

## Paraflu-assay (Panther Fusion™ System)

Bruksanvisning  
Til *in vitro*-diagnostisk bruk  
Kun til eksport fra USA

<b>Generell informasjon</b> .....	<b>2</b>
Tiltenkt bruk .....	2
Oppsummering og forklaring av testen .....	2
Prosedurens prinsipper .....	2
Advarsler og forholdsregler .....	3
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser .....	6
Prøvetaking og oppbevaring .....	7
Prøvetransport .....	8
<b>Panther Fusion System</b> .....	<b>9</b>
Reagenser og materialer som leveres ved Panther Fusion Paraflu-assayet .....	9
Nødvendige materialer som er tilgjengelige separat .....	10
Panther Fusion System testprosedyre .....	11
Prosedyremerknader .....	12
<b>Kvalitetskontroll</b> .....	<b>13</b>
<b>Tolkning av resultater</b> .....	<b>14</b>
<b>Begrensninger</b> .....	<b>15</b>
<b>Assaytelse ved Panther Fusion System</b> .....	<b>16</b>
Klinisk ytelse: Retrospektiv studie .....	16
Klinisk ytelse: Prospektiv studie .....	17
Analytisk sensitivitet .....	19
Analytisk spesifisitet .....	19
Kompetitiv interferens .....	21
Interferens .....	22
Overføring/kontaminasjon .....	23
Assaypresisjon .....	23
Reproduserbarhet .....	25
<b>Litteraturfortegnelse</b> .....	<b>28</b>
<b>Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk</b> .....	<b>29</b>

## Generell informasjon

### Tiltenkt bruk

Panther Fusion™ Paraflu-assayet er en multipleks sanntids PCR (RT-PCR) *in vitro*-diagnostisk test til rask og kvalitativ deteksjon og differensiering av parainfluenza 1 virus, parainfluenza 2 virus, parainfluenza 3 virus og parainfluenza 4 virus (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3, og HPIV-4).

Nukleinsyrer isoleres og renses fra nasofaryngeal (NP)-vattpinneprøver tatt fra personer med tegn og symptomer på luftveisinfeksjon.

Dette assayet er beregnet som en hjelp ved differentialdiagnostisering av HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- og HPIV-4-infeksjoner hos mennesker. Negative resultater utelukker ikke HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- og HPIV-4-infeksjoner og skal ikke brukes som eneste grunnlag til avgjørelse om behandling eller annen håndtering. Dette assayet er beregnet brukt på Panther Fusion-systemet.

### Oppsummering og forklaring av testen

Humane parainfluenzavirus (HPIV-er) tilhører *Paramyxoviridae*-familien. De er enkelttrådede, kappekleddede virus i negativ retning. Det finnes fire typer (1 til 4). De kliniske og epidemiologiske egenskapene til hver HPIV-type kan variere. I USA er det vanligere at infeksjoner som er forbundet med HPIV-1, viser seg i oddetallsår og HPIV-2 og HPIV-3 viser seg hvert år. HPIV-er smitter vanligvis spedbarn og mindre barn, men alle kan imidlertid få en HPIV-infeksjon. Både HPIV-1 og HPIV-2 forårsaker krupp der HPIV-1 oftest identifiseres som årsaken hos barn. Begge kan også forårsaket sykdom i de øvre og nedre luftveiene og forkjølelsestype symptomer. HPIV-3 er oftere forbundet med bronkiolitt, bronkitt og lungebetennelse. HPIV-4 gjenkjennes like ofte, men kan forårsake milde til alvorlige luftveissykdommer. Inkuberingsperioden, tiden fra eksponering til HPIV til at symptomene setter inn, er vanligvis fra 2 til 7 dager.<sup>1</sup>

### Prosedurens prinsipper

Panther Fusion Paraflu-assayet innbefatter tre hovedtrinn: enkelt lysis, nukleinsyrefanging og overføring av eluering, og multipleks RT-PCR når analyttene amplifiseres, påvises og differensialiseres samtidig. Nukleinsyre og eluering skjer i et enkelt rør på Panther Fusion-systemet. Elueringen overføres til reaksjonsrøret på Panther Fusion-systemet som inneholder assayreagens. Multipleks RT-PCR utføres deretter for den eluerte nukleinsyren på Panther Fusion-systemet.

**Nukleinsyrefanging og eluering:** Før prosessering og testing på Panther Fusion-systemet, overføres enkeltprøvene til et prøvelysisrør som inneholder prøvetransportmedum (STM) som lyster cellene, frigir målnukleinsyre og beskytter dem mot nedbrytning under oppbevaring.

Internkontroll-S (IC-S) legges til hver testprøve og kontrolleres med den virkende Panther Fusion-wFCR-S (Panther Fusion Capture Reagent-S). IC-S i reagensen overvåker prøveprosessering, amplifikasjon og deteksjon.

Fangeoligonukleotider hybridiserer nukleinsyre i testprøven. Hybridisert nukleinsyre skilles da fra prøven i et magnetfelt.

Vasketrinnene fjerner overflødig komponenter fra reaksjonsrøret. Elueringstrinnet eluerer rensede nukleinsyre. Under fanging av nukleinsyren og elueringstrinnet, isoleres hele nukleinsyren fra prøvene.

**Elueringsoverføring og RT-PCR:** Under trinnet med elueringsoverføring overføres eluert nukleinsyre til et Panther Fusion-reaksjonsrør som allerede inneholder olje og rekonstitutert master-blanding.

Målampifikasjon skjer via RT-PCR. Reverstranskriptase brukes til å generere en DNA-kopi av målsekvensen. Målspesifikke fremover og revers primere og prober amplifiserer deretter målene mens flere måltyper detekteres og diskrimineres samtidig via multipleks RT-PCR.

Panther Fusion-systemet sammenligner fluorescenssignalet med forhåndsbestemt cut-off for å produsere et kvalitativt resultat om tilstedeværelsen eller uteblivelsen av analytten.

Det finnes et sammendrag av analyttene og kanalen som brukes til deteksjon på Panther Fusion-systemet, i tabellen nedenfor.

Analytt	Målgen	Instrumentkanal
HPIV-1	Hemagglutinin neuraminidase	FAM
HPIV-2	Hemagglutinin neuraminidase	HEKS
HPIV-3	Hemagglutinin neuraminidase	ROX
HPIV-4	Nucleocapsid	RED647
Intern kontroll	Ikke relevant	RED677

### Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro* -diagnostisk bruk.
- B. Til profesjonell bruk.

### Laboratorierelatert

- C. Les hele pakningsvedlegget nøye og *Operatørhåndbok for Panther / Panther Fusion System*.
- D. Panther Fusion Enhancer Reagent-S (FER-S) er etsende, farlig hvis den svelges og forårsaker alvorlige hudforbrenninger og øyeskader.
- E. Bare personell med tilstrekkelig opplæring i bruken av dette assayet og håndtering av potensielt infeksiosøst materiale, skal utføre disse prosedyrene. Hvis det forekommer søl, skal det desinfiseres i samsvar med egnede prosedyrer for stedet.
- F. Håndter alle prøvene som om de er smittsomme. Bruk sikre laboratorieprosedyrer som f.eks. de som står beskrevet i CDC/NIH Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories<sup>8</sup> og i CLSI Document M29 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections.<sup>9</sup>
- G. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.
- H. Bruk engangshansker uten pulver, øyevern og laboratoriefrakker når prøver og reagenser håndteres. Vask hendene grundig når du har håndtert prøver og reagenser.
- I. Kast alle materialene som har vært i kontakt med prøvene og reagensene, iht. aktuelle nasjonale, internasjonale og regionale forskrifter.




**Prøverelatert**

- J. Utløpsdagene som står på Panther Fusion Specimen Lysis Tube, gjelder overføring av prøven til røret og ikke testing av prøven. Prøver som tas/overføres når som helst før disse utløpsdatoene, er gyldige og kan testes hvis de transporteres og oppbevares iht. det aktuelle pakningsvedlegget, selv om dette er etter utløpsdatoene.
- K. Sørg for tilfredsstillende oppbevaringsforhold under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under prøveforsendelsene, annet enn anbefalt, har ikke blitt evaluert.

**Assayrelatert**

- L. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av virus eller andre organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøvene.
- M. Ikke bruk reagensene eller kontrollene etter utløpsdatoen.
- N. Oppbevar assaykomponenter under anbefalte oppbevaringsforhold. Se *Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser og Panther Fusion System testprosedyre* for å finne mer informasjon.
- O. Ikke kombiner noen assayreagenser eller væsker. Ikke fyll reagenser eller væsker til topps. Panther Fusion-systemet bekrefter reagensnivåene.
- P. Unngå mikrobiell og ribonukleasekontaminasjon av reagenser.
- Q. Kvalitetskontrollkrav må utføres i samsvar med lokale/regionale eller akkrediteringskrav og standard kvalitetskontrollprosedyrer til ditt laboratorium.
- R. Ikke bruk assaykassetten hvis oppbevaringsposen ikke lenger er forseglet eller hvis kassettfolien ikke er intakt. Kontakt Hologic hvis noe av dette skjer.
- S. Ikke bruk væskepakker hvis folieforseglingen lekker. Kontakt Hologic hvis dette skjer.
- T. Vær forsiktig når assaykassetten håndteres. Ikke slipp eller snu assaykassetten. Unngå langvarig eksponering for omgivelseslys.

**Merknad:** Farekommunikasjon avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). For informasjon om farekommunikasjon som er spesifikk for din region, se HMS-databladbiblioteket på [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Se symbolforklaring på [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts) for å finne ytterligere informasjon om symboler.

EU fareinformasjon	
	<p><b>Panther Fusion-olje</b> <b>POLYDIMETYLSILOKSAN 100 %</b></p> <p><b>ADVARSEL</b> H315 - Irriterer huden H319 - Gir alvorlig øyeirritasjon</p>
	<p><b>Panther Fusion Enhancer Reagent (FER-S)</b> <b>LITIUHIDROKSID, MONOHYDRAT 5–10 %</b></p> <p><b>FARE</b> H302 - Farlig ved svelging H314 - Gir alvorlige etseskader på hud og øyne</p>
	<p>P260 - Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/spray P280 - Bruk vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm P303 + P361 + P353 - VED HUDKONTAKT (eller hår): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann/dusj P305 + P351 + P338 - VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen P310 - Kontakt umiddelbart GIFTINFORMASJONSSENTRALEN eller lege P280 - Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>

## Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

A. Følgende tabell inneholder krav til oppbevaring og håndtering av dette assayet.

Reagens	Uåpnet oppbevaring	På instrumentet/ Åpen stabilitet <sup>1</sup>	Åpnet oppbevaring
Panther Fusion Paraflu-assaykassett	2 °C til 8 °C	60 dager	2 °C til 8 °C <sup>2</sup>
Panther Fusion Capture Reagent-S (FCR-S)	15 °C til 30 °C	30 dager	15 °C til 30 °C
Panther Fusion Enhancer Reagent-S (FER-S)	15 °C til 30 °C	30 dager	15 °C til 30 °C
Panther Fusion Internal Control-S (IC-S)	2 °C til 8 °C	(I wFCR-S)	Ikke relevant
Panther Fusion-elueringsbuffer	15 °C til 30 °C	60 dager	15 °C til 30 °C
Panther Fusion-olje	15 °C til 30 °C	60 dager	15 °C til 30 °C
Panther Fusion rekonstitusjonsbuffer I	15 °C til 30 °C	60 dager	15 °C til 30 °C
Panther Fusion Paraflu positiv kontroll	2 °C til 8 °C	Hetteglass til engangsbruk	Ikke relevant-til engangsbruk
Panther Fusion negativ kontroll	2 °C til 8 °C	Hetteglass til engangsbruk	Ikke relevant-til engangsbruk

Når reagenser fjernes fra Panther Fusion-systemet, skal de umiddelbart returneres til sine riktige oppbevaringstemperaturer.

<sup>1</sup>Stabiliteten på instrumentet starter når reagensen plasseres på Panther Fusion-systemet for Panther Fusion Paraflu-assaykassetten, FCR-S, FER-S og IC-S. Stabiliteten på instrumentet starter for Panther Fusion-rekonstitusjonsbufferen I, Panther Fusion-elueringsbufferen og Panther Fusion-oljereagens når reagenspakken først brukes.

<sup>2</sup>Hvis assaykassetten fjernes fra Panther Fusion-systemet, skal den oppbevares i en lufttett beholder med tørkemiddel ved den anbefalte oppbevaringstemperaturen.

- B. Working Panther Fusion Capture Reagent-S og Panther Fusion Enhancer Reagent-S er stabile i 60 dager når de oppbevares med hette ved 15 °C til 30 °C. Ikke nedkjøl. Kast eventuelt ubrukte reagenser der stabiliteten på instrumentet har utløpt.
- C. Kontroller er stabile frem til datoen som står på hetteglassene.
- D. Unngå krysskontaminasjon under håndtering og oppbevaring av reagenser.
- E. **Ikke frys reagensene.**

## Prøvetaking og oppbevaring

**Testprøver** - Klinisk materiale som er tatt fra pasienter og plassert i et egnet transportsystem. Ved Panther Fusion Paraflu-assayet inkluderer dette NP-vattpinneprøver i et VTM (virustransportmedium).

**Prøver** - Representerer et mer generisk begrep som beskriver testing av et hvilket som helst materiale på Panther Fusion-systemet inkludert testprøver, prøver overført med en Panther Fusion Specimen Lysis Tube og kontroller.

**Merknad:** *Håndter alle prøver som om de inneholder potensielt infeksjose stoffer. Bruk globale forholdsregler.*

**Merknad:** *Påse at du unngår krysskontaminasjon under prøvehåndteringstrinnene. Brukt materiale skal for eksempel avhendes uten å føre dem over åpne rør.*

### A. Prøvetyper inkluderer NP-vattpinneprøver.

Ta NP-vattpinneprøver iht. standard teknikk ved bruk av en vattpinne med polyester-, rayon- eller nylonspiss. Plasser vattpinneprøven omgående i 3 mL VTM.

Følgende typer VTM er godkjent til bruk.

- Remel MicroTest M4, M4RT, M5- eller M6-formuleringer
- Copan universalt transportmedium
- BD universalt viraltransportmedium

### B. Prøveprosessering

#### 1. Overfør prøven\* til Panther Fusion Specimen Lysis Tube før den testes på Panther Fusion-systemet.

- Overfør 500 µL NP-vattpinneprøver til en Panther Fusion Specimen Lysis Tube.

**\*Merknad:** *la prøven nå romtemperatur før den prosesseres når prøven som testes, er frossen. Ikke foreta mer enn 3 fryse/tine-sykluser på enkeltprøven.*

#### 2. Oppbevare prøver før de testes

a. Etter at prøven er tatt kan den oppbevares ved 2 °C til 8 °C i inntil 96 timer før den overføres til en Panther Fusion Specimen Lysis Tube. Gjenværende prøvevolumer kan oppbevares ved ≤ -70 °C i inntil 24 måneder.

b. Prøver i Panther Fusion Specimen Lysis Tube kan oppbevares under ett av følgende forhold:

- 15 °C til 30 °C i inntil 6 dager eller
- 2 °C til 8 °C i inntil 3 måneder.

**Merknad:** *Det anbefales at prøver som overføres til Panther Fusion Specimen Lysis Tube, oppbevares med hette og vertikalt i et stativ.*

### C. Prøver på Panther Fusion-systemet kan oppbevares for tilleggtesting på et senere tidspunkt.

## D. Oppbevare prøver etter testing

1. Prøver som ble analysert, skal oppbevares vertikalt i stativet under ett av følgende forhold:
  - 15 °C til 30 °C i inntil 6 dager eller
  - 2 °C til 8 °C i inntil 3 måneder.
2. Prøvene skal dekket med ny, ren plastfilm eller foliesperre.
3. Hvis analyserte prøver må fryses eller sendes, skal den penetrerbare hetten fjernes og nye ikke-penetrerbare hetter plasseres på prøverørene. Hvis prøvene må sendes til et annet laboratorium for å testes, anbefales det at temperaturene opprettholdes. Før du tar hetten av tidligere testede prøver med nye hetter, skal prøverørene sentrifugeres i 5 minutter ved 420 relativ sentrifugalkraft (RCF) for å presse all væske ned til bunnen av røret. Unngå søl eller krysskontaminasjon.

**Prøvetransport**

Oppretthold prøveoppbevaringsforholdene som beskrevet i *Prøvetaking og oppbevaring*.

**Merknad:** *Prøvene skal sendes i henhold til gjeldende statlige, internasjonale og regionale transportregler.*



## Panther Fusion System

Panther Fusion-systemet er et integrert system for nukleinsyretesting som helautomatiserer alle trinn som er nødvendige for å utføre Panther Fusion-assayer, fra prøveprosessering til amplifikasjon, deteksjon og datareduksjon.

### Reagenser og materialer som leveres ved Panther Fusion Paraflu-assayet

#### Assaypakke

Komponenter <sup>1</sup>	Delenummer	Lagring
<b>Panther Fusion Paraflu Assay Cartridges 96 tester</b> Panther Fusion Paraflu-assaykassett, 12 tester, 8 per eske	PRD-04329	2 °C til 8 °C
<b>Panther Fusion Internal Control-S 960-tester</b> Panther Fusion Internal Control-S-rør, 4 per eske	PRD-04332	2 °C til 8 °C
<b>Panther Fusion Paraflu Assay Controls</b> Panther Fusion Paraflu positive kontrollrør, 5 per eske Panther Fusion negative kontrollrør, 5 per eske	PRD-04337	2 °C til 8 °C
<b>Panther Fusion Extraction Reagent-S 960-tester</b> Panther Fusion Capture Reagent-S-flaske, 240 tester, 4 per eske Panther Fusion Enhancer Reagent-S-flaske, 240 tester, 4 per eske	PRD-04331	15 °C til 30 °C
<b>Panther Fusion Elution Buffer 2400-tester</b> Panther Fusion-elueringsbuffer-pakke, 1200 tester, 2 per eske	PRD-04334	15 °C til 30 °C
<b>Panther Fusion Reconstitution Buffer I 1920 tester</b> Panther Fusion rekonstitusjonsbuffer I, 960 tester, 2 per eske	PRD-04333	15 °C til 30 °C
<b>Panther Fusion Oil Reagent 1920-tester</b> Panther Fusion oljereagens, 960 tester, 2 per eske	PRD-04335	15 °C til 30 °C

<sup>1</sup>Komponenter kan også bestilles i følgende pakker:

Panther Fusion Universal Fluids Kit, PRD-04430, inneholder 1 Panther Fusion-olje og 1 Panther Fusion-elueringsbuffer.

Panther Fusion Assay Fluids I-S, PRD-04431, inneholder 2 Panther Fusion Extraction Reagents-S, 2 Panther Fusion Internal Control-S og 1 Panther Fusion Reconstitution Buffer I.

#### Elementer som pakkes separat

Elementer	Delenummer
Panther Fusion Specimen Lysis Tubes, 100 per pose	PRD-04339

**Nødvendige materialer som er tilgjengelige separat**

**Merknad:** Materialer tilgjengelig fra Hologic har oppførte katalognumre, med mindre annet er angitt.

<b>Materiale</b>	<b>Kat. nr.</b>
Panther System	303095
Panther Fusion-modul	PRD-04173
Panther Fusion System	PRD-04172
Multirørenheter (MTU-er)	104772-02
Panther avfallspose-sett	902731
Panther avfallsbeholder, deksel	504405
eller Panther System kjøringssett for sanntidsassayer inneholder MTU-er, avfallsposer, avfallsbeholderdeksler og assayvæsker	PRD-03455 (5000 tester)
eller Panther System kjøringssett (når TMA-assayer som ikke kjøres i sanntid, kjøres parallelt med TMA-assayer) inneholder MTU-er, avfallsposer, avfallsbeholderdeksler, autosøk* og assayvæsker	303096 (5000 tester)
Panther Fusion-rørbrett, 1008 tester, 18 brett per eske	PRD-04000
Spisser, 1000 µL filtrert, ledende, væskeføling og til engangsbruk. <i>Ikke alle produktene er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima assayvæskesett (Aptima vaskeoppløsning, Aptima buffer for deaktivervæske og Aptima oljereagens)	303014 (1000 tester)
Aptima penetrerbare hetter (ekstrautstyr)	105668
Ekstra ikke-penetrerbare hetter (ekstrautstyr)	103036A
Ekstra reagensflaskehetter til reagensekstrahering	CL0040
P1000 pipette og spisser med hydrofobplugg	-
Blekemiddel, 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning	-
Pulverfrie engangshansker	-
Plastbelagte overtrekk for laboratoriebenker	-
Lofrie kluter	-

\* Trenges kun til Panther Aptima TMA-assayer.

## Panther Fusion System testprosedyre

**Merknad:** Se Operatørhåndbok for Panther / Panther Fusion System for mer informasjon om prosedyren.

### A. Preparere arbeidsområdet

1. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittløsningen være i kontakt med overflatene i minst 1 minutt, og følg deretter opp med deionisert (DI) vann. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn. Dekk til benkeflatene med rene, plastbelagte, absorberende laboratoriebenktrekk.
2. Rengjør en separat arbeidsflate der prøvene prepareres ved bruk av prosedyren som beskrives i trinn A.1.
3. Rengjør eventuelle pipetter. Bruk rengjøringsprosedyren som beskrives ovenfor (trinn A.1).

### B. Preparere reagens

1. Hent frem flaskene med IC-S, FCR-S og FER-S fra oppbevaringsstedet.
2. Åpne flaskene med IC-S, FCR-S og FER-S, og kast hettene. Åpne TCR-luken i den øvre åpningen på Panther Fusion-systemet.
3. Plasser IC-S-, FCR-S- og FER-S-flaskene på riktig sted på TCR-karusellen.
4. Lukk TCR-luken.

**Merknad:** Panther Fusion-systemet legger IC-S til FCR-S. Etter at IC-S er lagt til FCR-S, kalles den wFCR-S (fungerende FCR-S). Hvis FCR-S og FER-S fjernes fra systemet, skal du bruke nye hetter og den skal omgående oppbevares under riktige oppbevaringsforhold.

### C. Håndtere enkeltprøve

**Merknad:** Preparer prøvene iht. prøveprosesseringsinstruksjonen i Prøvetaking og oppbevaring før prøvene settes inn i Panther Fusion-systemet.

1. **Ikke virvelbland prøvene.**
2. Kontroller prøverørene før de settes på stativet. Hvis et prøverør har bobler eller mindre volum enn det som vanligvis observeres, skal du slå lett på bunnen av røret for å få innholdet ned i bunnen.

**Merknad:** Sørg for at det tilføres nok prøvevolum i Panther Fusion Specimen Lysis Tube slik at du unngår prosesseringsfeil. Når 500 µL NP-vattpinneprøve tilføres en Panther Fusion Specimen Lysis Tube er det nok volum til å kunne utføre 3 nukleinsyreektraheringer.

### D. Preparere systemet

Se Operatørhåndbok til Panther / Panther Fusion System for å finne instruksjoner om å sette opp Panther Fusion-systemet inkludert å sette inn prøver, reagenser, assaykassetter og universalvæsker.

## Prosedyremerknader

### A. Kontroller

1. Panther Fusion Paraflu positiv kontroll og Panther Fusion negativ kontroll kan plasseres hvor som helst på stativet, i en hvilken som helst prøveskuffbane på Panther Fusion-systemet.
2. Etter at kontrollrørene er pipettert og prosessert til Panther Fusion Paraflu-assayet, aktiveres de i inntil 30 dager (kontrollhyppighet konfigurert av en administrator) med mindrekontrollresultatene er ugyldige eller en nytt assaykassettparti settes inn.
3. Hvert kontrollrør kan testes én gang.
4. Pasientprøvepipetteringen begynner når ett av følgende to forhold er oppfylt:
  - a. Gyldige kontrollresultater er registrert på systemet.
  - b. Et par kontroller er i ferd med å prosesseres på systemet.

## Kvalitetskontroll

En kjøring eller et prøveresultat kan ugyldiggjøres av Panther Fusion-systemet hvis det skjer problemer når assayet utføres. Prøver med ugyldige resultater må testes på nytt.

## Negative og positive kontroller

Et sett med assaykontroller skal testes for å generere gyldige resultater. Et replikat av den negative assaykontrollen og den positive assaykontrollen må testes hver gang et nytt parti med assaykassetter settes på Panther Fusion-systemet eller når det nåværende sett med gyldige kontroller til et aktivt assaykassettparti har utløpt.

Panther Fusion-systemet er konfigurert til å kreve at assaykontroller kjøres med et administratorspesifisert intervall på inntil 30 dager. Programvare til Panther Fusion-systemet varsler operatøren om når det kreves assaykontroller og at det ikke settes i gang nye tester før assaykontrollene er satt inn og prosesseringen er startet.

Under prosessering blir kriteriene for godkjenning av assaykontrollene automatisk verifisert av programvaren til Panther Fusion-systemet. Assaykontrollene må gjennom en rekke gyldighetskontroller som utføres av Panther Fusion-systemet, for å generere gyldige resultater.

Hvis assaykontrollene klarer alle gyldighetskontrollene, regnes de som gyldige i det administratorspesifiserte tidsintervallet. Når tidsintervallet har utløpt, ugyldiggjøres assaykontrollene av Panther Fusion-systemet og et nytt sett med assaykontroller må testes før eventuelle nye prøver startes.

Hvis en av assaykontrollene ikke klarer gyldighetskontrollene, ugyldiggjør Panther Fusion-systemet automatisk de påvirkede prøvene og det kreves at et nytt sett med assaykontroller testes før eventuelle nye prøver startes.

## Intern kontroll

En intern kontroll legges til hver prøve under ekstraheringsprosessen. Under prosesseringen blir akseptkriteriene for den interne kontrollen automatisk verifisert av programvaren til Panther Fusion-systemet. Deteksjon av internkontrollen er ikke nødvendig ved prøver som er positive for HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og/eller HPIV-4. Internkontrollen må på detekteres i alle prøvene som er negative for HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- og HPIV-4-mål. Prøver som ikke innfri det kriterium, rapporteres som ugyldige. Hver prøve med et ugyldig resultat, må testes på nytt.

Programvaren til Panther Fusion-systemet er utarbeidet for å verifisere prosesser på en nøyaktig måte når prosedyrene utføres i henhold til instruksjonene i dette pakningsvedlegget og *Operatørhåndbok for Panther / Panther Fusion System*.

## Tolkning av resultater

Panther Fusion-systemet bestemmer automatisk testresultatene til prøver og kontroller. Resultatene fra HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- og HPIV-4-deteksjon rapporteres hver for seg. Testresultatet kan være negativt, positivt eller ugyldig.

Tabell 1 viser mulige resultater som er rapportert i en gyldig kjøring med resultattolkninger.

Tabell 1: Resultattolkning

HPIV-1 resultat	HPIV-2 resultat	HPIV-3 resultat	HPIV-4 resultat	IC-resultat	Tolkning
Neg	Neg	Neg	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 ikke påvist.
POS	Neg	Neg	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-1 påvist. HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 ikke påvist.
Neg	POS	Neg	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-2 påvist. HPIV-1, HPIV-3 og HPIV-4 ikke påvist.
Neg	Neg	POS	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-3 påvist. HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-4 ikke påvist.
Neg	Neg	Neg	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-4 påvist. HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-3 ikke påvist.
POS	POS	Neg	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-1 og HPIV-2 påvist. HPIV-3 og HPIV-4 ikke påvist.
POS	Neg	POS	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-1 og HPIV-3 påvist. HPIV-2 og HPIV-4 ikke påvist.
POS	Neg	Neg	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-1 og HPIV-4 påvist. HPIV-2 og HPIV-3 ikke påvist.
Neg	POS	POS	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-2 og HPIV-3 påvist. HPIV-1 og HPIV-4 ikke påvist.
Neg	POS	Neg	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-2 og HPIV-4 påvist. HPIV-1 og HPIV-3 ikke påvist.
Neg	Neg	POS	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-3 og HPIV-4 påvist. HPIV-1 og HPIV-2 ikke påvist.
POS	POS	POS	Neg	Valid (Gyldig)	HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-3 påvist. HPIV-4 ikke påvist. Triple infeksjoner er sjeldne. Test på nytt for å bekrefte.
POS	POS	Neg	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-4 påvist. HPIV-3 ikke påvist. Triple infeksjoner er sjeldne. Test på nytt for å bekrefte.
POS	Neg	POS	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-1, HPIV-3 og HPIV-4 påvist. HPIV-2 ikke påvist. Triple infeksjoner er sjeldne. Test på nytt for å bekrefte.

Tabell 1: Resultattolkning (forts.)

HPIV-1 resultat	HPIV-2 resultat	HPIV-3 resultat	HPIV-4 resultat	IC-resultat	Tolkning
Neg	POS	POS	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 påvist. HPIV-1 ikke påvist. Triple infeksjoner er sjeldne. Test på nytt for å bekrefte.
POS	POS	POS	POS	Valid (Gyldig)	HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 påvist. Firedoble infeksjoner er sjeldne. Test på nytt for å bekrefte.
Invalid (Ugyldig)	Invalid (Ugyldig)	Invalid (Ugyldig)	Invalid (Ugyldig)	Invalid (Ugyldig)	Ugyldig. Det var en feil i genereringen av resultatet, test prøven på nytt.

Merknad: POS-resultat har medfølgende syklusterskel (Ct)-verdier

## Begrensninger

- A. Bruk av dette assayet er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis disse instruksjonene ikke følges, kan det føre til feil resultater.
- B. Pålitelige resultater er avhengig av tilfredsstillende prøvetaking, transport, oppbevaring og behandling.
- C. Unngå kontaminasjon ved å følge god laboratoriepraksis og å følge prosedyrene angitt i dette pakningsvedlegget.
- D. Negative resultater utelukker ikke HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- eller HPIV-4-infeksjoner og skal ikke brukes som eneste grunnlag til avgjørelse om behandling eller annen håndtering.
- E. Et positivt resultat indikerer deteksjon av nukleinsyre fra det aktuelle viruset. Nukleinsyre kan være persistent selv etter at viruset ikke lenger er viabelt.

## Assaytelse ved Panther Fusion System

### Klinisk ytelse: Retrospektiv studie

Totalt 877 retrospektivt innsamlede NP-vattpinner fra pasienter i USA ble evaluert med Panther Fusion Paraflu-assayet. Resultatene vises i Tabell 2, Tabell 3, Tabell 4 og Tabell 5.

NP-vattpinneprøver, 500 µL ble fortynnet i en Panther Fusion Specimen Lysis Tube med 780 µL STM, og et enkelt replikat ble testet med Panther Fusion Paraflu-assayet. Resultatet av hver enkeltprøve ble sammenlignet med referansetesting ved bruk av en kommersiell nukleinsyretest (NAT). Sensitiviteten og spesifisiteten til deteksjon av HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- og HPIV-4-nukleinsyrer sammenlignet med referanse NAT-resultater ble bestemt.

Tabell 2: HPIV-1 resultater

Prøvetype	N	HPIV-1+		HPIV-1-		Sensitivitet 95 % KI	Spesifisitet 95 % KI	Generelt samsvar 95 % KI
		Fusion HPIV-1 +	Fusion HPIV-1 -	Fusion HPIV-1 +	Fusion HPIV-1 -			
Nasofaryngeal- vattpinne	877	20	0	0	857	100,0 % 83,9–100,0 %	100,0 % 99,6–100,0 %	100,0 % 99,6–100,0 %

Tabell 3: HPIV-2 resultater

Prøvetype	N	HPIV-2+		HPIV-2-		Sensitivitet 95 % KI	Spesifisitet 95 % KI	Generelt samsvar 95 % KI
		Fusion HPIV-2 +	Fusion HPIV-2 -	Fusion HPIV-2 +	Fusion HPIV-2 -			
Nasofaryngeal- vattpinne	877	43	0	0	834	100,0 % 91,8–100,0 %	100,0 % 99,5–100,0 %	100,0 % 99,6–100,0 %

Tabell 4: HPIV-3 resultater

Prøvetype	N	HPIV-3+		HPIV-3-		Sensitivitet 95 % KI	Spesifisitet 95 % KI	Generelt samsvar 95 % KI
		Fusion HPIV-3 +	Fusion HPIV-3 -	Fusion HPIV-3 +	Fusion HPIV-3 -			
Nasofaryngeal- vattpinne	877	45	0	3*	829	100,0 % 92,1–100,0 %	99,6 % 98,9–99,9 %	99,7 % 99,0–99,9 %

\* To av de tre diskordante prøvene ble testet med et RT-PCR-assay som ble utviklet og validert på huset. HPIV-3 ble påvist i én av prøvene. Diskordant prøve som ikke ble testet, hadde utilstrekkelig volum.



Tabell 5: HPIV-4 resultater

Prøvetype	N	HPIV-4+		HPIV-4-		Sensitivitet 95 % KI	Spesifisitet 95 % KI	Generelt samsvar 95 % KI
		Fusion HPIV-4 +	Fusion HPIV-4 -	Fusion HPIV-4 +	Fusion HPIV-4 -			
		Nasofaryngeal- vattpinne	877	52	1*			

\* Diskordant prøve ikke testet pga. utilstrekkelig volum.

## Klinisk ytelse: Prospektiv studie

Denne studien ble utført for å demonstrere klinisk ytelse for å demonstrere klinisk ytelse for Panther Fusion Parafllu-assayet. En prospektiv multisenteret test ble utført med gjenværende rest med nasofaryngeal (NP)-vattpinnerøver for enkelte menn og kvinner i alle aldre som utviser tegn til og/eller symptomer på en luftveisinfeksjon. Fire deltakende amerikanske pediatriske/halvvoksen, private og/eller universitetssykehus skaffe 2961 gjenværende rester av NP-vattpinneprøver. Enkeltprøvene ble testet med Panther Fusion Parafllu-assayet, med referanseviruskultur med påfølgende identifikasjon av direkte fluoresensantistoff (DFA)-identifikasjon (for HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-3) og med 2 reverstranskriptase PCR-assayer etterfulgt av toveis sekvensering (PCR/sekvensering for HPIV-4). En validert PCR-assay ble bruke til diskordant oppløsningstesting for HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-3. Ingen diskordant oppløsningstesting ble utført for HPIV-4.

Ytelsesegenskapene ble anslått i forhold til gyldige kultur-/DFA- eller PCR-/sekvenseringsresultater for hver prøve. Sensitivitet og spesifisitet (for HPIV-1, HPIV-2 og HPIV-3) og negativt og positivt prosentvist samsvar (for HPIV-4) ble anslått med tilsvarende tosidige 95 % resultat-KI-er. Analysene ble utfør separat for hver målanalytt (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4).

Av de 2961 enkeltprøvene, ble 31 enkeltprøver/prøver trukket tilbake (pga. Ufullstendige referansetestingresultater, utilstrekkelig testmengde, utløpsdato før testing eller feilbehandling), 2930 prøver ble prosessert i gyldige Panther Fusion Parafllu-kjøringer, 2877 (98,2 %) hadde gyldige sluttresultater (inkludert 7 prøver med ugyldige referanserresultater), og 53 (1,8 %) hadde ugyldige sluttresultater. Av de 2877 prøvene med gyldige Panther Fusion-resultater var 1359 prøver fra kvinner og 1518 prøver var fra menn (se Tabell 6). Av prøvene med gyldige Panther Fusion Parafllu-resultater, hadde 7 prøver ugyldige kultur-/DFA-resultater og 7 prøver hadde ugyldige PCR-/sekvenseringsresultater som ble utelukket fra ytelsesanalyser. Det ble igjen 2870 prøver som kunne evalueres for analyser for hver analytt.

Tabell 6: Sammendrag av demografien til personene ved prospektive prøver ved Panther Fusion Paraflu-assayevalueringen

		N (%)
<b>Samlet</b>		2877 (100)
<b>Kjønn</b>	Kvinne/kvinnelig	1359 (47,2)
	Mann/mannlig	1518 (52,8)
<b>Aldersgruppe</b>	0 til 28 dager	82 (2,9)
	29 dager til < 2 år	758 (26,3)
	2 til 5 år	407 (14,1)
	6 til 11 år	259 (9,0)
	12 til 17 år	184 (6,4)
	18 til 21 år	73 (2,5)
	22 til 64 år	694 (24,1)
	≥ 65 år	420 (14,6)

Av de 2870 som ble testet med Panther Fusion Paraflu-assayet, var 1,5 % (43/2870) positive for HPIV-1, 1,3 % (37/2870) var positive for HPIV-2 og 2,8 % (80/2870) var positive for HPIV-3 og 1,2 % (34/2870) var positive for HPIV-4. Tabell 7 viser positiviteten for hver analytt etter aldersgruppe.

Tabell 7: Panther Fusion Paraflu-assaypositivitet etter analytt og aldersgruppe

Analytt	% positivitet (n/N)			
	HPIV-1	HPIV-2	HPIV-3	HPIV-4
All (Alle)	1,5 % (43/2870)	1,3 % (37/2870)	2,8 % (80/2870)	1,2 % (34/2870)
0 til 28 dager	0,0 % (0/82)	0,0 % (0/82)	1,2 % (1/82)	0,0 % (0/82)
29 dager til < 2 år	2,1 % (16/758)	2,4 % (18/758)	4,4 % (33/758)	1,7 % (13/758)
2 til 5 år	2,5 % (10/407)	2,2 % (9/407)	3,4 % (14/407)	2,2 % (9/406)
6 til 11 år	1,6 % (4/258)	0,8 % (2/258)	0,4 % (1/258)	2,3 % (6/256)
12 til 17 år	1,7% (3/181)	3,3 % (6/181)	1,1 % (2/181)	0,5 % (1/184)
18 til 21 år	0,0 % (0/73)	0,0 % (0/73)	2,7 % (2/73)	0,0 % (0/73)
22 til 64 år	0,7 % (5/692)	0,0 % (0/692)	2,2 % (15/692)	0,4 % (3/692)
≥ 65 år	1,2 % (5/419)	0,5 % (2/419)	2,9 % (12/419)	0,5 % (2/419)

Ytelsesegenskap for deteksjon av HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 i prospektive NP-prøver ble beregnet (se Tabell 8).

Tabell 8: Panther Fusion Paraflu-assay Ytelse i forhold til referansetesting

Analytt	N	TP	FP	TN	FN	Prevalens <sup>1</sup> (95 % KI) <sup>2</sup>	Sensitivitet/ PPA <sup>3</sup> (95 % KI) <sup>2</sup>	Spesifisitet/ NPA <sup>3</sup> (95 % KI) <sup>2</sup>
HPIV-1	2870	33	10 <sup>4</sup>	2826	1 <sup>4</sup>	1,2 (0,8-1,7)	97,1 (85,1-99,5)	99,6 (99,4-99,8)
HPIV-2	2870	22	15 <sup>5</sup>	2831	2 <sup>5</sup>	0,8 (0,6-1,2)	91,7 (74,2-97,7)	99,5 (99,1-99,7)
HPIV-3	2870	52	28 <sup>6</sup>	2788	2 <sup>6</sup>	1,9 (1,4-2,4)	96,3 (87,5-99,0)	99,0 (98,6-99,3)
HPIV-4	2870	29	5 <sup>7</sup>	2835	1 <sup>7</sup>	1,0 (0,7-1,5)	96,7 (83,3-99,4)	99,8 (99,6->99,9)

FN= falsk negativ, FP= falsk positiv, NPA= negativt prosentvist samsvar, PPA= positivt prosentvist samsvar, TP= sann positiv, TN= sann negativ.

<sup>1</sup>Studieprevalens rapportert

<sup>2</sup>Resultat konfidensintervall

<sup>3</sup>PPA og NPA gjelder HPIV-4.

<sup>4</sup>8/10 falske positive resultater ble bekreftet som positive, og 1/1 falske negative resultater ble bekreftet negative for HPIV-1 av PCR.

<sup>5</sup>4/15 falske positive resultater ble bekreftet som positive, og 2/2 falske negative resultater ble bekreftet negative for HPIV-2 av PCR.

<sup>6</sup>26/28 falske positive resultater ble bekreftet som positive, og 2/2 falske negative resultater ble bekreftet negative for HPIV-4 av PCR.

<sup>7</sup>Ingen diskordant oppløsningstesting ble utført for de 5 falske positive og 1 falsk negativt resultat for HPIV-4.

## Analytisk sensitivitet

Den analytiske sensitiviteten (deteksjonsgrensen eller LoD) til Panther Fusion Paraflu-assayet for NP-vattpinnep prøver ble bestemt ved å teste samlede Paraflu negative kliniske prøver som ble tilsatt følgende viruskulturer med forskjellige konsentrasjoner: HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4. Minst tolv replikater ble testet for hver av de tre reagenspartiene som ga 36 replikater tilsammen. Målspesifikke LoD-konsentrasjoner ble bekreftet ved å teste 20 replikater til med ett reagensparti. Den analytiske sensitiviteten (LoD) defineres som den laveste konsentrasjonen der <sup>3</sup> 95 % av alle testede replikater er positive. Det finnes et sammendrag i Tabell 9.

Tabell 9: NP-vattpinnesensitivitet

Virusstamme	LoD-konsentrasjon
HPIV-1	1x10 <sup>-2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
HPIV-2	1x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
HPIV-3	1x10 <sup>1</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
HPIV-4	1x10 <sup>0,5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL

## Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten til Panther Paraflu-assayet ble evaluert ved å teste et panel med 58 organismer som bestod av 31 virus-, 26 bakterie- og 1 gjærstamme som representerte vanlige luftveispatogener eller flora som vanligvis finnes i nasopharynx. Bakterier og gjær ble testet med en konsentrasjon på 10<sup>5</sup> til 10<sup>8</sup> CFU/mL eller IFU/mL, unntatt der anmerket. Virus ble testet ved konsentrasjoner på 10<sup>3</sup> til 10<sup>7</sup> TCID<sub>50</sub>/mL. HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 ble testet ved 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/mL.

Den analytiske spesifisiteten til Panther Fusion Paraflu-assayet var 100 % for HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 som vist i Tabell 10.

Tabell 10: Spesifisitetsresultater

Organisme	Konsentrasjon	HPIV-1	HPIV-2	HPIV-3	HPIV-4
Adenovirus 1	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Adenovirus 7a	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	1x10 <sup>8</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> (tidligere <i>Chlamydia pneumoniae</i> )	1x10 <sup>5</sup> IFU/mL	-	-	-	-
CMV-stamme AD 169	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Coronavirus 229E	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Corynebacterium diphtheria</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
Coxsackie B4	1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Coxsackie B5/10/2006	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
EBV	1x10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Echovirus 2	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Echovirus 3	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Echovirus 6	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Echovirus 11	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Enterovirus 68	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Enterovirus 70	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Haemophilus Influenzae</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
HPIV-1, C35	1x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	+	-	-	-
HPIV-2, Greer	1x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	+	-	-
HPIV-3, C243	1x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	+	-
HPIV-4a, M25	1x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	+
HPIV-4b, CH19503	1x10 <sup>2</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	+
hMPV Subtype A2	1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
HSV-1 Macinytre-stamme	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
HSV-2 Type 2G-stamme	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Influenza A (H1N1)	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
Influenza A (H3N2)	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-

Tabell 10: Spesifisitettsresultater (forts.)

Organisme	Konsentrasjon	HPIV-1	HPIV-2	HPIV-3	HPIV-4
Influenza B	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
Meslinger/7/2000	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	-	-	-	-
Kusma-virus	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1x10 <sup>10</sup> rRNA kopier/mL	-	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1x10 <sup>10</sup> rRNA kopier/mL	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Neisseria mucosa</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
Polio-virus	1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
Rhinovirus 1A	1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
RSV A	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
RSV B	1x10 <sup>4</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	-	-	-	-
<i>Tatlockia micdadei</i> (tidligere <i>Legionella micdadei</i> )	1x10 <sup>7</sup> CFU/mL	-	-	-	-
Varicella zoster-virus	1x10 <sup>3</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	-	-	-	-

## Kompetitiv interferens

Den kompetitive interferensen til Panther Fusion Parafly-assayet ble evaluert ved bruk av en simulert klinisk matrise som parvist målvirus med to forskjellige konsentrasjoner. En av konsentrasjonene var nær opp til LoD (3 - 5X LoD), mens den andre konsentrasjonen var høyere (1000X LoD). Tilstedeværelsen av to virus med forskjellige konsentrasjoner i en enkel prøve har ikke påvirket den analytiske sensitiviteten (100 % deteksjon i begge målene) ved konsentrasjonen som står i Tabell 11.

Tabell 11: Kompetitiv interferens

Forutsetning	Mål 1		Mål 2		HPIV-1 resultat	HPIV-2 resultat	HPIV-3 resultat	HPIV-4 resultat
	Beskrivelse	Konsentrasjon	Beskrivelse	Konsentrasjon				
1	HPIV-1	3X LoD	HPIV-2	1000X LoD	+	+	-	-
2	HPIV-1	3X LoD	HPIV-3	1000X LoD	+	-	+	-
3*	HPIV-1	5X LoD	HPIV-4	1000X LoD	+	-	-	+
4	HPIV-2	3X LoD	HPIV-1	1000X LoD	+	+	-	-
5	HPIV-2	3X LoD	HPIV-3	1000X LoD	-	+	+	-
6	HPIV-2	3X LoD	HPIV-4	1000X LoD	-	+	-	+
7	HPIV-3	3X LoD	HPIV-1	1000X LoD	+	-	+	-
8	HPIV-3	3X LoD	HPIV-2	1000X LoD	-	+	+	-
9	HPIV-3	3X LoD	HPIV-4	1000X LoD	-	-	+	+
10	HPIV-4	3X LoD	HPIV-1	1000X LoD	+	-	-	+
11	HPIV-4	3X LoD	HPIV-2	1000X LoD	-	+	-	+
12	HPIV-4	3X LoD	HPIV-3	1000X LoD	-	-	+	+

\* Når denne kombinasjonen ble testet med HPIV-1 ved 3X LoD, var HPIV-1-påvisningen 50,0 %.

## Interferens

Mucin, fullblod og andre potensielt forstyrrende stoffer (medikamenter og produkter uten resept) som kan finnes i prøver, ble evaluert i Panther Fusion Paraflu-assayet. Klinisk relevante mengder av de potensielt forstyrrende produktene ble tilsatt en simulert klinisk matrise og testet ublandet eller blandet med dyrket HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 ved de respektive 3X LoD-konsentrasjonene. Stoffene bestod av nesepærer (væske og pulver), piller som kan svelges, pastiller, injiserbare og endogene stoffer som vist i Tabell 12.

Vi fant at alle stoffene som ble testet, ikke hadde noen innvirkning på resultatet til Panther Fusion Paraflu-assayet.

Tabell 12: Potensielt interfererende stoffer

Type	Navn på stoffet	Aktiv(e) ingrediens(er)	Konsentrasjon
Endogen	Mucin	Renset mucinprotein	60 µg/mL
	Humant blod	Blod	2 % v/v
Nesepærer eller dråper	Neo-Synephrine®	Fenylefrin	15 % v/v
	Anefrin	Oksymetazolin	15 % v/v
	Saltvann	Natriumklorid	15 % v/v
	Ventolin® HFA	Albuterol	15 % v/v

Tabell 12: Potensielt interfererende stoffer (forts.)

Type	Navn på stoffet	Aktiv(e) ingrediens(er)	Konsentrasjon
Kortikosteroider for bruk i nesen	QVAR®, Beconase AQ	Beclomethasone	5 % v/v
	Dexacort	Deksametason	5 % v/v
	AEROSPAN®	Flunisolid	5 % v/v
	Nasacort	Triamcinolon	5 % v/v
	Rhinocort	Budesonid	5 % v/v
	Nasonex	Mometason	5 % v/v
	Flonase	Fluticason	5 % v/v
Nesegel	Zicam® (lindring av allergi)	Luffa operculata, galphimia, glauca, histaminum hydrochloricum, svovel	5 % v/v
Halspastiller	Kloraseptiske halspastiller	Benzocaine Mentol	0,63 mg/mL
Antivirus medikamenter	Relenza®	Zanamivir	3,3 mg/mL
	TamiFlu	Oseltamivir	25 mg/mL
	Rebitol	Ribavirin	20 mg/mL
Antibiotisk, nesesalve	Bactroban krem	Mupirocin	10 mg/mL
Antibiotisk, systemisk	Tobramycin	Tobramycin	4,0 µg/mL

## Overføring/kontaminasjon

Overførings-/krysskontaminasjonsstudien ble utført med negative prøver som ble plassert vekselvis mellom høyt positive prøver og testet. Høyt positive prøver ble preparert ved tilsetning (over 10 000X LoD). Ni separate kjøringar med negative prøver og positive prøver plassert i et rutemønster, ble testet på tre forskjellige instrumenter med tilsammen 450 positive og 450 negative prøver. Overføringsraten var 0,0 %.

## Assaypresisjon

Panther Fusion Paraflu-assaypresisjon ble evaluert med et panel med 9 medlemmer. Panelet ble testet av tre operatører på to separate kjøringar per dag ved bruk av tre reagenspartier på tre Panther Fusion-systemer i 45 dager.

Panelmedlemmene beskrives i Tabell 13, sammen med et sammendrag av samsvaret i forhold til forventede resultater for hvert mål. Tabell 14 viser gjennomsnitts- og variabilitetsanalysen mellom instrumenter, mellom reagenspartier, mellom operatører, mellom dager, mellom kjøringar og innen kjøringar og totalt for Ct.

Tabell 13: Beskrivelse av panel og % samsvar

Analytt	Panelmedlem	% positiv	% samsvar (95 % KI)
HPIV-1	HPIV-1 3x LoD	100,0 % (162/162)	100,0 % (97,7–100 %)
	HPIV-1 1x LoD	100,0 % (160/160)	100,0 % (97,7–100 %)
	HPIV-1 0,01x LoD	3,1 % (5/161)	96,9 % (92,9–98,7 %)
	Negativ	0,0 % (0/162)	100,0 % (97,7–100 %)
HPIV-2	HPIV-2 3x LoD	100,0 % (162/162)	100,0 % (97,7–100 %)
	HPIV-2 1x LoD	100,0 % (162/162)	100,0 % (97,7–100 %)
	HPIV-2 0,01x LoD	27,8 % (45/162)	72,2 % (64,9–78,5 %)
	Negativ	0,0 % (0/162)	100,0 % (97,7–100 %)
HPIV-3	HPIV-3 3x LoD	100,0 % (162/162)	100,0 % (97,7–100 %)
	HPIV-3 1x LoD	97,5 % (158/162)	97,5 % (93,8–99,0 %)
	HPIV-3 0,01x LoD	4,9 % (8/162)	95,1 % (90,6–97,5 %)
	Negativ	0,6 % (1/162)	99,4 % (96,6–99,9 %)
HPIV-4	HPIV-4 3x LoD	100,0 % (161/161)	100,0 % (97,7–100 %)
	HPIV-4 1x LoD	98,1 % (159/162)	98,1 % (94,7 - 99,4 %)
	HPIV-4 0,01x LoD	4,3 % (7/162)	95,7 % (91,4–97,9 %)
	Negativ	0,0 % (0/162)	100,0 % (97,7–100 %)



Tabell 14: Signalvariabilitet

Mål	Panelmedlem	Gj.snitt Ct	Mellom instrumenter		Mellom reagenspartier		Mellom operatører		Mellom dager		Mellom kjøringer		Innen kjøringer		Samlet	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPIV-1	HPIV-1 3x LoD	35,2	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,2
	HPIV-1 1x LoD	37,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,6	1,7	0,6	1,8
	HPIV-1 0,01x LoD	42,3	0,3	0,9	0,4	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,0	0,7	1,7
HPIV-2	HPIV-2 3x LoD	32,8	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,9	0,3	1,0
	HPIV-2 1x LoD	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,5	1,5
	HPIV-2 0,01x LoD	40,7	0,1	0,3	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,8	0,0	0,0	1,1	2,8	1,2	3,0
HPIV-3	HPIV-3 3x LoD	35,5	0,5	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	1,5	4,4	1,6	4,7
	HPIV-3 1x LoD	37,5	0,2	0,6	0,4	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,0	2,0	5,4	2,1	5,7
	HPIV-3 0,01x LoD	40,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	8,3	0,7	1,7	3,4	8,5
HPIV-4	HPIV-4 3x LoD	36,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,0	0,0	0,5	1,4	1,5	4,3	1,6	4,6
	HPIV-4 1x LoD	38,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9	5,0	1,9	5,1
	HPIV-4 0,01x LoD	42,5	0,0	0,0	1,1	2,6	0,8	1,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	1,8	1,6	3,7
IC	Negativ	32,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,5	0,4	1,2	0,4	1,4

## Reproduserbarhet

Reproduserbarheten til Panther Fusion Paraflu-assay ble evaluert på tre amerikanske steder ved hjelp av sju panelmedlemmer. Testing ble utført med ett parti med assayreagenser og seks operatører (to på hvert sted). Testingen ble utført i minst fem dager på hvert teststed. Hver kjøring hadde tre replikater for hvert panelmedlem.

Et negativt panelmedlem ble opprettet ved bruk av en matrise med simulert nasal-vattpinneprøve i viralt transportmedium (VTM). Positive panelmedlemmer ble opprettet ved å tilsette 1–2X LoD (lav positiv) eller 2–3X LoD (moderat positiv) konsentrasjoner av målanalytten i en matrise med simulert nasal-vattpinneprøve som består av dyrkede humane celler suspendert i VTM.

Overensstemmelsen med forventede resultater var 100 % hos de negative og moderat positive panelmedlemmene, og  $\geq 96,6$  % hos lavt positive panelmedlemmer for HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 og HPIV-4 som vist i Tabell 15.

Tabell 15: Samsvar mellom Panther Fusion Paraflu-assayresultatene og forventede resultater

Paneler			Forventede resultater HPIV-				Samsvar med forventede resultater							
							HPIV-1		HPIV-2		HPIV-3		HPIV-4	
Beskr.	Komp.	Kons. (TCID <sub>50</sub> /mL)	1	2	3	4	N <sup>1</sup>	(%) 95 % KI	N <sup>1</sup>	(%) 95 % KI	N <sup>1</sup>	(%) 95 % KI	N <sup>1</sup>	(%) 95 % KI
HPIV-1 Lav pos	1-2X LoD	1.00E-02	+	-	-	-	88/88	100 (95,8–100)	88/88	100 (95,8–100)	88/88	100 (95,8–100)	88/88	100 (95,8–100)
HPIV-1 Mod pos	2–3X LoD	3.00E-02	+	-	-	-	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)
HPIV-2 Lav pos	1-2X LoD	1.00E+02	-	+	-	-	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)
HPIV-2 Mod pos	2–3X LoD	3.00E-02	-	+	-	-	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)
HPIV-3 Lav pos	1-2X LoD	1.00E+01	-	-	+	-	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	86/87	98,9 (93,8–99,8)	87/87	100 (95,8–100)
HPIV-3 Mod pos	2–3X LoD	3.00E+01	-	-	+	-	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)	89/89	100 (95,9–100)
HPIV-4 Lav pos	1-2X LoD	3.16E+00	-	-	-	+	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	84/87	96,6 (90,3–98,8)
HPIV-4 Mod pos	2–3X LoD	9.49E+00	-	-	-	+	88/88	100 (95,8–100)	88/88	100 (95,8–100)	88/88	100 (95,8–100)	88/88	100 (95,8–100)
Neg	I/R	I/R	-	-	-	-	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)	87/87	100 (95,8–100)

Beskr.= beskrivelse, Komp.= komposisjon, Kons. = konsentrasjon, KI = Resultat konfidensintervall, Mod = moderat, I/R = ikke relevant, Neg = negativ, Pos = positiv, TCID<sub>50</sub>/mL=50 % vevkultur infeksjons dose (måling av virusstiter)

<sup>1</sup>Totalt 19 prøver en ugyldige sluttresultater og ble ikke tatt med i beregningen av samlet samsvar.

Den totale HPIV-1-, HPIV-2-, HPIV-3- og HPIV-4-signalvariabiliteten målt som %CV varierte fra 1,11 % til 5,88 % i lave og moderate positive panelelementer. For kilder til variasjon, unntatt faktoren innen kjøring, var %CV-verdiene  $\leq 1,40$  %, som vist i Tabell 16.

Tabell 16: Signalvariabilitet for Panther Fusion Paraflu-assayet via panelmedlem

			Mellom teststeder		Mellom operatører		Mellom dager		Mellom kjøring		Innen kjøring		Samlet	
Panel Beskrivelse	N	Gj.snitt Ct	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPIV-1 lav pos	88	37,2	0,0	0,0	<0,1	0,26	<0,1	0,21	<0,1	<0,1	0,79	2,13	0,80	2,16
HPIV-1 moderat pos	89	35,3	0,18	0,52	0,0	0,0	0,11	0,31	<0,1	<0,1	0,54	1,54	0,59	1,66
HPIV-2 lav pos	87	34,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,13	0,38	<0,1	<0,1	0,49	1,43	0,51	1,48
HPIV-2 moderat pos	89	32,7	<0,1	0,16	<0,1	0,24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,35	1,07	0,36	1,11
HPIV-3 lav pos	86	37,8	0,14	0,37	0,31	0,81	0,0	0,0	0,0	0,0	1,81	4,78	1,84	4,87
HPIV-3 moderat pos	89	35,5	0,0	0,0	0,49	1,40	0,0	0,0	0,0	0,0	1,83	5,17	1,90	5,36
HPIV-4 lav pos	84	38,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,52	1,35	<0,1	<0,1	2,20	5,72	2,26	5,88
HPIV-4 moderat pos	88	36,0	0,0	0,0	0,39	1,08	0,0	0,0	0,0	0,0	1,60	4,44	1,65	4,57

Ct = syklusterskel, CV = variasjonskoeffisient, Mod=moderat, POS = positiv, SD = standardavvik.

Merknad: Ved variabilitet kan noen faktorer være numerisk negative, SD og CV vises som 0,0.

Signalvariabiliteten som måles som %CV, var  $\leq 3,01$  % mellom steder, mellom operatører, mellom dager eller samlet for Panther Fusion Paraflu-assaypositivkontroll (se Tabell 17).

Tabell 17: Signalvariabilitet for Panther Fusion Paraflu-assaykontrollene

				Mellom teststeder		Mellom operatører		Mellom dager		Mellom kjøring		Innen kjøring		Samlet	
Kontroll	Analytt	N	Gj.snitt Ct	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Pos	HPIV-1	30	34,0	0,0	0,0	<0,1	<0,1	0,21	0,62	0,0	0,0	0,43	1,28	0,48	1,42
	HPIV-2	30	32,2	0,0	0,0	0,0	0,0	<0,1	0,26	0,0	0,0	0,28	0,88	0,30	0,92
	HPIV-3	30	32,8	0,21	0,64	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,34	1,05	0,40	1,23
	HPIV-4	30	36,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,81	2,24	0,0	0,0	0,73	2,01	1,09	3,01

Ct = syklusterskel, CV = variasjonskoeffisient, POS = positiv, SD = standardavvik.

Merknad: Ved variabilitet kan noen faktorer være numerisk negative, SD og CV vises som 0,0.

## Litteraturfortegnelse

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human Parainfluenza Viruses (HPIVs). <http://www.cdc.gov/parainfluenza/index.html>. Accessed November 2015.
2. Bousse, T., and Takimoto, T. 2006. Mutation at Residue 523 creates a second receptor binding site on Human Parainfluenza Virus Type 1 Hemagglutinin-Neuraminidase Protein. *J Vir.* 80(18): 9009- 9016.
3. Osiowy, C. 1998. Direct Detection of Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus and Adenovirus in Clinical Respiratory Specimens by a Multiplex Reverse Transcription-PCR Assay. *J Clin Micro.* 36(11): 3149-3154.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance.
5. System. <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/>. Accessed February, 6, 2013.
6. Lau SK, To WK, Tse PW, Chan AK, Woo PC, Tsoi HW, Leung AF, Li KS, Chan PK, Lim WW, Yung RW, Chan KH, Yuen KY. 2005. Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J Clin Micro.* 43(9):4515-21.
7. Henrickson, KJ. 2003. Parainfluenza Viruses. *Clin Microbiol Rev.* 16:242 – 264.
8. Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 6th Edition; Nettsted. <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>. November 2020.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Document M29. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. CLSI-nettsted <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m29/> (4. april 2022).

## Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk



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



Adressen til den australske sponsoren:  
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113, Australia



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

For å finne e-postadressen og telefonnummeret til landsspesifikk teknisk støtte og kundeservice besøk [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Dette produktet er tiltenkt brukt kun innen feltet med human in vitro diagnostikk.

Dersom det skjer alvorlige hendelser i forbindelse med enheten i EU, bør det rapporteres til produsenten og den ansvarlige myndigheten i medlemslandet der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Hologic og Panther Fusion er varemerker og/eller registrerte varemerker som tilhører Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaper i USA og/eller andre land.

Alle andre varemerker som kan forekomme i dette pakningsvedlegget, tilhører sine respektive eiere.

Dette produktet kan være dekket av en eller flere USA-patenter, angitt på [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2017-2022 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-23708-1801 rev. 001  
2022-08

Revisjonshistorikk	Dato	Beskrivelse
AW-23708 rev. 001	August 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laget IFU AW-23708 rev. 001 for Panther Fusion Paraflu-assay basert på AW-16163 rev. 003 for overholdelse av lover og forskrifter med IVDR.</li> <li>Oppdaterte EU-fareinformasjon.</li> <li>Oppdaterte deler av Klinisk ytelse: Det finnes informasjon om retrospektive, prospektive og reproducerbarhetsstudier, nødvendige materialer og tilgjengelig hver for seg og delen litteraturfortegnelse.</li> <li>Tilførte informasjon om enkeltprøvestabilitet.</li> <li>Oppdatert kontaktinformasjon inkludert: EU-representant, CE-merke, informasjon om den australske representanten og teknisk støtte.</li> <li>Diverse oppdateringer stil og format.</li> </ul>