

Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay

Käyttöohjeet
In vitro -diagnostiikkaan
 Ainoastaan vientiin Yhdysvalloista

Yleistä tietoa	2
Käyttötarkoitus	2
Testin tiivistelmä ja selitys	2
Menetelmän toimintaperiaate	3
Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä	3
Varoitukset ja varotoimet	4
Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset	6
Näytteiden kerääminen ja säilyttäminen	6
Panther System	9
Toimitetut reagenssit ja materiaalit	9
Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen	10
Panther System -järjestelmän testausmenetelmä	11
Menetelmää koskevia huomautuksia	14
Laadunvalvonta	15
Testin tulkinta	16
Rajoitukset	17
Panther Systemin analyttinen määrittämisen suorituskyky	18
Viral Transport Media (VTM)	18
Analyttinen herkkyys	18
HR-arvon vahvistus	18
Mönen organismin infektiö	19
Ristireagoivuus	19
Häiriöt	20
Toistettavuus	22
Keinotekoinen HSV-2 suusta	23
Panther Systemin kliininen määrittämisen suorituskyky	24
Kliininen suorituskyky	24
Viitealue ja odotetut arvot	27
Lähdeluettelo	30
Yhteystiedot ja versiohistoria	31

Yleistä tietoa

Käyttötarkoitus

Aptima™ Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay (Aptima Herpes Simplex -virusten 1 ja 2 määrittäminen; kutsutaan tämän jälkeen nimellä "Aptima HSV 1 & 2 assay") on reaaliaikainen *in vitro* - nukleiinihappomonistuskoe (NAAT), joka on tarkoitettu herpes simplex -viruksen (HSV) tyyppiin 1 (HSV-1) ja tyyppiin 2 (HSV-2) lähetti-RNA:n (mRNA) kvalitatiivisen havaitsemiseen ja erottamiseen Panther™ Systemiä käyttäen.

Määrittämisen avulla voidaan testata viruksen siirtoaineeseen (VTM) tai Aptiman näytteensiirtoaineeseen (STM) säilytettyjä vanupuikkonäytteitä, jotka kliinikko on ottanut anogenitaalisen tai suun alueen ihon haavaumista. Määrittäminen käytetään oireenmukaisten mies- ja naispotilaiden HSV-1- ja/tai HSV-2-infektioiden diagnosoinnin apuna.

Laitetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi selkäydinnesteelle tai sikiöiden seulontaan.

Testin tiivistelmä ja selitys

Herpes simplex -virustyyppi 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2) ovat kaksijuosteisia DNA-viruksia, jotka kuuluvat alpha herpesviridae -alaheimoon. Vaikka HSV-1 ja HSV-2 ovat hyvin samankaltaisia, ne ovat geneettisesti ja serologisesti erilaisia (1). Yhdysvalloissa vuosina 2005–2010 HSV-1:tä oli 53,9 prosentilla ja HSV-2:tä 15,7 prosentilla testatuista serologisten näytteiden perusteella (2).

HSV-1- ja HSV-2-infektiot pääsevät yleensä kehittymään hankautuneen ihon tai suun tai sukupuolielinten limakalvojen kautta. Nämä infektiot aiheuttavat infektiokohdissa kivuliaita haavaumia. Infektion aluksi on oireellinen vaihe, minkä jälkeen virukset muodostavat piileviä infektiota tuntohermosolmukkeisiin ja elinikäisiä infektiota ihmisissä. Monet eri tekijät, kuten fyysinen tai psyykinen stressi, kuume, ultraviolettivalo ja kudosaauriot, voivat aiheuttaa viruksen uudelleenaktivoitumisen, mikä johtaa jatkuviin haavaumiin tai oireettomaan ihon kuoriutumiseen (1, 3).

Vaikka sekä HSV-1 että HSV-2 voivat infektoida suun ja sukupuolielinten limakalvot, HSV-1 aiheuttaa pääosan muista kuin sukupuolielininfektioista. Sukupuolielinten HSV-infektiot ovat yleisimpiä sukupuoliteitse tarttuvia infektiota Yhdysvalloissa. Vaikka HSV-2 on edelleen yleisin sukupuolielinherpeksen aiheuttaja, viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että myös HSV-1:n osuus sukupuolielinherpeksistä on kasvanut (4). Sukupuolielinten herpesinfektiot voivat edistää HIV:n saamista ja tarttumista (5). Lisäksi raskaana olevilla naisilla, jotka saavat raskauden loppuvaiheessa primaarisen HSV-sukupuoli-infektion, on 50 prosentin mahdollisuus välittää virus sikiöön. Heillä on myös korkeampi spontaanin raskauden keskeytymisen ja ennenaikaisen synnytyksen riski (6).

Potilas tai lääkäri ei tunnista suurta osaa oireettomista HSV-infektioista (7). HSV-infektioiden tarkka diagnosointi parantaa neuvontaa, hoitotehoa ja vähentää tartuntoja (4).

Aiemmin HSV-infektiot on diagnosoitu käyttämällä virusviljelyä ja sen jälkeen immunofluoresenssiin perustuvaa HSV-tyypimäärittäystä. Nämä ovat kuitenkin aikaa vieviä ja paljon työtä vaativia diagnosointitoimenpiteitä. Nukleiinihappojen monistuskokeet (NAAT) ovat osoittautuneet herkemiksi kuin viljelymenetelmät, ja ne tuottavat tuloksia paljon nopeammin (4).

Aptima HSV 1 & 2 assay on NAAT-koe, joka on kehitetty käytettäväksi automaattisessa Panther Systemissä. Panther System puolestaan käyttää kohteen poimintaa, transkriptiovälitteistä monistusta (TMA™) ja reaaliaikaista HSV-1:n, HSV-2:n ja sisäisen kontrollin (IC) havaitsemista. Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämissä monistetaan HSV-1:n ja HSV-2:n mRNA ja havaitaan se (8). Lähetti-RNA:t (mRNA) ilmentyvät viruksen genomista infektiokierron aikana, ja ne ovat HSV-1- ja HSV-2-viruspartikkelien sisällä ennen viruksen vapautumista infektoiduista soluista (9). Tästä syystä Aptima HSV 1 & 2 assay havaitsee viruksen infektoimat solut ja itse kypsät viruspartikkelit.

Menetelmän toimintaperiaate

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrityksessä on kolme päävaihetta, jotka kaikki tehdään yhdessä putkessa Panther Systemissä: kohteen eristys, kohteen monistus TMA-tekniikalla ja monistustuotteiden (amplikonin) havaitseminen fluoresoivasti leimatuilla koettimilla. Jokaisessa kokeessa käytetään sisäistä kontrollia (IC) kohteena olevien nukleiinihappojen poimimiseen, monistamiseen ja havaitsemiseen.

Näytteet kerätään tai siirretään putkeen, joka sisältää STM-ainetta, joka puolestaan hajottaa solut, vapauttaa niissä olevan mRNA:n ja estää sen hajoamisen säilytyksen aikana. Kun Aptima HSV 1 & 2 assay suoritetaan, kohde-mRNA eristetään näytteestä käyttämällä poimintaoligomeerejä, jotka on liitetty magneettisiin mikrohiukkasiin. Nämä poimintaoligomeerit sisältävät sekvenssejä, jotka ovat komplementaarisia HSV:n mRNA-kohdemolekyylin tiettyjen alueiden kanssa, sekä sarjan deoksiadenosiinitähteitä. Hybridisointivaiheen aikana poimintaoligomeerien sekvenssispesifiset alueet sitoutuvat HSV:n mRNA-kohdemolekyylin tiettyihin alueisiin. Poimintaoligomeerin ja kohteen kompleksi poimitaan sen jälkeen liuoksesta alentamalla reaktion lämpötila huoneenlämpöön. Tämä lämpötilan alentaminen mahdollistaa hybridisoinnin tapahtumisen poimintaoligomeerin deoksiadenosiinialueen ja magneettisiin hiukkasiin kovalenttisesti sitoutuneiden polydeoksitymidiinimolekyylien välillä. Mikrohiukkaset, myös niihin sitoutuneet poimitut HSV:n mRNA-kohdemolekyylit, vedetään reaktioastian sivuun käyttämällä magneetteja, minkä jälkeen supernatantti imetään pois. Hiukkaset pestään, jotta saadaan poistettua jäljelle jäänyt näytematriisi, joka voi sisältää monistuksen estoaineita.

Kun kohteen poiminta on valmis, HSV:n mRNA monistetaan TMA-tekniikalla, joka on transkriptiovälitteinen nukleiinihappojen monistusmenetelmä, jossa käytetään kahta entsyymiä: Moloneyn hiiren leukemiaviruksen (MMLV) käänteistranskriptaasia ja T7-RNA-polymeraasia. Käänteistranskriptaasia käytetään luomaan DNA-kopio kohde-mRNA-sekvenssistä, joka sisältää T7-RNA-polymeraasin promootorisekvenssin. T7 RNA -polymeraasi tuottaa useita RNA-amplikonin kopioita DNA-kopioalukkeesta.

Havaitseminen tehdään käyttämällä yksijuosteisia, fluoresoivasti leimattuja nukleiinihappokoettimia, jotka ovat läsnä kohteen monistuksen aikana ja hybridisoituvat spesifisesti amplikoniin reaaliaikaisesti. Jokaisessa koettimessa on fluorofori ja sammuttaja. Sammuttaja estää fluoroforin fluoresenssia, sillä se on suunniteltu olemaan hyvin lähellä, kun se ei ole hybridisoitunut amplikoniin. Kun fluoresoivasti leimattu koetin sitoutuu amplikoniin, sammutin on siirtynyt kauemmas pois päin fluoroforista, ja se lähettää signaalin tietyllä aallonpituudella, kun valonlähde virittää sen. Fluoresoivasti leimattua koetinta hybridisoituu enemmän, kun amplikonin on enemmän läsnä. Progressiivisen monistuksen fluoresenssisignaalin lisääntyminen havaitaan Panther Systemin fluorometreillä. Panther System pystyy havaitsemaan ja erottamaan toisistaan kolme fluoresenssisignaalia, jotka vastaavat HSV-1:n, HSV-2:n ja IC:n monistustuotteita. Fluoresenssia (joka mitataan suhteellisina fluoresenssiyksikköinä [RFU]) tarkkaillaan ajan mittaan, jotta saadaan luotua reaaliaikainen fluoresenssikäyrä kullekin reporteriväriaineelle. Panther System -ohjelmisto vertaa fluoresenssikäyriä kiinteisiin katkaisuaikoihin ja ilmoittaa näin tulokset (KAika) HSV-1:lle, HSV-2:lle ja IC:lle.

Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä

Yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä (SSP) on saatavissa eurooppalaisesta lääkinnällisten laitteiden tietokannasta (Eudamed), jossa se on yhdistetty laitetunnisteisiin (UDI-DI-perustunniste). Voit etsiä yhteenvedon turvallisuudesta ja suorituskyvystä Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 assay -määritykselle yksilöllisen peruslaitetunnisteen (BUDI) perusteella: **54200455DIAGAPTHSV12S7**.

Varoitukset ja varotoimet

- A. Diagnostiseen *in vitro* -käyttöön.
- B. Ammattikäyttöön.
- C. Epäkelpojen tulosten riskin vähentämiseksi käyttäjän on luettava huolella koko pakkausseloste ja *Panther System / Panther Fusion System -käyttöopas* ennen määrittämisen suorittamista.

Laboratorioon liittyviä seikkoja

- D. Käytä vain toimitettuja tai määritettyjä kertakäyttöisiä laboratoriotarvikkeita.
- E. Käytä tavallisia laboratoriota koskevia varotoimia. Älä koskaan pipetoi suun avulla. Älä syö, juo tai tupakoi työskentelyalueilla. Käytä kertakäyttöisiä jauheettomia käsineitä, silmäsuojaimia ja laboratoriotakkeja näytteiden ja pakkauksen reagenssien käsittelyn aikana. Pese kädet perusteellisesti näytteiden ja tarvikesarjan reagenssien käsittelyn jälkeen.
- F. Työskentelypinnat, pipetit ja muut laitteet on desinfioitava säännöllisesti 2,5–3,5-prosenttisellä (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella.
- G. Hävitä kaikki näytteiden ja reagenssien kanssa kosketuksiin joutuneet materiaalit paikallisten, alueellisten ja kansallisten määräysten mukaisesti (10, 11, 12, 13). Puhdista ja desinfioi kaikki työskentelypinnat perusteellisesti.

Näytteeseen liittyviä seikkoja

- H. Näytteensiirtosarjojen viimeiset käyttöpäivät koskevat näytteiden ottoa ja siirtoa eivätkä näytteen testausta. Milloin tahansa ennen näitä viimeisiä käyttöpäiviä otetut ja siirretyt näytteet ovat kelpoisia testattaviksi, kunhan ne on siirretty ja säilötty pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti, vaikka siirtoputken viimeinen käyttöpäivä olisi umpeutunut.
- I. Näytteet voivat olla tartuntavaarallisia. Käytä yleisiä varotoimia (10, 11, 12) tämän määrittämisen suorittamisen aikana. Asianmukaiset käsittely- ja hävitysmenetelmät on määritettävä paikallisten määräysten mukaisesti (13). Tämän määrittämismenetelmän saa suorittaa vain henkilöstö, joka on saanut riittävän koulutuksen Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen käytöstä ja tartuntavaarallisten materiaalien käsittelystä.
- J. Pidä huolta, että näytteen kuljetuksen aikana säilytysolosuhteet ovat oikeanlaiset, jotta näyte säilyy kunnossa. Näytteen stabiiliutta muiden kuin suositeltujen toimitusolosuhteiden aikana ei ole arvioitu.
- K. Vältä ristikontaminaatiota näytteiden käsittelyn aikana. Ole erityisen varovainen, jottei aerosolien leviäminen aiheuta kontaminaatiota näytteiden irrottamisen tai putkien avaamisen aikana. Näytteet voivat sisältää erittäin suuria eliöpitoisuuksia. Varmista, että näytesäiliöt eivät koske toisiinsa, ja hävitä käytetyt materiaalit viemättä niitä avointen säiliöiden yli. Vaihda käsineet, jos ne koskevat näytteeseen.
- L. Jos Aptima-siirtoputken korkki lävistetään, siitä voi tietyissä olosuhteissa päästä ulos nestettä. Katso lisätietoja asianmukaisesta *testausmenetelmästä*.
- M. Näyte on hylättävä, jos laboratorio vastaanottaa Aptima Multitest Swab Specimen Collection Tube -putken (Aptiman Multitest-vanupuikkonäytteiden näytteenottoputki), jossa ei ole vanupuikkoa, jossa on kaksi vanupuikkoa tai jossa on vanupuikko, jota Hologic ei ole toimittanut.

Määritykseen liittyviä seikkoja

- N. Älä vaihda, sekoita tai yhdistä määritysreagensseja tarvikesarjoista, joiden pääeränumerot eivät ole samoja. Kontrolleja ja määritysnesteitä ei saa vaihtaa keskenään.
- O. Vältä mikrobien ja nukleaasien aiheuttamaa reagenssien kontaminaatiota.
- P. Sulje kaikki määritysreagenssit ja säilytä niitä määritetyissä lämpötiloissa. Väärin säilytettyjen määritysreagenssien käyttö voi vaikuttaa määrityksen suorittamiseen. Lisätietoja on kohdissa *Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset ja Panther System -järjestelmän testausmenetelmä*.
- Q. Älä yhdistä määritysreagensseja tai nesteitä ilman nimenomaista ohjetta. Älä täytä vajaita reagenssi- tai nestepulloja. Panther System varmistaa reagenssien määrät.
- R. Jotkin tämän tarvikesarjan reagenssit on merkitty vaara- ja turvallisuussymboleilla.

Huomautus: Vaarailmoitustiedot vastaavat EU:n käyttöturvallisuustiedotteiden (SDS) luokituksia. Aluekohtaisia vaarailmoitustietoja on aluekohtaisessa käyttöturvallisuustiedotteessa, joka on saatavilla osoitteessa www.hologicsds.com kohdassa Safety Data Sheet Library (Käyttöturvallisuustiedotekirjasto). Lisätietoja symboleista on symbolien selitteessä osoitteessa <https://www.hologic.com/package-inserts>.

EU:n vaaratiedot	
-	<p>Entsyymireagenssi <i>HEPES 1–5 %</i></p> <p>H412: Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>
-	<p>Promoottorireagenssi <i>MAGNESIUMKLORIDI 60–65 %</i></p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>
-	<p>Kohteen poimintareagenssi <i>HEPES 5–10 %</i> <i>EDTA 1–5 %</i> <i>LITIUMHYDROKSIDI, MONOHYDRAATTI, 1–5 %</i></p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>
-	<p>Monistusreagenssi <i>MAGNESIUMKLORIDI 60–65 %</i></p> <p>H412 – Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>


Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset

A. Seuraavassa taulukossa esitetään reagenssien ja kontrollien säilytysolosuhteet ja stabiilius.

Reagenssi	Säilytys avaamattomana	Avattu tarvikesarja (liuotettu)	
		Säilytys	Stabiilius
Monistusreagenssi	2 °C – 8 °C		
Monistuksen liuotusliuos	15 °C – 30 °C	2 °C – 8 °C	30 vuorokautta ¹
Entsyymireagenssi	2 °C – 8 °C		
Entsyymien liuotusliuos	15 °C – 30 °C	2 °C – 8 °C	30 vuorokautta ¹
Promoottorireagenssi	2 °C – 8 °C		
Promoottorin liuotusliuos	15 °C – 30 °C	2 °C – 8 °C	30 vuorokautta ¹
Kohteen poimintareagenssi	15 °C – 30 °C	15 °C – 30 °C ²	30 vuorokautta ¹
Negatiivinen kontrolli	2 °C – 8 °C		Kertakäyttöinen injektiopullo
Positiivinen kontrolli	2 °C – 8 °C		Kertakäyttöinen injektiopullo
Sisäinen kontrolli	2 °C – 8 °C		Kertakäyttöinen injektiopullo

¹Kun reagenssit poistetaan Panther System -järjestelmästä, ne on palautettava heti asianmukaisiin säilytyslämpötiloihinsa.

²Kohteen poimintareagenssin (kohteen poimintareagenssi, johon on lisätty sisäistä kontrollia) säilytysolosuhteet.

- B. Hävitä kaikki käyttämättömät liuotetut reagenssit ja toimiva kohteen poimintareagenssi (wTCR) 30 päivän kuluttua tai kun pääerän viimeinen käyttöpäivä on umpeutunut, kumpi tapahtuukin ennemmin.
- C. Panther Systemissä säilytettyjen reagenssien säilyvyys on 120 tuntia.
- D.  Promoottorireagenssi ja liuotettu promoottorireagenssi ovat valonarkoja. Suojaa nämä reagenssit valolta säilytyksen ja käytön valmistelun aikana.
- E. Vältä ristikontaminaatiota reagenssien käsittelyn ja säilytyksen aikana. Aseta kaikkiin liuotettujen reagenssien putkiin uudet reagenssiputken korkit joka kerta ennen säilytystä.
- F. **Älä pakasta reagensseja.**

Näytteiden kerääminen ja säilyttäminen

Huomautus: Käsittele kaikkia näytteitä aivan kuin ne sisältäisivät mahdollisesti tartuntavaarallisia aineita. Käytä yleisiä varotoimia.

Huomautus: Vältä ristikontaminaatiota näytteiden käsittelyn aikana. Hävitä esimerkiksi käytetyt materiaalit viemättä niitä avoimien putkien yli.

Kliinikon anogenitaalisista ja suun haavaumista keräämiä ja STM- tai VTM-aineeseen asetettuja vanupuikkonäytteitä voidaan käyttää.

Haavaumanäytteet voidaan kerätä jommallakummalla seuraavista:

- Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -sarja (STM)
- Kaupallisesti saatava VTM-näytteenottosarja (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 ja Remel M5)

A. Näytteenotto-ohje

Katso nimenomaiset näytteenotto-ohjeet asiaankuuluvan näytteenottopakkauksen pakkausselosteesta. (Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit STM-aineeseen kerättyjen näytteiden osalta tai Aptima Specimen Transfer Kit VTM-aineeseen kerättyjen näytteiden osalta).

B. Näytteen siirto ja säilytys ennen testausta

1. Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -sarjaan kerätyt vanupuikkonäytteet
 - a. Kuljeta ja säilytä näytettä Aptiman vanupuikkonäytteiden kuljetusputkessa 2–30 °C:ssa enintään 60 päivän ajan näytteenoton jälkeen.
 - b. Jos näytteitä on säilytettävä pidempään, säilytä niitä ≤ -20 °C:ssa enintään 90 vuorokautta näytteenoton jälkeen.
2. VTM-näytteenottosarjaan kerätyt vanupuikkonäytteet
 - a. Kuljeta ja säilytä näytettä VTM-putkessa 2–8 °C:ssa enintään 3 päivän ajan näytteenoton jälkeen.
 - b. Ennen kuin VTM:ään otetut näytteet testataan Aptima HSV 1 & 2 assay -määrityksellä, näytteet pitää siirtää 2,9 ml STM:ää sisältävään siirtoputkeen Aptima-näytteesiirtosarjasta alla olevien ohjeiden mukaisesti.
 - c. Näytteesiirtoalueen valmistelu
 - i. Laita puhtaat jauheettomat käsineet käsiisi
 - ii. Pyyhi työskentelypinnat ja pipetit 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella.
 - iii. Anna natriumhypokloriittiliuoksen vaikuttaa työskentelypintoihin ja pipetteihin vähintään 1 minuutin ajan ja tee sitten huuhtelu deionisoidulla vedellä. Kuivaa pinnat puhtailla paperipyyhkeillä.
 - iv. Peitä pöytä puhtailla, muovitaustaisilla, imukykyisillä laboratoriopöydän suojuksilla.
 - v. Aseta näytteesiirtoalueelle koeputkiteline, joka sisältää Aptima-näytteesiirtoputkia testattavia VTM-näytteitä vastaavan määrän.
 - vi. Merkitse jokaiseen Aptima-näytteesiirtoputkeen lähetenumero tai näytetunnus.
 - d. Näytteesiirtomenettely
 - i. Käytä yhtä VTM-näytettä kerrallaan muiden näytteiden kontaminaatoriskin välttämiseksi.
 - ii. Laita puhtaat jauheettomat käsineet käsiisi ja aseta testattavat näytteet näytteesiirtoalueelle.
 - iii. Ota yksi VTM-näyte. Poista vastaavasta Aptima-näytteesiirtoputkesta korkki ja aseta korkki pöydälle kierteet ylöspäin.
 - iv. Sekoita VTM-näytettä 3–10 sekunnin ajan vortex-sekoittimella. Poista putkesta korkki ja aseta korkki pöydälle kierteet ylöspäin.
 - v. Pipetoi 1 minuutin sisällä vortex-sekoituksesta 0,5 ml VTM-näytettä Aptima-näytteesiirtoputkeen Aptima-näytteesiirtosarjasta, joka sisältää 2,9 ml STM:ää.
 - vi. Hävitä pipetinkärki laittamalla se astiaan, joka sisältää 0,5 % natriumhypokloriittiliuosta.
 - vii. Aseta korkki pitävästi takaisin Aptima-näytteesiirtoputkeen. Käännä putkea varovasti 2–3 kertaa varmistaaksesi, että näyte on sekoittunut täysin.

- viii. Aseta korkki takaisin putkeen, joka sisältää jäljellä olevan VTM-näytteen, ja laita näyte halutessasi säilytykseen ≤ -70 °C:seen.
 - ix. Siirrä seuraavat näytteet toistamalla vaiheet iii–viii. Vaihda jauheettomat käsiin usein ja erityisesti, jos ne koskevat näytteeseen.
 - e. Kun näytteet on siirretty Aptima-näytteensiirtoputkeen, niitä saa kuljettaa ja säilyttää 2–30 °C:ssa enintään 30 päivän ajan.
 - f. Jos niitä on säilytettävä pidempään, pakasta VTM-näyte Aptima-näytteensiirtoputkessa ≤ -20 °C:ssa enintään 90 päivän ajan.
- C. Näytteen säilytys testauksen jälkeen
1. Analysoituja näytteitä on säilytettävä pystysuorassa asennossa telineessä.
 2. Näyteputket on peitettävä uudella, puhtaalla muovikalvolla tai folioesteellä.
 3. Jos analysoidut näytteet on pakastettava tai lähetettävä eteenpäin, ota läpäistävä korkki pois ja aseta uudet ei-läpäistävät korkit näytteensiirtoputkiin. Jos näytteet on toimitettava testattavaksi toiseen laitokseen, suositeltuja lämpötiloja on noudatettava.
 4. Ennen kuin korkki poistetaan aiemmin testatuista ja uudelleen korkilla suljetuista näytteistä, näytteensiirtoputkia on sentrifugoitava 5 minuuttia 420 RCF:n (suhteellinen keskipakoisvoima) voimalla, jotta kaikki neste laskeutuu putken pohjalle. **Vältä läikkymistä ja ristikontaminaatiota.**

Huomautus: *Näytteet on kuljetettava soveltuvien kansallisten, kansainvälisten ja paikallisten siirtosäännösten mukaisesti.*

Panther System

Panther Systemille tarkoitetut Aptima HSV 1 & 2 assay -määrityksen reagenssit luetellaan alla. Reagenssin tunnistussymbolit on merkitty myös reagenssin nimen viereen.

Toimitetut reagenssit ja materiaalit

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay -sarja

100 testiä (2 määrityslaatikkoa ja 1 kontrollisarja), tuotenro PRD-03568

Kontrollit ovat saatavissa erikseen. Katso yksittäiset tuotenumerot alta.

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay -määrityksen pakastuslaatikko (säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
A	Monistusreagenssi <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot puskuriliuokseen kuivattuina.</i>	1 injektiopullo
E	Entsyymireagenssi <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattuina HEPES-puskuroidussa liuoksessa.</i>	1 injektiopullo
PRO	Promoottorireagenssi <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot puskuriliuokseen kuivattuina.</i>	1 injektiopullo
IC	Sisäinen kontrolli <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot puskuriliuoksessa.</i>	1 x 0,3 ml

Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Assay -määrityksen huoneenlämpöinen säilytyslaatikko (säilytä 15–30 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Symboli	Komponentti	Määrä
AR	Monistuksen liuotusliuos <i>Vesiliuos, joka sisältää glyserolia ja säilöntäaineita.</i>	1 x 7,2 ml
ER	Entsyymien liuotusliuos <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta ja glyserolia.</i>	1 x 5,8 ml
PROR	Promoottorin liuotusliuos <i>Vesiliuos, joka sisältää glyserolia ja säilöntäaineita.</i>	1 x 4,5 ml
TCR	Kohteen poimintareagenssi <i>Nukleiinihapot puskuroidussa suolaliuoksessa, joka sisältää kiinteän faasin ja ei-infektoivia nukleiinihappoja.</i>	1 x 26,0 ml
	Liuotuskaulukset	3
	Pääerän viivakoodiarkki	1 arkki

**Aptima Herpes Simplex Viruses 1 & 2 Controls -sarja (tuotenro PRD-03569)
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)**

Symboli	Komponentti	Määrä
CONTROL –	Negatiivinen kontrolli <i>Puskuroitu liuos</i>	5 x 2,7 ml
CONTROL +	Positiivinen kontrolli <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot puskuriliuoksessa.</i>	5 x 1,7 ml
	Kontrollin viivakooditarra	1 arkki

Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen

Huomautus: Lueteltuja tuotenumeroita vastaavat materiaalit ovat saatavissa Hologicilta, ellei toisin ole määritetty.

Materiaali	Tuote- nro
Panther System	303095
Panther-ajosarja reaaliaikaista määrittystä varten (vain reaaliaikaiset määrittymiset)	PRD-03455 (5 000 testiä)
<i>Aptima-määrittymisen nestesarja (tunnetaan myös nimellä Universal Fluids Kit) sisältää Aptima Wash Solution -pesuliuosta, Aptima Buffer for Deactivation Fluid -puskuria ja Aptima Oil Reagent -öljyreagenssia</i>	303014 (1 000 testiä)
Moniputkikiyksiköt (MTU:t)	104772-02
Panther-jätepussipakkaus	902731
Panther-jäteastian kansi	504405
Vaihtoehtoisesti Panther-ajosarja	303096 (5 000 testiä)
<i>(kun suoritetaan ei-reaaliaikaisia TMA-määrittymiä rinnan reaaliaikaisten TMA-määrittymisten kanssa)</i>	
<i>Sisältää moniputkikiyksiköitä, jätepusseja, jäteastian kansiä, automaattisia tunnisteita ja määrittysnesteitä</i>	
Aptima-määrittymisnestepakkaus	303014 (1 000 testiä)
<i>(sisältää Aptima Wash Solution -pesuliuosta, Aptima Buffer for Deactivation Fluid -puskuria ja Aptima Oil Reagent -öljyreagenssia)</i>	
Moniputkikiyksiköt (MTU:t)	104772-02
Kärjet, 1 000 µL, sähköä johtavia, nesteen tunnistavia ja kertakäyttöisiä	901121 (10612513 Tecan)
<i>Kaikkia tuotteita ei ole saatavilla kaikilla alueilla. Aluekohtaisia tietoja saa valmistajan edustajalta.</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima-näytteensiirtosarja	301154C
<i>käytetään VTM:ään kerättyjen näytteiden kanssa</i>	
Aptima-näytteensiirtosarja – tulostettava	PRD-05110
<i>käytetään VTM:ään kerättyjen näytteiden kanssa</i>	
P1000-kärjet	–
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Valkaisuaine, 5,0–8,25-prosenttinen (0,7–1,16 M) natriumhypokloriittiliuos	–

Kertakäyttöiset jauheettomat käsiin	–
Aptiman läpäistävät korkit	105668
Vaihdettavat korkit, joita ei voi läpäistä	103036A
Reagenssin vaihtokorkit	–
<i>Monistus-, entsyymi- ja promootorireagenssin liuotusliuokset</i>	
TCR	CL0041 (100 korkkia) 501604 (100 korkkia)
Muovitaustaiset laboratoriopöydän suojukset	–
Nukkaamattomat liinat	–
Pipetoija	–
Kärjet	–
Vortex-sekoitin	–

Valinnaiset materiaalit	Tuote- nro
Putkisekoittaja	–

Panther System -järjestelmän testausmenetelmä

Huomautus: Panther-/Panther Fusion -järjestelmän käyttöoppaassa on lisätietoja toimenpiteistä.

A. Työskentelyalueen valmistelu

1. Puhdista työskentelypinnat, joilla reagenssit valmistellaan. Pyyhi työskentelypinnat 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen vaikuttaa pintoihin vähintään 1 minuutin ajan ja tee sitten huuhtelu deionisoidulla vedellä. Älä anna natriumhypokloriittiliuoksen kuivua.
2. Puhdista erillinen työskentelypinta, jossa näytteet valmistellaan. Käytä edellä kuvattua menettelyä (vaihe A.1).
3. Peitä pöytäpinnat, joilla reagenssit ja näytteet valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla imukykyisillä laboratoriopöydän suojuksilla.
4. Pyyhi pipetit 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen vaikuttaa pintoihin vähintään 1 minuutin ajan ja tee sitten huuhtelu deionisoidulla vedellä. Älä anna natriumhypokloriittiliuoksen kuivua.

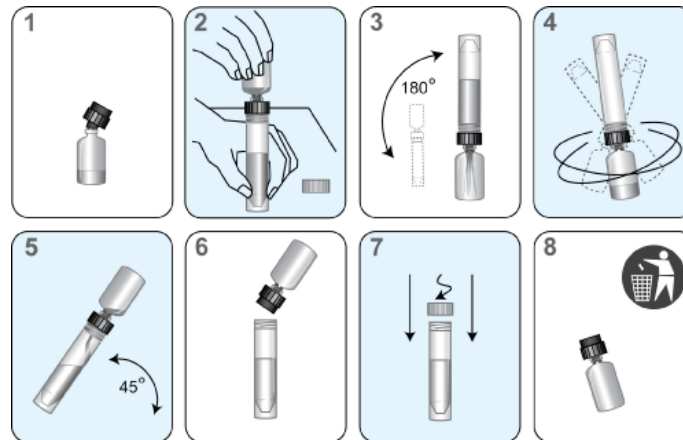
B. Reagenssin liuotus / uuden tarvikesarjan valmistelu

Huomautus: Reagenssin liuotus on tehtävä ennen töiden aloittamista Panther Systemillä.

1. Monistus-, entsyymi- ja promootorireagenssit on liuotettava ennen testaamista yhdistämällä kylmäkuivattua reagenssia sisältävien pullojen sisältö soveltuvan liuotusliuoksen kanssa.
 - a. Anna kylmäkuivattujen reagenssien lämmetä huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen käyttöä.
 - b. Yhdistä kukin liuotusliuos vastaavaan kylmäkuivattuun reagenssiin. Varmista ennen liuotuskauluksen liittämistä, että liuotusliuoksessa ja reagenssissa on samanlaiset symbolit.
 - c. Tarkista pääerän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että oikeat reagenssit yhdistetään.

- d. Avaa kylmäkuivatun reagenssin injektiopullo ja aseta liuotuskauluksen lovettu pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 1, vaihe 1).
- e. Avaa vastaava liuotusliuospullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työskentelypinnalle.
- f. Pidä liuotusliuospulloa pöydällä ja aseta liuotuskauluksen toinen pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 1, vaihe 2).
- g. Käännä kootut pullo hitaasti ylösalaisin. Anna liuoksen valua pullosta lasiseen injektiopulloon (Kuva 1, vaihe 3).
- h. Pyörittele liuosta varovasti pullossa, jotta liuos sekoittuu. Vältä vaahdon muodostumista pullon pyörittelyn aikana (Kuva 1, vaihe 4).
- i. Odota vähintään 15 minuuttia, jotta kylmäkuivattu reagenssi valuu liuokseen. Käännä pulloja uudelleen kallistaen ne 45 asteen kulmaan, jotta vaahtoa ei muodostu (Kuva 1, vaihe 5). Anna kaiken nesteen valua takaisin muovipulloon.
- j. Poista liuotuskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 1, vaihe 6).
- k. Aseta korkki takaisin muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja liuotuspäivä etikettiin (Kuva 1, vaihe 7).
- l. Hävitä liuotuskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 1, vaihe 8).

Varoitus: Vältä vaahdon muodostumista sekoittaessasi reagensseja. Vaahto estää Panther Systemin pinnantason tunnistuksen toiminnan.



Kuva 1. Reagenssien sekoitusprosessi

2. Valmistele käytettävä kohteen poimintareagenssi (wTCR)
 - a. Yhdistä toisiinsa pullo, joiden TCR ja IC vastaavat toisiaan.
 - b. Tarkista reagenssierän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että oikeat sarjan reagenssit yhdistetään.
 - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työskentelypinnalle.
 - d. Avaa IC-pullo ja kaada koko pullon sisältö TCR-pulloon. On täysin normaalia, että IC-pulloon jää pieni määrä nestettä.
 - e. Aseta pulloon korkki ja sekoita sen sisältö pyörittelemällä sitä kevyesti. Vältä vaahdon muodostumista pyörittelyn aikana.
 - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
 - g. Hävitä IC-pullo ja korkki.

C. Reagenssin valmistelu aiemmin valmistettujen reagenssien osalta

1. Aiemmin valmistettujen monistus-, entsyymi- ja promoottorireagenssien on lämmentävä huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen määrittelyn aloittamista.

Vaihtoehto: Monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien lisääminen putkisekoittajaa käyttämällä on sallittu. Reagenssit voidaan sekoittaa asettamalla suljettu muovipullo putkisekoittajaan, jonka nopeudeksi on asetettu 20 r/min (tai vastaava), vähintään 25 minuutiksi.

2. Jos wTCR sisältää sakkaa, lämmitä wTCR:ää 42–60 °C:ssa enintään 90 minuutin ajan. Anna wTCR:n tasapainottua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Älä käytä, jos sakka ei häviä.
3. Varmista, ettei reagenssien säilyvyysaika ole umpeutunut. Tämä koskee myös Panther Systemissä säilytettyjä näytteitä.
4. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti kääntämällä ne kaikki varovasti ylösalaisin ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista käännellessäsi reagensseja. Tätä vaihetta ei tarvita, jos reagenssit asetetaan järjestelmään heti putkisekoittajassa sekoittamisen jälkeen.
5. Älä täytä vajaita reagenssipulloja. Panther System tunnistaa ja hylkää liian täydet pullo.

Varoitus: *Odottettujen määritystulosten saaminen edellyttää reagenssien riittävää sekoittumista.*

D. Näytteiden käsittely

1. Anna kontrollien ja näytteiden lämmitä huoneenlämpöön ennen käsittelyä.
2. **Älä sekoita näytteitä vortex-sekoittimella.**
3. Tarkista silmämääräisesti, että jokainen näyteputki täyttää jonkin seuraavista ehdoista:
 - a. Aptima Multitest Swab Specimen Collection Tube -putkessa on yksi pinkki Aptima-näytteenottovanupuikko.
 - b. Aptima-näytteesiirtoputkessa ei ole vanupuikkoa VTM-näytteille.
4. Tarkasta näyteputket ennen niiden asettamista telineeseen:
 - a. Jos näyteputkessa on kuplia nesteen ja korkin välisessä tilassa, sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 420 RCF:n voimakkuudella kuplien poistamiseksi.
 - b. Jos näyteputken tilavuus on pienempi kuin yleensä noudatettaessa näytteenotto-ohjeita, sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 420 RCF:n voimakkuudella, jotta voit varmistaa, ettei korkissa ole nestettä.

Huomautus: *Jos vaiheiden 4a–4b ohjeita ei noudateta, nestettä voi vuotaa näyteputken korkista.*

Huomautus: *Kustakin näyteputkesta voidaan testata enintään 4 erillistä alikvoottia. Jos näyteputkesta yritetään pipetoida enemmän kuin 4 alikvoottia, seurauksena voi olla käsittelyvirheitä.*

E. Järjestelmän valmistelu

1. Valmistele järjestelmä *Panther-/Panther Fusion System -järjestelmän käyttöoppaan ja Menetelmää koskevia huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaisesti. Varmista, että käytettävät reagenssitelineet ja TCR-sovittimet ovat sopivankokoisia.

Menetelmää koskevia huomautuksia

A. Kontrollit

1. Positiivisen kontrollin ja negatiivisen kontrollin putket voidaan asettaa mihin tahansa telineen paikkaan tai mihin tahansa näyteosion kaistalle Panther Systemiin. Näytteiden pipetointi aloitetaan, kun jompikumpi seuraavista kahdesta ehdosta täyttyy:
 - a. Kontrollit ovat tällä hetkellä järjestelmän käsiteltävinä.
 - b. Järjestelmään on rekisteröity kelvolliset tulokset kontrolleille.
2. Kun kontrolliputket on pipetoitu ja niitä käsitellään tietyllä reagenssisarjalla, potilasnäytteet voidaan testata asiaankuuluvan tarvikesarjan kanssa viimeistään 24 tunnin kuluessa, **paitsi jos**:
 - a. Kontrollitulokset ovat virheellisiä.
 - b. Liittyvä määritysreagenssipakkaus poistetaan järjestelmästä.
 - c. Liittyvän määritysreagenssisarjan säilyvyysaika on ylittynyt.
3. Kukin kontrolliputki voidaan testata vain kerran. Jos putkesta yritetään pipetoida useammin kuin kerran, seurauksena voi olla käsittelyvirheitä.

B. Lämpötila

Huoneenlämmöksi on määritetty 15–30 °C:n lämpötila.

C. Käsineiden jauhe

Kuten kaikkien reagenssijärjestelmien tapauksessa, tiettyjen käsineiden liian suuret jauhemäärät voivat aiheuttaa avattujen putkien kontaminoitumisen. Siksi suosittelemme jauheettomia käsineitä.

Laadunvalvonta

A. Ajon kelvollisuusehdot

Ohjelmisto määrittää automaattisesti ajon kelvollisuuden. Ohjelmisto merkitsee ajon epäkelvoksi, jos jokin jompikumpi tai kumpikin kontrolleista (negatiivinen ja positiivinen) antaa virheellisen tuloksen.

Käyttäjä voi mitätöidä ajon, jos määrittämisen suorittamisen aikana havaitaan ja dokumentoidaan teknisiä, käyttäjään tai laitteeseen liittyviä ongelmia.

Mitätöity ajo on toistettava.

B. Kontrollin kelvollisuus

Taulukko 1 määrittää KAika-kelvollisuusehdot negatiivisille ja positiivisille kontrolleille.

Taulukko 1: KAika-kelvollisuusehdot

	IC:n KAika	HSV-1:n KAika	HSV-2:n KAika
Negatiivinen kontrolli	≥ 7,0 ja ≤ 40,0	-	-
Positiivinen kontrolli	≥ 7,0 ja ≤ 53,0	≥ 3,0 ja ≤ 35,0	≥ 3,0 ja ≤ 35,0

Huomautus: Ulkoiset laadunvalvontanäytteet (ei toimiteta mukana) tulee testata paikallisten, alueellisten ja/tai kansallisten säännösten tai akkreditointivaatimusten ja kukin laboratorion laadunvalvontamenettelyjen mukaisesti.

Huomautus: Jos tarvitset apua mittausalueen ulkopuolelle jäävien kontrollien osalta, ota yhteys Hologicin tekniseen tukeen.

Huomautus: kun KAika-aikaa ei voi laskea, tuloksena näkyy ”(-)”.

Testin tulkinta

Määrittäsohjelma määrittää testitulokset automaattisesti. HSV-1:n ja HSV-2:n havaitsemistulokset ilmoitetaan erikseen. Taulukko 2 esittää mahdolliset kelvollisessa ajossa ilmoitetut tulokset sekä tulosten tulkinnat. Virheellisen testituloksen antaneet näytteet on testattava uudelleen. Ilmoita ensimmäinen kelvollinen tulos.

Taulukko 2: Tulosten tulkinta

HSV-1:n tulos	HSV-2:n tulos	Tulkinta
HSV-1 neg	HSV-2 neg	Negatiivinen: HSV-1:n tai HSV-2:n mRNA:ta ei havaittu
HSV-1 neg	HSV-2 POS	HSV-2-positiivinen: HSV-2:n mRNA:ta havaittu
HSV-1 POS	HSV-2 neg	HSV-1-positiivinen: HSV-1:n mRNA:ta havaittu
HSV-1 POS	HSV-2 POS	HSV-1- ja HSV-2-positiivinen: HSV-1:n ja HSV-2:n mRNA:ta havaittu
Virheellinen	Virheellinen	Virheellinen: Tuloksen muodostuksessa tapahtui virhe. Näyte on testattava uudelleen.

Taulukko 3 esittää KAika-ehdot tuloksen määrittämiselle tietyille näytteille. Koe voi epäonnistua myös siksi, että muut parametrit jäävät odotetun alueen ulkopuolelle.

Taulukko 3: KAika-ehdot

	IC:n KAika	HSV-1:n KAika	HSV-2:n KAika
Negatiivinen	$\geq 7,0$ ja $\leq 45,0$	–	–
HSV-1-positiivinen	- tai $\geq 7,0$ ja $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ ja $\leq 53,0$	–
HSV-2-negatiivinen			
HSV-1-negatiivinen	- tai $\geq 7,0$ ja $\leq 53,0$	–	$\geq 3,0$ ja $\leq 53,0$
HSV-2-positiivinen			
HSV-1-positiivinen	- tai $\geq 7,0$ ja $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ ja $\leq 53,0$	$\geq 3,0$ ja $\leq 53,0$
HSV-2-positiivinen			
Virheellinen	–	–	–

Huomautus: kun KAika-aikaa ei voi laskea, tuloksena näkyy ”(-)”.

Rajoitukset

- A. Tätä määritystä saavat käyttää vain toimenpiteen suorittamiseen koulutetut henkilöt. Tässä pakkauselosteessa annettujen ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa aiheuttaa virheellisiä tuloksia.
- B. Luotettavia tuloksia saadaan vain, jos näytteenotto, kuljetus, säilytys ja käsittely tehdään vaaditulla tavalla.
- C. Laitetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi selkäydinnesteelle tai sikiöiden seulontaan.
- D. Aptima HSV 1 & 2 assay -määrityksen tulokset on tulkittava yhdessä muiden kliinikon käytettävissä olevien tietojen avulla.
- E. Negatiivinen Aptima HSV 1 & 2 assay -määrityksen tulos ei sulje pois infektion mahdollisuutta, koska näytteenoton onnistuminen määrää tuloksen luotettavuuden. Määrityksen tuloksiin voivat vaikuttaa virheellinen näytteenotto, tekninen virhe, näytteenoton kohteena olevan haavauman kliininen vaihe tai tavoitepitoisuudet, jotka ovat määrityksen havaitsemisrajaa pienempiä.

Panther Systemin analyttinen määrittelyn suorituskyky

Viral Transport Media (VTM)

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn suorituskyky arvioitiin yleisesti käytetyillä VTM-tyypeillä (BD Universal Viral Transport/Copan Universal Transport Media, Remel M4RT, Remel M4 ja Remel M5). Jokaiseen VTM-aineeseen lisättiin erikseen HSV-1:n MacIntyre-kannan tai HSV-2:n MS-kannan viruspartikkeleita pitoisuudella, joka oli noin kolme kertaa havaitsemisraja (HR). Sen jälkeen jokainen testisarja siirrettiin STM-pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Jotta erilaisten VTM-tyyppien aiheuttamat mahdolliset häiriöt voidaan arvioida, HSV-negatiiviset (joihin ei ollut lisätty mitään) testisarjat laimennettiin myös STM-aineella ja testattiin 40 replikaattina testisarjaa kohden. Kaikki negatiiviset testisarjat olivat 100-prosenttisen kelpollisia ja negatiivisia, ja kaikki HSV-1:n tai HSV-2:n terästetyt testisarjat olivat 100-prosenttisen positiivisia asianmukaisen HSV-tyypin osalta.

Analyttinen herkkyys

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn analyttinen herkkyys/HR määritettiin testaamalla sarja testisarjoja, jotka koostuivat HSV-1- tai HSV-2-viruksesta, joka oli laimennettu yhdistetyissä negatiivisissa kliinisissä näytteissä sekä STM:ssä että VTM:ssä STM-pohjaisiin matriiseihin. HSV-1:n osalta testattiin MacIntyre- ja HF-viruskannat. HSV-2:n osalta testattiin MS- ja G-viruskannat. Jokaisen testisarjan jäsenen osalta testattiin kullakin pitoisuudella vähintään 60 replikaattia kussakin matriisissa ja kullekin viruskannalle kolmesta reagenssierästä.

Probit-regressioanalyysi suoritettiin, jotta saatiin ennakoitu 95 prosentin havaitsemisraja kunkin erän ja kunkin matriisin jokaiselle HSV-kannalle. HR-pitoisuudeksi määritettiin pitoisuus, jolla replikaattien positiivisuudeksi saatiin $\geq 95\%$ perustuen suurimpaan laskelmaan kolmesta reagenssierästä.

Taulukko 4: HSV 1:n ja 2:n HR VTM- ja STM-aineissa

HSV-tyyppi/-kanta	Näytetyyppi	HR
		TCID ₅₀ /ml (95 %:n luottamusväli)
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)

HR-arvon vahvistus

HR vahvistettiin käyttämällä kahta HSV-1:n kliinistä isolaattia ja kahta HSV-2:n kliinistä isolaattia, jotka eristettiin HSV-positiivisista kliinisistä näytteistä ja viljeltiin ja määritettiin paikan päällä. Kukin isolaatti testattiin Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyllä käyttäen 60 replikaattia, kutakin pitoisuudella 1X HR, 3X HR ja 10X HR. Testaus suoritettiin sekä STM- että VTM-matriisissa kaikille neljälle kliiniselle isolaatille. Testauksessa käytettiin kolmea reagenssierästä. Aptima HSV 1 & 2 assay havaitsi kaikkien kliinisten isolaattien kaikki replikaatit kaikilla kolmella pitoisuudella. Tämä osoittaa, että määrittely pystyy havaitsemaan tarkasti erilaiset HSV-1- ja HSV-2-isolaatit määrittelyllä HR-pitoisuudella.

Monen organismin infektio

Testisarjat luotiin käyttämällä HSV-1-viruspartikkeleita 3 kertaa HR-pitoisuudella ja HSV-2-virusta 1 000 kertaa HR-pitoisuudella sekä HSV-2:ta 3 kertaa HR-pitoisuudella ja HSV-1:tä 1 000 kertaa HR-pitoisuudella. Testisarjoja luotiin lisää niin, että ne sisälsivät HSV-2:ta 100 kertaa HSV-1:n 3-kertaisella HR-pitoisuudella. Kaikissa testeissä havaitsemisosuudeksi saatiin 100 % sekä HSV-1:lle että HSV-2:lle.

Ristireagoisuus

Jotta Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn tarkkuutta ja spesifisyyttä voitiin arvioida kliinisissä näytteissä mahdollisesti esiintyvien kohdentamattomien pieneliöiden läsnä ollessa, testisarjat luotiin käyttäen kohdentamattomia pieneliöitä STM:ssä testipitoisuudella 1×10^5 yksikköä/ml virusten osalta ja testipitoisuudella 1×10^6 yksikköä/ml kaikkien muiden eliöiden osalta. Organismit testattiin ilman HSV:tä tai yhdessä joko HSV-1:n tai HSV-2:n kanssa kolminkertaisella HR-pitoisuudella. 48 testatusta mikrobista 47 ei vaikuttanut lainkaan määrittelyn suorituskykyyn pitoisuudella 1×10^6 yksikköä/ml; *Streptococcus pneumoniae* ei häirinnyt lainkaan pitoisuudella 1×10^5 yksikköä/ml (Taulukko 5).

Taulukko 5: Analyttinen spesifisyys

Mikro-organismi	Pitoisuus
<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 RNA-kopiota/ml ²
Adenovirus, tyyppi 1	1×10^5 TCID50/ml ³
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1×10^6 CFU/ml ¹
<i>Atopobium vaginae</i>	1×10^6 RNA-kopiota/ml ²
<i>Bacteroides fragilis</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}
BK-virus	1×10^5 DNA-kopiota/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}
Epstein-Barr-virus	1×10^5 DNA-kopiota/ml ³
<i>Escherichia coli</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1×10^6 CFU/ml ^{1,2}

Taulukko 5: Analyttinen spesifisyys (jatkuu)

Mikro-organismi	Pitoisuus
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
Hepatiitti B -virus	1x10 ⁵ IU/ml ^{4,3}
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1x10 ⁶ CFU/ml ^{1,2}
<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ RNA-kopiota/ml ²
<i>Mycoplasma orale</i>	1x10 ⁶ RNA-kopiota/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-kopiota/ml ³
Länsi-Niilin virus	1x10 ⁵ TCID50/ml ³

¹CFU = pesäkkeen muodostavat yksiköt.

²Hankittu sisäisesti Hologic, Inc. -yhtiöltä.

³Saatu ZeptoMetrix Corporation -yhtiöltä (Buffalo, New York).

⁴IU = kansainväliset yksiköt (International Unit).

Häiriöt

Mahdollisesti häiritsevät aineet, jotka on esitetty kohdassa Taulukko 6, testattiin Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyllä alkupitoisuudella 5 % (tilavuus/tilavuus), joka vastaa 100 %:n vanupuikkokapasiteettia (VPK), tai pitoisuuksilla 0,03 % tai 5 % (paino/tilavuus) tai pitoisuudella 4 x 10⁵ solua/ml leukosyyttien osalta. Testisarjat luotiin STM:ään, ja niiden mahdolliset vaikutukset sekä määrittelyn herkkyyden että spesifisyyden suhteen arvioitiin. Herkkyyteen liittyvä suorituskyky arvioitiin erikseen sekä HSV-1:n että HSV-2:n osalta lisäämällä viruspartikkeleita aineeseen, joka sisälsi testisarjoja kolminkertaisella HR-pitoisuudella. Kutakin ainetta sisältävät HSV-negatiiviset testisarjat arvioitiin myös spesifisyyden suhteen.

Mitään vaikutusta määrittelyn suorituskykyyn ei havaittu, kun läsnä oli seuraavia eksogeenisiä aineita edustava tuotemerkki pitoisuuksilla 5 % (paino/tilavuus tai tilavuus/tilavuus) (100 % VPK:sta): vaginaliukuaine, voidemainen sienilääke, puhdistustyyyny, naisten deodorantti, yskänrokko lääke,

huulirasva, vartalovoide, talkki, jäätikkahapon pesuliuos, peräpukamavoide, yskänlääke, hammastahna ja suuvesi. Spermisidi ja ehkäisygeeli eivät aiheuttaneet mitään häiriötä pitoisuudella 4 % (paino/tilavuus) eli 80 % VPK:sta. Mitään häiriötä ei havaittu, kun läsnä oli edustavan merkin viruslääkettä pitoisuudella 5 % (paino/tilavuus). Mitään vaikutusta määrittämisen suorituskykyyn ei havaittu, kun seuraavia endogeenisiä aineita testattiin pitoisuudella 5 % (tilavuus/tilavuus tai paino/tilavuus) (100 % VPK:sta): virtsa, lima ja siemenneste. Mitään häiriötä ei havaittu, kun seuraavia endogeenisiä aineita annettiin seuraavilla loppupitoisuuksilla: leukosyytit (4×10^5 solua/ml); sylki (4 % (paino/tilavuus) / 80 % VPK:sta); proteiini (4 % (paino/tilavuus) / 80 % VPK:sta); kokoveri (0,5 % (tilavuus/tilavuus) / 10 % VPK:sta) ja ulosteet (0,03 % (paino/tilavuus) / 0,6 % VPK:sta).

Taulukko 6: Testiä häiritsevät aineet

Aine	Merkki/lähde	Loppupitoisuus*
Vaginaliukuaine	KY Jelly	5 % (tilav/tilav)
Spermisidi/ehkäisygeeli	Options Gynol II	4 % (paino/tilav)
Voidemainen sienilääke	Monistat 3	5 % (paino/tilav)
Puhdistustyyyny	Up & Up Feminine Wash	5 % (tilav/tilav)
Naisten deodorantti	FDS Feminine Deodorant Spray	5 % (paino/tilav)
Yskänrokkolääke	Releev	5 % (paino/tilav)
Huulirasva	Carmex	5 % (paino/tilav)
Vartalovoide	Vaseline Aloe Fresh	5 % (paino/tilav)
Talkki	Summer's Eve Powder	5 % (paino/tilav)
Jäätikkahapon pesuliuos	jäätikkahapon pesuliuos	5 % (tilav/tilav)
Peräpukamavoide	Preparation H	5 % (paino/tilav)
Virtsa	Paikallinen virtsanäytteen otto	5 % (tilav/tilav)
Kokoveri	Paikallinen kokoverinäytteen otto	0,5% (tilav/tilav)
Leukosyytit	Biological Specialty Corporation Leukocytes	4×10^5 solua/ml
Sylki	Paikallinen sylkinäytteen otto	4 % (paino/tilav)
Lima	Sigma Aldrich Mucine	0,3 % (paino/tilav)
Siemenneste	Siemenneste	5 % (tilav/tilav)
Uloste	Uloste	0,03 % (paino/tilav)
Yskänlääke	Dayquil	5 % (tilav/tilav)
Hammastahna	Sensodyne	5 % (paino/tilav)
Proteiini	kaseiini	4 % (paino/tilav)
Viruslääke	Asykloviiri	5 % (paino/tilav)
Suuvesi	Listerene	5 % (tilav/tilav)

*Lopulliset pitoisuudet vastaavat lopullista pitoisuutta (LP) näytteessä, kun se testataan Panther-laitteella. Näytteenotossa VPK: 5 % LP:sta = 100 % VPK:sta; 4 %:a LP:sta = 80 % VPK:sta; 0,5 % LP:sta = 10 % VPK:sta; 0,03 % LP:sta = 0,6 % VPK:sta

Toistettavuus

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn toistettavuutta arvioitiin kolmessa ulkoisessa yhdysvaltalaisessa tutkimuspaikassa. Testaus suoritettiin käyttämällä kolmea määrittelyreagenssierää ja kuutta käyttäjää (kaksi kussakin paikassa). Testaus suoritettiin kussakin paikassa vähintään kuuden päivän kuluessa. Testisarjan jäsenet luotiin lisäämällä HSV-1- ja/tai HSV-2-viruspartikkeleita STM:ään. Lopulliset HSV-1-pitoisuudet vaihtelivat arvosta 0 TCID₅₀/ml arvoon 86,96 TCID₅₀/ml, ja lopulliset HSV-2-pitoisuudet vaihtelivat arvosta 0 TCID₅₀/ml arvoon 1,63 TCID₅₀/ml.

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn luotettavuutta arvioitiin testaamalla HSV-negatiiviset testisarjan jäsenet ja sellaiset testisarjan jäsenet, jotka sisälsivät HSV-1:tä ja HSV-2:tä alhaisella ja kohtalaisella pitoisuudella. HSV-1:n ja HSV-2:n osalta tulokset vastasivat odotettuja tuloksia 100-prosenttisesti negatiivisten ja kohtalaisen positiivisten testisarjan jäsenten osalta ja ≤ 100-prosenttisesti niiden testisarjan jäsenten osalta, joiden pitoisuus oli lähellä 95 % määrittelyn HR-pitoisuutta tai sitä alempi viruspartikkeleilla terästetyssä STM:ssä.

Taulukko 7 esittää Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn tulosten vastaavuuden kaikkien testisarjan jäsenten odotettujen tulosten kanssa.

Taulukko 7: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn tulosten ja odotettujen tulosten yhdenmukaisuus

Pitois		Tavoitepitois (TCID ₅₀ /ml)		Odotettu tulos		Yhdenmukainen (n)	Yhdenmukaisuus (%) (95 %-n luottamusväli)			
HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2	HSV-1	HSV-2		N	HSV-1	HSV-2	HSV-1
Neg	Neg	0	0	Neg	Neg	108	108	108	100 (96,6–100)	100 (96,6–100)
HPos	Neg	28,90	0	Pos	Neg	108	103	108	95,4 (89,6–98,0)	100 (96,6–100)
Neg	HPos	0	0,54	Neg	Pos	108	108	105	100 (96,6–100)	97,2 (92,1–99,1)
HPos	KPos	28,90	1,63	Pos	Pos	108	97	108	89,8 (82,7–94,2)	100 (96,6–100)
KPos	HPos	86,96	0,54	Pos	Pos	108	108	108	100 (96,6–100)	100 (96,6–100)
VNeg	Neg	3,00	0	Pos	Neg	108	50	108	46,3 (37,2–55,7)	100 (96,6–100)
Neg	VNeg	0	0,20	Neg	Pos	108	108	86	100 (96,6–100)	79,6 (71,1–86,1)

LV = pistemäärän luottamusväli, Pitois = pitoisuus; VNeg = vahva negatiivinen, HPos = heikko positiivinen, KPos = kohtalainen positiivinen, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen

Taulukko 8 esittää HSV-1- ja HSV-2-signaalien vaihtelevuuden heikoilla ja kohtalaisen positiivisilla testisarjan jäsenillä tutkimuspaikkojen, käyttäjien, erien, päivien ja ajojen kesken, ajojen sisällä sekä kokonaisuudessaan niillä testisarjan jäsenillä, joilla oli positiiviset Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn tulokset.

Taulukko 8: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn signaalien vaihtelevuus heikoilla ja kohtalaisen positiivisilla testisarjan jäsenillä

Virus	Pitois	N	Keskiarvo KAika	Tutkimuspaikkojen	Käyttäjien	Erien	Päivien	Ajojen	Ajojen	Yhteensä		
				välillä		välillä		välillä			välillä	
				KH	(VK-%)	KH	(VK-%)	KH	(VK-%)		KH	(VK-%)
HSV-1	HPos	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)		
	HPos	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)		
	KPos	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	HPos	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)		
	HPos	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)		
	KPos	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)		

Pitois = pitoisuus, VK = variaatiokerroin, HPos = heikko positiivinen, KPos = kohtalainen positiivinen, KH = keskihajonta

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi saada negatiivisen numeroarvon. Näin voi käydä, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Näissä tapauksissa keskihajonnan ja variaatiokerroimen arvoina esitetään 0.

Keinotekoinen HSV-2 suusta

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn testaus suoritettiin käyttämällä keinotekoisista kliinistä näytematriisia, jotta saatiin lisää suorituskykytietoja HSV-2:n tunnistamiseksi suun näytteistä. HSV-2:n MS-kannan viruspartikkeleita lisättiin HSV-negatiivisiin kliinisiin suun VTM- tai STM-matriiseihin pitoisuudella 3 X HR tai 1 000 X HR kummallekin väliaineelle. Testisarjan sisällön suhteen satunnaistetut käyttäjät testasivat viisitoista HSV-negatiivisten näytteiden replikaattia, kaksikymmentäviisi HSV-2:n replikaattia pitoisuudella 3 X HR ja kaksikymmentäviisi HSV-2:n replikaattia pitoisuudella 1 000 X HR sekä VTM- että STM-matriiseissa. Tulokset osoittivat, että HSV-2:ta sisältävät positiiviset suun keinotekoiset testisarjat havaittiin 100-prosenttisesti, kun taas mitään negatiivisia näytteitä kliinisissä STM- ja VTM-matriiseissa ei havaittu.

Panther Systemin kliininen määrittämisen suorituskyky

Kliininen suorituskyky

Prospektiivinen kliininen monikeskustutkimus suoritettiin Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen suorituskykyominaisuuksien määrittämiseksi. 19 yhdysvaltalaisella kliinisellä tutkimuspaikalla tutkimukseen rekisteröitiin miehiä ja naisia (n = 839), joilla oli aktiivisia ihohaavaumia anogenitaalisilla¹ tai suun² alueilla. Näitä tutkimuspaikkoja olivat mm. perhesuunnittelukeskukset, dermatologiset klinikat, pediatriiset/nuorison hoitopaikat, sukupuoliteitse tarttuvia infektioita hoitavat klinikat, yksityisklinikat ja julkiset terveystieteelliset klinikat, sairaalat, yliopistot ja kliiniset tutkimuskeskukset. Kaksi (2) vanupuikkonäytettä kerättiin yhdestä haavaumasta kullakin tutkittavalta: yksi kerättiin vanupuikolla kaupallisesti saatavasta VTM-näytteenottosarjasta ja toinen vanupuikolla Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -sarjasta. Näytteet käsiteltiin asianmukaisen pakkausohjeiden mukaisesti ja testattiin ELVIS HSV ID and D³ Typing Test -testijärjestelmän mukaisella virusviljelyllä ja validoidulla kaksisuuntaisella PCR-/sekvensointimenetelmällä. Näin voitiin määrittää yhdistetyn vertailumenetelmän tulokset HSV-1:lle ja HSV-2:lle. Yhdistetyn vertailumenetelmän tuloksiksi katsottiin: A) positiivinen, jos joko ELVIS HSV ID and D³ Typing Test -järjestelmän virusviljelyssä tai PCR-/sekvensointimenetelmässä saatiin positiivinen tulos HSV-tyypille (HSV-1 tai HSV-2), ja B) negatiivinen, jos yhdelle HSV-tyypille ja ELVIS HSV ID and D³ Typing Test -järjestelmän virusviljelyssä saatiin negatiivinen tulos (tai positiivinen tulos toiselle HSV-tyypille³). Näytteet testattiin FDA:n hyväksymillä HSV-1- ja HSV-2-määrittämisjärjestelmillä HSV-tyypin selvittämiseksi, kun: A) PCR-/sekvensointimenetelmässä havaittiin sekä HSV-1 että HSV-2 ja B) yhdistetyn vertailumenetelmän testien yhdistetyt tulokset olivat positiivisia kummallekin HSV-tyypille.

Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen kliininen suorituskyky HSV-1:n ja HSV-2:n havaitsemisessa arvioitiin näytteistä, jotka oli kerätty anogenitaalisista ja suun alueen näytteistä. Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen testaus suoritettiin kolmessa ulkoisessa laboratoriossa. Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen testaus suoritettiin luotiin 108 kappaletta; 107 (99,1 %) ajoa oli kelvollisia, ja 1 ajo (0,9 %) oli virheellinen laitteistovian vuoksi. Kelvollisissa Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen testauksissa käsiteltiin 1 629 näytettä. Näistä 1 628:n (99,9 %) lopputulos oli kelvollinen, ja yhden (0,1 %) lopputulos oli virheellinen laitteistovian vuoksi (tätä näytettä ei testattu uudelleen, koska sen tilavuus ei ollut riittävä). Seitsemälle näytteelle (0,4 %) saatiin alussa virheellinen tulos. Näistä kuusi testattiin uudelleen, ja niille saatiin kelvolliset tulokset.

Yhteensä 790 tutkittavaa (285 miestä ja 505 naista) olivat arvioitavissa suorituskykyanalyysiin osallistumista varten. Näistä 544:llä oli haavaumia anogenitaalisella alueella ja 246:lla haavaumia suun alueella.

Kokonaisuudessa HSV-1:n ja HSV-2:n anogenitaaliselta alueelta otetuissa näytteissä havaitsemisen herkkyys oli 93,4–98,4 % ja spesifisyys 92,8–99,8 % (Taulukko 9 ja Taulukko 10).

Taulukko 9 esittää Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittämisen herkkyuden, spesifisyyden, positiivisen ennustearvon (PPV) ja negatiivisen ennustearvon (NPV) HSV-1:n havaitsemisessa sekä HSV-1:n esiintymisosuuden (perustuen yhdistettyyn vertailumenetelmään) anogenitaalisissa haavaumissa kunkin näytetyypin osalta.

1 Käsittää vatsan, anuksen, pakaran, kohdunkaulan, esinahan, terskan, nivusten, häpykukkulan, peniksen (varren), peräaukkoa ympäröivän alueen, välilihan, peräsuolen, kivespussin, reiden, virtsarakon / virtsaputken aukon, vaginan, vulvan ja muut.

2 Käsittää ikenet, huulet, suun, kielen ja muut.

3 ELVIS HSV ID and D³ Typing Test -järjestelmällä ei voida havaita näytteitä, joissa on kumpikin infektio. Vain HSV-2-negatiiviset näytteet voidaan tyypimäärittää HSV-1:n suhteen.

Taulukko 9: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskyky HSV-1:n havaitsemisessa anogenitaalisista haavaumista näytetyypin mukaan

Näytetyyppi	Haavauman sijainti	N	TP	FP	TN	FN	Esiint. (%)	Herkkyys (%) (95 %:n LV) ³	Spesifisyys (%) (95 %:n LV) ³	PPV (%) (95 %:n LV) ⁴	NPV (%) (95 %:n LV) ⁴
VTM	Anogenitaalinen	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)
	Mies, anogenitaalinen	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)
	Nainen, anogenitaalinen	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-vanupuikkonäyte, STM	Anogenitaalinen	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)
	Mies, anogenitaalinen	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)
	Nainen, anogenitaalinen	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-vanupuikkonäyte, STM = Aptima Multitest -vanupuikkonäyte, Esiint. = esiintymisosuus, VTM = VTM-näyte.

¹Kahdella näytteellä oli negatiiviset viljelytulokset, ja yhdelle saatiin HSV-positiivinen viljelytulos, jonka tyyppi ei ollut määritettävissä.

²Yhdellä näytteellä oli negatiivinen viljelytulos, ja yhdelle saatiin HSV-positiivinen viljelytulos, jonka tyyppi ei ollut määritettävissä.

³Pistemäärän luottamusväli.

⁴PPV:n 95 %:n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %:n LV:stä positiiviselle todennäköisyysuhteelle, ja NPV:n 95 %:n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %:n LV:stä negatiiviselle todennäköisyysuhteelle.

Taulukko 10 esittää Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskykyä, spesifisyyden, positiivisen ennustearvon (PPV) ja negatiivisen ennustearvon (NPV) HSV-2:n havaitsemisessa sekä HSV-2:n esiintymisosuuden (perustuen yhdistettyyn vertailumenetelmään) kunkin näytetyypin anogenitaalisissa haavaumissa.

Taulukko 10: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskyky HSV-2:n havaitsemisessa anogenitaalisista haavaumista näytetyypin mukaan

Näytetyyppi	Haavauman sijainti	N	TP	FP	TN	FN	Esiint. (%)	Herkkyys (%) (95 %:n LV) ³	Spesifisyys (%) (95 %:n LV) ³	PPV (%) (95 %:n LV) ⁴	NPV (%) (95 %:n LV) ⁴
VTM	Anogenitaalinen	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)
	Mies, anogenitaalinen	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)
	Nainen, anogenitaalinen	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-vanupuikkonäyte, STM	Anogenitaalinen	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)
	Mies, anogenitaalinen	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)
	Nainen, anogenitaalinen	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-vanupuikkonäyte, STM = Aptima Multitest -vanupuikkonäyte, Esiint. = esiintymisosuus, VTM = VTM-näyte.

¹Kaikille kahdeksalle näytteelle saatiin negatiiviset viljelytulokset.

²Kaikille neljälle näytteelle saatiin negatiiviset viljelytulokset.

³Pistemäärän luottamusväli.

⁴PPV:n 95 %:n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %:n LV:stä positiiviselle todennäköisyysuhteelle, ja NPV:n 95 %:n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %:n LV:stä negatiiviselle todennäköisyysuhteelle.

Taulukko 11 esittää Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskykyä, spesifisyyden, positiivisen ennustearvon (PPV) ja negatiivisen ennustearvon (NPV) HSV-1:n havaitsemisessa sekä HSV-1:n esiintymisosuuden (perustuen yhdistettyyn vertailumenetelmään) kunkin näytetyypin suun haavaumissa. HSV-1:n havaitsemisen herkkyys suun alueelta otetuissa näytteissä oli 97,5 % Aptima Multitest -vanupuikkonäytteissä ja 81,5 % VTM-näytteissä. 22:sta HSV-1:n suhteen virheellisen negatiivisen tuloksen saaneesta VTM-näytteestä 19 näytteellä oli negatiiviset viljelytulokset. HSV-1:n havaitsemisen spesifisyys oli 88,7 % Aptima Multitest -vanupuikkonäytteissä ja 99,2 % VTM-näytteissä. Yhdeksän (9) neljästätoista (14) Aptima Multitest -vanupuikkonäytteestä, joilla oli virheellisesti positiiviset tulokset, oli kahdesta niistä 17 näytteenotto paikasta, joissa otettiin näytteitä suun alueelta.

Taulukko 11: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskyky HSV-1:n havaitsemisessa suun haavaumista näytetyypin mukaan

Näytetyyppi	N	TP	FP	TN	FN	Esiint. (%)	Herkkyys (%) (95 %-n LV) ³	Spesifisyys (%) (95 %-n LV) ³	PPV (%) (95 %-n LV) ⁴	NPV (%) (95 %-n LV) 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-vanupuikkonäyte, 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-vanupuikkonäyte, STM = Aptima Multitest -vanupuikkonäyte, Esiint. = esiintymisosuus, VTM = VTM-näyte.

¹Yhdeksällätoista näytteellä oli negatiiviset viljelytulokset, ja yhdelle saatiin HSV-positiivinen viljelytulos, jonka tyyppi ei ollut määritettävissä.

²Kaikille kolmelle näytteelle saatiin negatiiviset viljelytulokset.

³Pistemäärän luottamusväli.

⁴PPV:n 95 %-n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %-n LV:stä positiiviselle todennäköisyysuhteelle, ja NPV:n 95 %-n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %-n LV:stä negatiiviselle todennäköisyysuhteelle.

Koska suurin osa HSV-infektioista johtuu HSV-1:stä, suun alueella havaittujen HSV-2-infektioiden esiintymisosuus oli erittäin pieni (0,9–1,3 %) (Taulukko 12). 235 VTM-näytteestä ja 237 Aptima Multitest -vanupuikkonäytteestä vain kaksi VTM-näytettä ja kolme Aptima Multitest -vanupuikkonäytettä antoi positiivisen tuloksen vertailutestin perusteella. HSV-2:n havaitsemisen herkkyys suun alueelta otetuissa näytteissä oli 66,7 % Aptima Multitest -vanupuikkonäytteiden osalta ja 100 % VTM-näytteiden osalta. Ainoa Aptima Multitest -vanupuikkonäyte, joka otettiin suun haavaumasta ja joka antoi virheellisesti negatiivisen tuloksen, antoi negatiivisen viljelytuloksen. Kuten edellä on kuvattu, HSV-2:n havaitsemisen analyyttinen suorituskyky keinotekoisia suun näytteitä käytettäessä oli 100 %. HSV-2:n havaitsemisen spesifisyys oli 100 % Aptima Multitest -vanupuikkonäytteiden osalta ja 100 % VTM-näytteiden osalta.

Taulukko 12 esittää Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskykyä, spesifisyyden, positiivisen ennustearvon (PPV) ja negatiivisen ennustearvon (NPV) HSV-2:n havaitsemisessa sekä HSV-2:n esiintymisosuuden (perustuen yhdistettyyn vertailumenetelmään) kunkin näytetyypin oraalissa haavaumissa.

Taulukko 12: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysuorituskyky HSV-2:n havaitsemisessa suun haavaumissa näytetyypin mukaan

Näytetyyppi	N	TP	FP	TN	FN	Esiint. (%)	Herkkyys (%) (95 %-n LV) ²	Spesifisyys (%) (95 %-n LV) ²	PPV (%) (95 %-n LV) ³	NPV (%) (95 %-n LV) 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-vanupuikkonäyte, 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-vanupuikkonäyte, STM = Aptima Multitest -vanupuikkonäyte, Esiint. = esiintymisosuus, VTM = VTM-näyte.

¹Tällä näytteellä oli negatiivinen viljelytulos.

²Pistemäärän luottamusväli.

³PPV:n 95 %-n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %-n LV:stä positiiviselle todennäköisyysuhteelle, ja NPV:n 95 %-n LV (luottamusväli) laskettiin täsmälleen 95 %-n LV:stä negatiiviselle todennäköisyysuhteelle.

Viitealue ja odotetut arvot

Esiintymisosuus

HSV-1:n ja HSV-2:n esiintymisosuus eri populaatioissa määräytyy erilaisten riskitekijöiden mukaan. Näitä ovat mm. ikä, elintavat ja kokeen herkkyys infektion havaitsemisessa. Taulukko 13 esittää yhteenvedon HSV-1:n ja HSV-2:n esiintymisosuudesta näytetyypin ja ikäryhmän mukaan Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyllä kliinisen suorituskyvyn tutkimuksessa.

Taulukko 13: Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn positiivisuus haavauman sijaintiluokan ja ikäryhmän mukaan¹

Haavauman sijainti Ikäryhmä	Esiintymisosuus (%) (positiivisten määrä / testattujen määrä)			
	VTM-näyte		Aptima Multitest -vanupuikkonäyte	
	HSV-1-positiivinen	HSV-2-positiivinen	HSV-1-positiivinen	HSV-2-positiivinen
Kaikki haavaumien sijainnit				
Kaikki iät	21,9 (170/778)	33,0 (257/778)	26,0 (203/782)	35,3 (276/782)
< 2 vuotta	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)	40,0 (2/5)	0,0 (0/5)
2–11 vuotta	30,8 (4/13)	0,0 (0/13)	50,0 (7/14)	0,0 (0/14)
12–21 vuotta	21,5 (23/107)	40,2 (43/107)	24,8 (27/109)	42,2 (46/109)
22–30 vuotta	18,9 (63/334)	36,8 (123/334)	21,4 (72/337)	39,5 (133/337)
31–40 vuotta	20,7 (30/145)	33,8 (49/145)	27,3 (39/143)	35,7 (51/143)
41–50 vuotta	22,7 (17/75)	26,7 (20/75)	25,7 (19/74)	28,4 (21/74)
51–60 vuotta	30,9 (21/68)	22,1 (15/68)	37,7 (26/69)	24,6 (17/69)
> 60 vuotta	32,3 (10/31)	22,6 (7/31)	35,5 (11/31)	25,8 (8/31)
Anogenitaaliset haavaumat				
Kaikki iät	13,4 (72/537)	47,5 (255/537)	13,5 (73/539)	50,8 (274/539)
< 2 vuotta	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
2–11 vuotta	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)	0,0 (0/1)
12–21 vuotta	20,7 (17/82)	52,4 (43/82)	20,2 (17/84)	54,8 (46/84)
22–30 vuotta	14,2 (38/268)	45,5 (122/268)	14,4 (39/270)	48,9 (132/270)
31–40 vuotta	11,5 (12/104)	47,1 (49/104)	12,6 (13/103)	49,5 (51/103)
41–50 vuotta	9,1 (4/44)	45,5 (20/44)	4,8 (2/42)	50,0 (21/42)
51–60 vuotta	3,7 (1/27)	51,9 (14/27)	7,1 (2/28)	57,1 (16/28)
> 60 vuotta	0,0 (0/10)	70,0 (7/10)	0,0 (0/10)	80,0 (8/10)
Suun haavaumat				
Kaikki iät	40,7 (98/241)	0,8 (2/241)	53,5 (130/243)	0,8 (2/243)
< 2 vuotta	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)	50,0 (2/4)	0,0 (0/4)
2–11 vuotta	33,3 (4/12)	0,0 (0/12)	53,8 (7/13)	0,0 (0/13)
12–21 vuotta	24,0 (6/25)	0,0 (0/25)	40,0 (10/25)	0,0 (0/25)
22–30 vuotta	37,9 (25/66)	1,5 (1/66)	49,3 (33/67)	1,5 (1/67)
31–40 vuotta	43,9 (18/41)	0,0 (0/41)	65,0 (26/40)	0,0 (0/40)
41–50 vuotta	41,9 (13/31)	0,0 (0/31)	53,1 (17/32)	0,0 (0/32)
51–60 vuotta	48,8 (20/41)	2,4 (1/41)	58,5 (24/41)	2,4 (1/41)
> 60 vuotta	47,6 (10/21)	0,0 (0/21)	52,4 (11/21)	0,0 (0/21)

¹Yhdelläkään tutkittavalla ei ollut positiivista tulosta Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyssä sekä HSV-1:n että HSV-2:n osalta.

Positiiviset ja negatiiviset ennustearvot hypoteettisille esiintymismäärille

Taulukko 14 esittää kullekin näytetyypille vastaavilla hypoteettisilla esiintymisosuuksilla Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn arvioidut positiiviset ja negatiiviset ennustearvot (PPV ja NPV) HSV-1:n ja HSV-2:n havaitsemisen suhteen. Nämä laskelmat perustuvat arvioituun kokonaistarkkuuteen ja -spesifisyyteen kullekin näytetyypille kliinisen suorituskyvyn tutkimuksella arvioituna.

Taulukko 14: Hypoteettiset PPV- ja NPV-arvot HSV-1:n ja HSV-2:n havaitsemiselle näytetyypin ja haavauman sijaintiluokan mukaan

Näytetyyppi	Haavauman sijainti	Esiintymisosuus (%)	HSV-1		HSV-2	
			PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
VTM-näyte	Anogenitaalinen	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
	Suu	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
Aptima-vanupuikkonäyte, STM	Anogenitaalinen	40	98,5	88,9	100	100
		50	99,0	84,3	100	100
		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
	Suu	40	99,3	96,6	90,1	98,9
		50	99,5	94,9	93,2	98,4
		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-vanupuikkonäyte, STM = Aptima Multitest -vanupuikkonäyte, VTM = VTM-näyte.

KAika-aikajakauma Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn positiivisille kontrolleille

Taulukko 15 esittää Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn positiivisen kontrollin KAika-arvojen jakauman kaikille kelpoisille kliinisen suorituskyvyn tutkimuksessa tehdyille Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelysajoille.

Taulukko 15: KAika-arvojen jakauma Aptima HSV 1 & 2 assay -määrittelyn positiivisille kontrolleille

Tilastotieto	KAika	
	HSV-1	HSV-2
N	107	107
Keskiarvo	20,03	22,01
Mediaani	19,8	21,7
KH	1,198	1,612
VK (%)	6,0	7,3
Minimi	18,1	19,5
Maksimi	22,9	26,2

VK = variaatiokerroin, KH = keskihajonta

Lähdeluettelo

1. **Gupta R., T. Warren, A. Wald.** 2007. Genital Herpes. *The Lancet* 370: 2127-2137.
2. **Bradley H., L. Markowitz, T. Gibson, G. McQuillan.** 2014. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 United States, 1999-2010. *Journal of Infectious Diseases* (JID) 209: 325-333.
3. **Whitley R., B. Roizman.** 2001. Herpes Simplex Virus Infections. *The Lancet* 357: 1513-1518.
4. **LeGoff J., H. Péré, L. Bélec.** 2014. Diagnosis of Genital Herpes Simplex Virus Infection in the Clinical Laboratory. *Virology Journal* 11: 83-99.
5. **Wald A., K. Link.** 2002. Risk of Human Immunodeficiency Virus Infection in Herpes Simplex Virus Type 2- Seropositive Persons: A Meta-Analysis. *Journal of Infectious Diseases* (JID) 185: 45-52.
6. **Brown A., A. Wald, R. Morrow, S. Selke, J. Zeh, L. Corey.** 2003. Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus from Mother to Infant. *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) 289(2): 203-209.
7. **Ashley RL., A. Wald.** 1999. Genital Herpes: Review of the Epidemic and Potential Use of Type-Specific Serology. *Clinical Microbiology Reviews* 12: 1-8.
8. **Swenson, et al.** 2016. Evaluation of a transcription mediated amplification assay for detection of herpes simplex virus types 1 and 2 mRNA in clinical specimens. *J Clin Virol* 80, 62-67.
9. **Sciortino MT., M. Suzuki, B. Taddeo, B. Roizman.** 2001. RNAs Extracted from Herpes Simplex Virus 1 Virions: Apparent Selectivity of Viral but Not Cellular RNAs Packaged in Virions. *Journal of Virology* 75(17):8105-8116.
10. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2005. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
11. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; 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.

Yhteystiedot ja versiohistoria



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



Australian toimeksiantajan osoite:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da VinciLaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Maakohtaiset teknisen tuen ja asiakaspalvelun sähköpostiosoitteet ja puhelinnumerot ovat osoitteessa www.hologic.com/support.

Euroopan unionissa laitteeseen liittyen tapahtuvista vakavista vaaratilanteista pitää ilmoittaa valmistajalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa käyttäjä ja/tai potilas asuu.

Hologic, Aptima, Panther, Panther Fusion sekä niihin liittyvät logot ovat Hologic Inc:n ja/tai sen tytäryhtiöiden tavaramerkkejä tai rekisteröityjä tavaramerkkejä Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa.

Kaikki muut tässä pakkausselosteessa olevat tavaramerkit ovat omistajiensa omaisuutta.

Yksi tai useampi osoitteessa www.hologic.com/patents mainituista yhdysvaltalaisista patenteista voi koskea tätä tuotetta.

©2016–2022 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

AW-23071-1701, versio 001

2022-10

Versiohistoria	Päivämäärä	Kuvaus
AW-23071 versio 001	lokakuu 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Luotu APTIMA HSV 1 & 2 assay -määrityksen käyttöohje AW-23071, versio 001, korvaa AW-15346-version 005. IVDR-asetuksen vaatimusten täyttämiseksi (Yhdysvaltain ulkopuolella ja/tai Yhdysvalloissa) tiedot ovat nyt kattavampia, ja uusi pakkausseloste on laadittu IVDR-vaatimusten täyttämiseksi • Lisätty yhteenveto turvallisuudesta ja suorituskyvystä • Päivitetty Varoitus ja varotoimet -kohta • Päivitetty Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen -kohta • Päivitetty Panther System -kohta Panther Systemin testausmenetelmä -osiossa • Poistettu aiemmat taulukot 13–18 ja numeroitu taulukot uudelleen • Päivitetty yhteystiedot, mukaan lukien: EY-edustaja, CE-merkintä, Australian edustajan tiedot ja tekninen tuki. • Erinäisiä muutoksia tyyliin ja muotoiluun.