

Aptima™ HIV-1 Quant Dx Assay

In vitro -diagnostiikkakäyttöön.

Ainoastaan USA:n vientiä varten.

Yleistietoja	2
Aiottu käyttö	2
Testin yhteenveto ja kuvaus	2
Toimenpiteen periaatteet	3
Varoitukset ja varotoimet	4
Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset	6
Näytteen kerääminen ja säilytys	7
Panther Systemiin ladatut näytteet	10
Näytteiden kuljetus	10
Panther System	11
Toimitetut reagenssit ja materiaalit	11
Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen	13
Valinnanvaraiset materiaalit	14
Panther System -testitoimenpide	14
Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia	18
Laadunvalvonta	19
Määrityksen kalibrointi	19
Negatiiviset ja positiiviset kontrollit	19
Sisäinen kalibraattori / Sisäinen kontrolli	19
Tulosten tulkinta	20
Rajoitukset	21
Suorituskyky	22
Toteamisraja (LOD) käyttämällä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia	22
HIV-1:n eri alatyypin ja ryhmien toteamisraja	23
Lineaarinen alue	24
HIV-1:n alatyypin ja ryhmien lineaarisuus	25
Määrityksen alaraja käyttämällä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia	26
LLOQ:n verifiointi HIV-1:n alatyypeillä ja ryhmillä	27
Tarkkuus	28
Potentiaalisesti häiritsevät aineet	29
Spesifisyys	31
Analyttinen spesifisyys	32
Kliinisten näytteiden toistettavuus	33
Näytteen laimennus näytteenlaimentimella	34
Menetelmän korrelaatio	35
Diagnostinen yhtäpitävyys	36
Näytteiden välinen kontaminaatio	36
Serokonversiopaneeli	37
Seerumin ja plasman vastaavuustutkimus	38
Viiteluettelo	39

Yleistietoja

Aiottu käyttö

Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -analyysi on nukleiinihapon *in vitro* -monistuskoe, jolla havaitaan ja kvantifioidaan ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) RNA-ryhmiä M, N ja O täysin automaattisen Panther™-järjestelmän avulla. Se on tarkoitettu käytettäväksi apuna HIV-1-tartunnan diagnosoissa, HIV-1-tartunnan varmistajana ja apuna HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden kliinisessä hoidossa.

Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -määrittystä voidaan käyttää apuna HIV-1-tartunnan, mukaan lukien akuutin tai primaaritartunnan, diagnosoissa. Akuutin tai primaarin HIV-1-infektion osoittaa se, että potilaiden plasmasta tai seerumista löytyy HIV-1-RNA:ta mutta ei HIV-1:n vasta-aineita. Aptima HIV-1 Quant Dx Assayta voidaan käyttää lisätestinä näytteille, joilla on toistuvia reaktiivisia tuloksia hyväksytyissä HIV-immuunimäärityksissä. HIV-1-infektio on varmistettu, jos näyte on reaktiivinen Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -määrittelyssä.

Aptima HIV-1 Quant Dx Assayta voidaan käyttää myös HIV-1-tartunnan saaneiden yksilöiden taudin ennustetta varten yhdessä kliinisen presentaation ja joidenkin muiden laboratoriomerkkiaineiden kanssa. Aptima HIV-1 Quant Dx Assayta voidaan käyttää apuna antiretroviraalisen hoidon tehon seurannassa mittaamalla plasman HIV-1-RNA-pitoisuuden muuttumista.

Kun Aptima HIV-1 Quant Dx Assayta käytetään apuna HIV-1-infektion diagnosoissa, suorituskyky kvalitatiivisten tulosten osalta on vahvistettu sekä plasma- että seeruminäytteillä. Kun sitä käytetään apuna antiretroviraalisen hoidon tehon seurannassa, suorituskyky kvantitatiivisten tulosten osalta on vahvistettu vain plasmanäytteillä. Kvantitatiivisiin tuloksiin ei saa käyttää seeruminäytteitä.

Tämä määrittely ei ole tarkoitettu veren- tai plasmanluovuttajien seulontakäyttöön.

Testin yhteenveto ja kuvaus

Epidemiologisissa tutkimuksissa immuunikadon (hankinnaisen immuunivajavuuden eli AIDSin) aiheuttajaksi tunnistettiin ihmisen tyypin 1 immuunikatovirus (HIV-1) (1-7). HIV voi välittyä seksuaaliteitse, altistuksessa infektoituneelle verelle tai verituotteille tai äidistä lapseen tarttumalla (8). Kun HIV-altistuksesta on kulunut 3–6 viikkoa, tartunnan saaneet yksilöt kehittävät yleensä lyhyen, akuutin oireyhtymän, jolle ovat tunnusomaisia flunssan kaltaiset oireet ja johon liittyy runsas määrä viremiaa ääreisveressä (9-12). Useimmissa infektoituneissa yksilöissä tätä varhaisvaihetta seuraa HIVille ominainen immuunivaste ja plasmaviremian väheneminen, tavallisesti 4–6 viikon kuluessa oireiden puhkeamisesta (13-14). Infektoituneilla yksilöillä on serokonversion jälkeen vuorossa kliinisesti vakaa, oireeton vaihe, joka voi kestää vuosia (15-17). Oireettomalle jaksolle on ominaista keskeytymätön, lievä plasmaviremia (18) ja CD4+-lymfosyyttien asteittainen kato. Tämä kato johtaa vaikeaan immuunivajavuuteen, moniin opportunistisiin infektioihin, maligniteetteihin ja kuolemaan (19). Vaikka ääreisveren virusmäärät ovat suhteellisen pieniä infektion oireettoman vaiheen aikana, viruksen lisääntyminen ja poistuma näyttävät olevan dynaamisia prosesseja, joissa virusten runsas valmistuminen ja CD4+-solujen infektio ovat tasapainossa yhtä runsaan viruspoistuman, infektoituneiden solujen kuoleman ja CD4+-solujen täydentymisen kanssa, minkä seurauksena sekä plasmaviremian että CD4+-solujen määrät ovat suhteellisen vakaita (20-22).

HIVin kvantitatiiviset mittaukset ääreisverestä ovat osoittaneet, että suuremmat virusmäärät voivat korreloida HIViin liittyvän sairauden kliinisen etenemisen lisääntyneen riskin kanssa ja että plasman virusmäärien vähenemiset voivat liittyä kliinisen etenemisen alentuneeseen

risktiin (23-25). Ääreisveren virusmäärät voidaan kvantitoida mittaamalla seerumin HIV-p24-antigeeni, plasman HIVin kvantitatiivisella viljelyllä tai mittaamalla virus-RNA suoraan plasmasta käyttämällä nukleinihappomonistusta tai signaalimonistustekniikoita (26-30).

Tällä hetkellä HIV-1-infektion osoittaminen perustuu pääasiassa vasta-aineiden ja/tai p24-antigeenin serologiseen testaukseen immuunimäärityksen avulla. US Centers for Disease Control (Yhdysvaltain tartuntatautien valvontakeskukset) suosittelee akuuttien HIV-infektioiden diagnoosiin vasta-aine- ja RNA-testiä (31). Vaikka HIV-1-vasta-aine- ja p24-antigeenitestin herkkyys on parantunut, tartunta-ajankohdan ja serologisilla merkkiaineilla havaitsemisajankohdan välillä on yhä window-jakso. Tämä window-jakso riippuu käytetyn serologisen testin herkkyydestä. Yhden laskelman (32) mukaan 4. sukupolven p24-antigeeni- ja/tai vasta-ainemääritykset voivat havaita infektion, kun HIV-1-RNA-pitoisuus lisääntyy 14 000 kopiaan ml:ssa. Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn toteamisraja on huomattavasti alempi kuin 14 000 kopiota/ml, ja se saattaa havaita HIV-1:n aikaisemmin kuin HIV-immuunimääritykset.

Molekyyli tekniikoita, kuten TMA:ta (transcription mediated amplification), on käytetty laajasti nukleinihappojen vahvistamiseen (31). TMA käyttää määrättyä kohteen sieppausta ja isotermistä monistusta nukleinihappojen havaitsemiseen useissa tarttuvissa patogeeneissä (32).

Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysi käyttää TMA:n kautta useita pitkiä alukkeita, jotka kohdistuvat useisiin HIV-1-genomin alueisiin kompensoidakseen suurta mutaationopeutta ja useita mahdollisia mutaatioita kohdealueella.

Toimenpiteen periaatteet

Aptima HIV-1 Quant Dx Assay käsittää kolme tärkeää vaihetta, jotka kaikki tapahtuvat yhdessä ainoassa putkessa Panther Systemillä: kohteen poiminta, kohteen monistaminen transkriptiovälitteisellä monistuksella (transcription-mediated amplification, TMA) ja monistustuotteiden (amplikonien) osoittaminen fluoresenssileimatuilla koettimilla (soihduilla).

Kohteen sieppauksen aikana viruksen nukleinihapot eristetään näytteistä. Näytettä käsitellään puhdistusaineella, jotta viruksen kuori liukenee, proteiinit denaturoituvat ja viruksen genomin RNA vapautuu. Siepatut oligonukleotidit hybridisoituvat testinäytteen HIV-1-genomin hyvin konservoituneisiin alueisiin (jos sellaisia on). Sitten hybridisoitunut kohde poimitaan magneettisille mikropartikkeleille, jotka erotetaan näytteestä magneettikentässä. Pesuvaiheissa reaktioputkesta poistuvat epäolennaiset ainesosat.

Kohteen vahvistus tapahtuu TMA:n kautta, joka on transkriptiovälitteinen nukleinihapon monistusmenetelmä, joka hyödyntää kahta entsyymiä, MMLV:n (Moloney murine - leukemia virus) käänteistranskriptaasia ja T7 RNA -polymeraasia. Kohdesekvenssin DNA-kopio (joka sisältää T7-RNA-polymeraasin promoottorisekvenssin) valmistetaan käänteistranskriptaasilla. T7-RNA-polymeraasi tuottaa DNA:n kopioteplaatista useita RNA-amplikonin kopioita. Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysi käyttää TMA-menetelmää vahvistamaan kahta HIV-1 RNA -aluetta (pol ja LTR). Nämä nimenomaiset alueet saadaan monistettua erityisillä alukkeilla, jotka on tarkoitettu HIV-1:n ryhmien M, N ja O monistamiseksi. Alukkeen muotoilu ja kohteeseen hakeutuminen kahdesta suunnasta takaa sen, että HIV-1:n havaitseminen ja kvantitointi on tarkka.

Havaitsemiseen käytetään yksijuosteisia nukleinihapposoihtuja, joita on läsnä kohteen monistamisen aikana ja jotka hybridisoituvat amplikoniin spesifisesti reaaliajassa. Jokaisessa soihdussa on fluorofori ja sammutin. Kun soihtu ei ole amplikoniin hybridisoituneena, sammutin on fluoroforin välittömässä läheisyydessä ja vaimentaa fluoresenssin. Kun soihtu sitoutuu amplikoniin, sammutin siirtyy kauemmaksi fluoroforista, ja soihtu emittoi tiettyä

aallonpituutta olevan signaalin, kun sitä viritetään valonlähteellä. Fluoresoiva signaali voimistuu, kun yhä useampi soihtu sitoutuu amplikoniin. Aika, joka fluoresenssisignaaliilta kuluu tietyn kynnyksarvon saavuttamiseen, on verrannollinen HIV-1:n lähtöpitoisuuteen. Jokaisessa reaktiossa on sisäinen kalibraattori / sisäinen kontrolli (internal control, IC), joka tarkkailee näytteen käsittelyn, monistuksen ja detektoinnin vaihteluita. Näytteen pitoisuus määritetään Panther System Softwarella (Panther-järjestelmän ohjelmistolla) käyttämällä kunkin reaktion HIV-1- ja IC-signaaleja ja vertaamalla niitä kalibroitietoihin.

Varoitukset ja varotoimet

- A. *In vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- B. Jotta välttäisit epävalidien tulosten riskin, lue huolellisesti koko pakkausseloste ja *Panther System Operator's Manual* (Panther Systemin käyttöopas) ennen määrittämisen suorittamista.

Laboratorioon liittyvä



- C. HUOMIO: Tämän määrittämisen kontrollit sisältävät ihmisen plasmaa. US Food and Drug Administrationin (Yhdysvaltojen lääke- ja elintarvikeviraston) hyväksymillä toimenpiteillä testattaessa plasma on negatiivinen hepatiitti-B:n pinta-antigeenin (HBsAg:n), HCV:n vasta-aineiden, HIV-1- ja HIV-2-vasta-aineiden ja HIV-antigeenin suhteen. Plasma ei myöskään ole HCV-RNA- eikä HIV-1-RNA-reaktiivinen, kun se testataan lisensoituilla nukleinihappotesteillä käyttämällä yhdistettyjä näytteitä. Kaikkia ihmisverestä peräisin olevia materiaaleja täytyisi pitää potentiaalisina tartuntavaaran aiheuttajina ja niitä pitäisi käsitellä yleisten varotoimien mukaan (35-37).
- D. Tämän toimenpiteen saisi tehdä vain henkilökunta, jolla on asianmukainen koulutus Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn käyttöön ja potentiaalisesti tartuntavaarallisten aineiden käsittelyyn. Lääkkymisen sattuessa desinfioi välittömästi noudattaen asianmukaisia työpaikkakohtaisia toimenpiteitä.
- E. Käytä ainoastaan toimitettuja tai määritettyjä kertakäyttöisiä laboratoriovälineitä.
- F. Käytä tavanomaisia laboratoriovarotoimia. Älä pipetoi suun avulla. Määrätyillä työalueilla ei saa syödä, juoda tai polttaa savukkeita. Käytä kertakäyttöisiä talkittomia käsineitä, silmäsuojusta ja laboratoriotakkeja käsitellessäsi näytteitä ja pakkauksen reagensseja. Pese kädet perusteellisesti näytteiden ja pakkauksen reagenssien käsittelyn jälkeen.
- G. Työtasot, pipetit ja muut välineet on dekontaminoitava säännöllisesti 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella.
- H. Hävitä kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksessa näytteiden ja reagenssien kanssa, noudattamalla paikallisia, valtion ja liittovaltion määräyksiä (35-38). Puhdista ja desinfioi kaikki työtasot huolellisesti.
- I. Kontrollit sisältävät säilytysaineena natriumatsidia. Älä käytä reagenssin siirtoon metalliputkea. Jos natriumatsidiyhdisteitä sisältäviä liuoksia kaadetaan putkistoon, ne pitäisi laimentaa ja huuhtoa runsaalla määrällä juoksevaa vettä. Näitä varotoimia suositellaan, jotta voitaisiin välttää saostumien kertyminen metalliputkistoon, johon voi muodostua räjähdysvaaralliset olosuhteet.
- J. Molekyylilaboratorioiden hyviin normaalikäytäntöihin kuuluu ympäristönseuranta. Laboratorioympäristön seurantaan ehdotetaan seuraavaa toimenpidettä.

1. Hanki vanupuikko ja parita Aptima-näytealikoottiputken (SAT) kanssa.
2. Merkitse jokainen SAT asianmukaisesti.
3. Lisää jokaiseen SAT:hen 1 ml Aptima-näytteenlaimenninta.
4. Pintanäytteiden keräämiseksi kostuta vanupuikko kevyesti deionisoidulla vedellä, joka ei sisällä nukleaasia.
5. Pyyhi kohteena oleva pinta ylhäältä alaspäin suuntautuvien pystyliikkein. Kun pyyhit kohteena olevan paikan, kierrä vanutoppoa noin puoli kierrosta.
6. Laita vanupuikkonäyte välittömästi putkeen ja pyöritä vanupuikkoa kevyesti laimenteessa mahdollisten siihen pyyhkiytyneiden materiaalien uuttamiseksi. Paina vanupuikko siirtoputken kylkeen ottaaksesi mahdollisimman paljon nestettä. Hävitä vanupuikko ja sulje putki.
7. Toista vaiheet jäljelle jääneillä vanupuikkonäytteillä.
8. Testaa vanupuikko molekyylimäärityksellä.

Näytteisiin liittyvää

- K. Näytteet saattavat olla tartuntavaarallisia. Noudata yleisiä varotoimia (35-37) tätä määritystä suorittaessasi. Oikeat käsittely- ja hävitysmenetelmät täytyisi laatia paikallisten määräysten mukaan (38). Tämän toimenpiteen saisi tehdä vain henkilökunta, jolla on asianmukainen koulutus Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn käyttöön ja tartuntavaarallisten materiaalien käsittelyyn.
- L. Pidä yllä oikeita säilytysolosuhteita näytteen kuljetuksen aikana varmistaaksesi näytteen koskemattomuuden. Näytteen stabiiliutta muissa kuin suositelluissa kuljetusolosuhteissa ei ole arvioitu.
- M. Vältä ristikontaminaatiota näytteen käsittelyvaiheiden aikana. Ole erityisen huolellinen, kun löysäät tai avaat näytteiden korkkeja, välttääksesi aerosolien leviämisestä aiheutuvan kontaminaation. Näytteet voivat sisältää suuren määrän organismeja. Varmista, että näytesäiliöt eivät kosketa toisiaan, ja hävitä käytetyt materiaalit nostamatta niitä minkään säiliön yli. Vaihda käsineet, jos ne joutuvat kosketuksiin näytteen kanssa.

Määritykseen liittyvää

- N. Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn kvantitatiivisten tulosten arviointiin on käytetty plasmaa. Seerumia ei pidä käyttää kvantitatiivisten tulosten hankkimiseen. Kvalitatiivisten tulosten arviointiin on käytetty sekä plasmaa että seerumia.
- O. Älä käytä reagenssipakkausta, kalibraattoria tai kontrolleja viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- P. Määritysreagensseja, jotka kuuluvat eri master-eränumeroilla merkittyihin pakkauksiin, ei saa vaihtaa keskenään, sekoittaa tai yhdistää. Määritysnesteet voivat olla eri eränumeroista. Kontrollit ja kalibraattori voivat olla eri eränumeroista.
- Q. Vältä reagenssien mikrobi- ja nukleaasikontaminaatiota.
- R. Sulje ja säilytä kaikki määritysreagenssit määrityksessä lämpötiloissa. Väärin säilytettyjen määritysreagenssien käyttö saattaa vaikuttaa määrityksen suorituskykyyn. Lisätietoa saat kohdista *Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset* ja *Panther System -testitoimenpide*.

- S. Älä yhdistä mitään määritysreagenssia tai -nestettä ilman nimenomaista ohjetta. Älä lisää reagensseja tai nesteitä vajaisiin säiliöihin. Panther System (Panther-järjestelmä) verifioi reagenssimäärät.

Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset

- A. Seuraavassa taulukossa esitetään reagenssien, kontrollien ja kalibraattorin säilytysolosuhteet ja stabiilius.

Reagenssi	Säilytys avaamattomana	Avattu pakkaus (sekoitettu)	
		Säilytys	Stabiilius
qHIV-1-monistusreagenssi	2 °C – 8 °C		
Liuos qHIV-1-monistusreagenssin sekoitukseen	2 °C – 8 °C	2 °C – 8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1-entsyymireagenssi	2 °C – 8 °C		
Liuos qHIV-1-entsyymin sekoitukseen	2 °C – 8 °C	2 °C – 8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1-promoottorireagenssi	2 °C – 8 °C		
Liuos qHIV-1-promoottorin sekoitukseen	2 °C – 8 °C	2 °C – 8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1-kohteenpoimintareagenssi	2 °C – 8 °C	2 °C – 8 °C	30 päivää ^a
qHIV-1 NC CONTROL – (negatiivinen kontrolli)	-15 °C – -35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen ampulli Käytä 20 tunnin kuluessa
qHIV-1 LPC CONTROL + (matala positiivinen kontrolli)	-15 °C – -35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen ampulli Käytä 20 tunnin kuluessa
qHIV-1 HPC CONTROL + (korkea positiivinen kontrolli)	-15 °C – -35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen ampulli Käytä 20 tunnin kuluessa
qHIV-1-PCAL (positiivinen kalibraattori)	-15 °C – -35 °C	15 °C – 30 °C	Kertakäyttöinen ampulli Käytä 20 tunnin kuluessa

^a Kun reagenssit poistetaan Panther Systemistä, ne pitäisi välittömästi palauttaa niille sopiviin säilytyslämpötiloihin.

- B. Hävitä kaikki käyttämättömät sekoitetut reagenssit ja kohteen poimintareagenssi (target capture reagent, TCR) 30 vuorokauden kuluttua tai Master-erän viimeisen käyttöpäivän jälkeen, kumpi tahansa tulee ensin.
- C. Panther Systemiin ladatut reagenssit säilyvät stabiileina 72 tuntia. Reagenssit voidaan ladata Panther System -järjestelmään korkeintaan 5 kertaa. Panther System rekisteröi reagenssien kaikki latauskerrat.
- D. Kun kalibraattori on sulatettu, liuoksen täytyy olla kirkas, toisin sanoen se ei ole samea eikä siinä ole saostumia.
- ⚠ E. Promoottorireagenssi ja sekoitettu promoottorireagenssi ovat valoherkkiä. Suojaa nämä reagenssit valolta säilytyksen ja käyttöönottovalmistelujen aikana.

Näytteen kerääminen ja säilytys

Huomautus: Käsittele kaikkia näytteitä kuin ne sisältäisivät potentiaalisesti tartuntavaarallisia aineita. Noudata yleisiä varotoimia.

Huomautus: Muista välttää ristikontaminaatiota näytteen käsittelyvaiheiden aikana. Hävitä käytetty materiaali esimerkiksi kuljettamatta sitä avonaisten putkien yläpuolella.

Seuraaviin lasi- tai muoviputkiin kerättyjä kokoverinäytteitä voidaan käyttää:

Kvantitatiivisiin mittauksiin:

- EDTA- tai ACD-antikoagulantteja (happositraattidekstroosiantikoagulantteja) sisältäviä putkia tai
- Plasman valmisteluputkia (Plasma Preparation Tubes, PPT:itä)

Kvalitatiiviseen määritykseen:

- EDTA- tai ACD-antikoagulantteja sisältäviä putkia tai
- PPT:itä tai
- Seerumiputkia tai
- Seerumin erotusputkia (Serum Separator Tubes, SST:itä)

Anna hyytymän muodostua seerumissa, ennen kuin jatkat sen käsittelyä.

A. Näytteen kerääminen

Kokoveri voidaan säilyttää 2 °C – 30 °C:ssa ja on sentrifugoitava 24 tunnin kuluessa näytteen keräämisestä. Erotta plasma tai seerumi punaverisolupelletistä noudattamalla valmistajan kyseiselle putkelle laatimia ohjeita. Plasma tai seerumi voidaan testata Panther-järjestelmässä ensisijaisessa putkessa tai siirtää toissijaiseen Aptima-näytealikkvoottiputkeen (SAT) ja testata Panther-järjestelmässä. Ensisijaisten keräysputkien plasman tai seerumin minimimäärä on 1200 µL, ja SAT:ien minimimäärä on 700 µL, jotta saadaan 500 µL:n reaktiomäärä.

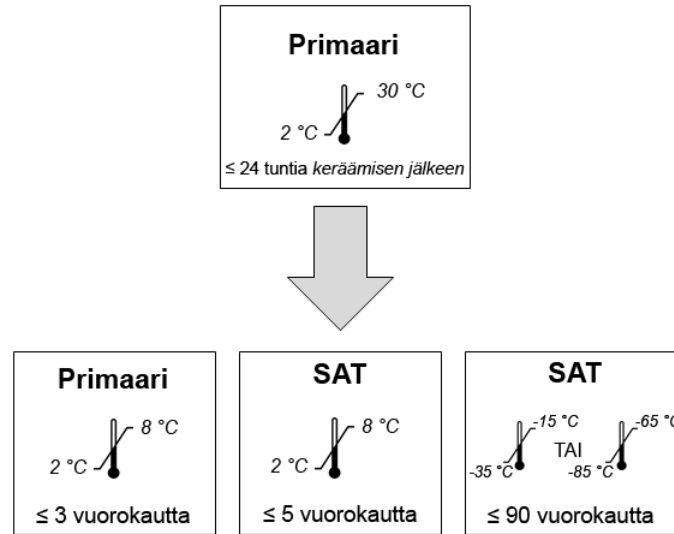
Jos plasmaa ja seerumia ei testata välittömästi, ne voidaan säilyttää jäljempänä annettujen ohjeiden mukaisesti. SAT:hen siirrettynä plasma voidaan pakastaa lämpötilassa -20 tai -70 °C, ja seerumi voidaan pakastaa lämpötilassa -20 °C. Vältä tuloksen heikentyminen tekemällä korkeintaan kolme jäädytys-sulatuskierrosta. Älä jäädytä näytteitä EDTA-, ACD- tai seerumin primaarikeräysputkissa.

B. Näytteiden säilytysolosuhteet

1. EDTA- ja ACD-plasmanäytteet

Sentrifugoitua plasmaa sisältäviä primaariputkia voidaan säilyttää 2 °C – 30 °C:ssa korkeintaan 24 tunnin ajan näytteen keräämisestä (kuva 1, yläruutu). 24 tunnin kuluttua plasmaa voidaan säilyttää pitempi ajanjakso yhdessä seuraavista olosuhteista (kuva 1, alaruudut):

- Primaarikeräysputkessa 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 3 vuorokautta,
- SAT:ssä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 5 vuorokautta tai
- SAT:ssä -20 °C – -70 °C:ssa korkeintaan 90 vuorokautta.

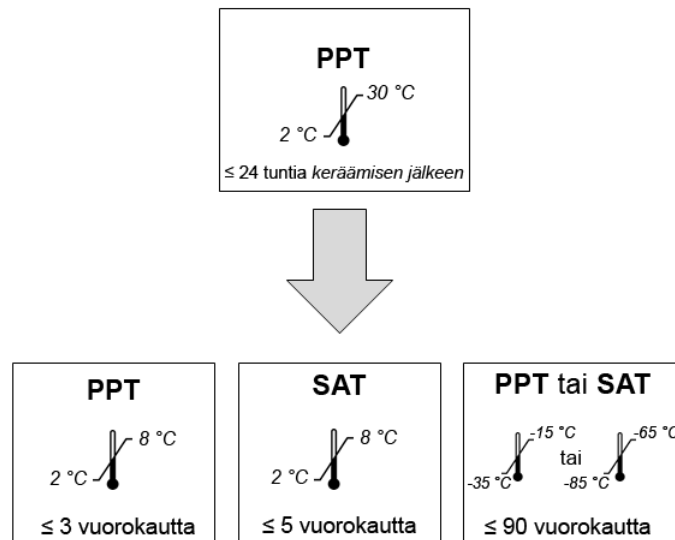


Kuva 1. EDTA/ACD-putkien säilytysehdot

2. PPT-näytteet

Sentrifugoitua plasmaa sisältävät PPT:t voidaan säilyttää 2 °C – 30 °C:ssa korkeintaan 24 tunnin ajan näytteen keräämisen jälkeen (kuva 2, yläruutu). 24 tunnin kuluttua plasmaa voidaan säilyttää pitempi ajanjakso yhdessä seuraavista olosuhteista (kuva 2, alaruudut):

- PPT:ssä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 3 vuorokautta,
- SAT:ssä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 5 vuorokautta tai
- PPT:ssä tai SAT:ssä -20 °C – -70 °C:ssa korkeintaan 90 vuorokautta.

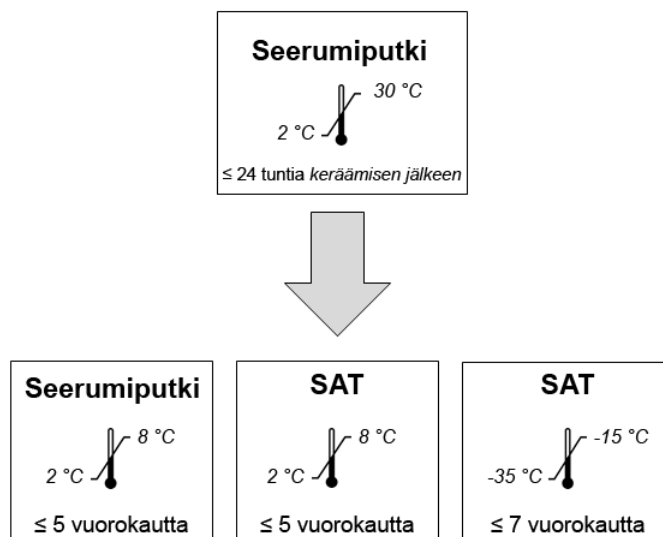


Kuva 2. PPT:iden säilytysolosuhteet

3. Seerumiputkinäytteet

Sentrifugoitua seerumia sisältäviä seerumiputkia voidaan säilyttää 2 °C – 30 °C:ssa korkeintaan 24 tunnin ajan näytteen keräämisen jälkeen (kuva 3, yläruutu). 24 tunnin kuluttua seerumia voidaan säilyttää pitempi ajanjakso yhdessä seuraavista olosuhteista (kuva 3, alaruudut):

- Seerumiputkessa 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 5 vuorokautta,
- SAT:ssä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 5 vuorokautta tai
- SAT:ssä -20 °C:ssa korkeintaan 7 vuorokautta.

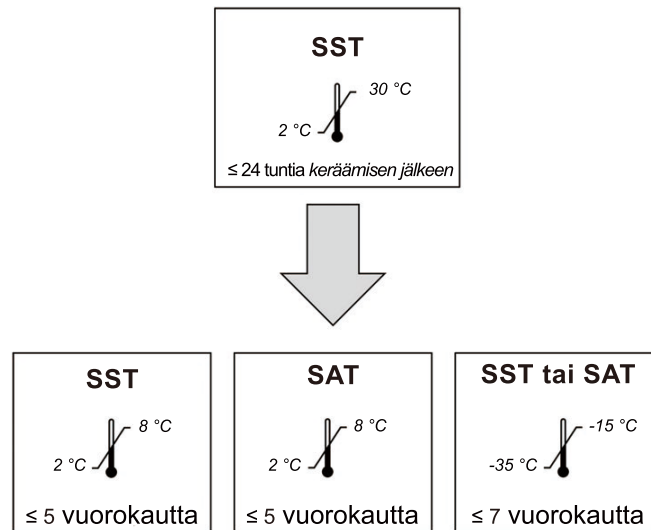


Kuva 3. Seerumiputkien säilytysolosuhteet

4. SST-näytteet

Sentrifugoitua seerumia sisältäviä SST:itä voidaan säilyttää 2 °C – 30 °C:ssa korkeintaan 24 tunnin ajan näytteen keräämisen jälkeen (kuva 4, yläruutu). 24 tunnin kuluttua seerumia voidaan säilyttää pitempi ajanjakso yhdessä seuraavista olosuhteista (kuva 4, alaruudut):

- SST:ssä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 5 vuorokautta,
- SAT:ssä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 5 vuorokautta tai
- SAT:ssä tai SST:ssä lämpötilassa -20 °C enintään 7 päivää.



Kuva 4. SST:iden säilytysolosuhteet

C. Plasmanäytteiden laimentaminen

Plasmanäyte voidaan laimentaa SAT:ssä testattavaksi Panther-järjestelmässä. Katso lisätietoja kohdasta *Panther System -testitoimenpide*, vaihe E.6.

Huomautus: Laimennettu näyte pitäisi testata välittömästi laimennuksen jälkeen. Älä jäädytä laimennettua näytettä.

⚠ Plasmanäytteiden laimentamista saadaan käyttää vain kvantitatiivisia tuloksia varten. Älä laimenna plasmanäytteitä diagnostisia tuloksia varten.

Panther Systemiin ladatut näytteet

Näytteet voidaan jättää Panther Systemiin korkit avattuina yhteensä korkeintaan 8 tunnin ajaksi. Näytteet voidaan poistaa Panther Systemistä, ja niitä voidaan testata niin kauan kuin näytteen yhteenlaskettu laitteessaoloaika ennen sen pipetoimista Panther Systemillä ei ylitä 8:aa tuntia.

Näytteiden kuljetus

Pidä yllä kohdassa *Näytteen kerääminen ja säilytys* kuvattuja olosuhteita.

Huomautus: Näytteet täytyy kuljettaa soveltuvien kansallisten, kansainvälisten ja alueellisten kuljetusmääräyksien mukaisesti.

Panther System

Panther Systemiin tarkoitetut Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn reagenssit on lueteltu jäljempänä. Reagenssin tunnistussymbolit on myös lueteltu reagenssin nimen vieressä.

Toimitetut reagenssit ja materiaalit

Huomautus: Katso tietoja reagensseihin mahdollisesti liittyvistä vaaroista ja varoituslausekkeista kohdasta *Safety Data Sheet Library (turvallisuustiedotekirjasto)* osoitteessa www.hologic.com/sds.

Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -pakkaus, 100 testiä, luettelonumero PRD-03000 (1 määrittelylaatikko, 1 kalibraattoripakkaus ja 1 kontrollipakkaus)
Lisäkalibraattoreita/-kontrolleja voidaan tilata erikseen. Katso vastaavat luettelo-numerot alla.

Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -rasia
(säilytä lämpötilassa 2 °C – 8 °C vastaanoton jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
A	qHIV-1-monistusreagenssi <i>Tartuntavaarattomat nukleiinihapot, kuivattu puskuriliuoksesta.</i>	1 ampulli
E	qHIV-1-entsyymireagenssi <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi, kuivattu HEPES-puskuriliuoksesta.</i>	1 ampulli
PRO	qHIV-1-promoottorireagenssi <i>Tartuntavaarattomat nukleiinihapot, kuivattu puskuriliuoksesta.</i>	1 ampulli
AR	Liuos qHIV-1-monistusreagenssin sekoitukseen <i>Glyserolia ja säilöntäaineita sisältävä vesiliuos.</i>	1 x 7,2 ml
ER	Liuos qHIV-1-entsyymin sekoitukseen <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää surfaktanttia ja glyserolia.</i>	1 x 5,8 ml
PROR	Liuos qHIV-1-promoottorin sekoitukseen <i>Glyserolia ja säilöntäaineita sisältävä vesiliuos.</i>	1 x 4,5 ml
TCR	qHIV-1-kohteenpimintareagenssi <i>Nukleiinihappoja puskuroidussa suolaliuoksessa, joka sisältää kiinteäfaasisia, tartuntavaarattomia nukleiinihappoja ja sisäisen kalibraattorin.</i>	1 x 72,0 ml
	Sekoituksessa käytettävät pidikkeet	3
	Master-erän viivakoodiarkki	1 arkki

Aptima HIV-1 Quant Dx -kalibraattoripakkaus (Luettelonro PRD-03001)
(säilytä lämpötilassa -15 – -35 °C vastaanoton jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
PCAL	qHIV-1-positiivinen kalibraattori <i>Transkriptoi puskuroidussa liuoksessa.</i>	5 x 2,5 mL
	Kalibraattorin viivakooditarra	—

Aptima HIV-1 Quant Dx Controls -pakkaus (Luettelonro PRD-03002)
(säilytä lämpötilassa -15 – -35 °C vastaanoton jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
NC	qHIV-1-negatiivinen kontrolli <i>HIV-1-negatiivinen defibrinoitu ihmisen plasma, joka sisältää säilöntäaineina gentamisiinia ja 0,2 % natriumatsidia.</i>	5 x 1,5 ml
LPC	Heikosti qHIV-1-positiivinen kontrolli <i>Tartuntavaaraton HIV-1:n Armored RNA defibrinoidussa ihmisen plasmassa, joka sisältää säilöntäaineina gentamisiinia ja 0,2 % natriumatsidia.</i>	5 x 1,5 ml
HPC	Vahvasti qHIV-1-positiivinen kontrolli <i>Tartuntavaaraton HIV-1:n Armored RNA defibrinoidussa ihmisen plasmassa, joka sisältää säilöntäaineina gentamisiinia ja 0,2 % natriumatsidia.</i>	5 x 1,5 ml
	Kontrollin viivakoodietiketti	—

Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen

Huomautus: Luetteloon on merkitty Hologicilta saatavien materiaalien luettelonumerot, ellei toisin mainita.

Materiaali	Luettelonro
Panther System	—
Pather Run Kit for Real Time Assays (vain reaaliaikaisia määrittämiä varten)	PRD-03455 (5000 testiä)
<i>Aptima Assay -nestepakkaus (tunnetaan myös yleisnestepakkauksena) sisältää Aptima-pesuliuoksen, Aptima-puskurin deaktivoitimestettä varten ja Aptima-öljyreagenssin</i>	303014 (1 000 testiä)
<i>Moniputkiyksiköt (Multi-Tube Units, MTU:t)</i>	104772-02
<i>Panther-jätepuskipakkaus</i>	902731
<i>Panther-jätessäiliön kansi</i>	504405
Tai, Pather System Run Kit <i>(kun suoritetaan ei-reaaliaikaisia TMA-määrittämiä rinnan reaaliaikaisten TMA-määrittämien kanssa)</i> <i>sisältää moniputkiyksiköitä (MTU), jätepusseja, jätessäiliön kansiä, automaattinen tunnistus ja määritysneiteitä</i>	303096 (5000 testiä)
Kärjet, 1 000 µl, johtavia, nesteen havaitsevia	10612513 (Tecan)
Valkaisuaine, 5–7-prosenttinen (0,7–1,0 M) natriumhypokloriittiliuos	—
Kertakäyttöiset talkittomat käsinneet	—
Ei-läpäistävät vaihtokorkit	103036A
Reagenssien vaihtokorkit	
<i>Monistus-, entsyymi- ja edistäjäreagenssin sekoituspullot</i>	CL0041 (100 korkkia)
<i>TCR-pullo</i>	CL0040 (100 korkkia)
Muovitaustaiset laboratorion työpöydän päällysteet	—
Nukkaamattomat pyyhkeet	—
Pipetointilaite	—
Kärjet	—
Ensisijaisia keruuputkia (ACD, EDTA, PPT, SST, seerumi), joiden mitat ovat seuraavat, voidaan käyttää: <i>13 mm x 100 mm</i> <i>13 mm x 75 mm</i> <i>16 mm x 100 mm</i>	—
Sentrifugi	—
Vortex-sekoittaja	—

Valinnanvaraiset materiaalit

Materiaali	Luettelonro
Aptima-näytealikoittiputket (SAT:t) (100 kpl)	503762
Kuljetusputken korkki (100 kpl) <i>SAT:n korkki</i>	504415
Aptima-näytteenlaimennin	PRD-03003
Aptima-näytteenlaimenninpakkaus <i>sisältää näytteenlaimentimen, 100 SAT:tä ja 100 korkkia</i>	PRD-03478
Siirtopipetit	—
Kaupallisesti saatavissa olevat paneelit, esimerkiksi: <i>HIV-1 Quality Control for Molecular Diagnosticsilta (QCMD) tai College of American Pathologists (CAP) -HIV-viruspitoisuuden tutkimuspaneelista tai SeraCare ACCURUN HIV -paneeleista</i>	—
Puuvillapäällysteiset vanupuikot	—
Keinusekoittaja	—

Panther System -testitoimenpide

Huomautus: Katso lisätietoja menetelmästä tutustumalla Panther System Operator's Manualiin (Panther Systemin käyttöoppaaseen).

A. Työalueen valmistelu

- Puhdista työtasot, joilla reagensseja valmistetaan. Pyyhi työalueet 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen vaikuttaa vähintään 1 minuutin ajan, ja huuhtelee pinnat sen jälkeen deionisoidulla (DI) vedellä. Natriumhypokloriittiliuoksen ei saa antaa kuivua. Peitä laboratorion työpöydän pinta, jolla reagensseja ja näytteitä valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla ja imukykyisillä laboratorion työpöydän päällysteillä.
- Puhdista erillinen työtaso, jossa näytteet valmistetaan. Käytä edellä kuvattua toimenpidettä (vaihe A.1).
- Puhdista kaikki pipetointilaitteet. Käytä edellä kuvattua toimenpidettä (vaihe A.1).

B. Kalibraattorin ja kontrollien valmistelu

Ennen kuin jatkat kalibraattorin ja kontrollien käsittelyä, anna niiden lämmetä 15 °C – 30 °C:seen seuraavasti:

- Ota kalibraattori ja kontrollit pois säilytyksestä (-15 °C – -35 °C) ja laita ne 15 °C – 30 °C:seen. Kääntelee jokaista putkea varovasti ylösalaisin koko sulatuskäsittelyn ajan huolellista sekoittamista varten. Varmista ennen käyttöä, että putken sisältö on täysin sulanut.

Vaihtoehto. Kalibraattori- ja kontrolliputket voidaan laittaa keinusekoittajaan huolellista sekoitusta varten. Varmista ennen käyttöä, että putken sisältö on täysin sulanut.

Huomautus: Kun käännät kalibraattoria ja kontrolleja ylösalaisin, vältä liiallista vaahdon muodostusta. Vahto heikentää tason tunnistusta Panther System -järjestelmässä.

- Kun putken sisältö on sulanut, kuivaa putken ulkopinta puhtaalla ja kuivalla kertakäyttöpyyhkeellä.

3. Saastumisen estämiseksi älä avaa putkia tässä vaiheessa.

C. Reagenssin sekoitus / Uuden pakkauksen valmistelu

Huomautus: Reagenssien sekoitus on suoritettava ennen minkään muun työn aloittamista Panther Systemillä.

1. Valmista kohteenpoimintareagenssi (Target Capture Reagent, TCR) seuraavalla tavalla:

- a. Ota TCR pois säilytyksestä (2 °C – 8 °C). Tarkista TCR-pullon merkitty eränumero ja varmista, että se täsmää Master-erän viivakoodiarkkiin merkityn eränumeron kanssa.
- b. Ravista TCR-pulloa välittömästi voimakkaasti 10 kertaa. Anna TCR-pullon lämmetä 15 °C – 30 °C:ssa vähintään 45 minuuttia. Pyöritä ja käänteile TCR-pulloa ylösalaisin tänä aikana vähintään joka 10. minuutti.

Vaihtoehto. TCR-pullo voidaan valmistella keinusekoittajalla noudattamalla seuraavia ohjeita: Ota TCR pois säilytyksestä (2 °C – 8 °C) ja ravista välittömästi voimakkaasti 10 kertaa. Laita TCR-pullo keinusekoittajaan ja anna TCR:n lämmetä 15 °C – 30 °C:ssa vähintään 45 minuuttia.

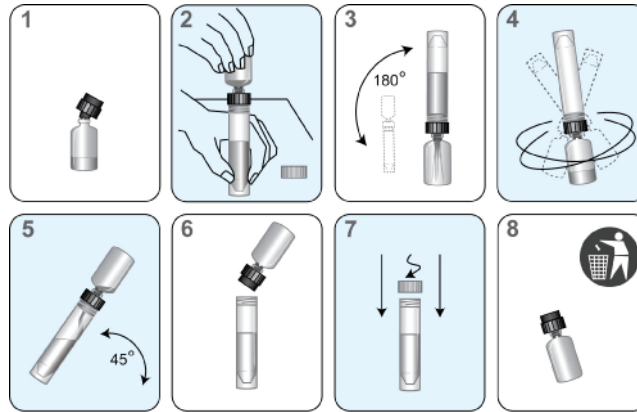
- c. Varmista ennen käyttöä, että kaikki saostumat ovat liuoksessa ja magneettipartikkelit ovat suspendoituneet.

2. Sekoita monistus-, entsyymi- ja promoottorireagenssit seuraavalla tavalla:

- a. Ota kylmäkuivatut reagenssit ja vastaavat sekoitusnesteet pois säilytyksestä (2 °C – 8 °C). Yhdistä pareittain kukin sekoitusneste sen lyofilisoidun reagenssin kanssa.
- b. Varmista, että sekoitusnesteen ja kylmäkuivatun reagenssin etikettivärit käyvät yksiin. Tarkista eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset reagenssit on yhdistetty pareiksi.
 - i. Avaa kylmäkuivattu reagenssiampulli poistamalla metallitiiviste ja kumitulppa.
 - ii. Työnnä sekoitukseen käytettävän pidikkeen (musta) lovettu pää tiiviisti ampulliin (kuva 5, vaihe 1).
 - iii. Avaa parina oleva sekoitusnestepullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työtasolle.
 - iv. Laita sekoitusnestepullo vakaalle tasolle (so. työpöydälle). Käännä kylmäkuivattua reagenssia sisältävä ampulli ylösalaisin sekoitusnestepullon päälle ja kiinnitä pidike tiiviisti sekoitusnestepulloon (kuva 5, vaihe 2).
 - v. Käännä pulloyhdistelmä (ampulli nestepulloon yhdistettynä) hitaasti ylösalaisin, niin että liuos valuu lasiampulliin (kuva 5, vaihe 3).
 - vi. Nosta pulloyhdistelmä ja pyöritä pulloyhdistelmää vähintään 10 sekunnin ajan (kuva 5, vaihe 4).
 - vii. Odota vähintään 30 minuutin ajan, niin että kylmäkuivattu reagenssi siirtyy liuokseen.
 - viii. Kun kylmäkuivattu reagenssi on siirtynyt liuokseen, sekoita huolellisesti pyörittämällä pulloyhdistelmää vähintään 10 sekuntia ja keinuttamalla sitten lasiampullissa olevaa liuosta hieman edestakaisin.
- c. Kallista pulloyhdistelmää taas hitaasti, niin että kaikki liuos valuu takaisin sekoitusnestepulloon (kuva 5, vaihe 5).
- d. Poista sekoituskaulus ja lasipullo (kuva 5, vaihe 6).

- e. Laita korkki takaisin pulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja sekoituspäivä tarraan (kuva 5, vaihe 7).
- f. Hävitä sekoituskaulus ja lasipullo (kuva 5, vaihe 8).

Varoitus: Kun sekoitat reagensseja, vältä liiallista vaahdon muodostusta. Vaahdo heikentää tason tunnistusta Panther System -järjestelmässä.



Kuva 5. Reagenssien sekoitusmenetelmä

- D. Aiemmin valmistettujen reagenssien valmistaminen reagenssiksi
 1. Ota ennalta valmistetut reagenssit pois säilytyksestä (2 °C – 8 °C).
 2. Ennalta valmistettujen monistus-, entsyymi-, promootterireagenssien ja TCR:n lämpötilan on oltava 15 – 30 °C ennen analyysin aloittamista.
 3. Aiemmin valmistetulle TCR:lle täytyy suorittaa edellä mainittu vaihe C.1 ennen sen lataamista järjestelmään.
 4. Pyöritä ja liikuta monistus-, entsyymi- ja promoottorireagensseja ylösalaisin niiden sekoittamiseksi huolellisesti ennen järjestelmään lataamista. Kun käännät reagensseja ylösalaisin, vältä liiallista vaahdon muodostusta.
 5. Älä lisää reagenssia vajaisiin pulloihin. Panther System tunnistaa ja hylkää liian täydet pullot.
- E. Näytteen käsittely
 1. Varmista, että jäädytetyt näytteet ovat kauttaaltaan sulia. Sekoita sulaneet näytteet huolellisesti vorteksoimalla niitä 3–5 sekuntia.
 2. Anna näytteiden lämmetä 15 °C – 30 °C:seen ennen niiden käsittelyä. Katso lisätietoa käyttöön valmistetuista näytteistä *Panther Systemiin ladatut näytteet* -kohdasta.
 3. Varmista, että jokainen primaarinen keräysputki sisältää vähintään 1200 µl näytettä. Varmista, että jokainen Aptima-näytealikoottiputki (SAT) sisältää vähintään 700 µL näytettä. Jos näyte on laimennettava, katso lisätietoa jäljempänä olevasta vaiheesta E.6.
 4. Sekoita huolellisesti SAT:issa olevat näytteet vorteksoimalla niitä 3–5 sekuntia.
 5. Sentrifugoi jokaista näytettä 1 000–3 000 g:ssä 10 minuutin ajan juuri ennen näytteiden lataamista näytetelineeseen. Älä ota pois korkkeja. Putkessa olevat kuplat heikentävät Panther Systemin kykyä havaita nestemäärä.
Katso tietoa telineen lataamisesta ja korkkien poistamisesta jäljempänä olevan *Järjestelmän valmistelu* -kohdan vaiheesta F.2.
 6. Plasmanäytteen laimentaminen SAT:ssä

Plasmanäyte voidaan laimentaa SAT:ssä testattavaksi Panther-järjestelmässä.

- ⚠ Plasmanäytteitä laimennetaan vain kvantitatiivisia tuloksia varten. Älä laimenna plasmanäytteitä diagnostisia tuloksia varten.

Huomautus: Laimennettu näyte täytyy testata välittömästi laimennuksen jälkeen.

a. Pienitilavuuksisten näytteiden laimentaminen

Plasmanäytteiden tilavuus voidaan lisätä tarvittavaan vähimmäistilavuuteen (700 µl) käyttämällä Aptima-näytteenlaimenninta. Näytteet, joissa on vähintään 240 µl plasmaa, voidaan laimentaa kahdella osalla näytteenlaimenninta (1:3) seuraavasti:

- i. Laita 240 µL näytettä SAT:hen.
- ii. Lisää 480 µl näytteenlaimenninta.
- iii. Sulje putki.
- iv. Sekoita kääntämällä varovasti ylösalaisin 5 kertaa.

1:3-suhteessa laimennetut näytteet voidaan testata käyttämällä Panther Systemillä 1:3-vaihtoehtoa (katso lisätietoa *Panther System Operator's Manualista* (Panther Systemin käyttöoppaasta)). Ohjelma ilmoittaa automaattisesti laimentamattoman tuloksen käyttämällä laimennuskerrointa. Nämä näytteet merkitään laimennetuiksi näytteiksi.

b. Suuren tiitterin näytteiden laimentaminen

Jos näytteen tulos on suurempi kuin määrittäysyläraja, se voidaan laimentaa 99 osalla Aptima-näytteenlaimenninta (1:100) seuraavasti:

- i. Laita 30 µL näytettä SAT:hen.
- ii. Lisää 2 970 µl näytteenlaimenninta.
- iii. Sulje putki.
- iv. Sekoita kääntämällä varovasti ylösalaisin 5 kertaa.

Näytteitä, joita on laimennettu 1:100, voidaan testata käyttämällä Panther-järjestelmän 1:100-vaihtoehtoa (katso lisätietoja *Panther-järjestelmän käyttöoppaasta*). Ohjelmisto ilmoittaa automaattisesti puhtaan tuloksen käyttämällä laimennuskerrointa. Nämä näytteet merkitään laimennetuiksi näytteiksi.

Huomautus: Laimennettujen näytteiden, joiden siistit pitoisuudet ovat suurempia kuin ULOQ, tulokset näytetään käyttämällä kymmenpotenssimuotoa.

F. Järjestelmän valmistelu

1. Laita järjestelmä käyttökuntoon *Panther System Operator's Manualissa* (Panther Systemin käyttöoppaassa) ja *Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia* -kohdassa annettujen ohjeiden mukaisesti. Varmista, että käytetään sopivankokoisia reagenssitelineitä ja TCR-adaptoreita.
2. Lataa näytteet näytetelineeseen. Suorita jokaiselle näyteputkelle (näytteelle ja tarvittaessa kalibraattorille ja kontrolleille) seuraavat vaiheet:
 - a. Löysää yhden näyteputken korkki, mutta älä vielä ota sitä pois.

Huomautus: Ole erityisen huolellinen välttääksesi aerosolien leviämisestä aiheutuvan kontaminaation. Löysää näytteiden korkit varovasti.

- b. Lataa näyteputki näytetelineeseen.

- c. Toista jokaisen jäljelle jäävän näytteen kohdalla vaiheet 2.a ja 2.b.
- d. Kun näytteet on ladattu näytetelineeseen, poista ja hävitä yhden näytetelineen kaikkien näyteputkien korkit. Kontaminaation välttämiseksi älä kuljeta korkkia minkään muun näytetelineen tai näyteputken yläpuolella.
- e. Käytä tarvittaessa uutta kertakäyttöistä siirtopipettiä kuplien tai vaahdon poistamiseen.
- f. Kun viimeinen korkki on poistettu, aseta näyteteline näytesyvennykseen.
Huomautus: Jos ajat samaan aikaan muita analyyskejä ja näytetyyppejä, kiinnitä näytepidike ennen näytetelineen asettamista näytesyvennykseen.
- g. Toista seuraavalle näytetelineelle vaiheet 2.a–2.f.

Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia

A. Kalibraattori ja kontrollit

1. qHIV-1-positiivinen kalibraattori-, qHIV-1-alhainen positiivinen kontrolli-, qHIV-1-korkea positiivinen kontrolli- ja qHIV-1-negatiivinen -kontrolliputket voidaan ladata Panther-järjestelmän näytetelineessä ja näytilakaistassa mihin tahansa paikkaan. Potilasnäytteen pipetointi alkaa kun yksi seuraavista kahdesta ehdosta täyttyy:
 - a. Järjestelmä käsittelee kalibraattoria ja kontrolleja.
 - b. Kalibraattorin ja kontrollien validit tulokset rekisteröidään järjestelmään.
2. Kun kalibraattori ja kontrolliputket on pipetoitu ja niitä käsitellään Aptima HIV-1 Quant Dx -määritysreagenssipakkausta varten, näytteitä voidaan testata liittyvällä sekoituspakkauksella enintään 24 tunnin ajan, **paitsi jos:**
 - a. kalibraattorin tai kontrollin tulokset eivät ole valideja.
 - b. Niihin liittyvä määritysreagenssitarvikesarja poistetaan järjestelmästä.
 - c. Niihin liittyvä määritysreagenssitarvikesarja on ylittänyt stabiiliteettirajoitukset.
3. Kalibraattori ja kaikki kontrolliputket ovat kertakäyttöisiä. Jos putkea yritetään käyttää useammin kuin kerran, seurauksena voi olla käsittelyvirheitä.

B. Käsinetalkki

Kuten muissakin reagenssijärjestelmissä, liika talkki käsineissä saattaa aiheuttaa avattujen putkien kontaminaation. Suosittelemme talkittomia käsineitä.

Laadunvalvonta

Käyttäjä saattaa mitätöidä ajon tai näytteen antaman tuloksen, jos määritystä suoritettaessa havaitaan tekniikkaan, käyttäjään tai laitteeseen liittyviä vaikeuksia ja ne dokumentoidaan. Tässä tapauksessa näytteet täytyy testata uudelleen.

Määrittymisen kalibrointi

Validien tulosten tuottamiseksi on suoritettava määrittymisen kalibrointi. Yksi positiivinen kalibraattori suoritetaan kolmena kappaleena aina, kun reagenssipakkaus ladataan Panther-järjestelmään. Kalibrointi on voimassa 24 tuntia muodostamisen jälkeen. Panther Systemin ohjelma muistuttaa käyttäjää kalibroinnin tarpeesta. Käyttäjä löytää kalibrointikertoimen Master-erän viivakoodiarkista, joka sisältyy jokaiseen reagenssipakkaukseen.

Kalibraattorin hyväksynnän kriteerit verifioidaan automaattisesti Panther Systemin ohjelmalla käsittelyn aikana. Ohjelma mitätöi ajon automaattisesti, jos kalibraattorin rinnakkaisnäytteistä alle kaksi on valideja. Mitätöidyn ajon näytteet on testattava uudelleen käyttämällä äsken valmistettua kalibraattoria ja äsken valmistettuja kontrolleja.

Negatiiviset ja positiiviset kontrollit

Validien tulosten aikaansaamiseksi on testattava joukko määrittymiskontrolleja. Yksi negatiivisen, alhaisen positiivisen kontrollin ja korkean positiivisen kontrollin moniste täytyy testata aina, kun reagenssipakkaus ladataan Panther-järjestelmään. Kontrollit ovat voimassa 24 tuntia muodostamisen jälkeen. Panther Systemin ohjelmisto muistuttaa käyttäjää kontrollien tarpeesta.

Käsittelyn aikana Panther Systemin ohjelmisto verifioi automaattisesti kontrollien hyväksymiskriteerit. Validien tulosten luomiseksi negatiivisen kontrollin täytyy antaa Ei havaittu -tulos, ja positiivisten kontrollien täytyy antaa ennalta määritettyjen parametrien mukaisia tuloksia. Jos jollakin kontrollilla on epävalidi tulos, ohjelmisto mitätöi ajon automaattisesti. Mitätöidyn ajon näytteet on testattava uudelleen käyttämällä äsken valmistettua kalibraattoria ja äsken valmistettuja kontrolleja.

Sisäinen kalibraattori / Sisäinen kontrolli

Jokainen näyte sisältää sisäisen kalibraattorin / sisäisen kontrollin (IC:n). Käsittelyn aikana Panther System Software vahvistaa automaattisesti IC:n hyväksymiskriteerit. Jos IC-tulos on invalidi, näytteen tulos invalidoidaan. Jokainen epävalidin IC-tuloksen antanut näyte täytyy testata uudelleen validin tuloksen saamiseksi.

Panther-järjestelmän ohjelmisto on suunniteltu verifioimaan prosesseja tarkasti, kun menettelyt suoritetaan noudattamalla tämän pakkauksen lisälehdien ja *Panther -järjestelmän käyttöoppaan ohjeita*.

Tulosten tulkinta

Huomautus: Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn kvantitatiiviset tulokset on arvioitu plasmalla. Seerumia ei pidä käyttää kvantitatiivisten tulosten hankkimiseen. Kvalitatiivisten tulosten arviointiin on käytetty sekä plasmaa että seerumia.

Panther System määrittää automaattisesti näytteiden ja kontrollien HIV-1-RNA-pitoisuuden vertaamalla tuloksia kalibrintikäyrään. HIV-1-RNA-pitoisuudet ilmoitetaan yksikössä kopiota/ml ja \log_{10} kopiota/ml. Tulosten tulkinta esitetään kohdassa taulukko 1. Jos laimennetuille näytteille käytetään 1:3- tai 1:100-laimennosta, Panther-järjestelmä laskee automaattisesti HIV-1-pitoisuuden sekoittamattomalle näytteelle kertomalla pitoisuustulokset laimennuskertoimella.

Huomautus: Laimennetuille näytteille voidaan tuottaa tuloksia ”Ei havaittu” tai ”<30 havaittu” laimentamalla näyte yllä mainitulla pitoisuudella mutta lähelle LOD- (toteamisraja) tai LLOQ-rajaa (määrityksen alaraja). Jos kvantitatiivista tulosta ei saada, on suositeltavaa kerätä ja testata uusi, laimentamaton näyte.

Panther System ei tarjoa diagnostiikkakäyttöön kvalitatiivista tulosta (so. ”Reaktiivinen” tai ”Ei-reaktiivinen”). Käyttäjän täytyy tulkita raportoitu HIV-1-RNA-pitoisuus kvalitatiiviseksi tulokseksi (taulukko 1). Näytteet, joiden tulokseksi on luetteloitu ”Ei havaittu”, eivät ole HIV-1-RNA-reaktiivisia. Näytteet, joiden tulokseksi on luetteloitu ”<30 havaittu”, tai näytteet, joiden tulokset ovat lineaarisella alueella, tarkoittavat sitä, että HIV-1-RNA havaittiin ja että nämä näytteet ovat HIV-1-RNA-reaktiivisia.

Taulukko 1: Tulosten tulkinta

Ilmoitettu Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -analyysin tulos		HIV-1-RNA-pitoisuuden tulkinta	Käyttäjän diagnostinen kvalitatiivinen tulkinta ^c
Kopiota/ml ^a	Log ₁₀ -arvo ^b		
Ei havaittu	Ei havaittu	HIV-1-RNA:ta ei havaittu	Ei HIV-1-RNA-reaktiivinen
<30 havaittu	<1,47	HIV-1 RNA havaitaan mutta alle LLOQ-tason.	HIV-1-RNA-reaktiivinen
30 – 10 000 000	1,47–7,00	HIV-1-RNA-pitoisuus on lineaarisella alueella 30 – 10 000 000 kopiota/ml.	HIV-1-RNA-reaktiivinen
>10 000 000	>7,00	HIV-1-RNA-pitoisuus on suurempi kuin määritysyläraja (ULOQ).	HIV-1-RNA-reaktiivinen
Epävalidi ^d	Epävalidi ^d	Tuloksen tuottamisessa tapahtui virhe. Näyte pitäisi testata uudelleen.	Epävalidi

^a Kansainvälisen HIV-1-RNA-standardin (3rd International Standard for HIV-1 RNA (10/152)) kopioiden muuntamiskerroin kansainväliseksi yksiköksi (IU:ksi) on 0,35 kopiota/IU.

^b Arvo lyhennetään kahteen desimaaliin.

^c Diagnostinen tulkinta voidaan tehdä joko seerumi- tai plasmanäytteistä, joita ei ole laimennettu.

^d Invalidit tulokset näytetään sinisellä fontilla.

Rajoitukset

- A. Tämän määrittelyn käyttö on rajoitettu henkilökuntaan, jolla on koulutus toimenpiteeseen. Tässä pakkausselosteessa annettujen ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa johtaa virheellisiin tuloksiin.
- B. Tulosten luotettavuus riippuu näytteen asianmukaisesta keräyksestä, kuljetuksesta, säilytyksestä ja käsittelystä.
- C. Kvantitatiivisessa määrityskäytössä tämä määrittely on validoitu vain ihmisen plasmalle.
- D. Kvalitatiivisessa määrityskäytössä tämä määrittely on validoitu ihmisen plasmalle ja seerumille.
- E. Mutaatiot Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn alukkeiden ja/tai koettimien kattamilla virusgenomin erittäin konservoituneilla alueilla, vaikkakin harvinaiset, voivat johtaa siihen, että virus ei kvantitoidu riittävästi tai sitä ei havaita.

Suorituskyky**Toteamisraja (LOD) käyttämällä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia**

Toteamisrajaksi (LOD:ksi) on määritelty se HIV-1-RNA-pitoisuus, joka todetaan vähintään 95 %:n todennäköisyydellä CLSI:n EP17-A2:n (39) mukaan. LOD määritettiin testaamalla paneelit, jotka koostuivat kansainvälisen HIV-1-standardin (3rd HIV-1 WHO International Standard (alatyypin B, NIBSC-koodi: 10/152)) laimennuksista HIV-1-negatiivisessa plasmassa. Jokaisesta laimennoksesta ajettiin kolmekymmentä rinnakkaisnäytettä kolmella Panther Systemillä käyttämällä kolme reagenssierää jokaisen laimennoksen yhteensä 90 replikaattiin. CLSI:n EP17-A2:n mukaan LOD:ksi määritetään sen reagenssierän tulokset, joka antaa ennakoitun toteamisrajan suurimmalla pitoisuudella, ja ne esitetään taulukossa 2. Probittianalysissä Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn LOD on 12 kopiota/ml (35 IU/ml; 0,35 kopiota = 1 IU).

Taulukko 2: Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn toteamisraja HIV-1:n kansainvälisellä standardilla (3rd HIV-1 WHO International Standard)

Ennakoitu toteamisraja	Pitoisuus (kopiota/ml)
10 %	1,2
20 %	1,6
30 %	2,0
40 %	2,5
50 %	3,1
60 %	3,8
70 %	4,8
80 %	6,2
90 %	9,0
95 %	12,1

HIV-1:n eri alatyypin ja ryhmien toteamisraja

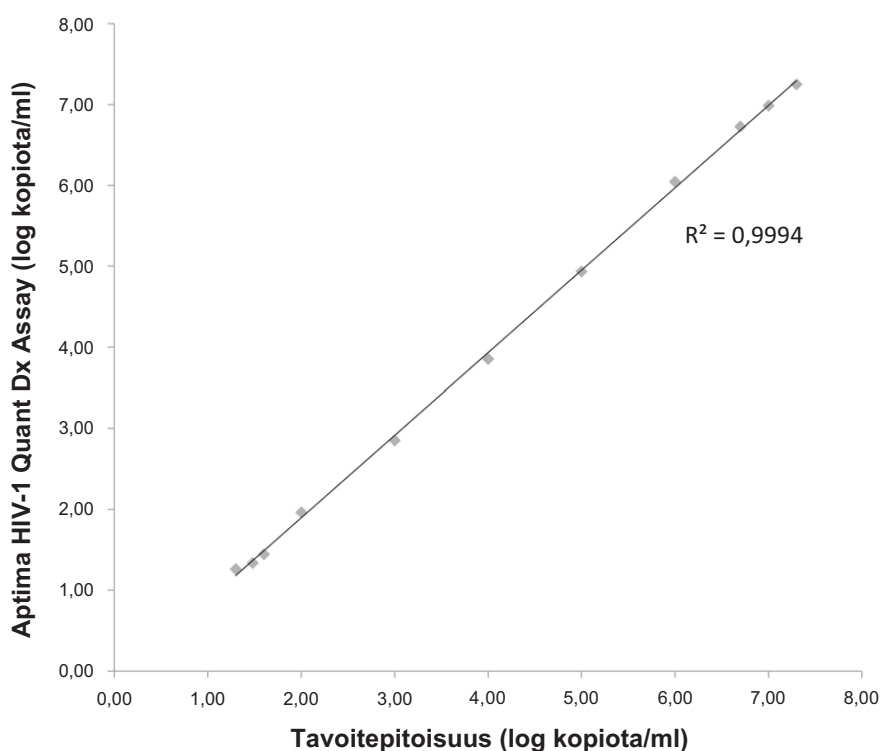
HIV-1:n M-ryhmää (alatyypit A, C, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG) ja N- ja O-ryhmää varten valmistettiin seitsemän paneelia lisäämällä HIV-1-negatiivisen ihmisen plasmaan joko viljeltyä HIV-1-virusta tai positiivisia kliinisiä näytteitä (0–40 kopiota/ml). Jokaisesta paneelin jäsenestä testattiin 30 rinnakkaisnäytettä kahdella reagenssierällä, yhteensä 60 rinnakkaisnäytettä paneelin jäsentä kohti. Kliinisten näytteiden tai viljeltyjen viruserien pitoisuuden määrittämiseen käytettiin vertailumäärittystä. 50 ja 95 %:n ennakoitua toteamisrajoja tuotettiin probittianalyysillä. CLSI:n EP17-A2:n (39) mukaan LOD:ksi määritetään sen reagenssierän tulokset, joka antaa ennakoitua toteamisrajan suurimmalla pitoisuudella, ja ne esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: HIV-1:n eri alatyypin ja ryhmien toteamisraja

Alatyyppi/ Ryhmä	Ennakoitu toteamisraja	Pitoisuus (kopiota/ml)
A	50 %	3,0
	95 %	12,3
CRF01_AE	50 %	1,8
	95 %	6,2
CRF02_AG	50 %	3,4
	95 %	15,4
C	50 %	2,0
	95 %	10,7
D	50 %	3,7
	95 %	14,0
F	50 %	2,1
	95 %	8,3
G	50 %	3,1
	95 %	17,5
N	50 %	1,2
	95 %	7,8
O	50 %	1,8
	95 %	8,0

Lineaarinen alue

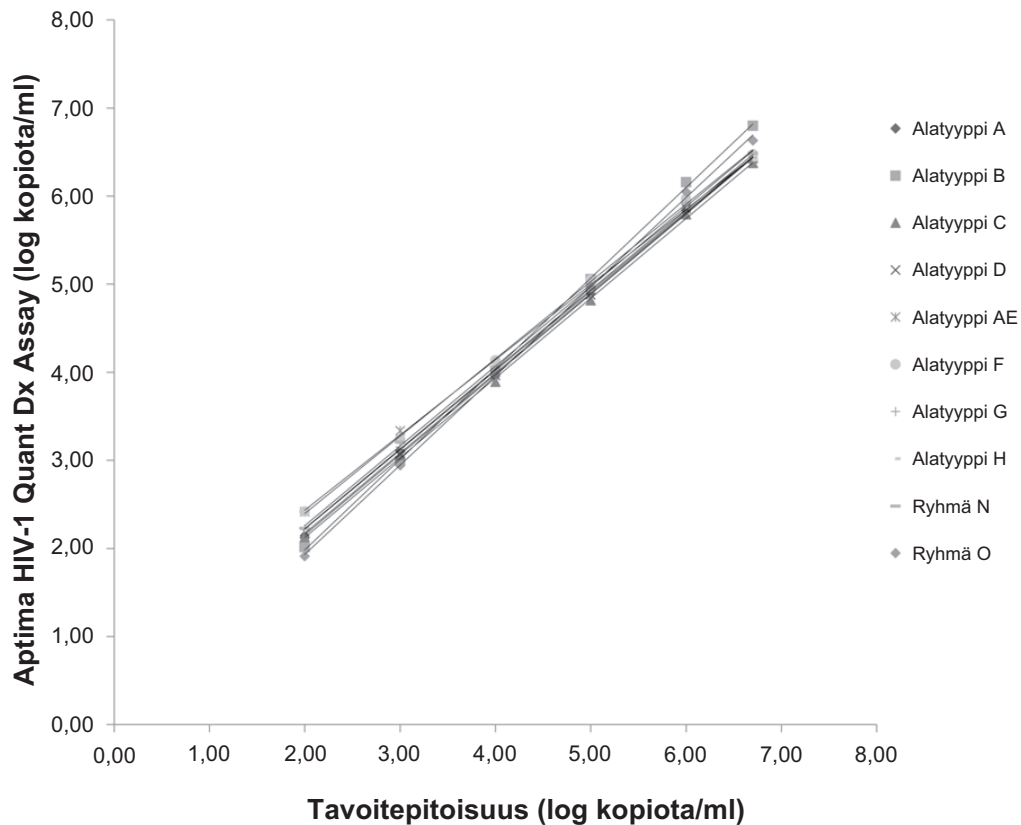
Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn lineaarinen alue vahvistettiin testaamalla paneelit, jotka koostuivat HIV-1-negatiiviseen ihmisen plasmaan laimennetusta HIV-1-viruksen alatyypistä B CLSI:n EP06-A:n (40) mukaisesti. Paneelien pitoisuusalue oli 1,30–7,30 log kopiota/ml. Testaus suoritettiin seitsemällä Panther Systemillä ja kahdella Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn reagenssierällä. Kuten kuvasta 6 voidaan nähdä, Aptima HIV-1 Quant Dx Assay oli lineaarinen koko testatulla alueella.



Kuva 6. Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn lineaarisuus

HIV-1:n alatyypien ja ryhmien lineaarisuus

Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn lineaarinen vaste ryhmän M (alatyypit A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE) ja ryhmien N ja O suhteen varmistettiin testaamalla paneelit, jotka koostuivat puskurilla pitoisuuksiin 2,00–6,70 log kopiota/ml laimennetusta HIV-1-transkriptistä. Testaus suoritettiin neljällä Panther Systemillä ja kuudella ajolla. Testattu alue osoittautui lineaariseksi (kuva 7).



Kuva 7. Ryhmän M (alatyypit A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE) ja ryhmien N ja O lineaarisuus

Määrittämisen alaraja käyttämällä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia

CLSI EP17-A2:n (39) mukaan määritettynä määrittämissaraja (LLOQ) on pienin pitoisuus, jolla HIV-1-RNA kvantitoidaan luotettavasti kokonaisvirheen (total error, TE) rajoissa. TE laskettiin käyttämällä Westgardin mallia ($TE = |harha| + 2 SD$). Mittausten oikeellisuuden (accuracy) ja tarkkuuden (precision) varmistamiseksi Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn TE:ksi asetettiin 1 log kopiota/ml (so. LLOQ:lle kahden mittauksen suurempi ero kuin 1 log kopiota/ml on tilastollisesti merkitsevä).

LLOQ määritettiin testaamalla paneelit, jotka koostuivat HIV-1-negatiiviseen plasmaan laimennetuista HIV-1-standardin (3rd HIV-1 WHO International Standard (alatyypin B, NIBSC-koodi: 10/152)) laimennoksista. Paneelit testattiin CLSI:n EP17-A2:n mukaan kolmella reagenssierällä kukin erä 30 rinnakkaisnäytteenä 23 ajosta. Tulokset näkyvät taulukossa 4. Kolmen Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysillä testatun erän korkein LLOQ käytettäessä WHO:n 3. kansainvälistä HIV-1-standardia 15 kopiota/mL (1,17 lokikopiota/mL) (taulukko 5).

Taulukko 4: Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn LLOQ:n määrittäminen kansainvälisellä HIV-1-standardilla (3rd HIV-1 WHO International Standard)

Reagenssierä	Kohteen pitoisuus (log kopiota/ml)	Aptima HIV-1 Quant Dx (log kopiota/ml)	SD (log kopiota/ml)	Harha (log kopiota/ml)	Laskettu TE (log kopiota/ml)
1	1,15	1,05	0,37	0,10	0,84
	1,24	0,94	0,35	0,30	1,00
	1,42	1,37	0,33	0,05	0,71
	1,54	1,47	0,22	0,07	0,50
	1,94	1,98	0,13	0,04	0,30
	2,42	2,45	0,07	0,03	0,17
2	1,15	0,50	0,33	0,65	1,31
	1,24	0,80	0,44	0,45	1,33
	1,42	0,93	0,37	0,49	1,24
	1,54	1,17	0,31	0,38	0,99
	1,94	1,75	0,21	0,19	0,62
	2,42	2,28	0,21	0,14	0,55
3	1,15	0,88	0,41	0,26	1,09
	1,24	0,98	0,35	0,27	0,97
	1,42	1,15	0,34	0,27	0,96
	1,54	1,35	0,37	0,20	0,93
	1,94	1,84	0,17	0,11	0,44
	2,42	2,37	0,11	0,05	0,27

SD = keskihajonta

Taulukko 5: LLOQ:n yhteenveto käytettäessä kansainvälistä HIV-1-standardia (3rd HIV-1 WHO International Standard) (3 reagenssierää)

Reagenssierä	LLOQ (log kopiota/ml)	LLOQ (kopiota/ml)
1	0,94	8,7
2	1,17	15
3	0,98	9,5

LLOQ:n verifiointi HIV-1:n alatyypeillä ja ryhmillä

LLOQ verifiointiin HIV-1:n alatyypeillä ja ryhmillä CLSI:n EP17-A2:n (39) mukaan. Paneelit HIV-1:n ryhmälle M (alatyypit A, B, C, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG) ja ryhmille N ja O kullekin valmistettiin lisäämällä yhdistettyyn HIV-1-negatiiviseen ihmisen plasmaan joko luonnollisesti infektoituneita kliinisiä näytteitä tai kliinisiä isolaatteja. Testaus koostui yhteensä 30 rinnakkaisnäytteestä paneelin jäsentä kohti. Taulukossa 6 esitetyt tiedot osoittavat jokaisen alatyypin tai ryhmän pienimmän pitoisuuden, jolla TE:tä oli alle 1 log kopiota/ml. Kaikkien testattujen alatyypin ja ryhmien suurin LLOQ oli 30 kopiota/ml; siten tämä suurempi arvo valittiin Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn LLOQ:ksi.

Taulukko 6: LLOQ:n verifiointi HIV-1- alatyypillä tai -ryhmällä

Paneeli	LLOQ (kopiota/ml)
Alatyyppi A	30
Alatyyppi CRF01_AE	10
Alatyyppi CRF02_AG	30
Alatyyppi B	10
Alatyyppi C	30
Alatyyppi D	15
Alatyyppi F	15
Alatyyppi G	30
Ryhmä N	10
Ryhmä O	15

Tarkkuus

Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn tarkkuuden arvioimiseksi kolme käyttäjää testasi paneelin, joka oli tehty lisäämällä HIV-1-negatiiviseen plasmaan tietty määrä viljeltyä alatyypin B HIV-1-virusta, kolmella reagenssierällä kolmella Panther Systemillä 20 vuorokauden aikana (taulukko 7). Paneeli koostui yhdestä HIV-1-negatiivisesta paneelijäsenestä ja kahdeksasta HIV-1-positiivisesta paneelijäsenestä. Kliinisten näytteiden tai viljeltyjen viruserien pitoisuuden määrittämiseen käytettiin vertailumääritystä.

Taulukko 7: Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn tarkkuus (precision)

Validien rinnakkaisnäytteiden lukumäärä	Keskimääräinen pitoisuus (log kopiota/ml)	Instrumenttien välinen		Käyttäjien välinen		Erien välinen		Ajojen välinen		Ajojen sisäinen		Kokonais	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
137	1,80	0,00	0,00	0,03	1,72	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	8,93	0,16	9,10
157	2,37	0,00	0,00	0,05	2,08	0,01	0,36	0,08	3,33	0,15	6,19	0,17	7,34
160	2,47 ^a	0,00	0,00	0,03	1,37	0,03	1,35	0,07	2,97	0,12	5,03	0,15	6,15
162	2,95	0,00	0,00	0,08	2,57	0,02	0,61	0,10	3,29	0,09	3,04	0,15	5,20
162	3,80	0,01	0,32	0,03	0,80	0,02	0,48	0,06	1,49	0,07	1,80	0,10	2,53
159	4,93	0,00	0,00	0,02	0,37	0,04	0,77	0,05	1,10	0,04	0,71	0,08	1,56
162	5,69	0,00	0,00	0,02	0,27	0,04	0,66	0,03	0,58	0,07	1,29	0,09	1,58
162	6,71	0,00	0,00	0,01	0,22	0,04	0,52	0,04	0,60	0,05	0,78	0,08	1,13

CV = vaihtelukerroin, SD = keskihajonta

^a Tätä paneelin jäsentä laimennettiin 1:3 näyteenlaimentimella ja testattiin laimennetun näytteen tarkkuuden arvioimiseksi.

Huomautus: Jos joistakin tekijöistä johtuva vaihtelu on erittäin pieni, on mahdollista, että noista tekijöistä aiheutuva vaihtelu saattaa olla numeerisesti negatiivinen. Kun näin tapahtuu, SD = 0 ja CV = 0 %. Jokaista paneelia kohti testattiin yhteensä 162 rinnakkaisnäytettä; vain numeroarvon saaneet rinnakkaisnäytteet analysoitiin.

Potentiaalisesti häiritsevät aineet

Arvioitiin Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn alttius endogeenisten aineiden lisääntyneille määrille ja HIV-1-infektoituneille yksilöille tavallisesti määrättyjen lääkkeiden aiheuttamalle häirinnälle. Kokeessa testattiin HIV-1-negatiiviset ihmisen plasman näytteet ja näytteet, joihin oli lisätty HIV-1-RNA:ta pitoisuudella 3 log kopiota/ml.

Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn suorituskyvyssä ei havaittu häiriöitä, kun määrittäminen tehtiin albumiinin (90 mg/ml), hemoglobiinin (5 mg/ml), triglyseridien (30 mg/ml) tai konjugoimattoman bilirubiinin (0,2 mg/ml) läsnäollessa.

Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn suorituskyvyssä ei havaittu häiriöitä, kun määrittäminen tehtiin taulukossa 8 lueteltujen eksogeenisten aineiden läsnäollessa niiden pitoisuuden ollessa vähintään kolme kertaa C_{maks} (ihmisen plasma).

Taulukko 8: Eksogeeniset aineet

Eksogeenisten aineiden yhdistelmä	Testatut eksogeeniset aineet
1	lopinaviiri, indinaviiri, sakinaviiri, ritonaviiri, nelfinaviirimesylaatti, darunaviiri, amprenaviiri, atatsanaviiri
2	nevirapiini, efavirentsi, rilpiviriini, klaritromysiini, amfoterisiini B
3	tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti, adefoviiridipivoksiili, ribaviriini, enfuvirtidi, maraviroki, raltegraviiri, dolutegraviiri
4	abakaviirisulfaatti, didanosini, tsidovudiini, lamivudiini, stavudiini, entekaviiri, telbivudiini, emtrisitabiini
5	paroksetiini-HCl, fluoksetiini, sertraliini
6	gansikloviiri, valasykloviiri, asykloviiri, rifampin/rifampisiini, etambutoli
7	siprofloksasiini, atsitromysiini, amoksisilliini, sefaleksiini, ampisilliini, trimetopriimi
8	valgansikloviirihiydrokloridi, bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviri
9	pegyloitu interferoni-alfa-2b, interferoni-alfa-2a, interferoni-alfa-2b
10	hepariini, EDTA, natriumsitraatti
11	tipranaviiri
12	isoniatsidi

Taulukossa 9 luetellut kliiniset plasmanäytteet potilailta, joilla on kohonnut määrä määritettyjä aineita, tai potilailta, joilla on lueteltuja sairauksia, testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla niin, että HIV-1-RNA:ta oli 3 log kopiota tai ilman sitä. Suorituskyvyssä ei havaittu häiriötä.

Taulukko 9: Testatut kliiniset näytetyypit

Kliiniset näytetyypit	
1	Reumatekijä (RF)
2	Tumavasta-aine (ANA)
3	Jo-1-vasta-aine (JO-1)
4	Systeeminen lupus erythematosus (SLE)
5	Nivelreuma (RA)
6	Multippeli skleroosi (MS)
7	Hyperglobulinemia
8	Lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi (ALT)
9	Alkoholikirroosi (AC)
10	Multippeli myelooma (MM)
11	Lipemia (suurentunut lipidipitoisuus)
12	Keltainen (suurentunut bilirubiinipitoisuus)
13	Hemolysoitunut (hemoglobiini koholla)
14	Suurentunut albumiiniproteiinin pitoisuus
15	HCV-vasta-aineet
16	HBV-vasta-aineet
17	HIV-2-vasta-aineet

Spesifisyys

Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn spesifisyys määritettiin käyttämällä 120 tuoretta ja 510 jäädytettyä HIV-1-negatiivista plasmanäytettä ja käyttämällä 120 tuoretta ja 510 jäädytettyä HIV-negatiivista seeruminäytettä. Yksikään tulos ei ollut reaktiivinen (spesifisyys 100 %; 95 % CI: 99,4–100 %).

Taulukko 10: Plasma- ja seeruminäytteiden spesifisyys

	Tuore plasma	Jäädytetty plasma	Plasma yhteensä	Tuore seerumi	Jäädytetty seerumi	Seerumi yhteensä
Validit rinnakkaisnäytteet (n)	120	510	630	120	510	630
Ei-reaktiivinen	120	510	630	120	510	630
Spesifisyys (95 % CI)	100 % (97,0-100)	100 % (99,3-100)	100 % (99,4-100)	100 % (97,0-100)	100 % (99,3-100)	100 % (99,4-100)

CI = luotettavuusväli

Analyttinen spesifisyys

Potentiaalinen ristireagoivuus patogeeneille (taulukko 11) arvioitiin Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla niin, että HIV-1-RNA:ta oli HIV-1-negatiivisessa plasmassa 3 log kopiota/ml tai ilman sitä. Patogeenien läsnäolo ei häirinyt määrittämisen suorituskykyä.

Taulukko 11: Analyttisen spesifisyyden testaus patogeeneilla

Patogeenit	Pitoisuus
Hepatiitti A -virus	100 000 PFU/ml ^a
Hepatiitti B -virus	100 000 IU/ml ^b
Hepatiitti C -virus	100 000 IU/ml
Hepatiitti G -virus	100 000 kopiota/ml
Herpes simplex -virus 1 (HSV-1)	100 000 PFU/ml
Herpes simplex -virus 2 (HSV-2)	75 000 PFU/ml
Ihmisen herpesvirus 6	100 000 kopiota/ml
Ihmisen herpesvirus 8	42 000 PFU/ml
HIV-2	5 500 PFU/ml
Ihmisen T-solu, lymfotrooppinen virus (HTLV)	100 000 vp/ml ^c
Länsi-Niilin virus	100 000 kopiota/ml
Parvovirus B19	100 000 IU/ml
Sytomegalovirus	100 000 kopiota/ml
Epstein-Barrin virus	100 000 kopiota/ml
Tyypin 5 adenovirus	100 000 PFU/ml
Denguevirus	100 000 kopiota/ml
A-influenssavirus	100 000 PFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 000 000 CFU/ml ^d
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 000 000 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 000 000 CFU/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 000 000 CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	300 000 IFU/ml ^e
<i>Candida albicans</i>	1 000 000 CFU/ml

^a PFU/ml = plakin muodostavaa yksikköä ml:ssa.

^b IU/ml = kansainvälistä yksikköä ml:ssa.

^c vp/ml = viruspartikkelia ml:ssa.

^d CFU/ml = pesäkkeen muodostavaa yksikköä ml:ssa.

^e IFU/ml = inklusion muodostavaa yksikköä ml:ssa.

Kliinisten näytteiden toistettavuus

Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla testattiin kolme rinnakkaisnäytettä kymmenestä kliinisestä plasmanäytteestä. Taulukossa 12 esitetään pitoisuuden keskiarvo ja keskihajonta.

Taulukko 12: Kliinisten näytteiden toistettavuus

Näyte	Pitoisuuden keskiarvo (log kopiota/ml)	SD
1	2,57	0,06
2	3,20	0,03
3	3,24	0,06
4	3,97	0,02
5	4,20	0,05
6	4,85	0,01
7	5,17	0,04
8	5,51	0,06
9	5,84	0,02
10	6,64	0,00

Näytteen laimennus näytteenlaimentimella

Näytteen laimennuksen arvioimiseksi paneeli, joka koostui 11 näytteestä, joiden pitoisuudet kattoivat Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn lineaarisen alueen, ja joka koostui kahdesta määritysylärajan ylittävästä näytteestä, testattiin laimentamattomana ja laimennettuna (1:3 tai 1:100 näytteenlaimentimessa) kolmena rinnakkaisnäytteenä (taulukko 13).

Taulukko 13: Näytteen laimennus

Laimennos	Laimentamattoman pitoisuuden keskiarvo (log kopiota/ml)	Raportoidun pitoisuuden keskiarvo ^a (log kopiota/ml)	Ero
1:3	2,57	2,72	0,15
	3,20	3,33	0,13
	3,24	3,55	0,30
	3,97	4,05	0,07
	4,20	4,24	0,04
	4,85	4,81	-0,04
	5,17	5,08	-0,08
	5,51	5,32	-0,19
	5,84	5,94	0,10
	6,64	6,66	0,02
	2,46 ^b	2,19	-0,27
1:100	>7,00 (7,16 ^c)	7,48	0,32
1:100	>7,00 (7,40 ^c) ^b	7,39	-0,01

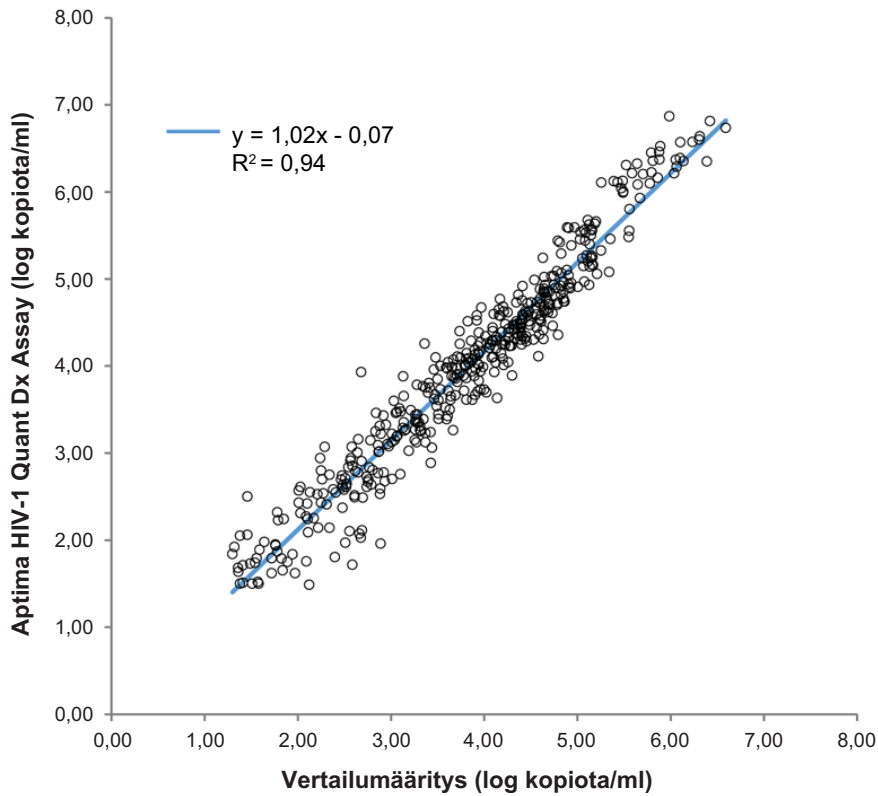
^a Ilmoitettu pitoisuus on arvo, jonka Panther-järjestelmä on ilmoittanut laimennuskertoimen soveltamisen jälkeen.

^b Näyte tunnetulla analyttisillä.

^c Kaikki tulokset >7,00 log kopiota/ml arvioitiin lisäanalyysillä.

Menetelmän korrelaatio

Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -määritys arvioitiin CE-merkinnällä varustettua vertailumääritystä vasten testaamalla HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden laimentamattomat kliiniset plasmanäytteet neljällä Panther System -järjestelmällä kahdella reagenssierällä. Lineaariseen regressioon käytettiin yhteensä 342 jäädytettyä ja 108 tuoretta plasmanäytettä, joiden tulokset sekä Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla että vertailumäärityksessä olivat kvantitoitavissa (kuva 8). Näytteet sisälsivät HIV-1:n ryhmän M (alatyypit A, B, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG).



Kuva 8. Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn ja vertailumäärityksen välinen korrelaatio

Diagnostinen yhtäpitävyys

Diagnostisen yhtäpitävyyden arvioimiseksi HIV-positiivisten yksilöiden näytteet testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla ja CE-merkityllä kvalitatiivisella HIV-1-vertailumäärityksellä: 414 näytteen tulokset olivat validit (taulukko 14). Kummankin määrittelyn tulokset luokiteltiin seuraavasti. Kaikki tulokset, jotka antoivat kvantitoitavan tai havaittavan tuloksen, luokiteltiin ”Havaituksi”. Kaikki tulokset, jossa kohdetta ei havaittu, luokiteltiin ”Kohdetta ei havaittu”.

Taulukko 14: Aptima HIV-1 Quant Dx Assayn ja vertailumäärityksen diagnostinen yhtäpitävyys

		Aptima HIV-1 Quant Dx Assay	
		Havaittu	Kohdetta ei havaittu
Vertailumääritys	Havaittu	214	0
	Kohdetta ei havaittu	0	200

Näytteiden välinen kontaminaatio

Sen vahvistamiseksi, että Panther System minimoi näytteiden välisestä kontaminaatiosta johtuvan väärin positiivisten tulosten riskin, suoritettiin analyttinen moniajotutkimus käyttämällä kahdella Panther Systemillä paneeleja, joihin oli lisätty tunnettu määrä analyttia. Näytteiden välinen kontaminaatio arvioitiin käyttämällä väkeviä näytteitä, joihin oli lisätty HIV-1:tä (7 log kopiota/ml), HIV-1-negatiivisten näytteiden joukkoon shakkilautakuvion tavoin siroteltuina. Testaus suoritettiin viidessä ajossa. Näytteiden välisen kontaminaation kokonaismäärä oli 0 % (n = 469).

Serokonversiopaneeli

Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla testattiin yhdeksäntoista HIV-1-serokonversiopaneelieriää, jotka sisälsivät 204 näytettä. HIV-1-RNA:n havaitsemista verrattiin p24-antigeenitesteillä ja HIV-1/2-vasta-ainetesteillä havaitsemiseen. Taulukossa 15 on lueteltu, montako vuorokautta kului, ennen kuin p24-antigeenitesteissä, anti-HIV-1/2-vasta-ainetesteissä ja Aptima HIV-1 Quant Dx Assaylla saatiin ensimmäinen reaktiivinen tulos. Aptima HIV-1 Quant Dx -analyysi havaitsi HIV-1 RNA:ta keskimäärin 5,58 ja 11,16 päivää ennen p24-antigeeni- ja anti-HIV 1/2 -vasta-ainetestejä.

Taulukko 15: Serokonversiopaneelitetietojen yhteenveto

Paneelin tunnus	Testattujen paneelijäsenten lukumäärä	Reaktiivisten paneelijäsenten lukumäärä			Vuorokautta ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen			Erot vuorokausissa ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen (verinäytteen ottopäivän perusteella)	
		Aptima HIV-1 Quant Dx	HIV-p24-antigeeni	Anti-HIV-1/2-vasta-aine	Aptima HIV-1 Quant Dx	HIV-p24-antigeeni	Anti-HIV-1/2-vasta-aine	Vuorokautta aikaisempi havaitseminen kuin HIV-p24-antigeenilla	Vuorokautta aikaisempi havaitseminen kuin anti-HIV-1/2-vasta-aineella
6248	7	3	2	1	14	18	25	4	11
6243	10	6	3	2	18	25	32	7	14
6247	9	4	4	1	21	21	30	0	9
9016	10	3	2	0	27	30	34 ^a	3	7
9018	11	5	3	2	21	28	32	7	11
9020	22	5	4	1	83	87	97	4	14
9021	17	5	4	1	43	47	57	4	14
9022	9	3	2	1	23	25	32	2	9
9023	22	5	3	0	71	78	85 ^a	7	14
9030	16	5	3	1	40	47	54	7	14
9034	13	4	3	1	41	46	53	5	12
9089	6	5	3	2	7	16	20	9	13
12008	13	7	4	4	21	28	33	7	12
PRB962	6	4	2	0	7	14	17 ^a	7	10
PRB963	7	4	2	0	9	17	21 ^a	8	12
PRB966	10	5	3	2	35	44	48	9	13
PRB974 ^b	4	3	2	1	7	9	16	2	9
PRB975 ^b	5	3	1	0	7	14	14 ^a	7	7
PRB978 ^b	7	3	1	0	26	33	33 ^a	7	7
Kokonais	204	82	51	20	Keskiarvo			5,58	11,16
					Mediaani			7	12

^a Yksikään tämän paneelin verinäyte ei ollut reaktiivinen anti-HIV-1/2-vasta-aineelle. ^b Vuorokautta ensimmäiseen reaktiiviseen tulokseen^a lasketaan verinäytteen viimeisimmän ottopäivän perusteella.

Anti-HIV-1/2-vasta-ainetestausta saatiin valmiiksi Abbott Anti-HIV 1/2 -testillä seuraavilla poikkeuksilla:

^b Paneelit PRB974, PRB975 ja PRB978 testattiin Siemens Anti-HIV 1/2 -testillä.

HIV-1-p24-antigeenitestausta saatiin valmiiksi Coulter HIV-1 p24 Ag -testillä seuraavilla poikkeuksilla:

^b Paneelit PRB974, PRB975 ja PRB978 testattiin BioMerieux p24 Ag -testillä.

Seerumin ja plasman vastaavuustutkimus

Vastaavuuden arvioimiseksi yhteen sovitettut seerumi- ja plasmaerät (25 HIV-1-positiivista ja 25 HIV-1-negatiivista) ja 40 näytettä, joihin oli lisätty tunnettu määrä viljeltyä HIV-1:tä (50–1 000 000 kopiota ml:ssa HIV-1-negatiivista plasmaa ja seerumia), testattiin Aptima HIV-1 Quant Dx Assay -määrityksellä. Negatiivinen yhdenmukaisuus oli 100,0 % (95 % CI: 97,0–100,0 %). Positiivinen yhdenmukaisuus oli 98,4 % (95 % CI: 95,4–99,5 %).

Viiteluettelo

1. **Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouziuz, W. Rozenbaum, and L. Montagnier.** 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* **220**:868–871.
2. **Popovic, M., M. G. Sarngadharan, E. Read, and R. C. Gallo.** 1984. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* **224**:497–500.
3. **Gallo R. C., S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Streater, M. Kaplan, D. F. Haynas, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai, G. White, P. Foster, and P. D. Markham.** 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* **224**:500–503.
4. **Piot, P., F. A. Plummer, F. S. Mhalu, J-L. Lamboray, J. Chin, and J. M. Mann.** 1988. AIDS: An international perspective. *Science* **239**:573–579.
5. **Sarngadharan, J. G., M. Popovic, L. Broch, J. Scupbach, and R. C. Gallo.** 1984. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* **224**:506–508.
6. **Gallo, D., J. S. Kimpton, and P. J. Dailey.** 1987. Comparative studies on use of fresh and frozen peripheral blood lymphocyte specimens for isolation of human immunodeficiency virus and effects of cell lysis on isolation efficiency. *J. Clin. Microbiol.* **25**:1291–1294.
7. **Clavel, F., D. Guetard, F. Brun-Vezinet, S. Chamaret, M. Rey, M. O. Santos-Ferraira, A. G. Laurent, C. Dauguet, C. Katlama, C. Rouzioux, D. Klatzmann, J. L. Champalimaud, and L. Montagnier.** 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* **233**:343–346.
8. **Curran, J. W., H. W. Jaffe, A. M. Hardy, W. M. Morgan, R. M. Selik, and T. J. Dondero.** 1988. Epidemiology of HIV Infection and AIDS in the United States. *Science* **239**:610–616.
9. **Gaines, H., M. A. von Sydow, and L.V. von Stedingk.** 1990. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS* **4**:995–999.
10. **Tindall, B., and D. A. Cooper.** 1991. Primary HIV-1 infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* **5**:1–14.
11. **Daar, E. S., T. Moudgil, R. D. Meyer, and D. D. Ho.** 1991. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* **324**:961–964.
12. **Clark, S. J., M. S. Saag, and W. D. Decker.** 1991. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N. Engl. J. Medicine* **324**:954–960.
13. **Albert J., B. Abrahamsson, K. Nagy, E. Aurelius, H. Gaines, G. Nystrom, and E. M. Fenyo.** 1990. Rapid development of isolate-specific neutralizing antibodies after primary HIV-1 infection and consequent emergence of virus variants which resist neutralization by autologous sera. *AIDS* **4**:107–112.
14. **Horsburgh, C. R. Jr., C. Y. Ou, J. Jason, S. D. Holmberg, I. M. Longini Jr., C. Schable, K. H. Mayer, A. R. Lifson, G. Schochetman, J. W. Ward, et al.** 1989. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet* **16**:637–640.
15. **Schnittman, S. M., M. C. Psallidopoulos, H. C. Lane, L. Thompson, M. Baseler, F. Massari, C. H. Fox, N. P. Salzman, and A. S. Fauci.** 1989. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* **245**:305–308. Erratum in: *Science* 1989 **245**, preceding 694.
16. **Schnittman, S. M., J. J. Greenhouse, M. C. Psallidopoulos, M. Baseler, N. P. Salzman, A. S. Fauci, and H. C. Lane.** 1990. Increasing viral burden in CD4+ T cells from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical disease. *Ann. Intern. Med.* **113**:438–443.
17. **Pantaleo, G., C. Graziosi, and A. S. Fauci.** 1993. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *N. Engl. J. Med.* **328**:327–335.
18. **Piatak, M. Jr., M. S. Saag, L. C. Yang, S. J. Clark, J. C. Kappes, K. C. Luk, B. H. Hahn, G. M. Shaw, and J. D. Lifson.** 1993. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* **259**:1749–1754.
19. **Fauci, A. S., S. M. Schnittman, G. Poli, S. Koenig, and G. Pantaleo.** 1991. NIH conference: immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* **114**:678–693.
20. **Coffin, J. M.** 1995. HIV-1 population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* **267**:483–489.
21. **Ho, D. D., A. U. Neumann, A. S. Perelson, W. Chen, J. M. Leonard, and M. Markowitz.** 1995. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* **373**:123–126.
22. **Wei, X., S. K. Ghosh, M. E. Taylor, V. A. Johnson, E. A. Emini, P. Deutsch, J. D. Lifson, S. Bonhoeffer, M. A. Nowak, B. H. Hahn et al.** 1995. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* **373**:117–122.
23. **O'Brien, W. A., P. M. Hartigan, D. Martin, J. Esinhart, A. Hill, S. Benoit, M. Rubin, M. S. Simberkoff, and J. D. Hamilton.** 1996. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4 lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N. Engl. J. Med.* **334**:426–431.
24. **Welles, S. L., J. B. Jackson, B. Yen-Lieberman, L. Demeter, A. J. Japour, L. M. Smeaton, V. A. Johnson, D. R. Kuritzkes, R. T. D'Aquila, P. A. Reichelderfer, D. D. Richman, R. Reichman, M. Fischl, R. Dolin, R. W. Coombs, J. O. Kahn, C. McLaren, J. Todd, S. Kwok, and C. S. Crumpacker.** 1996. Prognostic value of plasma Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-1) RNA

- levels in patients with advanced HIV-1 disease and with little or no zidovudine therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116A/116B/117 Team. *J. Infect. Dis.* **174**:696–703.
25. **Coombs, R. W., S. L. Welles, C. Hooper, P. S. Reichelderfer, R. T. D'Aquila, A. J. Japour, V. A. Johnson, D. R. Kuritzkes, D. D. Richman, S. Kwok, J. Todd, J. B. Jackson, V. DeGruttola, C. S. Crumpacker, and J. Kahn.** 1996. Association of plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups. *J. Infect. Dis.* **174**:704–712.
 26. **Hammer, S., C. Crumpacker, R. D'Aquila, B. Jackson, J. Lathey, D. Livnat, and P. Reichelderfer.** 1993. Use of virologic assays for detection of human immunodeficiency virus in clinical trials: Recommendations of the AIDS Clinical Trials Group Virology Committee. *J. Clin. Microbiol.* **31**:2557–2564.
 27. **Schochetman, G., and J. R. George,** ed. 1994. *AIDS Testing: A Comprehensive Guide To Technical, Medical, Social, Legal and Management Issues*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York.
 28. **Mulder, J., N. McKinney, C. Christopherson, J. Sninsky, L. Greenfield, and S. Kwok.** 1994. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J. Clin. Microbiol.* **32**:292–300.
 29. **Dewar, R. L., H. C. Highbarger, M. D. Sarmiento, J. A. Todd, M. B. Vasudevachari, R. T. Davey, Jr., J. A. Kovacs, N. P. Salzman, H. C. Lane, and M. S. Urdea.** 1994. Application of branched DNA signal amplification to monitor human immunodeficiency virus type 1 burden in human plasma. *J. Infect. Dis.* **170**:1172–1179.
 30. **van Gemen, B., T. Kievits, R. Schukink, D. van Strijp, L. T. Malek, R. Sooknanan, H. G. Huisman, and P. Lens.** 1993. Quantification of HIV-1 RNA in plasma using NASBA during HIV-1 primary infection. *J. Virol. Methods* **43**:177–187.
 31. **Centers for Disease Control and Association of Public Health Laboratories.** 2014. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: Updated recommendations.
 32. **Pandori, M. W., J. Hackett Jr., B. Louie, A. Vallari, T. Dowling, S. Liska, and J. D. Klausner.** 2009. Assessment of the ability of a fourth-generation immunoassay for human immunodeficiency virus (HIV) antibody and p24 antigen to detect both acute and recent HIV infections in a high-risk setting. *J. Clin. Microbiol.* **47**:2639–2642.
 33. **Gill, P. and Ghaemi, A.** 2008. Nucleic acid isothermal amplification technologies: a review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* **27**(3):224–43.
 34. **Hill, C.** 2001. Molecular diagnostic testing for infectious diseases using TMA technology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **1**(4): 445–455.
 35. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2005. *Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline.* CLSI Document MM13-A. Wayne, PA.
 36. **29 CFR Part 1910.1030.** Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; current version.
 37. **Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health.** *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL); current version.*
 38. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2002. *Clinical Laboratory Waste Management.* CLSI Document GP5-A2. Villanova, PA.
 39. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2012. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI Document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 40. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** 2003. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.



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

Asiakastuki: +1 844 Hologic (+1 844 465 6442)
customersupport@hologic.com

Tekninen tuki: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Lisää yhteystietoja on osoitteessa www.hologic.com.



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands

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

Armored RNA on Asuragen, Inc.:n tavaramerkki.

Kaikki muut tässä pakkausselosteessa mahdollisesti esiintyvät tavamerkit ovat kukin omistajansa omaisuutta.

Tämä tuote voidaan suojata yhdellä tai useammalla www.hologic.com/patents-sivustolla mainitulla US-patentilla.

© 2014-2017 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

AW-11853-1701 Rev. 003

06-2017