezeket a vizsgálati mintákat hígított vizsgálati mintaként kell megjelölni.

   Megjegyzés: *Az ULoQ-nál nagyobb hígítatlan koncentrációjú hígított vizsgálati minták esetében az eredményeket tudományos jelöléssel kell közölni.*

6. Közvetlenül a vizsgálati mintáknak a mintatartó állványba való betöltése előtt centrifugálja az egyes vizsgálati mintákat 1000–3000 *g*-vel 10 percig. Ne távolítsa el a kupakokat. A csőben lévő buborékok veszélyeztetik a Panther rendszer szintérzékelését.

   Az állvány betöltésével és a kupakok eltávolításával kapcsolatos információkért lásd alább: *A rendszer előkészítése*, F.2 lépés.

F. A rendszer előkészítése

1. Állítsa be a rendszert a *Panther/Panther Fusion rendszer Kezelői kézikönyve* és a *Megjegyzések az eljáráshoz* szerinti utasítások *alapján.* Ügyeljen arra, hogy megfelelő méretű reagensállványokat és TCR adaptereket használjanak.

2. Töltse be a mintákat a mintatartó állványba. Végezze el a következő lépéseket minden egyes mintagyűjtő csövön (vizsgálati minta, és szükség esetén kalibrátor és kontrollok):
   a. Lazítsa meg az egyik mintagyűjtő cső kupakját, de még ne vegye le.

      Megjegyzés: *Különösen ügyeljen arra, hogy elkerülje az aeroszolok terjedése miatti szennyeződést. Óvatosan lazítsa meg a minták kupakját.*

   b. Töltse be a mintagyűjtő csövet a mintatartó állványba.

   c. Ismételje meg a 2.a és a 2.b lépést minden egyes fennmaradó minta esetében.

   d. Miután a mintákat betöltötte a mintatartó állványba, vegye le és dobja ki az egyes mintagyűjtő csövek kupakját egy mintatartóból. A szennyeződés elkerülése érdekében ne vigye át a kupakot más mintatartó állványok vagy mintagyűjtő csövek felett.

   e. Ha szükséges, használjon új, eldobható transzferpipettát az esetleges buborékok vagy hab eltávolításához.

   f. Amikor az utolsó kupakot is eltávolította, töltsön be egy mintatartó állványt a mintarekeszbe.

      Megjegyzés: *Ha egyidejűleg más vizsgálatokat és mintatípusokat is futtat, rögzítse a mintatartót, mielőtt a mintatartó állványt betölti egy mintarekeszbe.*

   g. A következő mintatartó állványnál ismételje meg a 2.a–2.f. lépéseket.

Megjegyzések az eljáráshoz

A. Kalibrátor és kontrollok

1. A qHCV pozitív kalibrátor, a qHCV alacsony pozitív kontroll, a qHCV magas pozitív kontroll és a qHCV negatív kontroll csövek a Panther rendszerben a mintatartó állvány bármelyik pozíciójába és bármelyik mintarekesz sávba betölthetők. A vizsgálati minták pipettázása akkor indul el, ha az alábbi feltételek egyike teljesül:
   a. A rendszerben jelenleg zajlik a kalibrátor és a kontrollok feldolgozása.

   b. A kalibrátor és kontrollok érvényes eredményei regisztrálásra kerülnek a rendszerben.

2. Miután kipipettázták a kalibrátor- és kontroll-csöveket, és folyamatban van a feldolgozásuk az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat reagenskészlethez, az adott feloldott készlettel a vizsgálati minták legfeljebb 24 óráig tesztelhetők, **kivéve, ha:**
   a. A kalibrátoreredmények vagy a kontrolleredmények érvénytelenek.

   b. A kapcsolódó tesztreagens-készletet eltávolítják a rendszerből.

   c. A kapcsolódó vizsgálati reagenskészlet túllépte a stabilitási határokat.

3. A kalibrátor és minden egyes kontroll cső egyszer használható. A cső többszöri használatának megkísérlése feldolgozási hibához vezethet.

B. Púderes kesztyűk

Mint más reagensrendszerek esetében, az egyes típusú kesztyűkön található túlzott mennyiségű púder a felnyitott csövek kontaminációjához vezethet. Púdermentes kesztyűk használata javasolt.

Minőségellenőrzés

A futtatás vagy a vizsgálati minta eredményét a kezelő is érvénytelenítheti, ha a vizsgálat elvégzése során technikai, kezelői vagy műszeres nehézségeket észlel, és ezeket dokumentálja. Ebben az esetben a vizsgálati mintákat újra kell vizsgálni.

A teszt kalibrálása

Az érvényes eredmények előállítása érdekében el kell végezni a vizsgálat kalibrálását. Egyetlen pozitív kalibrátort kell lefuttatni három példányban minden alkalommal, amikor egy reagenskészletet betölt a Panther rendszerbe. Ha a kalibrálás megtörtént, a kalibrálás legfeljebb 24 óráig érvényes. A Panther rendszer szoftvere figyelmezteti a kezelőt, ha kalibrációra van szükség. A kezelő beolvassa a kalibrációs együtthatót, amely az összes reagenskészlethez mellékelt Törzstétel vonalkódos lapján található.

A feldolgozás során a kalibrátorok elfogadási feltételeit a Panther System szoftvere automatikusan ellenőrzi. Ha a kalibrátor ismétlések közül kettőnél kevesebb érvényes, a szoftver automatikusan érvényteleníti a futtatást. Az érvénytelenített futtatásban lévő mintákat frissen készített kalibrátor és frissen készített kontrollok felhasználásával újra kell vizsgálni.

Negatív és pozitív kontrollok

Az érvényes eredmények előállításához egy vizsgálati kontroll sorozatot kell tesztelni. A negatív kontroll, az alacsony pozitív kontroll és a magas pozitív kontroll egy-egy ismétlését kell tesztelni minden alkalommal, amikor egy reagenskészletet betöltenek a Panther rendszerbe. Az ellenőrzések 24 órán keresztül érvényesek. A Panther rendszer szoftvere figyelmezteti a kezelőt, ha kontrollok szükségesek.

A feldolgozás során a kontrollok elfogadási feltételeit a Panther rendszer szoftvere automatikusan ellenőrzi. Ahhoz, hogy az eredmények érvényesek legyenek, a negatív kontrollnak „Nem mutatható ki” eredményt kell adnia, a pozitív kontrolloknak pedig az előre meghatározott paramétereken belüli eredményeket kell adniuk (LPC névleges célérték: 2,36 $\log_{10}$ NE/mL, HPC Névleges célérték: 5,36 $\log_{10}$ NE/mL). Ha bármelyik kontroll érvénytelen eredményt ad, a szoftver automatikusan érvényteleníti a futtatást. Az érvénytelenített futtatásban lévő mintákat frissen készített kalibrátor és frissen készített kontrollok felhasználásával újra kell vizsgálni.

Belső kalibrátor/Belső kontroll

Minden minta tartalmaz egy belső kalibrátort/belső kontrollt (IC). A feldolgozás során a belső kontroll elfogadási feltételeit a Panther System szoftvere automatikusan ellenőrzi. Ha egy belső kontroll eredménye érvénytelen, a szoftver érvényteleníti a mintaeredményt. Minden érvénytelen belső kontroll eredménnyel rendelkező mintát újra kell tesztelni az érvényes eredményhez.

A Panther rendszer szoftverét úgy tervezték, hogy pontosan ellenőrizze a folyamatokat, amikor az eljárásokat az ebben a tájékoztatóban és a *Panther/Panther Fusion System kezelői kézikönyvben* foglalt utasítások szerint hajtják végre.

Az eredmények értelmezése

A Panther rendszer automatikusan meghatározza a HCV-RNS koncentrációját a vizsgálati minták és a kontrollok esetében az eredmények kalibrációs görbével való összehasonlításával. A HCV-RNS-koncentrációkat NE/mL és log_{10} NE/mL mértékegységben adjuk meg. Az eredmények értelmezése az 1. táblázatban található. Ha a hígított vizsgálati minták esetében az 1:3 vagy 1:100 hígítást használják, a Panther rendszer automatikusan kiszámítja a hígítatlan minta HCV-RNS-koncentrációját a hígított koncentráció és a hígítási tényező szorzataként, és a hígított vizsgálati minták hígítottként lesznek megjelölve.

Megjegyzés: *A hígított vizsgálati minták esetében az LoD vagy LLoQ (kimutatási határérték vagy mennyiségi meghatározás alsó határa) feletti, de ahhoz közeli koncentrációjú minta hígítása esetén a „nem mutatható ki” vagy „<10 kimutatható” eredmény keletkezhet. Ajánlott egy másik hígítatlan vizsgálati mintát venni és megvizsgálni, ha a mennyiségi eredményt nem sikerül meghatározni.*

A Panther rendszer nem ad kvalitatív eredményt (azaz „Reaktív” vagy „Nem reaktív”) diagnosztikai célokra. A kezelőnek a jelentett HCV-RNS-koncentrációt kvalitatív eredményként kell értelmeznie (1. táblázat). A „nem mutatható ki” eredményt adó vizsgálati minták nem reagálnak a HCV-RNS-re. A „<10 kimutatható” eredményt adó vizsgálati minták a lineáris tartományon belüli eredményekkel és a >100 000 000 (felső mennyiségi határérték) jelzi, hogy a HCV-RNS kimutatható, és ezek a minták reaktívak a HCV-RNS-re.

1. táblázat: Eredményértelmezés

Jelentett Aptima HCV Quant Dx vizsgálati eredmény		HCV-RNS koncentráció értelmezése	Felhasználói diagnosztikai kvalitatív értelmezés[a]
NE/mL	Log_{10} érték[b]		
Nem mutatható ki	Nem mutatható ki	HCV-RNS nem mutatható ki.	A HCV-RNS-re nem reagál
< 10 kimutatható	< 1,00	HCV-RNS kimutatható, de a LLoQ alatti szinten	A HCV-RNS-re reagál
10 és 100 000 000 között	1,00 és 8,00 között	A HCV-RNS-koncentráció a 10 és 100 000 000 NE/mL közötti lineáris tartományban van	A HCV-RNS-re reagál
> 100 000 000	> 8,00	A HCV-RNS-koncentráció az ULoQ felett van	A HCV-RNS-re reagál
Érvénytelen[c]	Érvénytelen[c]	Hiba történt az eredmény létrehozásakor. A vizsgálati mintát újra kell tesztelni	Érvénytelen

[a] A diagnosztikai értelmezés nem hígított szérum vagy plazma vizsgálati mintákból is elvégezhető.
[b] Az értéket két tizedesjegyre kerekítik.
[c] Az érvénytelen eredmények kék színű betűtípussal jelennek meg.

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat egyes kontrolljaira vonatkozó elfogadási kritériumokat a 2. táblázatban ismertetjük.

Megjegyzés: *Az alábbiakban felsorolt visszanyerési tartomány az egyes tételek hozzárendelt értéke alapján változik. Lásd az egyes kontroll dobozokhoz mellékelt Kontroll vonalkód betétlapon szereplő hozzárendelt koncentrációt.*

2. táblázat: Az Aptima HCV Quant Dx Assay kontrollok visszanyerési tartományának elfogadási kritériumai

Összetevő	Visszanyerési tartomány az érvényes futtatásokhoz
Negatív kontroll	N.a.
Alacsony pozitív kontroll	+/- 0,5 log_{10} NE/mL
Magas pozitív kontroll	+/- 0,5 log_{10} NE/mL

Korlátozások

A. Ezt a vizsgálatot csak az eljárásra kiképzett személyzet használhatja. A jelen használati útmutatóban megadott utasítások be nem tartása hibás eredményekhez vezethet.

B. A megbízható eredmények a megfelelő vizsgálatiminta-vételtől, -szállítástól, -tárolástól és -feldolgozástól függenek.

C. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat primerei és/vagy próbái által lefedett, erősen konzervált vírusgenom régiókban bekövetkező mutációk – bár ritkák – a vírus kimutatásának sikertelenségét eredményezhetik.

Analitikai teljesítőképesség

Kimutatási határérték (LoD) a WHO 2. nemzetközi szabvány alkalmazásával

A vizsgálat kimutatási határértékét (LoD) a CLSI EP17-A2 szerint a HCV-RNS azon koncentrációjaként határozzák meg, amely 95%-os vagy nagyobb valószínűséggel kimutatható.[18]

A LoD-t a WHO 2. nemzetközi hepatitis C-vírus RNS szabvány (NIBSC 96/798, 1. genotípus) HCV-negatív humán EDTA-plazmában és szérumban hígított paneljeinek vizsgálatával határozták meg. Minden hígításból legalább 36 ismétlést teszteltek három reagens-tétel mindegyikével, így hígításonként legalább 108 ismétléssel. Probit-elemzést végeztek az előre jelzett kimutatási határértékek előállításához. A LoD-értékek a legmagasabb előre jelzett kimutatási határértékkel rendelkező reagens-tétel eredményei. A 2. WHO nemzetközi szabványt használó Aptima HCV Quant Dx vizsgálat 95%-os LoD értéke plazma esetében 4,3 NE/mL, szérum esetében 3,9 NE/mL.

A kimutatási határérték az egyes HCV genotípusok esetében

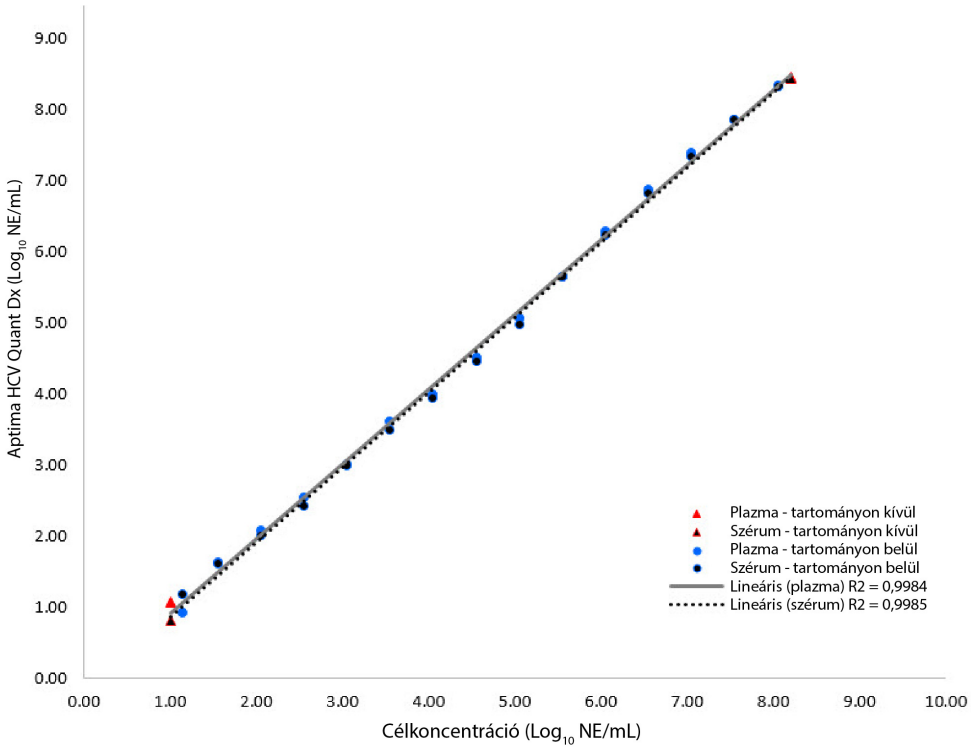
A LoD-t HCV-pozitív klinikai vizsgálati minták 1., 2., 3., 4., 5. és 6. genotípusú hígításainak HCV-negatív humán plazmában és szérumban történő vizsgálatával határozták meg. A koncentrációkat jóváhagyott vizsgálattal határozták meg. Minden paneltagból legalább 20 ismétlést teszteltek három reagens-tétel mindegyikével, így paneltagonként legalább 60 ismétléssel. Probit-elemzést végeztek a 95%-os előre jelzett kimutatási határértékek előállításához. A 3. táblázatban feltüntetett LoD-értékek a legmagasabb előre jelzett kimutatási határértékkel rendelkező reagens-tétel eredményei.

3. táblázat: Kimutatási határérték az egyes HCV genotípusok esetében, klinikai vizsgálati minták felhasználásával

Genotípus	Előre jelzett kimutatási határérték	Koncentráció (NE/mL)	
		Plazma	Szérum
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

Lineáris tartomány

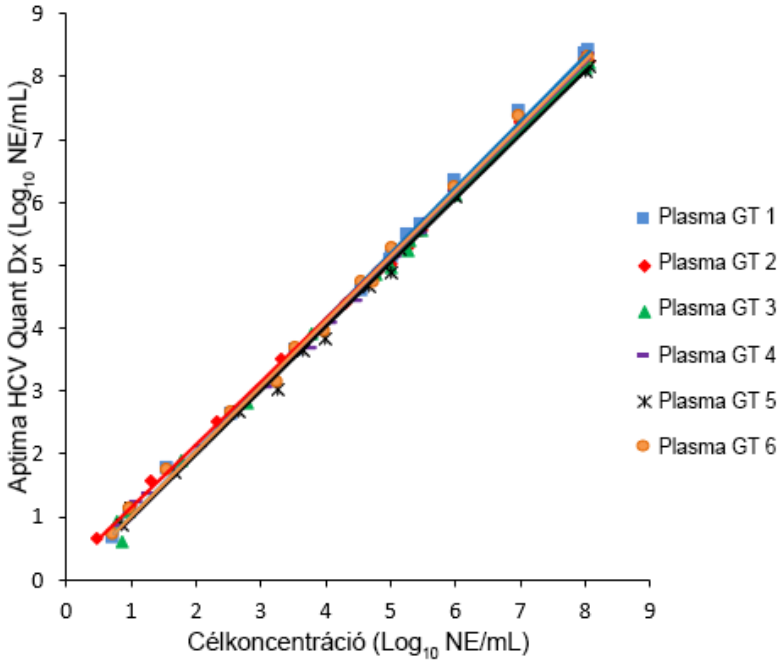
A lineáris tartományt a HCV 1a Armored RNS (aRNS) HCV-negatív humán plazmában és szérumban hígított panelek vizsgálatával állapították meg a CLSI EP06-A szerint.[19] A panelek koncentrációja 1,0 log_{10} NE/mL és 8,2 log_{10} NE/mL között változott. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat linearitást mutatott a vizsgált tartományban, a felső mennyiségi határérték (ULoQ) 8,0 log_{10} NE/mL volt, amint az itt látható: 6. ábra.



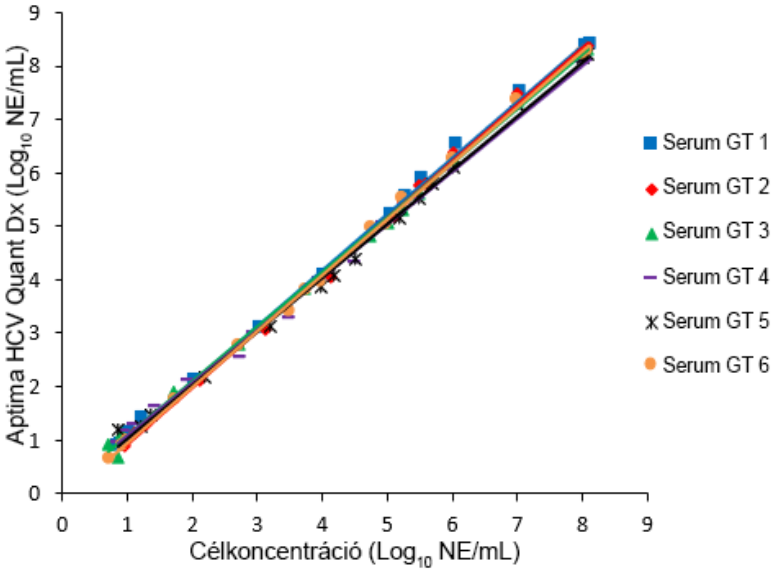
6. ábra Linearitás plazmában és szérumban

Linearitás az egyes HCV genotípusok esetén

A HCV 1-6. genotípusok (plazma esetében 1a, szérum esetében 1b) linearitását és lineáris tartományát hígított egyedi klinikai pozitívok vizsgálatával állapították meg, közülük minden HCV-genotípus esetében egyet-egyet értékeltek az aRNS-sel (HCV 1a) kombinált vizsgálat alsó tartományában, a vizsgálat felső tartományában (100 000 NE/mL felett). A negatív humán plazmában és szérumban lévő hígításokat minden genotípusra tesztelték. A linearitást mind a hat genotípus esetében igazolták a vizsgált tartományban, amint azt a 7. ábra mutatja a plazma és a 8. ábra a szérum esetében.



7. ábra Lineáris tartomány és linearitás (plazma)



8. ábra Lineáris tartomány és linearitás (szérum)

Mennyiségi meghatározás alsó határa a WHO 2. nemzetközi szabvány alkalmazásával

A mennyiségi meghatározás alsó határa (LLoQ) a CLSI EP17-A2 szerint az a legalacsonyabb koncentráció, amelynél a HCV-RNS megbízhatóan, teljes hibán belül határozható meg.[18] A teljes hibát két módszerrel becsülték meg: Teljes analitikai hiba (TAE) = |torzítás| + 2SD és Teljes hiba (TE) = SQRT(2) x 2SD. A mérések pontosságának és precizitásának biztosítása érdekében az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat teljes hibáját 1 $\log_{10}$ NE/mL-ben határozták meg (azaz a LLoQ-nál két mérés közötti 1 $\log_{10}$ NE/mL-nél nagyobb különbség statisztikailag szignifikáns).

Az LLoQ-t a WHO 2. nemzetközi hepatitis C-vírus RNS szabvány (NIBSC 96/798, 1. genotípus) HCV-negatív humán-plazmában és szérumban hígított paneljeinek vizsgálatával határozták meg. Minden hígításból legalább harminchat (36) ismétlést teszteltek három reagens-tétel mindegyikével, így hígításonként legalább 108 ismétléssel. A legmagasabb, a LoD-nek megfelelő vagy annál nagyobb koncentrációjú és a TE- és TAE-követelményeket teljesítő reagens-tétel eredményeit a 4. táblázat mutatja be a plazma és az 5. táblázat a szérum esetében. A WHO 2. nemzetközi szabvány LLoQ értéke 7 NE/mL (0,82 $\log_{10}$ NE/mL) a plazma esetében és 9 NE/mL (0,93 $\log_{10}$ NE/mL) a szérum esetében, amint azt a 6. táblázat összefoglalja. A LLoQ-t genotípusonként állapították meg (lásd: *A mennyiségi meghatározás alsó határának (LLoQ) meghatározása az egyes HCV genotípusok esetében*). Ezek a genotípusadatok a vizsgálat általános LLoQ értékét 10 NE/mL-ben határozzák meg.

4. táblázat: LLoQ a plazmában hígított HCV-re vonatkozó WHO 2. nemzetközi szabvány segítségével

Reagens-tétel	Aptima HCV Quant Dx (NE/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ NE/mL)	SD ($\log_{10}$ NE/mL)	Torzítás ($\log_{10}$ NE/mL)	Számított TE ($\log_{10}$ NE/mL)	Számított TAE ($\log_{10}$ NE/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=szórás

5. táblázat: LLoQ a szérumban hígított HCV-re vonatkozó WHO 2. nemzetközi szabvány segítségével

Reagens-tétel	Aptima HCV Quant Dx (NE/mL)	Aptima HCV Quant Dx ($\log_{10}$ NE/mL)	SD ($\log_{10}$ NE/mL)	Torzítás ($\log_{10}$ NE/mL)	Számított TE ($\log_{10}$ NE/mL)	Számított TAE ($\log_{10}$ NE/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=szórás

6. táblázat: Az LLoQ összefoglalása a WHO 2. nemzetközi HCV szabvány alkalmazásával

Reagens-tétel	Plazma LLoQ		Szérum LLoQ	
	NE/mL	log_{10} NE/mL	NE/mL	log_{10} NE/mL
1	5	0,73	8	0,93
2	7	0,82	8	0,89
3	6	0,76	5	0,71

A mennyiségi meghatározás alsó határának (LLoQ) meghatározása az egyes HCV genotípusok esetében

Az LLoQ-t HCV-pozitív klinikai vizsgálati minták 1., 2., 3., 4., 5. és 6. genotípusú hígításainak HCV-negatív humán plazmában és szérumban történő vizsgálatával határozták meg. A klinikai vizsgálati minták koncentrációjának meghatározását egy összehasonlító vizsgálat segítségével határozták meg. Minden paneltagból harminchat (36) ismétlést teszteltek három reagens-tétel mindegyikével, így paneltagonként legalább 108 ismétléssel. A legmagasabb, a LoD-nek megfelelő vagy annál nagyobb koncentrációjú és a TE- és TAE-követelményeket teljesítő reagens-tétel CLSI EP 17-A2 szerint[18] számított eredményeit a 7.táblázat mutatja be a plazma és a 8.táblázat a szérum esetében. A 7.táblázatban és a 8.táblázatban genotípusonként csak egy-egy, a LLoQ-nál nagyobb és kisebb eredményt közlünk, mivel ezek az eredmények tükrözik leginkább a várt LLoQ-t. Az 1-6. genotípusok LLoQ értékeit a plazmában és a szérumban a 9.táblázat foglalja össze. A 6. genotípusnál volt a legmagasabb a szérum LLoQ értéke, 10 NE/mL. Ez meghatározza a vizsgálat általános LLoQ-ját, amely 10 NE/mL volt.

7. táblázat: A LLoQ meghatározása az egyes genotípusok esetében, plazmában

Genotípus	Aptima HCV Quant Dx[a] (NE/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} NE/mL)	SD (log_{10} NE/mL)	Torzítás (log_{10} NE/mL)	Számított TE (log_{10} NE/mL)	Számított TAE (log_{10} NE/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=szórás

[a]További szinteket futtattak, de ezek az adatok nem szerepelnek a táblázatban.

8. táblázat: A LLoQ meghatározása az egyes genotípusok esetében, szérumban

Genotípus	Aptima HCV Quant Dx[a] (NE/mL)	Aptima HCV Quant Dx[a] (log_{10} NE/mL)	SD (log_{10} NE/mL)	Torzítás (log_{10} NE/mL)	Számított TE (log_{10} NE/mL)	Számított TAE (log_{10} NE/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=szórás

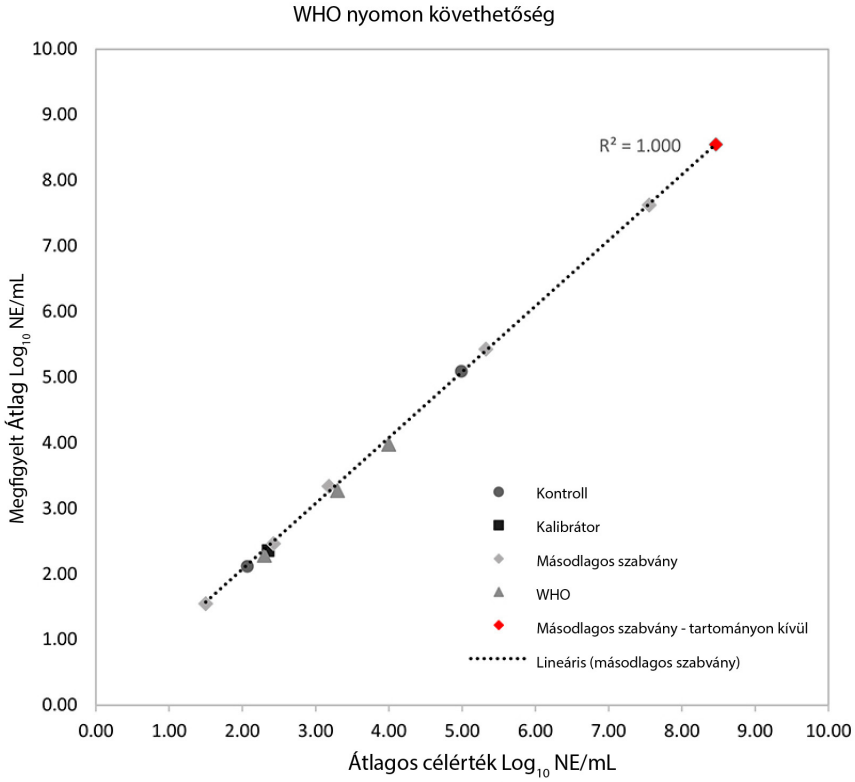
[a]További szinteket futtattak, de ezek az adatok nem szerepelnek a táblázatban.

9. táblázat: A LLoQ genotípusonkénti összefoglalása plazmában és szérumban

HCV genotípusa	Plazma LLoQ		Szérum LLoQ	
	(NE/mL	log_{10} NE/mL	NE/mL	log_{10} NE/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

Visszavezethetőség a WHO-szabványra

A termékfejlesztés és a termékgyártás során ismert koncentrációjú másodlagos szabványok sorozatát használták a WHO-szabványra való visszavezethetőség megállapítása érdekében. A HCV WHO-szabvány esetében a vizsgált koncentrációk 4,00 és 2,30 log_{10} NE/mL között voltak, a másodlagos szabványok koncentrációja 1,50 és 8,46 log_{10} NE/mL között mozgott. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat kontrolljait és kalibrátorait is tesztelték a másodlagos szabványokkal és a WHO szabvánnyal. Az összes panel hasonló eredményeket mutatott, és ezek lineárisan oszlottak el a vizsgálat lineáris tartományában, amint azt itt bemutatjuk: 9. ábra.



9. ábra A WHO 2. HCV szabvány célkoncentrációjának és az Aptima HCV Quant Dx vizsgálattal megfigyelt koncentrációnak a visszavezethetősége

Precizitás

Az Aptima HCV Quant Dx precizitási panelt HCV-pozitív klinikai plazma és HCV 1a aRNS HCV-negatív klinikai plazmához és szérumhoz történő hígításával állították (a két legmagasabb paneltag az aRNS volt). Hét pozitív paneltag fedte le a vizsgálat tartományát (1,86 log_{10} NE/mL – 7,68 log_{10} NE/mL), és egy kezelő három ismétlésben tesztelte őket futtatásonként egy pilot reagens-tétel felhasználásával, egy Panther rendszeren, 21 vizsgálati napon keresztül, napi két futtatással.

A 10. táblázat a vizsgálati eredmények precizitását mutatja be (log_{10} NE/mL) a futtatások között, a futtatásokon belül és összességében. A teljes variabilitás ≤ 0,14 volt az összes paneltagra vonatkozóan, ami elsősorban a futtatáson belüli variabilitásnak (azaz a véletlen hibának) tudható be.

10. táblázat: Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat precizitása

N	Átlagos koncentráció (NE/mL)	Átlagos koncentráció (log_{10} NE/mL)	Napok közötti SD	Futtatások közötti SD	Futtatáson belüli SD	Összesen 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	1 950	3,29	0,00	0,07	0,05	0,08
126	8 128	3,91	0,00	0,06	0,07	0,10
126	616 595	5,79	0,03	0,04	0,06	0,08
125[a]	47 863 009	7,68	0,05	0,05	0,06	0,09

SD=szórás

[a] A vizsgálat lineáris tartományán belüli érvényes eredmények száma.

Megjegyzés: Az egyes tényezőkből eredő variabilitás számszerűen negatív lehet, ami akkor fordulhat elő, ha az e tényezőkből eredő variabilitás nagyon kicsi. Ha ez bekövetkezik, az SD 0,00-ként jelenik meg.

Potenciálisan zavaró anyagok

Értékelték az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat érzékenységét az endogén anyagok emelkedett szintje vagy a HCV-vel fertőzött egyéneknek általában felírt gyógyszerek által okozott interferencia tekintetében. HCV-negatív plazmamintákat és a körülbelül 15 NE/mL (1,2 log_{10} NE/mL) vagy 1995 NE/mL (3,3 log_{10} NE/mL) HCV-RNS koncentrációjú HCV-vel adalékolt mintákat vizsgáltak.

Albumin (90 mg/mL), hemoglobin (5 mg/mL), trigliceridek (30 mg/mL) vagy nem konjugált bilirubin (0,2 mg/mL) jelenlétében nem tapasztaltak interferenciát a vizsgálat elvégzésében.

A meghatározott anyagok emelkedett szintjét mutató vagy a 11. táblázatban felsorolt betegségekben szenvedő betegektől származó klinikai plazma vizsgálati mintákat– anyagonként tíz mintát – teszteltek az Aptima HCV Quant Dx vizsgálattal. A vizsgálat elvégzése során nem észleltek interferenciát.

11. táblázat: Vizsgált klinikai mintatípusok

	Klinikai vizsgálati minta típusai
1	Reumafaktor (RF)
2	Antinukleáris antitest (ANA)
3	Anti-Jo-1 antitest (JO-1)
4	Szisztémás lupus erythematosus (SLE)
5	Reumatoid artritisz (RA)
6	Sclerosis multiplex (MS)
7	Hyperglobulinémia
8	Emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT)
9	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (AST)
10	Alkoholos cirrózis (AC)
11	Myeloma multiplex (MM)
12	Lipémiás (emelkedett lipidek)
13	Ikteruszos (emelkedett bilirubin)
14	Hemolizált (emelkedett hemoglobin)
15	Emelkedett fehérje albumin
16	HBV antitestek
17	HIV-1 antitestek
18	HIV-2 antitestek

A 12. táblázatban felsorolt exogén anyagok jelenlétében a C_{max} (humán plazma) legalább háromszorosának megfelelő koncentrációban nem tapasztaltak interferenciát a vizsgálat teljesítőképességében.

12. táblázat: Exogén anyagok

Exogén Hatóanyag-pool	Vizsgált exogén anyagok
1	Telaprevir, klaritromicin, interferon alfa-2a, dolutegravir, azitromicin
2	Szimeprevir, szofoszbuvir
3	Efavirenz, boceprevir, pegilált interferon alfa-2b, emtricitabin, raltegravir, amoxicillin
4	Abakavir-szulfát, ribavirin, dasabuvir, rilpivirin, rifampin/rifampicin
5	Lopinavir, tenofovir, lamivudin, valganciklovir
6	Heparin, EDTA, nátrium-citrát

Teljesítőképesség HCV-negatív vizsgálati mintákkal

A specificitást 198 friss és 538 fagyasztott HCV-negatív klinikai vizsgálati minta felhasználásával határozták meg. Összesen 370 plazma- és 366 szérum vizsgálati minta bizonyult HCV-negatívnak a jóváhagyott tesztek segítségével. A specificitást a „nem mutatható ki” eredményt adó HCV-negatív minták százalékos arányaként számították ki. A HCV-RNS-t nem mutatták a 736 minta egyikében sem. A specificitás 100%-os volt (736/736, 95% CI: 99,6 -100%).

13. táblázat: Teljesítőképesség HCV-negatív plazma- és szérum klinikai vizsgálati mintákban

	Friss plazma	Fagyasztott plazma	Plazma Összesen	Friss Szérum	Fagyasztott szérum	Szérum Összesen	Kombináció
Érvényes ismétlések (n)	100	270	370	98	268	366	736
Nem mutatható ki	100	270	370	98	268	366	736
Specificitás (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=konfidenciaintervallum

Analitikai specificitás

A 14. táblázatban felsorolt kórokozókkal szembeni potenciális keresztreaktivitást HCV-negatív humán plazmában körülbelül 15 NE/mL (1,2 $\log_{10}$ NE/mL) vagy 1995 NE/mL (3,3 $\log_{10}$ NE/mL) HCV jelenlétében vagy hiányában értékelték. Keresztreaktivitást nem észleltek. Kórokozók jelenlétében nem észleltek interferenciát.

14. táblázat: Az analitikai specificitás szempontjából vizsgált kórokozók

Kórokozó	Koncentráció	
Hepatitis A vírus	100 000	kópia/mL
Hepatitis B vírus (HBV)	100 000	NE/mL[a]
Hepatitis G vírus	1 470	genom/mL
HIV-1	100 000	kópia/mL
HIV-2	100 000	PFU/mL[b]
Herpes simplex vírus 1 (HSV-1)	100 000	PFU/mL
Herpes simplex vírus 2 (HSV-2)	100 000	PFU/mL
Humán herpeszvírus 6B	100 000	kópia/mL
Humán herpeszvírus 8	2 667	TCID50 U/mL[c]
Humán T-sejtes limfotróf vírus-1-es típus (HTLV-1)	100 000	vp/mL[d]
Humán T-sejtes limfotróf vírus-2-es típus (HTLV-2)	100 000	vp/mL
Parvovírus B19	100 000	NE/mL
Nyugat-nílusi vírus	100 000	PFU/mL
Dengue vírus 1	100 000	PFU/mL
Dengue vírus 2	100 000	PFU/mL
Dengue vírus 3	100 000	PFU/mL
Dengue vírus 4	100 000	PFU/mL
Cytomegalovírus	100 000	PFU/mL
Epstein-Barr vírus	100 000	kópia/mL
Rubeola vírus	100 000	PFU/mL
Humán papillomavírus	100 000	sejt/mL
Adenovírus 5-es típus	100 000	TCID50 U/mL
Influenza A vírus	100 000	TCID50 U/mL
Japán encephalitis vírus	NA	NA
St. Louis encephalitis vírus	NA	NA
Murray Valley encephalitis vírus	2 643	LD50/mL[e]
Sárgaláz vírus	100 000	sejt/mL

Kórokozó	Koncentráció	
Corynebacterium diphtheriae	1 000 000	CFU/mL[f]
Streptococcus pneumoniae	1 000 000	CFU/mL
Staphylococcus aureus	1 000 000	CFU/mL
Propionibacterium acnes	1 000 000	CFU/mL
Staphylococcus epidermidis	1 000 000	CFU/mL
Candida albicans	1 000 000	CFU/mL
Neisseria gonorrhoeae	1 000 000	CFU/mL
Chlamydia trachomatis	1 000 000	IFU/mL[g]
Trichomonas vaginalis	1 000 000	sejt/mL

[a]NE/mL = Nemzetközi egység/milliliter
[b]PFU/mL = Plakkképező egység/milliliter
[c]TCID50 U/mL = Szövettenyészet fertőző dózisegység/mL
[d]vp/mL = Vírusrészecske/milliliter
[e]LD50/mL = Letális dózis/milliliter
[f]CFU/mL = Telepképző egység/milliliter
[g]IFU/mL = Zárványképező egység/milliliter

HCV-től eltérő vírusokat tartalmazó klinikai minták

A 15. táblázatban felsorolt kórokozókat természetes úton fertőzött klinikai vizsgálati mintákból történő egyedi vizsgálattal értékelték. Ezeket körülbelül 15 NE/mL (1,2 $\log_{10}$ NE/mL) vagy 1995 NE/mL (3,3 $\log_{10}$ NE/mL) HCV-vírus jelenlétében vagy hiányában vizsgálták. Keresztreaktivitást nem észleltek. Nem észleltek interferenciát.

15. táblázat: Az analitikai specificitás szempontjából vizsgált klinikai vizsgálati minták

Mikroorganizmus	Mátrix	N (donorok)
HBV	Szérum	5
HBV	Plazma	5
Dengue vírus	Plazma	10
Hepatitis A vírus	Plazma	10
HTLV-1	Plazma	10
HTLV-2	Plazma	10
HIV-1	Plazma	10
Nyugat-nílusi vírus	Plazma	10

Mátrix ekvivalencia

Százhetvenhat, egymáshoz illeszkedő vérvételi csőből (szérumcsövek, SST, PPT, ACD, K2 EDTA, K3 EDTA) álló mintakészletet vizsgáltak mátrix ekvivalencia szempontjából. Ezek közül a mintasorozatok közül 68 természetes úton fertőzött HCV-pozitív, 108 pedig HCV-negatív volt. A 68 pozitív mintából 26-ot tovább hígítottak a megfelelő vérvételi csövekből származó 13 negatív mintával 1:10, 1:100 és 1:1000, illetve 1:100, 1:10 000 és 1:100 000 arányban, a vizsgálat dinamikus tartományán belüli koncentrációval (146 pozitív ismétlés gyűjtőcsövenként). A korrelációt a szérumgyűjtőcső összehasonlító eszközként történő felhasználásával mérték.

16. táblázat: Mátrix ekvivalencia vizsgálat

Vérvételi cső	Deming regresszió	Meredekség 95%-os CI		Tengelymetszet 95%-os CI		R^2	Átlagos különbség ($\log_{10}$)
		Alsó határérték	Felső határérték	Alsó határérték	Felső határérték		
SST	y = 1,00x - 0,01	0,99	1,01	-0,05	0,07	0,998	0,00
K2 EDTA	y = 1,01x - 0,03	0,99	1,02	-0,12	-0,07	0,995	0,00
K3 EDTA	y = 1,00x - 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,07	0,996	-0,02
ACD	y = 1,00x - 0,14	0,99	1,01	-0,20	-0,08	0,997	-0,13
PPT	y = 1,00x - 0,01	0,98	1,01	-0,10	0,08	0,996	-0,01

Minta hígítása Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (1:3)

Az Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (plazma vagy szérum) hígított mintákban a HCV-RNS kimutatási pontosságának értékeléséhez, a 1,67 log_{10} NE/mL – 6,34 log_{10} NE/mL mintákat 1:3 arányban hígították Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (240 µL mintát 480 µL Aptima vizsgálatiminta-hígítóval hígított mintákban kombinálva). Minden mintát hígítatlanul és hígítva (1:3) három párhuzamosban vizsgáltak. A vizsgálatot egy tétel vizsgálati reagenssel végezték egy Panther rendszerben, két Aptima vizsgálatiminta-hígító tétellel. A hígítatlan és a hígított teszteredmények közötti különbséget minden mintasorozat esetében kiszámítottuk, amint az a 17. táblázatban látható a plazma, és a 18. táblázatban a szérum esetében.

17. táblázat: Plazma vizsgálati minta 1:3 hígítási mátrix összehasonlítás összefoglalása, Log_{10} NE/mL

Plazma mátrix Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 3	Hígítószer Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 6	Különbség Hígítószer plazmamátrixból (log_{10} NE/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]Két ismétlés eredménye. Egy „kimutatható” eredmény, de számszerű meghatározás nélkül.
[b]Négy ismétlés eredménye. Két „kimutatható” eredmény, de számszerű meghatározás nélkül.

18. táblázat: Szérum vizsgálati minta 1:3 hígítási mátrix összehasonlítás összefoglalása, Log_{10} NE/mL

Szérum mátrix Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 3	Hígítószer Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 6	Különbség Hígítószer szérummátrixból (log_{10} NE/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]Két ismétlés eredménye. Egy „kimutatható” eredmény, de számszerű meghatározás nélkül.

Minta hígítása Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (1:100)

Az Aptima vizsgálatiminta-hígítóval (plazma vagy szérum) hígított mintákban a HCV-RNS kimutatási pontosságának értékeléséhez öt természetesen fertőzött plazmamintát és öt természetesen fertőzött szérummintát, valamint tíz darab HCV-negatív plazmából és szérumból származó, az ULoQ feletti, 8 log_{10} NE/mL – 8.30 log_{10} NE/mL koncentrációjú HCV aRNS-sel adalékolt mintát vizsgáltak három ismétlésben. Közvetlenül a vizsgálat előtt 1:100 arányú hígítást végeztek egy rész mintával és 99 rész Aptima vizsgálatiminta-hígítóval. A vizsgálatot egy tétel vizsgálati reagenssel végezték egy Panther rendszerben, két Aptima vizsgálatiminta-hígító tétellel. A hígítatlan és a hígított teszteredmények közötti különbséget minden mintasorozat esetében kiszámítottuk, amint az a 19. táblázatban látható a plazma, illetve a 20. táblázatban a szérum esetében.

19. táblázat: Plazma vizsgálati minta 1:100 hígítási mátrix összehasonlítás összefoglalása, Log_{10} NE/mL

Mátrix	Hígítás	Plazma mátrix Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 3	Hígítószer Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 6	Különbség
Plazma	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]Adalékolt vizsgálati minta

20. táblázat: Szérum vizsgálati minta 1:100 hígítási mátrix összehasonlítás összefoglalása, Log_{10} NE/mL

Mátrix	Hígítás	Szérum mátrix Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 3	Hígítószer Átlagos jelentett koncentráció (log_{10} NE/mL) n = 6	Különbség
Szérum	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]Adalékolt vizsgálati minta

[b]A vizsgált három ismétlésből kettő eredménye. Egy kiugró ismétlés eltávolítva.

Az LLoQ megerősítése az vizsgálatiminta-hígítóval hígított klinikai vizsgálati mintákban

Az Aptima HCV Quant vizsgálat LLoQ értékét az Aptima vizsgálatiminta-hígítóban hígított 1-es genotípusú HCV klinikai vizsgálati mintákkal igazolták. A vizsgálati mintákat HCV-negatív humán plazmából és szérumból 21, 30 és 45 NE/mL koncentrációban készítették. Mindegyik panelt 1:3 arányban hígították Aptima vizsgálatiminta-hígítóval közvetlenül a vizsgálat előtt, hogy a végső koncentráció körülbelül 7, 10 és 15 NE/mL legyen. Három napon keresztül összesen harminchat (36) ismétlést teszteltek minden egyes paneltagból egy reagens-tétellel. Az Aptima vizsgálatiminta-hígítóval hígított HCV-plazma és szérum esetében a 21. táblázatban látható módon megerősítették a ≤ 10 NE/mL LLoQ értéket.

21. táblázat: LLoQ megerősítése – Aptima vizsgálatiminta-hígítóval hígított klinikai minták

Mátrix	Célkoncentráció (NE/mL)	Célkoncentráció (log_{10} NE/mL)	% Kimutatható	Aptima HCV Quant Dx (NE/mL)	Aptima HCV Quant Dx (log_{10} NE/mL)	SD (log_{10} NE/mL)	Torzítás (log_{10} NE/mL)	Számított TE (log_{10} NE/mL)	Számított TAE (log_{10} NE/mL)
Plazma	7	0,85	100%	9	0,94	0,25	0,10	0,71	0,60
Szérum	7	0,85	100%	9	0,96	0,21	0,12	0,60	0,54

A hígított minták precizitása

Az Aptima HCV Quant Dx precizitási panelt HCV-pozitív klinikai plazma és HCV aRNS HCV-negatív klinikai plazmához és szérumhoz történő hígításával állították össze. Ezeket az Aptima vizsgálatiminta-hígítóval tovább hígították. A pozitív paneleket Aptima vizsgálatiminta-hígítóval hígították. Ezeket egy kezelő három ismétlésben tesztelte, napi két futtatással, egy pilot reagens-tételt használva egy Panther rendszerben, 21 tesztnapon keresztül.

A 22. táblázat a vizsgálati eredmények precizitását mutatja be (log_{10} NE/mL) a futtatások között, a futtatásokon belül, a napok között és összességében. A teljes variabilitás ≤ 0,15 volt az összes paneltagra vonatkozóan, ami elsősorban a futtatáson belüli variabilitásnak (azaz a véletlen hibának) tudható be.

22. táblázat: Az Aptima vizsgálatiminta-hígítóval hígított panelek precizitása

Hígítás	N	Átlagos koncentráció (log_{10} NE/mL)	Szórás			
			Napok közötti	Futtatások közötti	Futtatáson belüli	Összesen
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]A vizsgálat lineáris tartományán belüli érvényes eredmények száma

Megjegyzés: *Az egyes tényezőkből eredő variabilitás számszerűen negatív lehet, ami akkor fordulhat elő, ha az e tényezőkből eredő variabilitás nagyon kicsi. Ha ez bekövetkezik, az SD és a CV 0-ként jelenik meg.*

Átvitel

Annak megállapítása érdekében, hogy a Panther rendszer minimalizálja-e az átvitelből eredő hamis pozitív eredmények kockázatát, három Panther rendszerrel végeztek egy vizsgálatot, amelyben adalékolt paneleket teszteltek. Az átvitelt a HCV-negatív minták között sakktáblás mintázatban elhelyezett, magas titerű aRNS-t tartalmazó plazmaminták (7 log_{10} NE/mL) segítségével vizsgálták. A tesztelést tizenöt futtatáson keresztül végezték. A teljes átviteli arány átlagosan 0,14% volt (1/704)

Szerokonverziós panel

Tizenegy HCV-szerokonverziós panelkészletet, összesen 72 mintát vizsgáltak. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat eredményeit összehasonlították a HCV-antitest-teszt eredményeivel. Az első reaktív eredményig eltelt napok száma a 23. táblázatban található. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat átlagosan 20 nappal korábban kimutatta a HCV jelenlétét, mint az antitest-tesztek.

23. táblázat: A szerokonverziós panel adatainak összefoglalása

Panelazonosító	A vizsgált paneltagok száma	A reaktív paneltagok száma			Az első reaktív eredményig eltelt napok száma			Az első reaktív eredményig eltelt napok közötti különbség (az áttörési dátum alapján)	
		Aptima HCV Quant Dx	1. HCV-antitest-teszt	2. HCV-antitest-teszt	Aptima HCV Quant Dx	1. HCV-antitest-teszt	2. HCV-antitest-teszt	Nappal korábban, mint az 1. HCV-antitest-teszt	Nappal korábban, mint a 2. HCV-antitest-teszt
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
Összesen	72	66	35	32			Átlag	19,36	20,73
							Medián	14	18

A 1. HCV-antitest-tesztet az Abbott Prism HCV vizsgálattal végezték el

A 2. HCV-antitest-tesztet az Ortho Enhanced SAVE vizsgálattal végezték el, a következő kivételekkel:

A 6227 és 6229 panelek, amelyeket az Ortho ELISA Anti-HCV 3.0 vizsgálattal értékeltek

[a] Az első áttörést nem vizsgálták, mivel a szállítótól nem állt rendelkezésre minta.

[b] Ebben a panelben egyik áttörés sem reagált a HCV-antitestre. Az utolsó áttörés napját használták az „első reaktív eredményig eltelt napok” értékeként.

[c] A második áttörést nem vizsgálták, mivel a szállítótól nem állt rendelkezésre minta

Reprodukálhatósági vizsgálat

A reprodukálhatóságot a Panther rendszerrel három külső amerikai helyszínen értékelték. Minden vizsgálóhelyen két kezelő végezte a tesztelést. Minden kezelő naponta két futtatást végzett három napon keresztül, a tesztelés alatt 3 reagens-tételt alkalmazva. Minden futtatás 3 példányt tartalmazott az egyes panelelemekből. Összesen 108 ismétlést vizsgáltak minden egyes paneltagból.

A reprodukálhatóságot HCV-negatív plazmából készített paneltagok segítségével vizsgálták. A pozitív paneltagok HCV 1-es, 2-es vagy 3-as genotípusú HCV genotípusra voltak pozitívak. A HCV-RNS-koncentrációk a vizsgálat lineáris tartományát fedték le.

A 24. táblázat a vizsgálati eredmények reprodukálhatóságát és precizitását mutatja az egyes pozitív paneltagok esetében a vizsgálóhelyek, a kezelők, a tételek, a napok, a futtatások között, a futtatásokon belül és összességében, valamint az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat jelentési tartományán kívül eső eredményeket tartalmazó ismétlések arányát.

A variációs koefficienst a következő egyenlet segítségével számoltuk ki, ahol σ^2 az adatok $\log_{10}$ transzformáció utáni mintavarianciája.

$$\%CV = 100 \times \sqrt{(10^{\sigma_2^{\ln(10)}} - 1)}$$

A HCV-negatív paneltag esetében 108 ismétlést vizsgáltak, és a HCV-RNS-t nem mutatták ki a 108 ismétlés egyikében sem (negatív egyezés=100%, 95% CI: 96,6% és 100% között). A HCV-pozitív paneltagok esetében az egyezés értéke 100%-os volt.

24. táblázat: Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat HCV-RNS-szintjeinek reprodukálhatósága a Panther rendszerben pozitív paneltagok esetében

GT	Megfigyelt átlag			Vizsgálati helyszínek között	Sarzsok között	Kezelők/napok között[a]	Futtatások között	Futásokon belül	Összesen		
	N	IU/mL	Log_{10} IU/mL	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	LLoQ alatt n (%)	ULoQ felett 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	Megfigyelt átlag			Vizsgálati helyszínek között	Sarzsok között	Kezelők/napok között[a]	Futtatások között	Futásokon belül	Összesen		
	N	IU/mL	Log_{10} IU/mL	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	SD (%CV)	LLoQ alatt n (%)	ULoQ felett 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=log-normál variációs koefficiens, GT=genotípus, SD=szórás (log_{10} NE/mL)

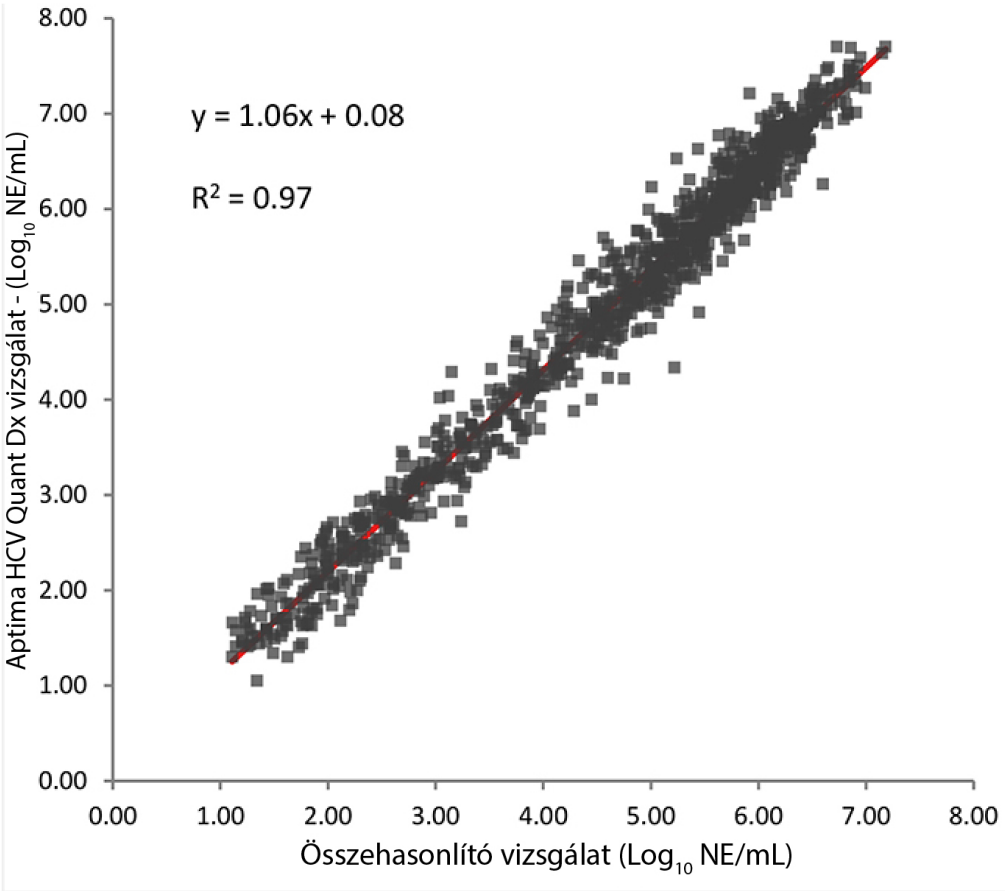
Megjegyzés: A variabilitás bizonyos tényezők hatására negatív számértéket is felvehet. Ez abban az esetben fordulhat elő, ha ezen tényezők miatt a variabilitás rendkívül alacsony. Ezekben az esetekben az SD és a CV feltüntetett értéke 0.

[a] A kezelők közötti és a napok közötti értékek összekeveredhetnek a napok közötti értékekkel, ezért a kezelők közötti és a napok közötti becsléseket a kezelők/napok közötti értékben kombinálták.

Klinikai teljesítőképesség

Módszer korreláció

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat teljesítőképességét egy CE-jelzéssel ellátott összehasonlító teszttel szemben értékelték HCV-fertőzött betegek hígítatlan klinikai vizsgálati mintáinak három Panther rendszerrel történő vizsgálatával, négy reagens-tétel felhasználásával. A lineáris regresszióhoz összesen 1058 plazma- és szérummintát (872 plazma, 186 szérum) használtak fel az összes HCV-genotípusra vonatkozóan, a két vizsgálat közös lineáris tartományán belül, amint az itt látható: 10. ábra.



10. ábra Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat és az összehasonlító vizsgálat közötti korreláció

Klinikai hasznossági vizsgálat

A vizsgálat célja a klinikai hasznosság bizonyítása volt a 8, 12 vagy 24 hetes antivirális kezelés során a klinikailag releváns időpontokban meghatározott, elért tartós virológiai válasz (SVR) vagy nem tartós virológiai válasz (NSVR) teljesítőképességi jellemzőinek becslésével. A vizsgálat a kovariánsok (azaz az életkor, a nem, a rassz, a kiindulási HCV-RNS-szint, a cirrózis jelenléte vagy hiánya) hatását is értékelte az SVR-válaszra.

A vizsgálati mintákat prospektív módon gyűjtötték az 1., 2. és 3. genotípusú HCV-vel krónikusan fertőzött személyektől, akik 8, 12 vagy 24 hetes szofoszbuvir-alapú kezelést kezdtek az FDA által jóváhagyott gyógyszerekkel, amelyeket az FDA által jóváhagyott alkalmazási előírásnak és/vagy az AASLD/IDSA HCV-kezelési iránymutatásoknak megfelelően írtak fel.[20,21] HCV-kezelésben még nem részesült vagy kezelésben már részesült személyek, valamint cirrózis nélküli vagy kompenzált cirrózisban szenvedő személyek voltak alkalmasak a vizsgálatra, az egyes kezelési rezsimek esetében alkalmazandó módon.

A HCV-RNS vírusterhelés meghatározását a kiinduláskor, az 1. héten, a 2. héten, a 4. héten, a 8. héten, a 12. héten és a 24. héten végezték az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat segítségével. A kezelés végén (EOT), valamint a kezelés utáni 4. és 12. héten a nyomon követés eredményeit az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat és két jóváhagyott kvantitatív HCV-RNS vizsgálat segítségével határozták meg. Az SVR definíciója a következő volt: < LLoQ HCV-RNS-szint, a kezelés utáni 12. heti minta jóváhagyott kvantitatív vizsgálata alapján.

A 35 amerikai klinikai vizsgálóhelyről beválasztott 352 vizsgálati alany közül 274 vizsgálati alany SVR-státusza volt konkluzív, és értékelhető volt az elemzéshez. 56 vizsgálati alany SVR-státusza nem volt értékelhető, és nem vették be őket az elemzésbe. További 22 vizsgálati alany SVR-státusza konkluzív volt, de nem voltak értékelhetőek, mivel a kezelés előtti/kiindulási eredmények hiányoztak, a kezelés során kapott összes eredmény <LLoQ vagy nem volt kimutatható, vagy a genotípusokat nem állapították meg jóváhagyott vizsgálattal. Ebben a vizsgálatban a vizsgálati alanyok 90,5%-a (248/274) ért el SVR-t, és 9,5%-a (26/274) NSVR-t (a genotípus és DRA szerinti számokat lásd: 31.táblázat - 33.táblázat). A legmagasabb kiindulási vírusterhelés 7,58 $\log_{10}$ NE/mL volt, az Aptima HCV Quant Dx vizsgálattal meghatározva. Minden értékelhető vizsgálati alany befejezte a terápiát, és a kezelés során nem fordult elő hiba (pl. a kezelésre nem reagáló vizsgálati alany). Összesen 2449, az egyes vizsgálati alanyoktól különböző időpontokban levett mintát vizsgáltak három amerikai vizsgálóhelyen.

A 25. táblázat a 274 értékelhető alany demográfiai és klinikai jellemzőit mutatja.

25. táblázat: Demográfiai és klinikai jellemzők

Jellemzők		
Összesen	N	274
Nem	Nő, n (%)	112 (40,9)
	Férfi, n (%)	162 (59,1)
Életkor (év)	n	274
	Átlag	55,1
	Medián	56,0
	SD	10,40
	Minimum	23
	Maximum	83
	21–49, n (%)	61 (22,3)
	50–70, n (%)	203 (74,1)
	>70, n(%)	10 (3,6)
Etnikai hovatartozás	n	274
	Spanyolajkú vagy latin-amerikai, n (%)	65 (23,7)
	Nem spanyolajkú vagy latin-amerikai, n (%)	202 (73,7)
	Ismeretlen, n (%)	6 (2,2)
	Visszautasította, n (%)	1 (0,4)
Rassz[a]	n	274
	Fehér, n (%)	223 (81,4)
	Fekete vagy afroamerikai, n (%)	43 (15,7)
	Ázsiai, n (%)	1 (0,4)
	Amerikai indián/alaszkai őslakos, n (%)	3 (1,1)
	Hawaii őslakosok/csendes-óceáni szigetlakók, n (%)	0 (0,0)
	Egyéb, n (%)	3 (1,1)
	Ismeretlen, n (%)	1 (0,4)
	Visszautasította, n (%)	0 (0,0)
Genotípus	n	274
	1-es genotípus, n (%)	158 (57,7)
	2-es genotípus, n (%)	66 (24,1)
	3-as genotípus, n (%)	50 (18,2)
HCV kezelési státusz	n	274
	Kezelésben nem részesült, n (%)	232 (84,7)
	Kezelésben részesült, n (%)	42 (15,3)
	Relapszus, n (%)	32 (76,2)
	Null-reagáló, n (%)	1 (2,4)
	Nem reagáló, n (%)	2 (4,8)
	Részlegesen reagáló, n (%)	3 (7,1)
	Áttörés, n (%)	1 (2,4)
	Rebound, n (%)	0 (0,0)
	A kezelésre adott válasz ismeretlen, n (%)	3 (7,1)
	Hiányzik, n (%)	0 (0,0)
Cirrózisos státusz	n	274
	Cirrózisos, n (%)	98 (35,8)
	Nem cirrózisos, n (%)	176 (64,2)

[a] A vizsgálati alanyok több rasszt is megjelölhetnek

A 26. táblázat a 274 értékelhető vizsgálati alany végleges gyógyszeres kezelését mutatja.

26. táblázat: A vizsgálati alanyoknak kijelölt végleges gyógyszeres kezelés összefoglalása genotípusonként

Kijelölt gyógyszeres kezelés	HCV genotípus n (%)		
	1	**2**	**3**
Szofoszbuvir, peginterferon és ribavirin 12 hétig	25 (15,8)	-	3 (6,0)
Szofoszbuvir, szimeprevir és/vagy ribavirin 12 hétig	63 (39,9)	-	-
Szofoszbuvir, szimeprevir és/vagy ribavirin 24 hétig	4 (2,5)	-	-
Szofoszbuvir és ribavirin 12 hétig	-	66 (100)	-
Szofoszbuvir és ribavirin 24 hétig	6 (3,8)	-	47 (94,0)
Ledipaszvir és szofoszbuvir 8 hétig	14 (8,9)	-	-
Ledipaszvir és szofoszbuvir 12 hétig	39 (24,7)	-	-
Ledipaszvir és szofoszbuvir 24 hétig	7 (4,4)	-	-
Alkalmas vizsgálati alanyok összesen	158	66	50

A 27. táblázat a kiindulási kovariánsok (életkor, rassz, nem, kiindulási HCV-vírusterhelés [bináris változó] és cirrózisos státusz) és az SVR összefüggését értékeli az esélyhányados (OR) segítségével, egyváltozós (nem korrigált) logisztikus regressziós elemzéssel. A 274 értékelhető vizsgálati alany eredményeit HCV-genotípus szerint értékelték. Az 1-es és 2-es genotípus esetében a cirrózisos alanyok kisebb valószínűséggel érték el az SVR-t, mint a nem cirrózisos alanyok (OR=0,16 [95% Wald CI: 0,04-0,63], P=0,009 és OR=0,13 [95% Wald CI: 0,02-0,70], P=0,017). Az 1. és 2. genotípusra vonatkozó egyéb kovariánsok 95%-os CI-értékei, valamint a 3. genotípusra vonatkozó összes kovariáns értéke az 1-es értéket tartalmazta, és statisztikailag nem volt szignifikáns.

27. táblázat: Az SVR kiindulási prediktorainak értékelése a kiinduláskor

GT	Kategória	N	Csoportosítás	N(%)	Százalék Az SVR elérése	Esélyhányados (Wald 95% CI) Egyváltozós LR elemzés használata	P-érték
1	Életkor	158	≥ 40 év	146 (92,4)	91,8	0 [0 – ∞)	Nem számítható
			< 40 év	12 (7,6)	100		
	Nem	158	Férfi	92 (58,2)	90,2	0,44 (0,11–1,69)	0,231
			Nő	66 (41,8)	95,5		
	Rassz	158	Fehér	116 (73,4)	94,0	2,10 (0,63–7,03)	0,227
			Nem fehér	42 (26,6)	88,1		
	HCV-RNS kiindulási vírusterhelés[a]	156	> 740 000 NE/mL	111 (71,2)	92,8	1,26 (0,36–4,40)	0,721
			≤ 740 000 NE/mL	45 (28,8)	91,1		
	Cirrózisos státusz	158	Cirrózisos	57 (36,1)	84,2	0,16 (0,04–0,63)	0,009
			Nem cirrózisos	101 (63,9)	97,0		
2	Életkor	66	≥ 40 év	60 (90,9)	88,3	1,51 (0,15–14,91)	0,722
			< 40 év	6 (9,1)	83,3		
	Nem	66	Férfi	36 (54,5)	86,1	0,69 (0,15–3,15)	0,631
			Nő	30 (45,5)	90,0		
	Rassz	66	Fehér	61 (92,4)	86,9	0 [0 – ∞)	Nem számítható
			Nem fehér	5 (7,6)	100		
	HCV-RNS kiindulási vírusterhelés	66	> 740 000 NE/mL	44 (66,7)	84,1	0,25 (0,03–2,19)	0,211
			≤ 740 000 NE/mL	22 (33,3)	95,5		
	Cirrózisos státusz	66	Cirrózisos	22 (33,3)	72,7	0,13 (0,02–0,70)	0,017
			Nem cirrózisos	44 (66,7)	95,5		
3	Életkor	50	≥ 40 év	44 (88,0)	86,4	0 [0 – ∞)	NC
			< 40 év	6 (12,0)	100		
	Nem	50	Férfi	34 (68,0)	85,3	0,39 (0,04–3,62)	0,405
			Nő	16 (32,0)	93,8		
	Rassz	50	Fehér	46 (92,0)	87,0	0 [0 – ∞)	Nem számítható
			Nem fehér	4 (8,0)	100		
	HCV-RNS kiindulási vírusterhelés[a]	49	> 740 000 NE/mL	30 (61,2)	83,3	0,28 (0,03–2,59)	0,261
			≤ 740 000 NE/mL	19 (38,8)	94,7		
	Cirrózisos státusz	50	Cirrózisos	19 (38,0)	78,9	0,26 (0,04–1,58)	0,143
			Nem cirrózisos	31 (62,0)	93,5		

CI=konfidenciaintervallum, GT=genotípus, LR=logisztikus regresszió

[a]A HCV-RNS kiindulási vírusterhelés kovariáns nem tartalmazza azokat a vizsgálati alanyokat, akiknél a terápia megkezdése előtt nem adtak meg kvantitatív HCV-RNS vírusterhelést.

Az antivirális kezelésre való reagálás

A vizsgálat teljesítőképességi jellemzőit bizonyos DAA rezsimekkel kezelt egyénekre állapították meg. Nem áll rendelkezésre információ a vizsgálat prediktív értékéről, ha más DAA kombinációs terápiákat alkalmaznak.

Meghatározások:

1. heti vírusterhelés (VL) = HCV-RNS < LLoQ = 10 NE/mL az antivirális kezelés 1. hetében

2. heti VL = HCV-RNS < LLoQ = 10 NE/mL az antivirális kezelés 2. hetében

4. heti VL = HCV-RNS < LLoQ = 10 NE/mL az antivirális kezelés 4. hetében

8. heti VL = HCV-RNS < LLoQ = 10 NE/mL az antivirális kezelés 8. hetében

8. heti VL (EOT): HCV-RNS < LLoQ az antivirális kezelés 8. hetében

12. heti VL = HCV-RNS < LLoQ = 10 NE/mL az antivirális kezelés 12. hetében

12. heti VL (EOT): HCV-RNS < LLoQ az antivirális kezelés 12. hetében

24. heti VL (EOT): HCV-RNS < LLoQ az antivirális kezelés 24. hetében

Tartós virológiai válasz (SVR)12: HCV-RNS < LLoQ a 12. héten az antivirális kezelés befejezése után, független HCV-RNS teszttel mérve.

A 28. táblázat és a 29. táblázat az SVR-válasz és a nem-válasz gyakoriságát mutatja be genotípus és gyógyszeres kezelés szerint összességében, valamint cirrózisos, nem cirrózisos, kezelésben nem részesült és kezelésben már részesült vizsgálati alanyok esetében. A legtöbb vizsgálati alany minden genotípusban elérte az SVR-t: 92,4% 1-es genotípus, 87,9% 2-es genotípus és 88,0% 3-as genotípus. A genotípusok között az SVR-arányok általában magasabbak voltak a nem cirrózisos vizsgálati alanyoknál, mint a cirrózisos vizsgálati alanyoknál, és hasonlóak voltak a kezelésben nem részesült és a kezelésben már részesült vizsgálati alanyok esetében.

28. táblázat: Az SVR-válasz gyakorisága genotípus és gyógyszeres kezelés szerint

GT	DRA	SVR-reagáló vizsgálati alanyok n (%)				
		Általános	Cirrózisos	Nem cirrózisos	Kezelésben nem részesült	Kezelésben részesült
1	Ledipaszvir és szofoszbuvir 8 hétig	13/14 (92,9)	N.a.	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)	N.a.
	Ledipaszvir és szofoszbuvir 12 hétig	39/39 (100)	9/9 (100)	30/30 (100)	34/34 (100)	5/5 (100)
	Ledipaszvir és szofoszbuvir 24 hétig	6/7 (85,7)	6/7 (85,7)	N.a.	N.a.	6/7 (85,7)
	Szofoszbuvir, peginterferon és ribavirin 12 hétig	24/25 96,0)	7/7 (100)	17/18 (94,4)	22/23 (95,7)	2/2 (100)
	Szofoszbuvir és ribavirin 24 hétig	6/6 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)
	Szofoszbuvir, szimeprevir és/vagy ribavirin 12 hétig	54/63 (85,7)	21/29 (72,4)	33/34 (97,1)	45/54 (83,3)	9/9 (100)
	Szofoszbuvir, szimeprevir és/vagy ribavirin 24 hétig	4/4 (100)	4/4 (100)	N.a.	2/2 (100)	2/2 (100)
2	Szofoszbuvir és ribavirin 12 hétig	58/66 (87,9)	16/22 (72,7)	42/44 (95,5)	53/60 (88,3)	5/6 (83,3)
3	Szofoszbuvir, peginterferon és ribavirin 12 hétig	3/3 (100)	3/3 (100)	N.a.	1/1 (100)	2/2 (100)
	Szofoszbuvir és ribavirin 24 hétig	41/47 (87,2)	12/16 (75,0)	29/31 (93,5)	35/39 (89,7)	6/8 (75,0)

DRA=kijelölt gyógyszeres kezelés, GT=genotípus, N/A=a gyógyszeres kezelés nem alkalmazható erre a betegcsoportra

29. táblázat: Az SVR-válasz elmaradásának gyakorisága genotípus és gyógyszeres kezelés szerint

GT	DRA	SVR nem reagáló alanyok n (%)				
		Általános	**Cirrózisos**	**Nem cirrózisos**	**Kezelésben nem részesült**	**Kezelésben részesült**
1	Ledipaszvir és szofoszbuvir 8 hétig	1/14 (7,1)	N.a.	1/14 (7,1)	1/14 (7,1)	N.a.
	Ledipaszvir és szofoszbuvir 12 hétig	0/39 (0,0)	0/9 (0,0)	0/30 (0,0)	0/34 (0,0)	0/5 (0,0)
	Ledipaszvir és szofoszbuvir 24 hétig	1/7 (14,3)	1/7 (14,3)	N.a.	N.a.	1/7 (14,3)
	Szofoszbuvir, peginterferon és ribavirin 12 hétig	1/25 (4,0)	0/7 (0,0)	1/18 (5,6)	1/23 (4,3)	0/2 (0,0)
	Szofoszbuvir és ribavirin 24 hétig	0/6 (0,0)	0/1 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/1 (0,0)
	Szofoszbuvir, szimeprevir és/vagy ribavirin 12 hétig	9/63 (14,3)	8/29 (27,6)	1/34 (2,9)	9/54 (16,7)	0/9 (0,0)
	Szofoszbuvir, szimeprevir és/vagy ribavirin 24 hétig	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)	N.a.	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
2	Szofoszbuvir és ribavirin 12 hétig	8/66 (12,1)	6/22 (27,3)	2/44 (4,5)	7/60 (11,7)	1/6 (16,7)
3	Szofoszbuvir, peginterferon és ribavirin 12 hétig	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)	N.a.	0/1 (0,0)	0/2 (0,0)
	Szofoszbuvir és ribavirin 24 hétig	6/47 (12,8)	4/16 (25,0)	2/31 (6,5)	4/39 (10,3)	2/8 (25,0)

DRA=kijelölt gyógyszeres kezelés, GT=genotípus, N/A=a gyógyszeres kezelés nem alkalmazható erre a betegcsoportra

A 30. táblázat a virológiai választ (Aptima HCV Quant Dx vizsgálati eredmények < LLoQ) mutató alanyok százalékos arányát mutatja be minden egyes genotípusra és gyógyszeres kezelésre vonatkozóan, minden egyes kezelés alatti és kezelés utáni heti viziten. A legtöbb vizsgálati alany a 4. hétre minden genotípusban elérte az SVR-t, és minden vizsgálati alany elérte az SVR-t a 8. hétre.

30. táblázat: Az SVR elérésének valószínűsége a kezelés alatti és utáni hetekben

GT	DRA	N	SVR Reagáló % (n)	SVR Nem reagáló % (n)	Virológiai választ mutató vizsgálati alanyok százalékos aránya vizit szerint[a] n (%)						
					Hét					EOT	PT04
					1	2	4	8	12		
1	LDV + SOF (8 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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 hét)	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= kijelölt gyógyszeres kezelés, EOT=kezelés vége, N/A=nem alkalmazható, mert a vizit az adott kezelés EOT-jának felel meg, vagy a kezelési időablakon túl van, PT04=4. kezelés utáni hét

[a]A kezelés alatti és kezelés utáni vírusválasz definíció szerint < 10 NE/mL.

Megjegyzés: Az EOT nem szerepel a kezelési hétben

Az 1-es genotípusú vizsgálati alanyok esetében az értékelt alanyok 95,5%-a (150/157) a 4. hétre elérte a kezelés alatti virológiai választ. A 4. hétig nem reagáló hét 1-es genotípusú vizsgálati alany (3 LDV + SOF [12 hét] kezelést kapó vizsgálati alany, 2 LDV + SOF [24 hét] kezelést kapó vizsgálati alany, 1-1 SOF + RBV [24 hét] vagy SOF + SIM ± RBV [12 hét] kezelést kapó vizsgálati alany) a 8. hétre érte el a kezelés alatti virológiai választ. Két (2) SOF + SIM ± RBV (12 hét) kezelésben részesülő vizsgálati alanynál a kezelés végére relapszus alakult ki, 6 (1 LDF + SOF [8 hét], 1 LDF + SOF [24 hét] és 4 SOF + SIM ± RBV [12 hét] kezelésben részesülő vizsgálati alanynál) pedig a kezelés utáni 4. hétre alakult ki relapszus.

A 2-es genotípusú vizsgálati alanyok esetében az értékelt alanyok 95,4%-a (62/65) a 4. hétre elérte a kezelés alatti virológiai választ. A három 2-es genotípusú alany, akik a 4. hétig nem reagáltak a kezelésre, a 8. hétre elérték a virológiai választ. Egy (1) SOF + RBV-vel (12 hét) kezelést kapó vizsgálati alanynál a kezelés végére relapszus alakult ki, 4 vizsgálati alanynál pedig, akiknek ugyanazt a gyógyszeres kezelést jelölték ki, a kezelés utáni 4. hétre alakult ki relapszus.

A 3-as genotípusú vizsgálati alanyok esetében az értékelt alanyok 100%-a (49/49) a 4. hétre elérte a kezelés alatti virológiai választ. A kezelés végére egyetlen (0) vizsgálati alanynál

sem alakult ki relapszus, 5 SOF + RBV (24 hét) kezelést kapó vizsgálati alany esetében pedig a kezelés utáni 4. hétre alakult ki relapszus.

E vizsgálat eredményei alapján az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat használható segédeszközként a szofoszbuvir-alapú antivirális kezelésben részesülő HCV-fertőzött betegek kezelésében, és alkalmazható az SVR reagálás és a nem reagálás meghatározására. A vizsgálat eredményei felhasználhatók az emberi plazma HCVRNS-szintjének kvantitatív mérésére a kiinduláskor és a kezelés során.

Diagnosztikai hasznossági vizsgálat

Az érzékenységet 338 HCV-antitest-pozitív, magas kockázatú populációból származó személy részvételével értékelték. A 31. táblázat a vizsgálati alanyok demográfiai és klinikai jellemzőit mutatja be.

31. táblázat: HCV-antitest-pozitív vizsgálati alanyok demográfiai és klinikai jellemzői

Jellemzők		
Összesen	*N*	338
Nem	Nő, n (%)	80 (23,7)
	Férfi, n (%)	258 (76,3)
Életkor (év)	Átlag	48,2
	Medián	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)
Rassz/Etnikai hovatartozás[a]	Fehér, n (%)	86 (25,4)
	Fekete, n (%)	118 (34,9)
	Ázsiai, n (%)	1 (0,3)
	Spanyolajkú, n (%)	123 (36,4)
	Vegyes etnikumok, n (%)	4 (1,2)
	Egyéb, n (%)	10 (3,0)
	Ismeretlen, n (%)	0 (0,0)
Kockázati tényezők[b]	Intravénás droghasználat, n (%)	294 (87,0)
	1990 előtt gyártott véralvadási faktorokat kapott személyek, n (%)	0 (0,0)
	Hepatitis diagnózis/kezelés, n (%)	172 (50,9)
	HIV diagnózis/kezelés, n (%)	13 (3,8)
	Börtönbüntetés, n (%)	311 (92,0)
	Vér vagy vérkészítmények transzfúziója, n (%)	39 (11,5)
	Transzplantációban részesülők, n (%)	0 (0,0)
	Hemodialízis, n (%)	3 (0,9)
	Tartósan emelkedett ALT-szint, n (%)	2 (0,6)
	1945 és 1965 között született, n (%)	192 (56,8)
HCV fertőzöttségi állapot	HCV-RNS-pozitív, n (%)	259 (76,6)
	HCV-RNS-negatív, n (%)	79 (23,4)

ALT=alanin-aminotranszferáz, HIV=humán immunhiányos vírus
[a]Több rassz is megjelölhető.
[b]Több kockázati tényező is megjelölhető.

A vizsgálati mintákat egy jóváhagyott kvalitatív HCV-RNS-teszttel, egy jóváhagyott HCV-antitest-teszttel és az Aptima HCV Quant Dx vizsgálattal értékelték. A vizsgálatban 338 HCV-antitest-reaktív személy vett részt. A jelenlegi AASLD irányelvek szerint egy FDA által jóváhagyott, 25 NE/mL vagy annál alacsonyabb[20] kimutatási szintű NAAT eszközt kell használni a pozitív HCV-fertőzöttségi státusz megerősítésére a reaktív HCV-antitest-teszt eredményét követően. A beteg fertőzöttségi státusza és az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat eredménye közötti egyezést 25 NE/mL küszöbértékkel határozták meg. A < 25 NE/mL-es vizsgálati minták „nem mutatható ki" eredményűnek, a ≥ 25 NE/mL-es eredményekkel rendelkező minták pedig „kimutatható" eredményűnek minősültek. Lásd: 32. táblázat.

Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat eredményeit összehasonlították a beteg fertőzési státuszával, amely a jóváhagyott HCV-antitest-vizsgálati eredményeken és a jóváhagyott kvalitatív RNS-vizsgálati eredményeken alapult. A beteg fertőzöttségi státusza HCV-pozitívnak minősült, ha mind a jóváhagyott HCV-antitest-teszt, mind a jóváhagyott kvalitatív teszt eredményei reaktívak voltak. A beteg fertőzöttségi státusza HCV-negatívnak minősült, ha a jóváhagyott HCV-antitest-teszt nem reaktív eredményt adott.

A 338 HCV-antitest-reaktív eredményt mutató vizsgálati alany közül 256-ot mutattak ki az Aptima HCV Quant Dx vizsgálattal (% pozitív egyezés = 98,8%). Azon három vizsgálati alany közül, akiknél a HCV-RNS mennyisége 25 NE/mL alatt volt vagy nem volt kimutatható, két vizsgálati alanynál kimutatható, de nem kvantitatív eredményt kaptak (HCV-RNS < 10 NE/mL), egy vizsgálati alanynál pedig 12 NE/mL-es kvantitatív HCV-RNS eredményt kaptak.

32. táblázat: Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat eredményei és a beteg fertőzöttségi státusza közötti egyezés 25 NE/mL-es küszöbérték mellett

Aptima HCV Quant Dx Teszt eredménye	**Beteg fertőzöttségi állapota**		**Összesen**
	HCV pozitív	**HCV negatív**	
Kvantitatív HCV-RNS 25 NE/mL vagy annál magasabb	256	0	256
Kvantitatív HCV-RNS vagy 25 NE/mL alatt kimutatható vagy nem mutatható ki	3[a]	79	82
Összesen	259	79	338
% pozitív egyezés (95% CI-pontszám)	98,8 (96,7-99,6)	N.a.	N.a.
% negatív egyezés (95% CI-pontszám)	N.a.	100 (95,4-100)	N.a.

CI = konfidenciaintervallum, N/A = nem alkalmazható

[a] Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat két vizsgálati alany esetében kimutatta a HCV-RNS-t, de nem kvantitatív meghatározást végzett (<10 NE/mL), a harmadik vizsgálati alany esetében pedig 12 NE/mL HCV-RNS-t mért.

Ez a vizsgálat bizonyítja az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat klinikai hasznosságát a folyamatban lévő aktív HCV-RNS-fertőzésben szenvedő személyek helyes diagnosztizálásában és az inaktív fertőzésben szenvedő személyektől való megkülönböztetésében olyan populációban, amely korábban HCV-nek volt kitéve (HCV-antitest-pozitív szerológia).

Keresztreaktivitás nem HCV-vel kapcsolatos májbetegségben szenvedő személyeknél

Szérum- és plazmamintákat (n=214) vettek más májbetegségben szenvedő egyénekből (ahol nem az aktív HCV-fertőzést jelölték meg a kiváltó okként). A minták HCV-negativitásának megerősítése érdekében a mintákat egy jóváhagyott anti-HCV-teszttel és egy jóváhagyott kvalitatív HCV-RNS-teszttel vizsgálták. Tizenhét (17) HCV-pozitív mintát (anti-HCV pozitív eredménnyel és/vagy reaktív kvalitatív HCV-RNS-vizsgálati eredménnyel) és három nem megfelelő mintát kizártak. Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat tesztelését házon belül végezték három reagenskészlet-tétellel. A 33. táblázat a 194 értékelhető vizsgálati alany demográfiai adatait és a májbetegség státuszát mutatja be.

33. táblázat: A vizsgálati alanyok demográfiai jellemzői és a májbetegség státusza

Jellemzők		Összesen
Összesen	N	194
Nem	n	193
	Nő, n (%)	116 (60,1)
	Férfi, n (%)	77 (39,9)
Életkor (év)	n	194
	Átlag	55,2
	Medián	56,0
	SD	12,19
	Minimum	25
	Maximum	82
	21–49, n (%)	60 (30,9)
	50–70, n (%)	114 (58,8)
	>70, n(%)	20 (10,3)
Etnikai hovatartozás	n	194
	Spanyolajkú vagy latin-amerikai, n (%)	9 (4,6)
	Nem spanyolajkú vagy latin-amerikai, n (%)	147 (75,8)
	Ismeretlen, n (%)	38 (19,6)
	Visszautasította, n (%)	0 (0,0)
Rassz[a]	n	194
	Fehér, n (%)	122 (62,9)
	Fekete vagy afroamerikai, n (%)	20 (10,3)
	Ázsiai, n (%)	17 (8,8)
	Amerikai indián/alaszkai őslakos, n (%)	0 (0,0)
	Hawaii őslakosok/csendes-óceáni szigetlakók, n (%)	1 (0,5)
	Egyéb, n (%)	34 (17,5)
	Ismeretlen, n (%)	2 (1,0)
	Visszautasította, n (%)	0 (0,0)
Májbetegség[b]	n	194
	Autoimmun hepatitis, n (%)	31 (16,0)
	Alkoholos májbetegség, n (%)	51 (26,3)
	Krónikus HBV, n (%)	34 (17,5)
	Primer epeúti cirrózis, n (%)	37 (19,1)
	NASH, n (%)	39 (20,1)
	Több jelentett májbetegség, n (%)	2 (1,0)

HBV = hepatitis B vírus, NASH = nem alkoholos steatohepatitis

[a] A vizsgálati alanyok több rasszt is megjelölhettek.

[b] A többszörös májbetegségben szenvedő vizsgálati alanyok autoimmun hepatitisről és primer epeúti cirrózisról is beszámoltak.

A 34. táblázat az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat specificitását mutatja be májbetegség szerint, valamint az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat eredményeinek eloszlását a vírusterhelés kategóriái között. A specificitás 100%-os volt krónikus hepatitis B vírus (HBV), primer epeúti cirrózis, nem alkoholos steatohepatitis (NASH) és többszörös májbetegségben szenvedő személyek esetében. A HCV-RNS-t nagyon alacsony szinten mutatták ki 1 autoimmun hepatitisben szenvedő vizsgálati alanynál (< 10 NE/mL) és 4 alkoholos májbetegségben szenvedő vizsgálati alanynál (< 10 NE/mL 3 vizsgálati alanynál és 16 NE/mL 1 vizsgálati alanynál). Az 5 vizsgálati alany közül egynél a HCV-RNS-t egy jóváhagyott HCV kvantitatív vizsgálattal mutatták ki.

34. táblázat: Az Aptima HCV Quant Dx vizsgálat specificitása és megoszlási eredményei HCV-antitest és -RNS-negatív, nem HCV-vel összefüggő májbetegségben szenvedő vizsgálati alanyok esetében

Májbetegség	Specificitás (%) 95% CI[a]	Nem mutatható ki	<10 NE/mL	10 – <25 NE/mL	25 és 100 000 000 között NE/mL	>100 000 000 NE/mL	Összesen
Autoimmun hepatitis	96,8 (83,8-99,4)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31
Alkoholos májbetegség	92,2 (81,5-96,9)	47 (92,2)	3 (5,9)[b]	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51
Krónikus HBV	100 (89,8-100)	34 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34
Primer epeúti cirrózis	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
Több májbetegség[c]	100 (34,2-100)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Összesen	97,4 (94,1-98,9)	189 (97,4)	4 (2,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	194

HBV= hepatitis B vírus, NASH= nem alkoholos steatohepatitis

[a]CI-pontszám.

[b]Egy vizsgálati alanynál a HCV-RNS-t egy jóváhagyott HCV kvantitatív vizsgálattal mutatták ki.

[c]A vizsgálati alanyok autoimmun hepatitisben és primer epeúti cirrózisban szenvedtek.

Irodalomjegyzék

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. Updated 21 March 2014. Accessed 01 March 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.

Elérhetőségek és felülvizsgálati előzmények



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

IVD

CE 2797

EC REP

Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Az országspecifikus Műszaki támogatás és Ügyfélszolgálat e-mail-címéért és telefonszámáért látogasson el a következő honlapra: www.hologic.com/support.

Az Európai Unióban az eszközzel kapcsolatban bekövetkezett súlyos váratlan eseményeket jelenteni kell a gyártónak és a felhasználó székhelye és/vagy a beteg lakóhelye szerinti tagállam illetékes hatóságának.

A Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion és az érintett logók a Hologic, Inc. vállalatnak és/vagy leányvállalatainak a védjegyei, illetve bejegyzett védjegyei az Amerikai Egyesült Államokban és/vagy más országokban.

Az Armored RNA az Asuragen, Inc. védjegye.

A jelen használati utasításban megjelenő minden más védjegy a jogos tulajdonosok birtokában van.

Ezt a terméket egy vagy több, a www.hologic.com/patents címen felsorolt egyesült államokbeli szabadalom védheti.

©2016-2025 Hologic, Inc. Minden jog fenntartva.

AW-28216-2801 001. átdolg.

2025-12

Felülvizsgálati előzmények	Dátum	Leírás
AW-28216-2801, 001. átdolg.	2025. december	• Első kiadás.