

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

**Voor *in vitro* diagnostiek.
Uitsluitend voor export uit de V.S.**

| | |
|--|-----------|
| Algemene informatie..... | 2 |
| Beoogd gebruik | 2 |
| Samenvatting en uitleg van de test..... | 2 |
| Uitgangspunten van de procedure..... | 2 |
| Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen..... | 3 |
| Eisen voor opslag en verwerking van reagentia | 5 |
| Monsterafname en -opslag | 6 |
| Panther-systeem | 8 |
| Geleverde reagentia en materialen..... | 8 |
| Benodigde maar apart geleverde materialen..... | 9 |
| Testprocedure voor het Panther-systeem..... | 10 |
| Procedurele opmerkingen..... | 12 |
| Kwaliteitscontrole | 14 |
| Testinterpretatie | 15 |
| Beperkingen | 16 |
| Analytische assaywerking van Panther-systeem..... | 17 |
| Virale transportmedia (VTM)..... | 17 |
| Analytische gevoeligheid | 17 |
| LoD-verificatie..... | 17 |
| Co-besmetting | 18 |
| Kruisactiviteit | 18 |
| Storing | 19 |
| HSV-2 geconstrueerd oraal | 20 |
| Klinische assaywerking van het Panther-systeem..... | 21 |
| Reproduceerbaarheid | 21 |
| Klinische prestaties..... | 22 |
| Reference range en de verwachte waarden | 31 |
| Literatuur | 34 |

Algemene informatie

Beoogd gebruik

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

De test kan worden gebruikt voor het testen van arts-wattenstaafjemonsters verzameld via huidlaesies in het anogenitale of orale gebied en geplaatst in virus transport media (VTM) of Aptima specimen transport medium (STM). De assay wordt gebruikt om te helpen bij de diagnose van HSV-1 en/of HSV-2 infecties bij symptomatische mannelijke en vrouwelijke patiënten.

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

Samenvatting en uitleg van de test

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

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

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

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

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

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

Uitgangspunten van de procedure

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

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

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

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

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Ter verkleining van het risico van ongeldige resultaten dient u de gehele bijsluiters en de *gebruikershandleiding van het Panther-systeem* zorgvuldig te lezen voor u deze test gebruikt.
- B. Voor professioneel gebruik.

Met betrekking tot het laboratorium

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

Met betrekking tot het monster

- G. Vervalddatums voor de transportbuis gelden voor de afname/overdracht van monsters en niet voor de tests van de monsters zelf. Monsters die worden verzameld/overgebracht voorafgaand aan deze vervalddatums zijn geldig voor tests op voorwaarde dat zij zijn getransporteerd en opgeslagen in overeenstemming met de bijsluiter, zelfs als de vervalddatum op de overdrachtsbuis is verstreken.
- H. De monsters kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen (10, 11, 12) bij het uitvoeren van deze assay. De juiste methoden voor verwerking en afvoer moeten worden vastgesteld in overeenstemming met plaatselijke voorschriften (13). Alleen personeel dat adequaat is opgeleid in het gebruik van de Aptima HSV 1 & 2 assay en in het omgaan met besmettelijk materiaal, mag deze procedure uitvoeren.
- I. Zorg dat de monsters worden verzonden onder de juiste opslagomstandigheden om hun integriteit te waarborgen. De stabiliteit van de monsters in andere dan de aanbevolen verzendingsomstandigheden is niet geëvalueerd.
- J. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Wees vooral voorzichtig als u de doppen van de monsters losmaakt of verwijdert om besmetting via verspreiding van aerosolen te voorkomen. De monsters kunnen uitermate veel organismen bevatten. Zorg ervoor dat monsterrecipiënten niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet over open recipiënten af. Vervang uw handschoenen als deze met een monster in contact komen.
- K. Bij doorboren kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de dopjes van de Aptima-transportbuizen loskomen. Raadpleeg de betreffende *Testbijsluiter* voor nadere informatie.
- L. Als het lab een monstertransportbuis krijgt zonder wattenstaafjes, met twee wattenstaafjes, of een wattenstaafje dat niet door Hologic is geleverd, dan moet het monster worden geweigerd.

Met betrekking tot de assay

- M. Verwissel, meng of combineer geen assayreagentia uit kits met verschillende hoofdpartijnummers. Controles en assayvloeistoffen kunnen worden verwisseld.
- N. Voorkom microbiële en nucleaseverontreiniging van de reagentia.
- O. Doe een dop op alle assayreagentia bij gespecificeerde temperaturen en sla ze op. Gebruik van verkeerd opgeslagen reagentia kan de uitslag van de assay negatief beïnvloeden. Zie "*Eisen voor opslag en verwerking van reagentia*" en "*Testprocedure voor het Panther-systeem*" voor meer informatie.
- P. Combineer geen assayreagentia of vloeistoffen zonder specifieke aanwijzingen. Flessen voor reagentia of vloeistoffen mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther-systeem verifieert het peil van de reagentia.


Eisen voor opslag en verwerking van reagentia

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

| Reagens | Ongeopend bewaard | Open kit (gereconstitueerd) | |
|------------------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------|
| | | Opslag | Stabiliteit |
| Amplificatiereagens | 2 °C tot 8 °C | | |
| Amplificatiereconstitutieoplossing | 15 °C tot 30 °C | 2 °C tot 8 °C | 30 dagen ¹ |
| Enzymreagens | 2 °C tot 8 °C | | |
| Enzymreconstitutieoplossing | 15 °C tot 30 °C | 2 °C tot 8 °C | 30 dagen ¹ |
| Promotor-reagens | 2 °C tot 8 °C | | |
| Promotorreconstitutieoplossing | 15 °C tot 30 °C | 2 °C tot 8 °C | 30 dagen ¹ |
| Target Capture Reagens | 15 °C tot 30 °C | 15 °C tot 30 °C ² | 30 dagen ¹ |
| Negatieve Controle | 2 °C tot 8 °C | | Wegwerpflacon |
| Positieve Controle | 2 °C tot 8 °C | | Wegwerpflacon |
| Interne controle | 2 °C tot 8 °C | | Wegwerpflacon |

¹ Wanneer reagentia uit het Panther-systeem worden gehaald, moeten ze onmiddellijk opnieuw op de juiste opslagtemperatuur worden gebracht.

² Opslagconditie voor de werkende doelvangstreagens (doelvangstreagens met interne controle toegevoegd).

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

Monsterafname en -opslag

Let op: Behandel alle monsters alsof ze potentieel besmettelijke stoffen bevatten. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.

Let op: Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Voer gebruikt materiaal bijvoorbeeld niet over open buizen af.

Wattenstaafjemonsters, verzameld door de arts, van anogenitale en orale laesies geplaatst in de STM of VTM kunnen worden gebruikt.

Laesiemonsters kunnen worden verzameld met behulp van de:

- Aptima-multitest monsterafnamekit (voor STM)
- Commercieel verkrijgbare VTM-collectiekit

A. Instructie voor inzameling

Raadpleeg de bijsluiters van de betreffende monsterafnamekit voor specifieke instructies.

B. Transport en opslag van monsters voorafgaand aan tests

1. Wattenstaafjemonsters, verzameld in Aptima Multitest-Wattenstaafjemonster-Verzamelingskit

- a. Vervoer en bewaar het monster in de Aptima-transportbuis op 2 °C tot 30 °C gedurende maximaal 60 dagen na het verzamelen.
- b. Als langere opslag nodig is, sla de monsters op ≤ -20 °C tot 90 dagen na het verzamelen.

2. Monsterstaafjes worden opgeslagen in VTM-collectiekit

- a. Transporteer en sla het monster op in de VTM-buis op 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 3 dagen na afname.
- b. Voorafgaand aan tests met Aptima HSV 1 & 2 assay, moeten de monsters die zijn verzameld in VTM volgens de onderstaande instructies worden overgedragen in de verbindingbuis van de Aptima Monster Transport kit die 2,9 ml STM bevat.
- c. Bereiding van het overdrachtsgebied van het monster
 - i. Trek schone poederloze handschoenen aan.
 - ii. Veeg de werkoppervlakken en pipetten af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.
 - iii. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de pipetten vervolgens af met gedeïoniseerd (DI) water. Droog de oppervlaktes met schone papieren doeken.
 - iv. Bedek de bank met schone, absorberende laboratoriumtafeldekens met een plastic achterkant.
 - v. Plaats in het monsteroverdrachtsgebied een reageerbuisrek met voldoende Aptima-monstertransportbuizen die overeenkomt met het aantal VTM-monsters dat wordt getest.
 - vi. Label elke Aptima-monstertransportbuis met het toetredingsnummer of monster-ID.
- d. Overdrachtprocedure monsters
 - i. Werk om het risico van besmetting van andere monsters te verminderen met één VTM-monster tegelijk.
 - ii. Doe schone poederloze handschoenen aan en plaats de monsters die worden getest in het overdrachtsgebied van het monster.
 - iii. Neem een VTM-exemplaar. Haal het beschermkapje van de overeenkomstige Aptima-monstertransportbuis, plaats de dop op de bank met de schroefdraad naar boven.

- iv. Meng de VTM-monsters gedurende 3 tot 10 seconden goed. Haal het beschermkapje van het buisje, plaats de dop op de bank met de schroefdraad naar boven.
 - v. Binnen 1 minuut draaien, pipet 0,5 ml van het VTM-monster in de Aptima-monstertransportbuis uit de Aptima Specimen Transport kit die 2,9 ml STM bevat.
 - vi. Gooi de pipetpunt in een container van 0,5% natriumhypochlorietoplossing.
 - vii. Draai de Aptima-monstertransportbuis stevig vast. Keer de buis 2 tot 3 keer om het volledige mengsel van het monster te verzekeren.
 - viii. Bewaar de buis met het overgebleven VTM-monster voor opslag op ≤ -70 °C indien gewenst.
 - ix. Herhaal stap iii tot viii voor de overdracht van opeenvolgende monsters. Vervang uw poederloze handschoenen als deze met een monster in contact komen.
- e. Na aansluiting aan een Aptima-monstertransportbuis kunnen monsters worden getransporteerd en tot 30 dagen worden bewaard op 2 °C tot 30 °C.
 - f. Als langere opslag nodig is, bevries dan het VTM-monster in de Aptima-monstertransportbuis op ≤ -20 °C tot 90 dagen.

C. Monsteropslag na tests:

1. Monsters waarop een assay in uitgevoerd moeten rechtop in een rek worden bewaard.
2. De monstertransportbuizen moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plasticfolie of foliebarrière.
3. Als monsters waarop een assay is uitgevoerd moeten worden vervoerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en een nieuwe niet-doorprikbare dop op de monstertransportbuizen worden geplaatst. Als monsters moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen behouden blijven.
4. Voordat de doppen van de monstertransportbuizen worden verwijderd, moeten de buizen 5 minuten op 420RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de onderzijde van de buis te brengen. **Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**

Let op: De monsters moeten worden vervoerd volgens de toepasselijke nationale, internationale en regionale transportvoorschriften.

Panther-systeem

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

Geleverde reagentia en materialen

Let op: Informatie over eventuele gevarenaanduidingen en veiligheidsmaatregelen die met reagentia in verband worden gebracht, vindt u in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologic.com/sds.

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 assaykit

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

Controles zijn apart verkrijgbaar. Zie het individuele catalogusnummer hieronder.

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 assay gekoelde box

(bewaren op 2 °C tot 8 °C na ontvangst)

| Symbool | Onderdeel | Hoeveelheid |
|---------|---|-------------|
| A | Amplificatiereagens <i>Niet-besmettelijke nucleïne-zuren gedroogd in gebufferde oplossing.</i> | 1 flacon |
| E | Enzymreagens <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing.</i> | 1 flacon |
| PRO | Promotorreagens <i>Niet-besmettelijke nucleïne-zuren gedroogd in gebufferde oplossing.</i> | 1 flacon |
| IC | Interne controle <i>Niet-besmettelijke nucleïne-zuren gedroogd in gebufferde oplossing.</i> | 1x0,3 ml |

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 assay kamertemperatuurbox

(bewaren op 15 °C tot 30 °C na ontvangst)

| Symbool | Onderdeel | Hoeveelheid |
|---------|--|-------------|
| AR | Amplificatiereconstitutieoplossing <i>Oplossing in water met glycerol en conserveringsmiddelen.</i> | 1x7,2 ml |
| ER | Enzymreconstitutieoplossing <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i> | 1x5,8 ml |
| PROR | Promotorreconstitutieoplossing <i>Oplossing in water met glycerol en conserveringsmiddelen.</i> | 1x4,5 ml |
| TCR | Target Capture Reagens <i>Nucleïne-zuren in een gebufferde zoutoplossing met vaste fase-, niet-besmettelijke nucleïne-zuren.</i> | 1x26,0 ml |
| | Reconstitutiekragen | 3 |
| | Streepjescodeblad hoofdpartij | 1 blad |

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

| Symbool | Onderdeel | Hoeveelheid |
|------------|---|-------------|
| CONTROLE - | Negatieve Controle <i>Bufferoplossing.</i> | 5x2,7 ml |
| CONTROLE + | Positieve Controle <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing.</i> | 5x1,7 ml |
| | Streepjescodelabel controles | 1 blad |

Benodigde maar apart geleverde materialen

Let op: Materialen aangegeven met catalogusnummers zijn beschikbaar van Hologic, tenzij anders vermeld.

| Materiaal | Cat. Nr. |
|---|-------------------------|
| Panther-systeem | — |
| Panther-runkit voor realtime assays (uitsluitend voor realtime assays) | PRD-03455 (5.000 tests) |
| <i>Aptima-kit met assayvloeistof (ook bekend als universele vloeistofkit) bevat Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens</i> | 303014 (1.000 tests) |
| <i>Uit meerdere buisjes bestaande verpakkingen (MTU's)</i> | 104772-02 |
| <i>Panther-afvalzakkit</i> | 902731 |
| <i>Panther-afvalbakdeksel</i> | 504405 |
| of runkit voor het Panther-systeem | 303096 (5.000 tests) |
| <i>(als niet-realtime TMA-assays op hetzelfde moment als realtime TMA-assays worden gedraaid) bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, automatische detectie en assayvloeistoffen</i> | |
| Aptima assayvloeistoffenkit | 303014 (1.000 tests) |
| <i>(bevat Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens)</i> | |
| Uit meerdere buisjes bestaande verpakkingen (MTU's) | 104772-02 |
| Punten, 1000 µl, geleidend, vloeistofdetectie | 10612513 (Tecan) |
| Aptima-transportkit | 301154C |
| <i>voor gebruik met monsters in VTM</i> | |
| Aptima-transportkit — afdrukbaar | PRD-05110 |
| <i>voor gebruik met monsters in VTM</i> | |
| P1000 tips | — |
| Aptima-multitestmonsterafnamekit | PRD-03546 |
| Bleek (minimaal 5,0% of 0,7 M-natriumhypochlorietoplossing) | — |
| <i>Let op: Meng een deel bleek met een deel gedemineraliseerd</i> | |

| Materiaal | Cat. Nr. |
|---|---------------------|
| <i>water om een verdunde bleekwater oplossing te maken [2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing].</i> | |
| Poederloze wegwerphandschoenen | — |
| Aptima doorprikbare doppen | 105668 |
| Vervangende niet-doorprikbare doppen | 103036A |
| Vervangende doppen voor reagentia | |
| <i>Oplossingen voor amplificatie-, enzym- en promoterreagensrestitutie CL0041 (100 doppen)</i> | |
| TCR | 501604 (100 doppen) |
| Laboratoriumtafelkanten met plastic achterkant | — |
| Pluisvrije doekjes | — |
| Pipet | — |
| Punten | — |
| Vortexmixer | — |

Testprocedure voor het Panther-systeem

Let op: Raadpleeg de gebruikershandleiding van het Panther-systeem voor aanvullende informatie over procedures.

A. Voorbereiding werkgebied

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

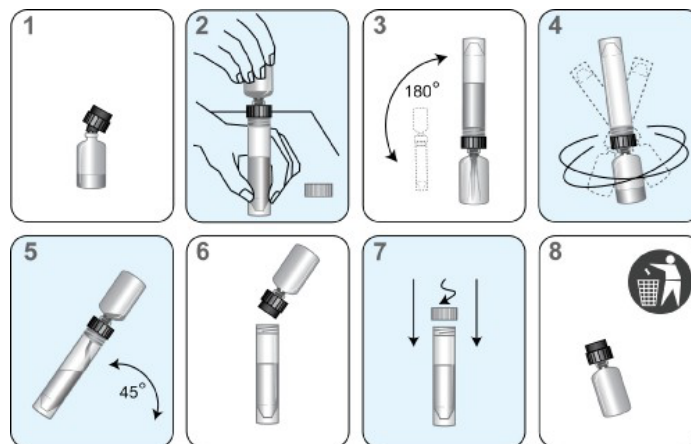
B. Reconstitutie van de reagens/bereiding van een nieuwe kit

Let op: Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Panther-systeem worden gereconstitueerd.

1. Vóór het onderzoek moeten amplificatie, enzym- en promoterreagentia worden opgelost door het combineren van de inhoud van de flesjes gevriesdroogde reagens met de juiste reconstitutieoplossing.
 - a. Laat de gevriesdroogde reagentia op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C) vóór gebruik.
 - b. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Voordat de reconstitutiekraag wordt aangebracht, moet u zorgen dat de labelkleuren van de reconstitutieoplossing en het gevriesdroogde reagens overeenkomen.
 - c. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpakket om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.

- d. Open het gevriesdroogde reagensflesje en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 1).
- e. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- f. Terwijl u de reconstructie-oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructie kraag in de fles opening (Afbeelding 1, stap 2).
- g. Keer langzaam de verzamelde flessen. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in het glazen flesje (Afbeelding 1, stap 3).
- h. Meng de oplossing in de fles door voorzichtig te draaien. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de fles (Afbeelding 1, stap 4).
- i. Wacht minimaal 15 minuten voor het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze met een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 1, Step 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
- j. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 6).
- k. Zet de dop weer op de fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het etiket (Afbeelding 1, stap 7).
- l. Gooi de reconstitutiekraag en het glazen flesje weg (Afbeelding 1, stap 8).

Waarschuwing: voorkom schuimvorming bij reconstitutie van reagentia. Schuim verstoort detectie van het vloeistofpeil in het Panther-systeem.



Afbeelding 1. Proces van reconstitutie van reagens

2. Voorbereiding Working Target Capture Reagens (wTCR)
 - a. Combineer de juiste flessen met TCR en IC.
 - b. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met intern controlereagens en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met interne controlereagens.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het label.
 - g. Gooi de IC-fles en dop van het weg.

C. Bereiding van reagentia voor eerder bereide reagentia

1. Eerder bereide amplificatie-, enzym- en promotorreagentia moeten op 15 °C tot 30 °C worden gebracht voorafgaand aan de aanvang van de test.
2. Als de wTCR precipaat bevat, verwarm de wTCR bij 42 °C tot 60 °C gedurende maximaal 90 minuten. Laat de wTCR equilibreren tot kamertemperatuur vóór gebruik. Niet gebruiken als precipaat aanhoudt.
3. Controleer of de reagentia niet hun opslagstabiliteitstijden hebben overschreden, met inbegrip van onboard stabiliteit.
4. Meng grondig alle reagentia voorzichtig door omkering, voordat u het op het systeem plaatst. Voorkom overmatige schuimvorming bij het omkeren van reagentia.
5. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther-systeem herkent te volle flessen en verwerkt die niet.

D. Monsters verwerken

1. Laat de controles en monsters op kamertemperatuur komen voorafgaand aan de verwerking.
2. **Zorg dat u de monsters niet vortex.**
3. Controleer visueel of elke monsterbuis aan een van de volgende criteria voldoet:
 - a. De aanwezigheid van een enkel roze Aptima-wattenstaafje in een transportbuis voor wattenstaafjemonsters.
 - b. De afwezigheid van een wattenstaafje in de Aptima-transportbuis voor VTM-monsters.
4. Inspecteer monsterbuizen voordat u deze in het monsterrek plaatst:
 - a. Als er in een monsterbuis bellen zitten in de ruimte tussen de vloeistof en de dop, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd op 420RCF om de bellen te verwijderen.
 - b. Als een monsterbuis een lager volume heeft dan gebruikelijk is wanneer de afnameinstructies zijn gevolgd, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420RCF om te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.

Let op: Als stap 4a-4b niet worden gevolgd, kan vloeistof loskomen uit de dop van de monsterbuis.

Let op: Er kunnen maximaal 4 afzonderlijke aliquots worden getest van elke monsterbuis. Als wordt geprobeerd meer dan 4 aliquots uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dat leiden tot verwerkingsfouten.

E. Het systeem gereedmaken

1. Zet het systeem op volgens de instructies in de *gebruikershandleiding van het Panther-systeem* en "Procedurele opmerkingen". Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.

Procedurele opmerkingen

A. Controle

1. De positieve en negatieve controlebuizen kunnen in elke rekpositie en in elke rij van het monstercompartiment op het Panther-systeem worden geplaatst. Monsters worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
 - a. De controles worden op dit moment verwerkt door het systeem.
 - b. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.

2. Wanneer de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen patiëntmonsters tot maximaal 24 uur met de bijbehorende kit worden getest, **behalve** in de volgende gevallen:
 - a. Controleresultaten zijn niet geldig.
 - b. De bijbehorende assay-reagenskit is uit het systeem verwijderd.
 - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft de stabiliteitsgrenzen overschreden.
 3. Elk controlebuisje kan slechts één keer worden getest. Als vaker dan één keer wordt geprobeerd uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dit leiden tot verwerkingsfouten.
- B. Temperatuur
- Kamertemperatuur wordt gedefinieerd als 15 °C tot 30 °C.
- C. Handschoenpoeder
- Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

Kwaliteitscontrole

A. Uitvoering geldigheidscriteria:

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

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

Een ongeldige run moet worden herhaald.

B. Geldigheidscontrole:

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

Tabel 1. TTime-geldigheidscriteria

| | IC TTime | HSV-1 TTime | HSV-2 TTime |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Negatieve Controle | ≥ 7,0 en ≤ 40,0 | - | - |
| Positieve Controle | ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 35,0 | ≥ 3,0 en ≤ 35,0 |

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

Let op: Neem voor hulp contact op met de technische ondersteuning van Hologic Technische Ondersteuning.

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

Testinterpretatie

Testresultaten worden automatisch bepaald door de assaysoftware. Resultaten voor detectie van HSV-1 en HSV-2 detectie worden afzonderlijk gerapporteerd. Tabel 2 toont de mogelijke resultaten gerapporteerd in een geldige run en resultaatinterpretaties. Monsters die in eerste instantie ongeldig zijn, moeten opnieuw worden gedaan. Meld het eerste geldige resultaat.

Tabel 2. Interpretatieresultaten

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

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

Tabel 3. TTime-criteria

| | IC TTime | HSV-1 TTime | HSV-2 TTime |
|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Negatief | ≥ 7,0 en ≤ 45,0 | - | - |
| HSV1 positief | - of ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 | - |
| HSV2 negatief | | | |
| HSV1 negatief | - of ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | - | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 |
| HSV2 positief | | | |
| HSV1 positief | - of ≥ 7,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 | ≥ 3,0 en ≤ 53,0 |
| HSV2 positief | | | |
| Ongeldig | - | - | - |

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

Beperkingen

- A. Alleen personeel dat is getraind in de procedure, mag deze assay gebruiken. Niet-naleving van de instructies in deze bijsluiter kan leiden tot foutieve resultaten.
- B. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van adequate monsterafname, vervoer, opslag en verwerking.
- C. Het apparaat is niet bedoeld voor gebruik met cerebrospinale vloeistof of voor prenatale screening.

Analytische assaywerking van Panther-systeem

Virale transportmedia (VTM)

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

Analytische gevoeligheid

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

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

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

| HSV Type/Stam | Monstertype | LoD TCID50/ml (95% vertrouwen) |
|-----------------|-------------|--------------------------------------|
| HSV-1 MacIntyre | STM | 60,6 (37,9 - 143,2) |
| | VTM | 186,9 (148,1 - 266,5) |
| HSV-1 HF | STM | 78,9 (47,7 - 195,3) |
| | VTM | 159,3 (98,3 - 326,7) |
| HSV-2 MS | STM | 18,2 (10,7 - 46,1) |
| | VTM | 28,7 (15,6 - 105,6) |
| HSV-2 G | STM | 18,8 (13,2 - 36,4) |
| | VTM | 128,8 (57,8 - 584,2) |

LoD-verificatie

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

Co-besmetting

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

Kruisactiviteit

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

Tabel 5. Analytische specificiteit

| Micro-organisme | Concentratie |
|-------------------------------------|---|
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Actinomyces israelii</i> | 1×10^6 kopieën/ml ² |
| <i>Adenovirus type 1</i> | 1×10^5 TCID50/ml ³ |
| <i>Alcaligenes faecalis</i> | 1×10^6 CFU/ml ¹ |
| <i>Atopobium vaginae</i> | 1×10^6 RNA-kopieën/ml ² |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>BK-virus</i> | 1×10^5 DNA-kopieën/ml ³ |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Candida glabrata</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Clostridium difficile</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Corynebacterium genitalium</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Epstein-Barr-virus</i> | 1×10^5 DNA-kopieën/ml ³ |
| <i>Escherichia coli</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | 1×10^6 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Hepatitis-B-virus</i> | 1×10^5 IU/ml ^{4,3} |

Tabel 5. Analytische specificiteit

| Micro-organisme | Concentratie |
|-------------------------------------|---|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Lactobacillus crispatus</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | 1x10 ⁶ RNA-kopieën/ml ² |
| <i>Mycoplasma orale</i> | 1x10 ⁶ RNA-kopieën/ml ² |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| Parvovirus B19 | 1x10 ⁵ TCID50/ml ³ |
| <i>Prevotella bivia</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Streptococcus mitis</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 100.000 CFU/ml ^{1,2} |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2} |
| Varicella zoster-virus | 1x10 ⁵ DNA kopieën/ml ³ |
| West-Nijlvirus | 1x10 ⁵ TCID50/ml ³ |

¹ CFU = Kolonievormende Eenheden, ² intern verkregen van Hologic, Inc.,

³ verkregen uit ZeptoMetrix Corporation (Buffalo NY), ⁴ IU = Internationale Eenheden

Storing

Potentieel storende stoffen vermeld in Tabel 6 werden getest in de Aptima HSV 1 & 2 assay bij initiële concentraties van 5% vol/vol (V/V), wat overeenkomt met 100% Swab-capaciteit (SC); of op concentraties van 0,03% en 5% wt/vol (W/V); of 4x10⁵ cellen/ml voor leukocyten. Panelen werden gebouwd in STM en beoordeeld op mogelijke effecten op zowel de testsensitiviteit als -specificiteit van de assay.

Prestatiegevoeligheid werd apart geëvalueerd op zowel HSV-1 en HSV-2 bij verrijkte virusdeeltjes in een stof die panelen bevat op 3X de LoD. HSV-negatieve panelen met elke stof werden ook beoordeeld op specificiteit.

Geen effect op assayprestaties werden waargenomen in de aanwezigheid van een representatief merk van de volgende exogene stoffen op 5% W/V of V/V (100% SC): vaginaal glijmiddel; antischimmelcrème; douche; vrouwelijke sprays/verstuiers; koortslip medicatie; lippenbalsem; bodylotion; body-poeder; ijsazijn, wasoplossing; aambeienzalf; hoest onderdrukker; tandpasta en mondwater. Spermicide/contraceptieve gelei veroorzaakte geen storing in een concentratie van 4% W/V of 80% van SC. Er werd geen interferentie waargenomen in de aanwezigheid van een representatief soort van antivirale medicatie op 5% W/V. Er werd geen effect op de assayprestaties waargenomen bij de volgende endogene stoffen getest op 5% V/V en W/V (100% SC): urine, slijm en zaadvloeistof. Er werd geen interferentie waargenomen in de volgende endogene stoffen in de aangegeven eindconcentraties: leukocyten (4x10⁵ cellen/ml); speeksel (4% W/V / 80% SC); proteïne (4% W/V / 80% SC); volledig bloed (0,5% V/V / 10% SC); en ontlasting (0,03% W/V / 0,6% SC).

Tabel 6. Storende stoffen

| Stof | Merk/Bron | Definitieve Concentratie*. |
|--|--|-----------------------------|
| Vaginaal glijmiddel | KY-gelei | 5% V/V |
| zaaddodend middel/contraceptieve gelei | Opties Gynol II | 4% W/V |
| antischimmelcrème | Monistat 3 | 5% W/V |
| douche | Up & Up Feminine Wash | 5% V/V |
| Intieme spray | FDS Feminine Deodorant Spray | 5% W/V |
| koortslip medicijn | Releev | 5% W/V |
| Lippenbalsem | Carmex | 5% W/V |
| body lotion | Vaseline Aloë Fresh | 5% W/V |
| poeder | Summer's Eve Powder | 5% W/V |
| ijsazijnzuur-wasoplossing | ijsazijnzuur-wasoplossing | 5% V/V |
| aambeienzalf | Preparatie H | 5% W/V |
| urine | In-house urine verzamelen | 5% V/V |
| Volledig bloed | In-house bloed afnemen | 0,5% V/V |
| leukocyten | Biological Specialty Corporation Leukocytes | 4x10 ⁵ cellen/ml |
| speeksel | In-house speeksel verzamelen | 4% W/V |
| slijm | Sigma-Aldrich Mucine | 0,3% W/V |
| zaadvocht | zaadvocht | 5% V/V |
| ontlasting | ontlasting | 0,03% W/V |
| hoestonderdrukker | Dayquil | 5% V/V |
| tandpasta | Sensodyne | 5% W/V |
| proteïne | Caseïne | 4% W/V |
| Antiviraal geneesmiddel | acyclovir | 5% W/V |
| mondwater | Listerine | 5% V/V |

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

HSV-2 geconstrueerd oraal

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

Klinische assaywerking van het Panther-systeem

Reproduceerbaarheid

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

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

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

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

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

CI = Score betrouwbaarheidsinterval, Conc = concentratie, HNeg = hoge negatieve, LPOs = lage positieve, MPos = gematigd positief, Neg = negatief, Pos = positief

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

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

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

Conc = concentratie, CV = coëfficiënt van variatie, LPos = lage positieve, MPos = gematigd positief, SD = standaarddeviatie

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

Klinische prestaties

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

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

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

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

De klinische efficiëntie van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor het detecteren van HSV-1 en HSV-2 werd beoordeeld in monsters/stalen van laesies in de anogenitale en orale regio's. De Aptima HSV 1 & 2 assay werden geëvalueerd in drie externe Amerikaanse laboratoria. Er waren 108 Aptima HSV 1 & 2-assayruns gegenereerd; 107 (99,1%) runs waren geldig en 1 run (0,9%) was ongeldig en te wijten aan een hardwarefout. Er waren 1.629 monsters verwerkt in geldige Aptima HSV 1 & 2-assayruns; 1.628 (99,9%) had geldige definitieve resultaten en 1 (0,1%) had een ongeldig definitief resultaat door een hardwarefout (dit monster werd niet getest omdat het niet voldoende volume had). Er waren 7 monsters (0,4%) die eerst ongeldige resultaten hadden; Hiervan werden 6 getest en hadden geldige resultaten.

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

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

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

Tabel 9. Klinische Prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-1 in anogenitale Letsels bij monstertype

| Monstertype | Letsselocatie | N | TP | FP | TN | FN | Vorige (%) | Gevoeligheid % | Specificiteit % | PPV % | NPV % |
|--------------------|-------------------------|-----|----|----|-----|----------------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | | | | | | (95% CI) ³ | (95% CI) ³ | (95% CI) ⁴ | (95% CI) ⁴ |
| VTM | Anogenitaal | 528 | 71 | 1 | 451 | 5 ¹ | 14,4 | 93,4 (85,5-97,2) | 99,8 (98,8->99,9) | 98,6 (93,0-100) | 98,9 (97,6-99,6) |
| | Mannelijke anogenitale | 192 | 19 | 1 | 170 | 2 | 10,9 | 90,5 (71,1-97,3) | 99,4 (96,8-99,9) | 95,0 (78,6-99,8) | 98,8 (96,4-99,9) |
| | Vrouwelijke anogenitale | 336 | 52 | 0 | 281 | 3 | 16,4 | 94,5 (85,1-98,1) | 100 (98,7-100) | 100 (93,7-100) | 98,9 (97,1-99,8) |
| Aptima staafje STM | Anogenitale | 531 | 71 | 2 | 454 | 4 ² | 14,1 | 94,7 (87,1-97,9) | 99,6 (98,4-99,9) | 97,3 (91,1-99,6) | 99,1 (97,9-99,8) |
| | Mannelijke anogenitale | 192 | 20 | 2 | 169 | 1 | 10,9 | 95,2 (77,3-99,2) | 98,8 (95,8-99,7) | 90,9 (74,5-98,7) | 99,4 (97,2-100) |
| | Vrouwelijke anogenitale | 339 | 51 | 0 | 285 | 3 | 15,9 | 94,4 (84,9-98,1) | 100 (98,7-100) | 100 (93,6-100) | 99,0 (97,2-99,8) |

Aptima staafje STM = Aptima Multitest wattenstaafjemonster, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

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

² Eén specimen had een negatief cultuurresultaat één had een niet-typeerbaar HSV-positief kweekresultaat.

³ Score CI

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

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

Tabel 10. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-2 in anogenitale letsels bij monstertype

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

Aptima staafje STM = Aptima Multitest wattenstaafjemonster, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

¹ Alle acht monsters hadden negatieve kweekresultaten.

² Alle vier de monsters hadden negatieve kweekresultaten.

³ Score CI

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

Gevoeligheid voor de detectie van HSV-1 in monsters/stalen verzameld in de mondelinge regio was 97,5% in Aptima Multitest-wattenstaafjemonster en 81,5% in VTM-monsters. Van de 22 VTM-monsters met vals-negatieve resultaten voor HSV-1, hadden 19 monsters negatieve cultuur resultaten (Tabel 13). Specificiteit voor detectie van HSV-1 was 88,7% in Aptima Multitest-wattenstaafjemonsters en 99,2% in VTM-monsters. Negen (9) van de 14 Aptima Multitest-wattenstaafjemonsters met vals positieve resultaten waren uit 2 van de 17 verzamelplaatsen met monsters uit de orale regio (locaties 1 en 18, Tabel 17).

Tabel 11 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor het detecteren van HSV-1 en de prevalentie van HSV-1 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk monster type.

Tabel 11. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-1 in orale letsels bij monstertype

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

Aptima staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

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

² Alle drie monsters hadden negatieve kweekresultaten.

³ Score CI

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

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

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

Tabel 12. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-2 in orale letsels bij monstertype

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

Aptima staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

¹ Dit monster had een negatief cultuurresultaat.

² Score CI

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

Tabel 13 vat Aptima HSV 1 & 2 assayresultaten samen die afwijken van de samengestelde referentiemethodeinterpretatie voor HSV-1.

Tabel 13. Afwijkende resultaten tussen de Composite Reference Method-interpretatie voor HSV-1 en Aptima HSV 1 & 2 assay door letsellocatie en monstertype

| letsel Locatie | Monstertype | Composite Reference Method | | Aptima HSV 1 & 2 | | |
|----------------|--------------------|------------------------------|------------------------|------------------|---------------|---------|
| | | Cultuurresultaat | PCR/sequentieresultaat | assayresultaat | Interpretatie | Telling |
| Anogenitaal | VTM | Negatief | Negatief | Positief | Vals positief | 1 |
| | Aptima-staafje STM | Negatief | Negatief | Positief | Vals positief | 2 |
| Oraal | VTM | Negatief | Negatief | Positief | Vals positief | 1 |
| | Aptima-staafje STM | Negatief | Negatief | Positief | Vals positief | 14 |
| Anogenitaal | VTM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 2 |
| | Aptima-staafje STM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 1 |
| Oraal | VTM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 19 |
| | Aptima-staafje STM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 3 |
| Anogenitaal | VTM | Niet typeerbaar ¹ | Positief | Negatief | Vals negatief | 1 |
| | Aptima-staafje STM | Niet typeerbaar ¹ | Positief | Negatief | Vals negatief | 1 |
| Oraal | VTM | Niet typeerbaar ¹ | Positief | Negatief | Vals negatief | 1 |
| Anogenitaal | VTM | Positief | Negatief | Negatief | Vals negatief | 2 |
| | Aptima-staafje STM | Positief | Negatief | Negatief | Vals negatief | 2 |
| Oraal | VTM | Positief | Positief | Negatief | Vals negatief | 2 |

Aptima staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, VTM = VTM-monster

¹ Positief voor HSV, type niet vastgesteld.

Tabel 14 vat Aptima HSV 1 & 2 assayresultaten samen die afwijken van de samengestelde referentiemethodeinterpretatie voor HSV-2.

Tabel 14. Afwijkende resultaten tussen de Composite Reference Method-interpretatie voor HSV-2 en Aptima HSV 1 & 2 assay door letsellocatie en monstertype

| letsel Locatie | Monstertype | Composite Reference Method | | Aptima HSV 1 & 2 assayresultaat | Interpretatie | Telling |
|----------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|---------|
| | | Cultuurresultaat | PCR/sequentie Resultaat | | | |
| Anogenitaal | VTM | Negatief | Negatief | Positief | Vals positief | 6 |
| | | HSV-1 positief | Negatief | Positief | Vals positief | 1 |
| | Aptima-staafje STM | Negatief | Negatief | Positief | Vals positief | 18 |
| | | HSV-1 positief | Negatief | Positief | Vals positief | 2 |
| Anogenitaal | VTM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 8 |
| | Aptima-staafje STM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 4 |
| Oraal | Aptima-staafje STM | Negatief | Positief | Negatief | Vals negatief | 1 |

Aptima staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, VTM = VTM-monster

Tabel 15 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor de detectie van HSV-1 en de prevalentie van HSV-1 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk monstertype en locatie.

Tabel 15. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-1 in anogenitale letsels bij monstertype

| Monstertype | Site | N | TP | FP | TN | FN | Vorige (%) | Gevoeligheid % (95% CI) ¹ | Specificiteit % (95% CI) ¹ | PPV % (95% CI) ² | NPV % (95% CI) ² | |
|-------------|--------------------|-----|----|----|-----|----|------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| VTM | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (20,7 -100) | 100 (9,1 -100) | 100 (9,1 -100) | |
| | 3 | 14 | 1 | 0 | 13 | 0 | 7,1 | 100 (20,7 -100) | 100 (77,2 -100) | 100 (6,6 -100) | 100 (92,8 -100) | |
| | 4 | 6 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0,0 | NC | 100 (61,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 5 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 6 | 32 | 4 | 0 | 27 | 1 | 15,6 | 80,0 (37,6 -96,4) | 100 (87,5 -100) | 100 (54,6 -100) | 96,4 (88,3 -99,9) | |
| | 7 | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0,0 | NC | 100 (64,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 8 | 67 | 6 | 0 | 60 | 1 | 10,4 | 85,7 (48,7 -97,4) | 100 (94,0 -100) | 100 (64,6 -100) | 98,4 (93,7 -100) | |
| | 9 | 25 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0,0 | NC | 100 (86,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 10 | 8 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0,0 | NC | 100 (67,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 11 | 193 | 33 | 0 | 159 | 1 | 17,6 | 97,1 (85,1 -99,5) | 100 (97,6 -100) | 100 (90,3 -100) | 99,4 (96,8 -100) | |
| | 12 | 27 | 12 | 0 | 15 | 0 | 44,4 | 100 (75,8 -100) | 100 (79,6 -100) | 100 (78,6 -100) | 100 (82,5 -100) | |
| | 13 | 38 | 7 | 0 | 30 | 1 | 21,1 | 87,5 (52,9 -97,8) | 100 (88,6 -100) | 100 (68,6 -100) | 96,8 (87,7 -99,9) | |
| | 14 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 15 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 17 | 46 | 3 | 1 | 41 | 1 | 8,7 | 75,0 (30,1 -95,4) | 97,6 (87,7 -99,6) | 75,0 (26,3 -98,8) | 97,6 (92,8 -99,9) | |
| | 18 | 50 | 4 | 0 | 46 | 0 | 8,0 | 100 (51,0 -100) | 100 (92,3 -100) | 100 (53,0 -100) | 100 (95,0 -100) | |
| | 19 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | Aptima-staafje STM | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (20,7 -100) | 100 (9,1 -100) | 100 (9,1 -100) |
| | | 3 | 14 | 1 | 0 | 13 | 0 | 7,1 | 100 (20,7 -100) | 100 (77,2 -100) | 100 (6,6 -100) | 100 (92,8 -100) |
| 4 | | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0,0 | NC | 100 (56,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 5 | | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0,0 | NC | 100 (43,9 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 6 | | 32 | 4 | 0 | 27 | 1 | 15,6 | 80,0 (37,6 -96,4) | 100 (87,5 -100) | 100 (54,6 -100) | 96,4 (88,3 -99,9) | |
| 7 | | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0,0 | NC | 100 (64,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 8 | | 70 | 7 | 0 | 62 | 1 | 11,4 | 87,5 (52,9 -97,8) | 100 (94,2 -100) | 100 (68,0 -100) | 98,4 (93,6 -100) | |
| 9 | | 26 | 0 | 0 | 26 | 0 | 0,0 | NC | 100 (87,1 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 10 | | 8 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0,0 | NC | 100 (67,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 11 | | 193 | 32 | 0 | 160 | 1 | 17,1 | 97,0 (84,7 -99,5) | 100 (97,7 -100) | 100 (90,0 -100) | 99,4 (96,9 -100) | |
| 12 | | 27 | 12 | 0 | 15 | 0 | 44,4 | 100 (75,8 -100) | 100 (79,6 -100) | 100 (78,6 -100) | 100 (82,5 -100) | |
| 13 | | 38 | 7 | 0 | 30 | 1 | 21,1 | 87,5 (52,9 -97,8) | 100 (88,6 -100) | 100 (68,6 -100) | 96,8 (87,7 -99,9) | |
| 14 | | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 15 | | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 17 | | 47 | 4 | 2 | 41 | 0 | 8,5 | 100 (51,0 -100) | 95,3 (84,5 -98,7) | 66,7 (35,1 -94,2) | 100 (94,6 -100) | |
| 18 | | 50 | 3 | 0 | 47 | 0 | 6,0 | 100 (43,9 -100) | 100 (92,4 -100) | 100 (45,1 -100) | 100 (95,7 -100) | |
| 19 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |

Aptima-staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, NC = niet berekenbaar, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

¹ Score CI

² PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio

Let op: Locaties 1 en 16 leverden geen subjecten op met laesies die werden gecategoriseerd als anogeenitaal

Tabel 16 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor de detectie van HSV-2 en de prevalentie van HSV-2 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk monstertype en locatie.

Tabel 16. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-2 in anogenitale letsels bij monstertype

| Monstertype | Site | N | TP | FP | TN | FN | Vorige (%) | Gevoeligheid % (95% CI) ¹ | Specificiteit % (95% CI) ¹ | PPV % (95% CI) ² | NPV % (95% CI) ² | |
|-------------|--------------------|-----|----|----|----|----|------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| VTM | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (20,7 -100) | 100 (9,1 -100) | 100 (9,1 -100) | |
| | 3 | 14 | 8 | 1 | 5 | 0 | 57,1 | 100 (67,6 -100) | 83,3 (43,6 -97,0) | 88,9 (67,5 -99,7) | 100 (63,8 -100) | |
| | 4 | 7 | 4 | 0 | 3 | 0 | 57,1 | 100 (51,0 -100) | 100 (43,9 -100) | 100 (63,7 -100) | 100 (51,9 -100) | |
| | 5 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 50,0 | 100 (34,2 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (38,7 -100) | 100 (38,7 -100) | |
| | 6 | 32 | 15 | 1 | 16 | 0 | 46,9 | 100 (79,6 -100) | 94,1 (73,0 -99,0) | 93,8 (75,5 -99,8) | 100 (83,7 -100) | |
| | 7 | 7 | 5 | 0 | 2 | 0 | 71,4 | 100 (56,6 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (73,4 -100) | 100 (33,9 -100) | |
| | 8 | 66 | 24 | 1 | 40 | 1 | 37,9 | 96,0 (80,5 -99,3) | 97,6 (87,4 -99,6) | 96,0 (82,5 -99,9) | 97,6 (88,9 -99,9) | |
| | 9 | 26 | 15 | 0 | 10 | 1 | 61,5 | 93,8 (71,7 -98,9) | 100 (72,2 -100) | 100 (83,7 -100) | 90,9 (67,4 -99,7) | |
| | 10 | 8 | 3 | 0 | 5 | 0 | 37,5 | 100 (43,9 -100) | 100 (56,6 -100) | 100 (50,6 -100) | 100 (69,7 -100) | |
| | 11 | 194 | 94 | 2 | 94 | 4 | 50,5 | 95,9 (90,0 -98,4) | 97,9 (92,7 -99,4) | 97,9 (93,2 -99,7) | 95,9 (90,6 -98,8) | |
| | 12 | 29 | 7 | 0 | 22 | 0 | 24,1 | 100 (64,6 -100) | 100 (85,1 -100) | 100 (67,3 -100) | 100 (88,5 -100) | |
| | 13 | 38 | 13 | 0 | 25 | 0 | 34,2 | 100 (77,2 -100) | 100 (86,7 -100) | 100 (79,1 -100) | 100 (88,6 -100) | |
| | 14 | 4 | 1 | 0 | 3 | 0 | 25,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (43,9 -100) | 100 (7,3 -100) | 100 (65,0 -100) | |
| | 15 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 50,0 | 100 (34,2 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (38,7 -100) | 100 (38,7 -100) | |
| | 17 | 46 | 22 | 1 | 22 | 1 | 50,0 | 95,7 (79,0 -99,2) | 95,7 (79,0 -99,2) | 95,7 (81,9 -99,9) | 95,7 (81,9 -99,9) | |
| | 18 | 51 | 31 | 1 | 18 | 1 | 62,7 | 96,9 (84,3 -99,4) | 94,7 (75,4 -99,1) | 96,9 (86,6 -99,9) | 94,7 (78,4 -99,8) | |
| | 19 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 100,0 | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | NC | |
| | Aptima-staafje STM | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (20,7 -100) | 100 (9,1 -100) | 100 (9,1 -100) |
| | | 3 | 14 | 8 | 1 | 5 | 0 | 57,1 | 100 (67,6 -100) | 83,3 (43,6 -97,0) | 88,9 (67,5 -99,7) | 100 (63,8 -100) |
| 4 | | 5 | 2 | 0 | 3 | 0 | 40,0 | 100 (34,2 -100) | 100 (43,9 -100) | 100 (36,2 -100) | 100 (57,4 -100) | |
| 5 | | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 33,3 | 100 (20,7 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (7,8 -100) | 100 (45,1 -100) | |
| 6 | | 32 | 15 | 2 | 15 | 0 | 46,9 | 100 (79,6 -100) | 88,2 (65,7 -96,7) | 88,2 (70,8 -98,4) | 100 (83,3 -100) | |
| 7 | | 7 | 5 | 0 | 2 | 0 | 71,4 | 100 (56,6 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (73,4 -100) | 100 (33,9 -100) | |
| 8 | | 69 | 27 | 3 | 39 | 0 | 39,1 | 100 (87,5 -100) | 92,9 (81,0 -97,5) | 90,0 (76,7 -97,7) | 100 (92,3 -100) | |
| 9 | | 27 | 16 | 1 | 9 | 1 | 63,0 | 94,1 (73,0 -99,0) | 90,0 (59,6 -98,2) | 94,1 (78,9 -99,8) | 90,0 (65,8 -99,6) | |
| 10 | | 8 | 3 | 1 | 4 | 0 | 37,5 | 100 (43,9 -100) | 80,0 (37,6 -96,4) | 75,0 (37,9 -99,2) | 100 (62,9 -100) | |
| 11 | | 194 | 97 | 5 | 91 | 1 | 50,5 | 99,0 (94,4 -99,8) | 94,8 (88,4 -97,8) | 95,1 (89,7 -98,3) | 98,9 (94,5 -100) | |
| 12 | | 29 | 7 | 1 | 21 | 0 | 24,1 | 100 (64,6 -100) | 95,5 (78,2 -99,2) | 87,5 (58,2 -99,6) | 100 (88,4 -100) | |
| 13 | | 38 | 13 | 2 | 23 | 0 | 34,2 | 100 (77,2 -100) | 92,0 (75,0 -97,8) | 86,7 (66,6 -98,2) | 100 (88,4 -100) | |
| 14 | | 4 | 1 | 1 | 2 | 0 | 25,0 | 100 (20,7 -100) | 66,7 (20,8 -93,9) | 50,0 (3,1 -97,5) | 100 (41,4 -100) | |
| 15 | | 4 | 1 | 0 | 2 | 1 | 50,0 | 50,0 (9,5 -90,5) | 100 (34,2 -100) | 100 (7,8 -100) | 66,7 (24,0 -98,8) | |
| 17 | | 47 | 23 | 2 | 21 | 1 | 51,1 | 95,8 (79,8 -99,3) | 91,3 (73,2 -97,6) | 92,0 (78,7 -98,8) | 95,5 (81,4 -99,9) | |
| 18 | | 51 | 32 | 1 | 18 | 0 | 62,7 | 100 (89,3 -100) | 94,7 (75,4 -99,1) | 97,0 (86,6 -99,9) | 100 (84,4 -100) | |
| 19 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 100,0 | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | NC | |

Aptima-staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, NC = niet berekenbaar, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

¹ Score CI

² PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio

Let op: Locaties 1 en 16 leverde geen subjecten op met laesies die werden gecategoriseerd als anogenitaal

Tabel 17 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor de detectie van HSV-1 en de prevalentie van HSV-1 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk monstertype en locatie.

Tabel 17. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-1 in orale letsels bij monstertype

| Monstertype | Locatie | N | TP | FP | TN | FN | Vorige (%) | Gevoeligheid % (95% CI) ¹ | Specificiteit % (95% CI) ¹ | PPV % (95% CI) ² | NPV % (95% CI) ² | |
|-------------|--------------------|----|----|----|----|----|------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| VTM | 1 | 11 | 7 | 0 | 4 | 0 | 63,6 | 100 (64,6 -100) | 100 (51,0 -100) | 100 (74,4 -100) | 100 (58,0 -100) | |
| | 3 | 14 | 3 | 0 | 10 | 1 | 28,6 | 75,0 (30,1 -95,4) | 100 (72,2 -100) | 100 (47,0 -100) | 90,9 (75,5 -99,7) | |
| | 4 | 15 | 10 | 0 | 5 | 0 | 66,7 | 100 (72,2 -100) | 100 (56,6 -100) | 100 (79,3 -100) | 100 (61,8 -100) | |
| | 5 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 50,0 | 100 (34,2 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (38,7 -100) | 100 (38,7 -100) | |
| | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100,0 | 0,0 (0,0 -79,3) | NC | NC | 0,0 (NC) | |
| | 8 | 7 | 3 | 0 | 3 | 1 | 57,1 | 75,0 (30,1 -95,4) | 100 (43,9 -100) | 100 (49,2 -100) | 75,0 (39,0 -99,2) | |
| | 9 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 100,0 | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | NC | |
| | 10 | 7 | 3 | 0 | 4 | 0 | 42,9 | 100 (43,9 -100) | 100 (51,0 -100) | 100 (51,9 -100) | 100 (63,7 -100) | |
| | 11 | 38 | 9 | 0 | 29 | 0 | 23,7 | 100 (70,1 -100) | 100 (88,3 -100) | 100 (72,2 -100) | 100 (90,6 -100) | |
| | 12 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 13 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 14 | 12 | 3 | 0 | 8 | 1 | 33,3 | 75,0 (30,1 -95,4) | 100 (67,6 -100) | 100 (47,7 -100) | 88,9 (70,7 -99,7) | |
| | 15 | 66 | 39 | 1 | 17 | 9 | 72,7 | 81,3 (68,1 -89,8) | 94,4 (74,2 -99,0) | 97,5 (89,5 -99,9) | 65,4 (51,7 -79,4) | |
| | 16 | 24 | 9 | 0 | 13 | 2 | 45,8 | 81,8 (52,3 -94,9) | 100 (77,2 -100) | 100 (75,5 -100) | 86,7 (69,5 -98,1) | |
| | 17 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 18 | 31 | 7 | 0 | 17 | 7 | 45,2 | 50,0 (26,8 -73,2) | 100 (81,6 -100) | 100 (69,7 -100) | 70,8 (61,2 -84,1) | |
| | 19 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (20,7 -100) | 100 (9,1 -100) | 100 (9,1 -100) | |
| | Aptima-staafje STM | 1 | 12 | 7 | 4 | 1 | 0 | 58,3 | 100 (64,6 -100) | 20,0 (3,6 -62,4) | 63,6 (50,6 -83,2) | 100 (6,8 -100) |
| | | 3 | 14 | 4 | 1 | 9 | 0 | 28,6 | 100 (51,0 -100) | 90,0 (59,6 -98,2) | 80,0 (43,1 -99,4) | 100 (79,8 -100) |
| 4 | | 15 | 10 | 0 | 5 | 0 | 66,7 | 100 (72,2 -100) | 100 (56,6 -100) | 100 (79,3 -100) | 100 (61,8 -100) | |
| 5 | | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 50,0 | 100 (34,2 -100) | 100 (34,2 -100) | 100 (38,7 -100) | 100 (38,7 -100) | |
| 7 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 100,0 | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | NC | |
| 8 | | 7 | 4 | 0 | 3 | 0 | 57,1 | 100 (51,0 -100) | 100 (43,9 -100) | 100 (63,7 -100) | 100 (51,9 -100) | |
| 9 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 100,0 | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | NC | |
| 10 | | 7 | 3 | 0 | 4 | 0 | 42,9 | 100 (43,9 -100) | 100 (51,0 -100) | 100 (51,9 -100) | 100 (63,7 -100) | |
| 11 | | 39 | 9 | 0 | 30 | 0 | 23,1 | 100 (70,1 -100) | 100 (88,6 -100) | 100 (72,2 -100) | 100 (90,8 -100) | |
| 12 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 13 | | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 14 | | 11 | 2 | 1 | 7 | 1 | 27,3 | 66,7 (20,8 -93,9) | 87,5 (52,9 -97,8) | 66,7 (18,4 -98,3) | 87,5 (69,0 -99,5) | |
| 15 | | 66 | 46 | 2 | 16 | 2 | 72,7 | 95,8 (86,0 -98,8) | 88,9 (67,2 -96,9) | 95,8 (88,4 -99,4) | 88,9 (71,0 -98,3) | |
| 16 | | 25 | 11 | 1 | 13 | 0 | 44,0 | 100 (74,1 -100) | 92,9 (68,5 -98,7) | 91,7 (69,9 -99,8) | 100 (81,5 -100) | |
| 17 | | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 18 | | 32 | 15 | 5 | 12 | 0 | 46,9 | 100 (79,6 -100) | 70,6 (46,9 -86,7) | 75,0 (61,2 -89,5) | 100 (80,6 -100) | |
| 19 | | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50,0 | 100 (20,7 -100) | 100 (20,7 -100) | 100 (9,1 -100) | 100 (9,1 -100) | |

Aptima-staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, NC = niet berekenbaar, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

Let op: Locaties 2 en 6 leverde geen subjecten op met laesies die werden gecategoriseerd als oraal.

¹ Score CI

² PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio

Tabel 18 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor de detectie van HSV-2 en de prevalentie van HSV-2 (op basis van de samengestelde referentiemethode) in orale laesies voor elk monstertype en verzamellocatie.

Tabel 18. Klinische prestaties van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-2 in orale letsels bij monstertype

| Monstertype | Locatie | N | TP | FP | TN | FN | Prev (%) | Gevoeligheid % (95% CI) ¹ | Specificiteit % (95% CI) ¹ | PPV % (95% CI) ² | NPV % (95% CI) ² | |
|-------------|--------------------|----|----|----|----|----|----------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| VTM | 1 | 11 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0,0 | NC | 100 (74,1 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 3 | 14 | 1 | 0 | 13 | 0 | 7,1 | 100 (20,7 -100) | 100 (77,2 -100) | 100 (6,6 -100) | 100 (92,8 -100) | |
| | 4 | 13 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0,0 | NC | 100 (77,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 5 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 7 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 8 | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0,0 | NC | 100 (64,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 9 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 10 | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0,0 | NC | 100 (64,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 11 | 38 | 0 | 0 | 38 | 0 | 0,0 | NC | 100 (90,8 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 12 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 13 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 14 | 12 | 1 | 0 | 11 | 0 | 8,3 | 100 (20,7 -100) | 100 (74,1 -100) | 100 (6,6 -100) | 100 (91,5 -100) | |
| | 15 | 63 | 0 | 0 | 63 | 0 | 0,0 | NC | 100 (94,3 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 16 | 24 | 0 | 0 | 24 | 0 | 0,0 | NC | 100 (86,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 17 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 18 | 30 | 0 | 0 | 30 | 0 | 0,0 | NC | 100 (88,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | 19 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| | Aptima-staafje STM | 1 | 12 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0,0 | NC | 100 (75,8 -100) | NC | 100 (NC) |
| | | 3 | 14 | 1 | 0 | 13 | 0 | 7,1 | 100 (20,7 -100) | 100 (77,2 -100) | 100 (6,6 -100) | 100 (92,8 -100) |
| 4 | | 13 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0,0 | NC | 100 (77,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 5 | | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 7 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 8 | | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0,0 | NC | 100 (64,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 9 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 10 | | 7 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0,0 | NC | 100 (64,6 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 11 | | 39 | 0 | 0 | 38 | 1 | 2,6 | 0,0 (0,0 -79,3) | 100 (90,8 -100) | NC | 97,4 (96,8 -99,9) | |
| 12 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,0 | NC | 100 (20,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 13 | | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 14 | | 11 | 1 | 0 | 10 | 0 | 9,1 | 100 (20,7 -100) | 100 (72,2 -100) | 100 (6,7 -100) | 100 (90,6 -100) | |
| 15 | | 63 | 0 | 0 | 63 | 0 | 0,0 | NC | 100 (94,3 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 16 | | 25 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0,0 | NC | 100 (86,7 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 17 | | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0,0 | NC | 100 (51,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 18 | | 31 | 0 | 0 | 31 | 0 | 0,0 | NC | 100 (89,0 -100) | NC | 100 (NC) | |
| 19 | | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0,0 | NC | 100 (34,2 -100) | NC | 100 (NC) | |

Aptima-staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, NC = niet berekenbaar, Prev = prevalentie, VTM = VTM-monster

¹ Score CI

² PPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% CI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% CI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio

Let op: Locaties 2 en 6 leverden geen subjecten op met laesies die werden gecategoriseerd als oraal.

Reference range en de verwachte waarden

Prevalentie

De prevalentie van HSV-1 en HSV-2 in verschillende populaties is afhankelijk van risicofactoren van de patiënt zoals leeftijd, levensstijl en de gevoeligheid van de test bij het detecteren van de infectie. Een samenvatting van de prevalentie van HSV-1 en HSV-2, door monstertype en leeftijdsgroep, zoals wordt bepaald door de Aptima HSV 1 & 2 assay in het klinische prestatieonderzoek, wordt weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19. Aptima HSV 1 & 2 assaypositiviteit bij letsellocatie categorie en leeftijdsgroep 1

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

¹ Geen patiënten hadden positieve Aptima HSV 1 & 2 assayresultaten voor zowel HSV-1 en HSV-2.

Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetisch prevalentiewaarden

De geschatte positieve en negatieve voorspellende waarde (PPV en NPV) van de Aptima HSV 1 & 2 assay voor detectie van HSV-1 en HSV-2 in verschillende hypothetische prevalentieratio's worden getoond voor elk type model in Tabel 20. Deze berekeningen zijn gebaseerd op de totale geschatte gevoeligheid en specificiteit voor elk monstersoort zoals bepaald in de klinische prestatiestudie.

Tabel 20. Hypothetische PPV en NPV voor Detectie van HSV-1 en HSV-2 op monstertype en letsellocatiecategorie

| Monstertype | Letsellocatie | Invloed (%) | HSV-1 | | HSV-2 | |
|--------------------|---------------|-------------|---------|---------|---------|---------|
| | | | PPV (%) | NPV (%) | PPV (%) | NPV (%) |
| VTM-monster | Anogenitaal | 1 | 81,0 | 99,9 | 27,9 | 100 |
| | | 2 | 89,6 | 99,9 | 43,9 | 99,9 |
| | | 5 | 95,7 | 99,7 | 66,9 | 99,8 |
| | | 10 | 97,9 | 99,3 | 81,0 | 99,6 |
| | | 20 | 99,1 | 98,4 | 90,6 | 99,2 |
| | | 30 | 99,5 | 97,3 | 94,3 | 98,6 |
| | | 40 | 99,6 | 95,8 | 96,2 | 97,9 |
| | 50 | 99,8 | 93,8 | 97,5 | 96,9 | |
| | Oraal | 1 | 50,1 | 99,8 | 100 | 100 |
| | | 2 | 67,0 | 99,6 | 100 | 100 |
| | | 5 | 84,0 | 99,0 | 100 | 100 |
| | | 10 | 91,7 | 98,0 | 100 | 100 |
| | | 20 | 96,1 | 95,5 | 100 | 100 |
| | | 30 | 97,7 | 92,6 | 100 | 100 |
| 40 | | 98,5 | 88,9 | 100 | 100 | |
| Aptima-staafje STM | Anogenitaal | 1 | 68,6 | 99,9 | 12,1 | 100 |
| | | 2 | 81,5 | 99,9 | 21,8 | 100 |
| | | 5 | 91,9 | 99,7 | 41,9 | 99,9 |
| | | 10 | 96,0 | 99,4 | 60,3 | 99,8 |
| | | 20 | 98,2 | 98,7 | 77,4 | 99,6 |
| | | 30 | 98,9 | 97,8 | 85,4 | 99,3 |
| | | 40 | 99,3 | 96,6 | 90,1 | 98,9 |
| | 50 | 99,5 | 94,9 | 93,2 | 98,4 | |
| | Oraal | 1 | 8,0 | 100 | 100 | 99,7 |
| | | 2 | 15,0 | 99,9 | 100 | 99,3 |
| | | 5 | 31,2 | 99,9 | 100 | 98,3 |
| | | 10 | 49,0 | 99,7 | 100 | 96,4 |
| | | 20 | 68,3 | 99,3 | 100 | 92,3 |
| | | 30 | 78,7 | 98,8 | 100 | 87,5 |
| 40 | | 85,2 | 98,1 | 100 | 81,8 | |
| 50 | 89,6 | 97,2 | 100 | 75,0 | | |

Aptima staafje STM = Aptima Multitest-wattenstaafjemonster, VTM = VTM-monster

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

De verdeling van de waarden voor de TTime Aptima HSV 1 & 2 assay positieve controle van alle geldige Aptima HSV 1 & 2 assayruns uitgevoerd tijdens het klinische prestatieonderzoek wordt weergegeven in Tabel 21.

Tabel 21. Verdeling van de TTimes voor Aptima HSV 1 & 2 assay positieve controles

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

CV = variatiecoëfficiënt, SD = standaarddeviatie

Literatuur

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



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

Contactgegevens voor de VS en internationaal:

Klantenservice: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com
Technische ondersteuning: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Ga voor meer contactinformatie naar www.hologic.com.

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

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

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

©2019 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.
AW-15346-1501 Rev. 005
2019-04