

---

# Diagnōsit<sup>®</sup> BVBLUE<sup>®</sup>

● Rapid Sialidase Test for Bacterial Vaginosis

---

EN .....	2
ES .....	8
FR .....	15
DE .....	22
IT .....	29
DK .....	36
NO.....	42
SE .....	48
FI .....	54

DEFINITIONS OF SYMBOLS / DEFINICIONES DE LOS SÍMBOLOS / DÉFINITIONS DES SYMBOLES / DEFINITIONEN DER SYMBOLE / DEFINIZIONE DEI SIMBOLI / SYMBOLFORKLARING / SYMBOLER / SYMBOLDEFINITIONER / SYMBOLIEN SELITYKSET .....	60
--	----

REFERENCES / BIBLIOGRAFÍA / RÉFÉRENCES / LITERATUR / BIBLIOGRAFIA / REFERENCER / REFERANSER / REFERENSER / VITTEET .....	61
---	----

EN

**Diagnosit® BVBLUE® Test**

**Catalog Number BVB25E**

**CLIA Complexity: waived**

**INTENDED USE:**

The BVBLUE Test is an enzyme activity test for use in the detection of vaginal fluid specimens for sialidase activity, an enzyme produced by bacterial pathogens such as *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., and *Mobiluncus* spp.

The BVBLUE Test is indicated for use in women suspected of having Bacterial Vaginosis (BV) infection, e.g., women with vaginal discharge typical of BV and/or women with previous history of BV, as an aid in the diagnosis of BV infection. Test results should be considered in conjunction with other clinical and patient information (see Limitations of the Procedure).

For *in vitro* diagnostic use only. The BVBLUE Test is indicated for professional use only and may be used at the point of care and/or in physician's offices. It is not intended for home use.

**SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST:**

Vaginitis is one of the most common reasons that women visit obstetricians or gynecologists<sup>1-3</sup>. BV is the most common form of infectious vaginitis. The causative agents of the infection are bacterial pathogens such as *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp and *Mobiluncus* spp.

Complications associated with BV include salpingitis, endometritis, post-hysterectomy infections, recurrent UTI's and an increased risk of pelvic inflammatory disease (PID) and HIV<sup>5-7</sup>. BV presents a serious danger in women due to its significant association with placental infection, premature rupture of membranes, and preterm birth<sup>8-10</sup>.

Studies have shown elevated sialidase activities in women with BV<sup>10,14-16</sup> and an increased risk for preterm birth and low birth weight infants in patients exhibiting elevated sialidase activity<sup>4,11-15</sup>.

The BVBLUE Test is designed to provide a clear, simple indication of elevated sialidase activity in patient vaginal fluid samples. The generation of a blue or green color indicates a positive test result; a yellow color indicates a negative test result.

**PRINCIPLES OF BVBLUE:**

The BVBLUE Test contains a chromogenic substrate of bacterial sialidase. In the test procedure, a vaginal fluid sample is placed in the BV test vessel. The sample then reacts with the chromogenic substrate. A developer solution is added after the reaction.

If the sample has a high level of sialidase, a blue or green color will be seen in the BV test vessel or in the head of the swab. If the sample has no sialidase, or has very low levels, a yellow color will be seen in the BV Test Vessel.

**REAGENTS / MATERIALS:**

- IBX-4041 component (0.25 mg/test)
- potassium acetate (24.5 mg/test)
- sodium hydroxide (1.0 mg/test)

**Materials Provided:**

- 25 Test vessels each containing 0.25 mg IBX-4041 component in 0.5 mL of an aqueous potassium acetate buffer solution (49 mg/mL; 0.5 M; pH 5.5-6.0).
- 1 Developer Solution Bottle containing 10.0 mL of an aqueous sodium hydroxide solution (40.0 mg/mL; 1.0 M; pH>11.0).
- Sterile Swabs
- Directional Insert

**Materials Required But Not Provided:**

- BVBLUE Control Kit
- Timer

**WARNINGS AND PRECAUTIONS:**

- For *in vitro* diagnostic use only.
- Do not use after the expiration date printed on the kit.
- Do not store the kit at temperatures above 26°C (79°F)
- Do not store the kit in strong light.
- Follow your laboratory safety guidelines in the collection, handling, storage and disposal of patient specimens and all items exposed to patient specimens.
- Used tests should never be re-used.
- This product is intended for vaginal fluid use only.

The developer solution contains 1.0 M sodium hydroxide. In the EU this is classified as corrosive with the following risk and safety phrases:

R34	Causes burns
S26	In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice
S37/39	Wear suitable gloves and eye/face protection
S45	In case of accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label where possible)

#### **SPECIMEN COLLECTION AND STORAGE:**

- Collect specimens with a swab from the lower one-third of the vaginal wall. Collecting specimens from the cervix should be avoided because (a) it might increase risk to OB patients, and (b) cervical sialidase activity is usually higher than vaginal sialidase activity.
- Do not use specimens from patients who have (a) used a vaginal cream or ointment product, (b) douched, or (c) used spermicides, vaginal lubricants or feminine sprays within 72 hours of testing.
- Test the patient specimen as soon as possible after collection.
- If you do not perform the BVBLUE test immediately, store the swabs either at room temperature for 48 hours, or refrigerated for up to 7 days. To transport patient samples, place each swab in a clean, dry container such as a plastic or glass tube. Do not use any transport media.
- If you do not collect enough sample or collect from a patient undergoing antimicrobial therapy, the test may give a false negative result.

#### **STORAGE AND STABILITY:**

Store the kit at controlled temperature, 2°- 26°C (36°-79°F), out of direct sunlight. Store vessels inside the box. Kit contents are stable until the expiration date printed on the outer box. **Allow the kit to come to room temperature before running the test.**

#### **INDICATIONS OF INSTABILITY:**

Signs of possible product instability include:

- A blue color in a BV Test Vessel when one drop of developer solution is added to the BV test vessel in the absence of a patient specimen.
- Positive control does not give expected results.
- Negative control does not give expected results.

#### **QUALITY CONTROL:**

##### **1. Internal Quality Controls**

The BVBLUE Test contains two types of internal quality control with each test run. For daily quality control, the manufacturer recommends documenting these controls on each day of testing:

- Type 1 Control: Before adding a patient specimen, inspect the BV test vessel. It would contain a colorless liquid without precipitates (sediment).

If the testing vessel contains a precipitate, the test is invalid. Do not use the BV test vessel.

- Type 2 Control: The BVBLUE Test has a two-color result format: blue/green is positive, yellow is negative. After running the test according to the instructions for use, the appearance of either a uniform yellow, blue, or green color in the testing vessel or a blue or green color on the swab assures proper mixing of the reagent and sample has occurred.

If the test fails to provide either a blue, green, or a yellow color result, the test is invalid.

Do not report patient results if either the Type 1 Control or the Type 2 Control does not produce expected results.

##### **2. External Quality Controls**

External controls (available from Gryphus Diagnostics), are used to test that the reagents are working properly. Also use the Controls to test that you are able to correctly perform the test procedure.

- A Control Kit that contains a positive control and a negative Kit control is available from Gryphus Diagnostics and may be purchased separately, Catalog No. S751.
- Refer to the Control Kit Directional Insert for instructions to accurately interpret the results of the controls.

If QC testing fails:

- Check expiration dates of the test kit and controls
- Ensure the instructions for testing were followed
- Repeat the test

##### **2a. For CLIA Waived Labs**

You should follow the guidelines below for QC testing. The manufacturer recommends that external controls be run with each new lot, each new shipment, and with each new untrained operator.

##### **2b. For CLIA Non-Waived Labs**

Quality Control requirements should be established in accordance with local, state, and federal regulations or accreditation requirements; minimally, the manufacturer recommends

that external controls be run with each new lot, each new shipment, and with each new untrained operator.

#### LIMITATIONS OF THE PROCEDURE:

- Do not use samples from the cervix.
- Patients may have mixed infections. The BVBLUE Test shows that sialidase enzyme is active in the sample. The BVBLUE Test does not show if other organisms such as yeast and parasitic organisms are present in the sample.
- Test results should be considered in conjunction with other clinical and patient information.
- Test operators must follow all instructions to a) collect the sample, b) store the sample, and c) use the test procedure properly. If the instructions are not followed, the BVBLUE test may not give correct results.

#### EXPECTED VALUES:

The BVBLUE Test can show sialidase activity in vaginal fluid at levels of  $\geq 7.64$  U. There are two possible results: positive or negative. If the test fails to provide a blue, green, or yellow color result, the test is invalid.

#### INSTRUCTIONS FOR USE:

##### STEP 1

Remove one BV test vessel and the developer solution bottle from the kit prior to use. **Allow the kit to come to room temperature before running the test.** Remove the cap from the BV test vessel.

##### STEP 2

Collect a vaginal fluid sample with a swab. Contact the swab with the lower one-third of the vaginal wall. Collect as much fluid as possible.

NOTE: Do not use samples from patients who have used vaginal cream products within 72 hours before testing. Do not touch or collect fluid near the cervix.

##### STEP 3

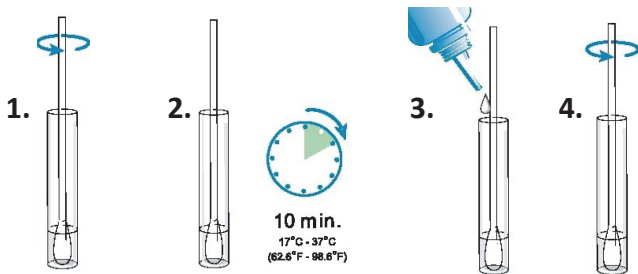
Put the swab into the BV test vessel. Gently swirl the mixture.

##### STEP 4

Let the BV test vessel containing the swab stand for 10 minutes between 17° and 37°C (62.6° - 98.6°F).

##### STEP 5

Add one drop of developer solution to the BV test vessel containing the swab. Gently swirl the mixture. **Read the results immediately.**



**CAUTION:** The Developer Solution is a dilute alkaline solution, which may cause skin irritation. If contact with exposed skin results, rinse contacted area with water.

#### INTERPRETATION OF TEST RESULTS:

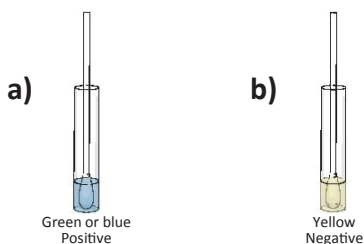
There are two possible results: (a) positive result or (b) negative result.

- Positive Result:** A blue or green color in the BV Test vessel or on the head of the swab.
- Negative Result:** A yellow color in the BV test vessel.

NOTE: You may need to remove the swab to read the test results.

A Positive test result shows a high level of sialidase activity.

A Negative result shows a normal level of sialidase activity.



**TABLE 1. RESULTS OF A STUDY OF 113 WOMEN**

Patients Type	Mean Vaginal Fluid Sialidase Activity
Patients with BV (n=28)	12.3 U (95% CI 8.1-16.6 U)
Healthy Controls (n=65)	2.7 U (95% CI 2.2-3.2 U)
Patients with Candidiasis (n=17)	3.7 U (95% CI 2.6-4.8 U)
Patients with Trichomoniasis (n=3)	1.99 U (95% CI 0.6-3.4 U)

**PERFORMANCE CHARACTERISTICS:**

**MINIMUM DETECTION LIMIT (MDL):**

The BVBLUE Test was evaluated by different users using control samples to demonstrate the MDL of 0.25 µg (7.64 U). A total of 72 samples with sialidase levels above the MDL were evaluated. Complete agreement of results was obtained on every sample. A total of 141 samples with sialidase levels below the MDL were evaluated. Complete agreement of results was obtained on every sample.

**REPRODUCIBILITY STUDIES:**

The BVBLUE Test was evaluated at three clinics by three different users, Medical Laboratory Technologists (MLTs) and Registered Nurses (RNs), for reproducibility within and between runs and clinics. Each site evaluated 5 coded control samples in triplicate on each of 3 days. A total of 45 samples were evaluated by each clinic. Three of the 5 samples were positive samples and 2 were negative samples. Complete agreement of results was obtained on every sample by each of the three sites, demonstrating the inter-operator, inter-site, intra-site, and inter-day reproducibility of the test.

The BVBLUE Test was evaluated at three clinics by three different users (MLTs and RNs) for reproducibility within and between runs and clinics. Each site evaluated 10 coded clinical samples over 3 days. Six of the 10 samples were positive samples and 4 were negative samples. Complete agreement of results was obtained on every sample by each of the three sites, demonstrating the inter-operator, inter-site, intra-site, and inter-day reproducibility of the test.

**INTERFERENCE STUDIES:**

In all clinical studies, no evidence of interference was observed for menses (n=118); blood (n=620); semen (n=620); birth control methods (n=36) including birth control pills, Depo-Provera, Norplant, IUDs, condoms, or tubal ligation; or microorganisms (n=118) including *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*, among others.

**METHOD COMPARISON:**

The BVBLUE Test was evaluated at five clinics by different users (MDs, MLTs, and RNs) in the US. A total of 620 women were evaluated. Patients treated with a vaginal cream or ointment product within 72 hours prior to testing were excluded. Independent investigators evaluated the performance of the BVBLUE Test compared to Amsel Criteria in 620 women (TABLE 2). A clinical diagnosis of BV required the following three symptoms: vaginal fluid pH > 4.5, the presence of vaginal fluid amines, and the presence of clue cells (>20%). Of the 164 symptomatic women, 65% were diagnosed with BV. Of the 456 asymptomatic women, <1 % were diagnosed with BV. The sensitivity and specificity of BVBLUE compared to Amsel Criteria was found to be 85.2% and 89.6% respectively.

Independent investigators evaluated the performance of BVBLUE compared to Gram's Stain in 118 women (TABLES 3 and 5). A clinical diagnosis of BV required a Gram's stain score of 7-10<sup>16</sup>. Of the 27 symptomatic women, 78% were diagnosed with BV. Of the 91 asymptomatic women, 11% were diagnosed with BV. The sensitivity and specificity of BVBLUE compared to Gram's Stain was found to be 90.3% and 96.6% respectively.

Independent investigators evaluated the performance of BVBLUE compared to Gram's

stain in 220 women (TABLE 6). The sensitivity and specificity of BVBLUE compared to Gram's stain was found to be 92.8% and 98.0% respectively.

**TABLE 2. UNRECONCILED PERFORMANCE OF BVBLUE COMPARED TO AMSEL CRITERIA**

	BVBLUE positive
All patients tested (n=620) (P<0.0001)	145 (23.4%)
Results in patients with BV by Amsel Criteria (n=108)	92 (85.2%)
Results in patients without BV by Amsel Criteria (n=512)	53 (10.4%)

**TABLE 3. UNRECONCILED PERFORMANCE OF BVBLUE COMPARED TO GRAM'S STAIN**

	BVBLUE positive
All patients tested (n=118) P<0,0001)	31 (26.3%)
Results in patients with BV by Gram's Stain (n=31)	28 (90.3%)
Results in patients without BV by Gram's Stain (n=87)	3 (3.4%)

**MIXED INFECTIONS:**

The BVBLUE Test was investigated in 255 patients stratified by clinical diagnosis. The results of this study are presented in TABLE 4.

**TABLE 4. RESULTS OF BVBLUE IN PATIENTS STRATIFIED BY CLINICAL DIAGNOSES**

Number of patients	Clinical Diagnosis			BVBLUE
	Amsel Criteria	Wet Mount		
	BV	Yeast	Tric	Positive
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Total (255)	57	46	6	63

**TABLE 5. PERFORMANCE OF BVBLUE AND EIGHT OTHER CLINICAL METHODS COMPARED TO GRAM'S STAIN RESULTS IN 118 PATIENTS.**

Test vs. Gram's Stain	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Overall Accuracy (%)
All patients (n=118)			
BVBLUE	90.3	96.6	94.9
Amsel Criteria	58.1	95.4	85.6
Vaginal fluid pH <sup>a</sup> (n=117)	90.3	65.1	71.8
Vaginal fluid amines (n=117)	67.7	93.0	86.3
Vaginal fluid pH and vaginal fluid amines <sup>b</sup> (n=117)	67.7	94.2	87.2
Wet prep (>20% clue cells) (n=117)	71.0	89.5	84.6
Wet prep (any clue cells) (n=117)	77.4	84.9	82.9
Semi-quantitative identification of morphotypes associated with BV <sup>c</sup>	100	86.2	89.8
Clinically significant culture of microorganisms associated with BV <sup>d</sup> (n=55)	55.6	86.5	76.4

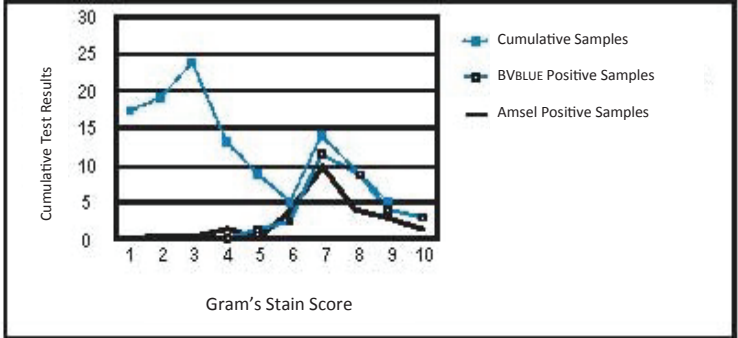
<sup>a</sup>Vaginal fluid pH > 4.5 considered positive result.

<sup>b</sup>Vaginal fluid pH >4.5 and presence of vaginal fluid amines considered positive result. All other combinations considered negative result.

<sup>c</sup>Includes identification and scoring of *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., and/or *Mobiluncus* spp. using Gram's stain. Score of  $\geq 1+$  considered positive result for *Mobiluncus* spp. All other morphotypes required score of  $\geq 3+$ .

<sup>d</sup>Includes typing and scoring of *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., and/or *Prevotella* spp. Score of  $\geq 2+$  for each microorganism considered positive result.

**FIGURE 1. ASSOCIATION BETWEEN GRAM'S STAIN SCORE AND TEST RESULTS FROM BVBLUE AND AMSEL CRITERIA.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Gram's stains scored using Nugent method<sup>16</sup>.

**TABLE 6. PERFORMANCE OF BVBLUE COMPARED TO GRAM'S STAIN**

Sample type	Correct	Incorrect	Agreement (95% CI)
All patients tested (n=220) (P<0.0001)	212	8	96.4% (93.9-98.8%)
Results in patients with BV by Gram's Stain (n=69)	64	5	92.8% (86.6-98.9%)
Results in patients without BV by Gram's Stain (n=151)	148	3	98.0% (95.8-100%)

**CLIA WAIVER PERFORMANCE:**

The BVBLUE Test was evaluated by seventy-five non-trained operators at three non-clinical lab sites. Each operator at each site tested four samples from a randomly coded panel of strong negative (25), weak negative (25), weak positive (25), and strong positive samples (25).

Three trained lab operators at one lab site ran all 300 samples. Agreement among non-trained operators and known sample distribution was as follows:

**TABLE 7. CLIA WAIVER PERFORMANCE OF BVBLUE**

Sample (sialidase activity)	Agreement
Strong negative (0.15 U)	98.7%
Weak negative (6.08 U)	100%
Weak positive (9.15 U)	100%
Strong positive (20.1 U)	100%

**RE-ORDER:**

No. BVB25E Diagnosit® BVBLUE® Test (25 Tests)

No. S751 Diagnosit® BVBLUE® Control Kit

ES

**Prueba Diagnōsit® BVBLUE®**

**Número de catálogo BVB25E**

**Complejidad de CLIA: extenta**

#### **USO INDICADO:**

La prueba BVBLUE es un ensayo de actividad enzimática indicado para la detección de una posible actividad de la enzima neuraminidasa (producida por bacterias patógenas como *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. y *Mobiluncus* spp.) en muestras de flujo vaginal.

La prueba BVBLUE está indicada para su uso en mujeres con síntomas de infección de vaginosis bacteriana (VB), por ejemplo, en mujeres con la leucorrea típica de la VB o en mujeres con antecedentes de VB, en tanto que facilita el diagnóstico de este tipo de infección. Los resultados de las prueba deben considerarse globalmente junto con el resto de la información clínica y específica del paciente (véase el apartado Limitaciones del Procedimiento).

Exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*. La prueba BVBLUE está indicada para un uso exclusivamente profesional y puede utilizarse en centros de asistencia sanitaria y en consultas médicas. No está indicada para uso doméstico.

#### **RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA:**

La vaginitis es una de las principales razones por las que las mujeres acuden al obstetra o al ginecólogo<sup>1-3</sup>. La VB es la forma más común de vaginitis infecciosa. Los agentes causantes de la infección son patógenos bacterianos como *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp y *Mobiluncus* spp.

Las complicaciones asociadas con la VB incluyen salpingitis, endometritis, infecciones derivadas de la histerectomía, infecciones recurrentes de las vías urinarias y un aumento del riesgo de padecer enfermedad pélvica inflamatoria y VIH<sup>5-7</sup>. La VB representa un serio peligro en las mujeres por su relación directa con la infección de las placenta, la ruptura prematura de membranas y el parto prematuro<sup>8-10</sup>.

Los estudios han reflejado una elevada actividad de la enzima neuraminidasa en mujeres con VB<sup>10,14-16</sup>, un mayor riesgo de parto prematuro y peso reducido en lactantes nacidos de pacientes con una elevada actividad de la enzima neuraminidasa<sup>4,11-15</sup>.

La prueba BVBLUE se ha diseñado para proporcionar una indicación clara y sencilla de actividad elevada de las enzima neuraminidasa en las muestras de flujo vaginal de la paciente. La aparición de un color azul o verde denota un resultado positivo de la prueba, mientras que el amarillo remite a un resultado negativo.

#### **PRINCIPIOS DE BVBLUE:**

La prueba BVBLUE contiene un sustrato cromogénico de la enzima neuraminidasa bacteriana. En la prueba, se coloca una muestra de flujo vaginal en el recipiente de ensayo. La muestra reacciona con el sustrato cromogénico. Tras la reacción se añade una solución reveladora.

Si la muestra tiene un alto nivel de neuraminidasa, en el recipiente de ensayo o el extremo del hisopo de algodón aparecerá color verde o azul. Si la muestra no contiene neuraminidasa o tiene unos niveles muy bajos, en el recipiente aparecerá color amarillo.

#### **REACTIVOS / MATERIALES:**

- Componente IBX-4041 (0,25 mg por prueba)
- Acetato potásico (24,5 mg por prueba)
- Hidróxido sódico (1,0 mg por prueba)

#### **Materiales suministrados:**

- 25 recipientes de ensayo, cada uno con 0,25 mg de componente IBX-4041 en 0,5 ml de una solución acuosa de tampón de acetato potásico (49 mg/ml; 0,5 M; pH 5,5-6,0).
- Un (1) frasco de solución reveladora con 10,0 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (40,0 mg/ml, 1,0 M; pH>11,0).
- Hisopos estérils.
- Folleto de instrucciones.

#### **Materiales necesarios no suministrados:**

- Kit de Control BVBLUE
- Cronómetro

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

- Exclusivamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- No lo utilice una vez vencida la fecha de caducidad impresa en el kit.
- No conserve el kit a temperaturas superiores a 26°C (79°F).
- No conserve el kit bajo una luz intensa.
- Siga las instrucciones de seguridad de su laboratorio a la hora de recoger, manipular,

almacenar y desechar las muestras de las pacientes o cada vez que esté expuesto a las muestras.

- Las pruebas usadas no deben volver a utilizarse.
- Este product está indicado para su uso exclusive con flujo vaginal.

La solución de revelado contiene 1,0 M de hidróxido de sodio. Este producto está clasificado en la UE como corrosivo con las siguientes advertencias acerca de la seguridad y los riesgos:

R34 Provoca quemaduras.

S26 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un medico.

S37/39 Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.

S45 En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).

## RECOGIDA Y CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS

- Obtenga una muestra con un hisopo de algodón del tercio inferior de la pared vaginal. Se debe evitar la recogida de muestras del cuello uterino ya que (a) puede aumentar el riesgo en pacientes obstétricas y (b) la actividad de la neuraminidasa es mayor en el cuello uterino que en las vagina.
- Descarte las muestras de pacientes que hayan (a) utilizado cremas o pomadas vaginales, (b) hayan usado irrigación vaginal o (c) espermicidas, lubricantes vaginales o aerosoles femeninos a menos de 72 horas de la prueba.
- Proceda con la muestra de la paciente lo antes posible.
- Si no va a realizar la prueba BVBLUE inmediatamente, los hisopos deberán conservarse a temperatura ambiente durante 48 horas o bien refrigerarse hasta un máximo de 7 días. Para transportar las muestras de pacientes, coloque cada uno de los hisopos en un recipiente limpio y seco, como un tubo de cristal o plástico. No emplee ningún medio de transporte.
- Si no se recoge una cantidad suficiente de muestra o si la paciente está tomando antibióticos, el resultado de la prueba puede ser falso negativo.

## CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD:

El kit debe conservarse a temperatura ambiente controlada, 2-26 °C (36-79 °F), y lejos de la luz solar directa. Los recipientes han de conservarse en la caja. El contenido del kit permanecerá estable hasta la fecha de caducidad impresa en la caja exterior.

**NOTA: Deje que el kit alcance la temperatura ambiente antes de realizar la prueba.**

## SIGNOS DE INESTABILIDAD:

Entre los indicios de una posible inestabilidad del producto se incluyen:

- La presencia de color azul en un recipiente de ensayo al añadir una gota de solución reveladora en ausencia de una muestra de paciente.
- Falta de resultados previstos con el control positivo.
- Falta de resultados previstos con el control negativo.

## CONTROL DE CALIDAD

### 1. Controles de calidad internos

La prueba BVBLUE incorpora dos tipos de control de calidad internos en cada dispositivo. Para un control de calidad diario, el fabricante recomienda documentar estos controles cada día que se realice la prueba:

- Control de tipo 1: Antes de añadir una muestra, revise el recipiente de ensayo. Debe contener una solución incolora sin precipitados (sedimentos).

Si el recipiente contiene un precipitado, la prueba no es válida. No utilice el recipiente de ensayo.

- Control de tipo 2: La prueba BVBLUE tiene un formato bicolor de resultados, a saber, azul/verde indica positivo y amarillo negativo. La aparición de un amarillo, azul o verde uniforme en el recipiente de ensayo o azul o verde en el hisopo una vez concluida la prueba siguiendo las instrucciones de uso indica que el reactivo y la muestra se han mezclado correctamente.

Si el resultado de la prueba no se materializa en alguno de estos colores, esta no tendrá validez.

No informe de los resultados de pacientes si alguno de los dos tipos de control de calidad no refleja los resultados previstos.

### 2. Controles de calidad externos

- Los controles externos (disponibles en Gryphus Diagnostics) se utilizan para confirmar que los reactivos funcionan correctamente. Utilícelos también para comprobar si es capaz de realizar la prueba correctamente.
- El kit de control que contiene un control positivo y otro negativo puede adquirirse por separado a Gryphus Diagnostics (número de catálogo S751).
- Consulte el folleto de instrucciones del kit de control para poder interpretar los resultados del control con exactitud.

Si los controles de calidad son negativos:

- Compruebe las fechas de caducidad de los controles y el kit de pruebas
- Asegúrese de que siguieron las instrucciones
- Repita la prueba

### 2a. Para laboratorios excluidos de los requisitos de CLIA

Deben seguirse estas instrucciones para las pruebas de control de calidad. El fabricante recomienda efectuar un control externo en cada nuevo lote, cada nuevo envío y con cada operador sin formación.

### 2b. Para laboratorios no excluidos de los requisitos de CLIA

Los requisitos de control de calidad deberán ser establecidos de acuerdo con las regulaciones locales, estatales y federales o para satisfacer los requisitos de aprobación. El fabricante recomienda efectuar un control externo como mínimo en cada nuevo lote, cada nuevo envío y con cada operador sin formación.

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO:

- No utilice muestras del cuello uterino.
- Las pacientes pueden presentar infecciones mixtas. La prueba BVBLUE indica la presencia de la enzima neuraminidasa activa en la muestra. La prueba BVBLUE no muestra la presencia de otros organismos como levaduras o parásitos.
- Los resultados de la prueba deberían considerarse en combinación con otra información clínica y específica de la paciente.
- Los operadores deben seguir todas las instrucciones para a) recoger la muestra, b) almacenar la muestra y c) realizar la prueba correctamente; si no se siguen las instrucciones, la prueba BVBLUE puede no dar los resultados correctos.

#### VALORES NORMALES:

La prueba BVBLUE puede detectar la actividad de la enzima neuraminidasa en el flujo vaginal cuando está presente a unos niveles  $\geq 7,64$  U. Hay dos posibles resultados: positivo o negativo. Si la prueba no muestra un resultado de color azul, verde o amarillo, la prueba no es válida.

#### INSTRUCCIONES DE USO:

##### PASO 1:

Antes de usarlos, extraiga un recipiente de ensayo de solución reveladora del kit. Retire la tapa del recipiente de ensayo. **Deje que el kit de prueba alcance la temperatura ambiente.**

##### PASO 2:

Obtenga una muestra del flujo vaginal con un hisopo. Ponga en contacto el hisopo de algodón con el tercio inferior de la pared vaginal. Recoja la mayor cantidad de flujo posible.

NOTA: No utilice muestras de flujo vaginal procedentes de pacientes sometidas a tratamientos con cremas vaginales durante las 72 horas previas a la realización de la prueba. No toque ni recoja flujo vaginal cerca del área del cuello uterino.

##### PASO 3:

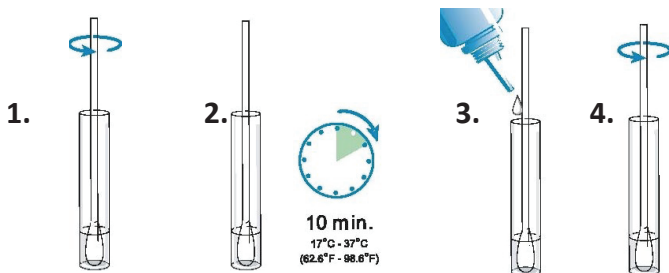
Coloque el hisopo de algodón en el recipiente de ensayo. Remueva la mezcla suavemente.

##### PASO 4:

Deje el recipiente de ensayo con el hisopo de algodón a una temperatura controlada de 17°C a 37°C durante diez minutos.

##### PASO 5:

Añada una gota de solución reveladora al recipiente de ensayo que contenga un hisopo de algodón. Remueva la mezcla suavemente. **Compruebe los resultados inmediatamente.**



**PRECAUCIÓN:** La solución reveladora es una solución alcalina diluida y puede provocar irritación dérmica. En caso de producirse contacto con la piel, enjuague con agua la zona afectada.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA:

Pueden darse dos posibles resultados: (a) positivo o (b) negativo.

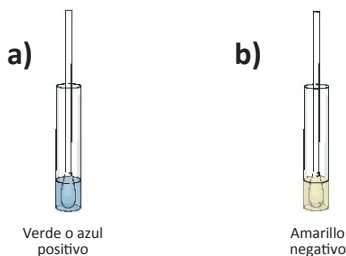
**a) Resultado positivo:** indicado por la aparición de un color azul o verde en el recipiente de ensayo o en el extremo del hisopo de algodón.

**b) Resultado negativo:** indicado por la aparición de un color amarillo en el recipiente de ensayo.

**NOTA:** Es posible que deba retirar el hisopo del recipiente de ensayo para ver el resultado de la prueba.

Un resultado positivo de la prueba pone de manifiesto una elevada actividad de la enzima neuraminidasa.

Un resultado negativo de la prueba refleja una actividad normal de la enzima neuraminidasa.



**TABLA 1. RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE 113 MUJERES**

Tipo de pacientes	Actividad media de la neuraminidase en fluido vaginales
Pacientes con VB (n=28)	12,3 U (95% IC 8,1-16,6 U)
Controles de salud (n=65)	2,7 U (95% IC 2,2-3,2 U)
Pacientes con candidiasis (n=17)	3,7 U (95% IC 2,6-4,8 U)
Pacientes con tricomonosis (n=3)	1,99 U (95% IC 0,6-3,4 U)

## CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO:

### LÍMITE MÍNIMO DE DETECCIÓN:

Varios usuarios evaluaron la prueba BVBLUE usando muestras de control para demostrar el límite mínimo de detección establecido en 0,25  $\mu\text{g}$  (7,64 U). Se evaluaron un total de 72 muestras con niveles de enzima neuraminidasa superiores al límite mínimo de detección. Se obtuvo plena concordancia de resultados en todas las muestras. Se evaluaron un total de 141 muestras con niveles de enzima neuraminidasa inferiores al límite mínimo de detección. Se obtuvo plena concordancia de resultados en todas las muestras.

### ESTUDIOS DE REPRODUCIBILIDAD:

La prueba BVBLUE se evaluó en tres centros y a través de tres usuarios distintos (técnicos de laboratorio y personal de enfermería) respecto a la reproducibilidad en series y en centros (tanto por separado como entre ellas). En todos los centros se evaluaron cinco muestras de control codificadas por triplicado cada uno de los tres días. Cada clínica analizó un total de 45 muestras. Tres de las cinco muestras fueron positivas y dos, negativas. Se obtuvo plena concordancia de resultados en todas las muestras y en cada uno de los tres centros, lo cual pone de manifiesto la reproducibilidad de la prueba entre operadores, entre centros y en cada uno de ellos y entre días.

La prueba BVBLUE se evaluó en tres centros y a través de tres usuarios distintos (técnicos de laboratorio y personal de enfermería) respecto a la reproducibilidad en series y en clínicas (tanto por separado como entre ellas). En cada centro se evaluaron diez muestras clínicas codificadas, en el transcurso de tres días. Seis de las diez muestras fueron positivas y cuatro, negativas. Se obtuvo plena concordancia de resultados en todas las muestras y en cada uno de los tres centros, lo cual pone de manifiesto la reproducibilidad de la prueba entre operadores, entre centros y en cada uno de ellos y entre días.

### ESTUDIOS DE INTERFERENCIA:

En ninguno de los estudios clínicos se observaron indicios perceptibles en relación con la menstruación (n=118); la sangre (n=620); el semen (n=620); los métodos anticonceptivos

(n=36), incluida la pildora anticonceptiva, Depo- Provera, Norplant, DIU, preservativos y ligadura de trompas, o los microorganismos (n=118), incluidos entre otros estafilococos, estreptococos, *E. coli*, *Candida albicans* o *Lactobacillus*.

#### COMPARACIÓN DE MÉTODOS:

La prueba BVBLUE se evaluó en cinco centros y a través de diversos usuarios entre médicos, técnicos de laboratorio y personal de enfermería de EE.UU. Se evaluó un total de 620 mujeres. Se excluyeron a las pacientes sometidas a tratamientos con cremas o pomadas vaginales durante las 72 horas previas a la realización e la prueba.

Investigadores independientes contrastaron el rendimiento de la prueba BVBLUE con los criterios de Amsel en 620 mujeres (TABLA 2). Un diagnóstico clínico de VB precisó los tres síntomas siguientes: flujo vaginal con pH > 4,5, presencia de aminas de flujo vaginal y presencia de células clave (>20%). Se diagnosticó VB a un 65% de las 164 mujeres que mostraron tales síntomas. Se diagnosticó VB a un <1% de las 456 mujeres que no mostraron tales síntomas. La sensibilidad y especificidad de BVBLUE en comparación con los criterios de Amsel resultó ser de un 85,2% y un 89,6% respectivamente.

Investigadores independientes contrastaron el rendimiento de la prueba BVBLUE con la tinción de Gram en 118 mujeres (TABLAS 3 y 5). Un diagnóstico clínico de VB precisó un valor en la tinción de Gram de 7-10<sup>16</sup>. Se diagnosticó VB a un 78% de las 27 mujeres que mostraron síntomas. Se diagnosticó VB a un 11% de las 91 mujeres que no mostraron síntomas. La sensibilidad y especificidad de BVBLUE en contraste con la tinción de Gram resultó ser de un 90,3% y un 96,6% respectivamente.

Investigadores independientes evaluaron el rendimiento de BVBLUE en comparación con los resultados de la tinción de Gram en 220 pacientes (TABLA 6). La sensibilidad y especificidad de BVBLUE en comparación con la tinción de Gram fue de un 92,8% y un 98,0% respectivamente.

**TABLA 2. RENDIMIENTO DISPAR DE BVBLUE EN COMPARACIÓN CON LOS CRITERIOS DE AMSEL.**

	BVBLUE positivo
Todas las pacientes sometidas a la prueba (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Resultados en pacientes con VB según los criterios de Amsel (n=108)	92 (85,2%)
Resultados en pacientes sin VB según los criterios de Amsel (n=512)	53 (10,4%)

**TABLA 3. RENDIMIENTO DISPAR DE BVBLUE EN COMPARACIÓN CON LA TINCIÓN DE GRAM.**

	BVBLUE positivo
Todas las pacientes sometidas a la prueba (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Resultados en pacientes con VB según la tinción de Gram (n=31)	28 (90,3%)
Resultados en pacientes sin VB según la tinción de Gram (n=87)	3 (3,4%)

#### INFECCIONES MIXTAS:

La prueba BVBLUE se llevó a cabo en 255 pacientes clasificadas según diagnóstico clínico. Los resultados de este estudio se recogen en la TABLA 4.

**TABLA 4. RESULTADOS DE BVBLUE EN PACIENTES CLASIFICADAS SEGÚN DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Numero de pacientes	Diagnóstico clínico			BVBLUE
	Criterios de Amsel	Preparación microscópica en húmedo		
	VB	Hongos levaduriformes	Tricomonas	Positivo
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Total (255)	57	46	6	63

**TABLA 5. RENDIMIENTO DE BVBLUE Y OTROS OCHO MÉTODOS CLÍNICOS EN COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA TINCIÓN DE GRAM EN 118 PACIENTES.**

Prueba frente a tinción de Gram	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión global (%)
Todas las pacientes (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Criterios de Amsel	58,1	95,4	85,6
pH <sup>a</sup> del flujo vaginal (n=117)	90,3	65,1	71,8
Aminas del flujo vaginal (n=117)	67,7	93,0	86,3
pH y aminas del flujo vaginal <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Preparación microscópica en húmedo (>20% de células clave) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Preparación microscópica en húmedo (cualquier célula clave) (n=117)	77,4	84,9	82,9
Identificación semicuantitativa de morfotipos relacionados con VB <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Cultivo clínicamente significativo de microorganismos relacionados con VB <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

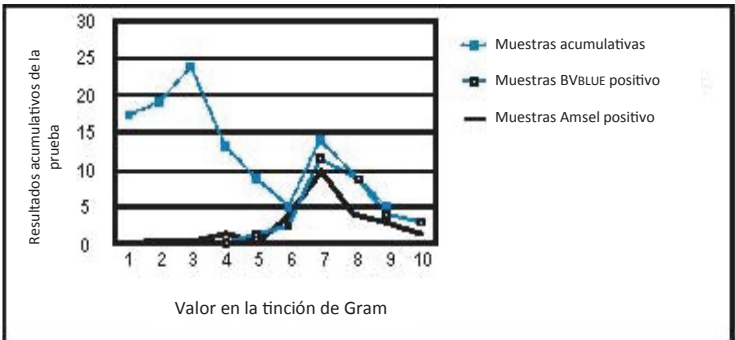
<sup>a</sup>Un valor de >4.5 del pH del flujo vaginal se considera resultado positivo.

<sup>b</sup>Un valor de >4.5 del pH del flujo vaginal y la presencia de aminas indican un resultado positivo. El resto de combinaciones se consideran resultado negativo.

<sup>c</sup>Incluye la identificación y asignación de valores a *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. y/o *Mobiluncus* spp. mediante la tinción de Gram. Un valor de  $\geq 1+$  se considera resultado positivo en el caso de *Mobiluncus* spp. El resto de morfotipos necesarios precisaron un valor de  $\geq 3+$ .

<sup>d</sup>Incluye la tipificación y los valores de *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., y/o *Prevotella* spp. Un valor de  $\geq 2+$  para cada microorganismo se considera resultado positivo.

**FIGURA 1. RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE LA TINCIÓN DE GRAM Y LOS RESULTADOS DE PRUEBA DE BVBLUE Y DE LOS CRITERIOS DE AMSEL.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Tinción de Gram puntuada según el método de Nugent<sup>16</sup>.

**TABLA 6. RENDIMIENTO DE BVBLUE EN COMPARACIÓN CON LA TINCIÓN DE GRAM**

Tipo de muestra	Correcta	Incorrecta	Concordancia (IC del 95%)
Todas las pacientes sometidas a la prueba (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Resultados en pacientes con VB mediante tinción de Gram (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Resultados en pacientes sin VB mediante tinción de Gram (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

**PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR EL CUMPLIMIENTO DE LAS CONDICIONES DE EXENCIÓN DE CLIA:**

La prueba BVBLUE fue evaluada por setenta y cinco técnicos no cualificados de tres laboratorios no clínicos. En cada uno de ellos, cada técnico analizó cuatro muestras de un panel de muestras negativas fuertes (25), negativas débiles (25), positivas débiles (25) y positivas fuertes (25) codificado de forma aleatoria.

Tres técnicos cualificados de un único laboratorio examinaron las 300 muestras. La correspondencia entre los resultados de los técnicos no cualificados con la distribución de muestras anterior fue la siguiente:

**TABLA 7. RENDIMIENTO EXCLUIDO DE LOS REQUISITOS DE CLIA DE BVBLUE**

Muestra (actividad de neuraminidasa)	Concordancia
Negativo fuerte (0,15 U)	98,7%
Negativo débil (6,08 U)	100%
Positivo débil (9,15 U)	100%
Positivo fuerte (20,1 U)	100%

**NUEVOS PEDIDOS:**

No. BVB25E Test Diagnōsit® BVBLUE® (25 Tests)

No. S751 Kit de control Diagnōsit® BVBLUE®

FR

**Test Diagnosit® BVBLUE®**

**Numéro de catalogue BVB25E**

**Complexité CLIA: faible**

#### **USAGE PRÉVU:**

Le Test BVBLUE est un test d'activité enzymatique destiné à la détection, à partir d'échantillons de fluide vaginal, d'une activité de la sialidase, une enzyme produite par des pathogènes bactériens tels que le *Gardnerella vaginalis*, le *Bacteroides* spp., le *Prevotella* spp. et le *Mobiluncus* spp.

Le Test BVBLUE est indiqué pour une utilisation chez les femmes suspectées d'avoir développé une Vaginose Bactérienne (VB), par ex., des femmes présentant des pertes vaginales caractéristiques d'une VB et/ou des femmes présentant des antécédents médicaux de VB, en tant qu'aide au diagnostic de la VB. Les résultats du test doivent être pris en considération conjointement avec d'autres informations cliniques et informations concernant la patiente (Cf. Limites de la Procédure).

Réservé à un Usage Diagnostique In Vitro. Le Test BVBLUE est réservé à un usage professionnel et peut être utilisé sur le point d'intervention et/ou dans les cabinets médicaux. Ce test n'est pas destiné à un usage domestique.

#### **RESUMÉ ET EXPLICATION DU TEST :**

La vaginite est l'une des raisons les plus fréquentes des visites des femmes chez leurs obstétriciens ou gynécologues<sup>1-3</sup>. La VB est la tonne de vaginite infectieuse la plus courante. Les agents étiologiques de l'infection sont des pathogènes bactériens tels que le *Gardnerella vaginalis*, le *Bacteroides* spp, le *Prevotella* spp et le *Mobiluncus* spp.

Les complications associées à la VB incluent la salpingite, l'endométrite, les infections post-hystérectomie, les infections urinaires récurrentes ainsi qu'un risque accru de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) et de VIH<sup>5-7</sup>. La VB présente un danger sérieux chez la femme, étant donné son association importante à l'infection placentaire, la rupture prématurée des membranes et la naissance prématurée<sup>8-10</sup>.

Des études ont révélé la présence d'activités élevées de la sialidase chez les femmes atteintes d'une VB<sup>10,14-16</sup> ainsi qu'un risque accru de naissance prématurée ou d'accouchement d'un nourrisson de faible poids de naissance chez les patientes présentant une activité élevée de la sialidase<sup>4,11-15</sup>.

Le Test BVBLUE est conçu pour fournir une indication claire et simple d'une activité élevée de la sialidase à partir des échantillons de fluide vaginal de la patiente. L'apparition d'une couleur bleue ou verte indique un résultat de test positif; une couleur jaune indique un résultat de test négatif.

#### **PRINCIPE DU BVBLUE:**

Le Test BVBLUE contient un substrat chromogène de la sialidase bactérienne. Lors de la procédure de test, un échantillon de sécrétions vaginales est placé dans le récipient de test VB. L'échantillon réagit ensuite avec le substrat chromogène. Une solution révélatrice est ajoutée après la réaction.

Si l'échantillon contient un taux élevé de sialidase, une couleur bleue ou verte sera observée dans le récipient de test VB ou au niveau de la tête de l'écouvillon. Si l'échantillon ne contient pas, ou contient de faibles taux, de sialidase une couleur jaune sera observée dans le récipient de test VB.

#### **RÉACTIF/MATERIEL:**

- composant IBX-4041 (0,25 mg/test)
- acétate de potassium (24,5 mg/test)
- hydroxyde de sodium (1,0 mg/test)

#### **Matériel fourni :**

- Vingt-cinq (25) récipients de test contenant chacun 0,25 mg du composant IBX-4041 dans 0,5 ml d'une solution tampon aqueuse à base d'acétate de potassium (49 mg/ml ; 0,5 M ; pH 5,5-6,0).
- Un (1) flacon de Solution Révélatrice contenant 10,0 ml d'une solution aqueuse à base d'hydroxyde de sodium (40,0 mg/ml ; 1,0 M ; pH>11,0).
- Écouvillons stériles
- Mode d'emploi

#### **Matériel requis mais non fourni :**

- Contrôle BVBLUE
- Minuteur

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :**

- Réservé à un usage diagnostique *In Vitro*.
- Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur le kit.

- Ne pas conserver le kit à des températures excédant 26 °C.
- Ne pas conserver le kit sous une lumière forte.
- Suivre les directives établies par votre laboratoire en matière de sécurité lors du prélèvement, de la manipulation, conservation et mise au rebut des échantillons de patients et à chaque exposition à des échantillons de patients.
- Les tests utilisés ne doivent en aucun cas être ré-utilisés.
- Ce produit est destiné à être utilisé exclusivement avec du fluide vaginal.

La solution du révélateur contient de l'hydroxyde de sodium à 1,0 M. Dans l'Union européenne, elle est classée Corrosive avec les phrases de Risques et de Sécurité suivantes :

R34 Provoque des brûlures.

S26 En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.

S37/39 Porter des gants appropriés et un appareil de protection des yeux/du visage.

S45 En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible, lui montrer l'étiquette).

#### **PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS ET CONSERVATION:**

- Prélever l'échantillon à l'aide d'un écouvillon au niveau du tiers inférieur de la paroi vaginale. Éviter de prélever des échantillons à partir du col car (a) cela risque d'accroître le risque chez les patientes en obstétrique et (b) l'activité cervicale de la sialidase est généralement plus intense que l'activité vaginale de la sialidase.
- Ne pas utiliser d'échantillons de patientes ayant (a) utilisé une crème vaginale ou des pommodés vaginales, (b) ayant eu recours à des douches vaginales ou c) à des spermicides, des lubrifiants vaginaux ou des sprays à usage intime dans les 72 heures précédant le test.
- Tester l'échantillon de la patiente dès que possible après le prélèvement.
- Si le test BVBLUE n'est pas réalisé immédiatement, conserver les écouvillons à température ambiante durant 48 heures ou réfrigérés durant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours. Afin de transporter les échantillons des patientes, placer chaque écouvillon dans un récipientsec et propre tel qu'un tube de plastique ou de verre. Ne pas utiliser de milieu de transport.
- Un prélèvement insuffisant d'échantillon ou un prélèvement chez des patientes suivant un traitement antimicrobien pourrait générer un résultat négatif faussé.

#### **CONSERVATION ET STABILITÉ:**

Conserver le kit à température contrôlée, entre 2° et 26°C, à l'abri de la lumière directe du soleil. Conserver les récipients à l'intérieur de la boîte. Le contenu du kit est stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'emballage.

REMARQUE: Laisser le kit s'équilibrer à température ambiante avant de réaliser le test.

#### **SIGNES INDICATEURS D'INSTABILITÉ:**

Les signes indicateurs d'une potentielle instabilité du produit incluent :

- une couleur bleue dans un récipient de test VB suite à l'ajout d'une goutte de solution révélatrice dans le récipient de test VB en l'absence d'un échantillon de patiente.
- un contrôle positif qui ne produit pas les résultats escomptés.
- un contrôle négatif qui ne produit pas les résultats escomptés.

#### **CONTRÔLE DE QUALITÉ:**

##### **1. Contrôles de qualité internes**

Le test BVBLUE contient deux types de contrôles de qualité internes à chaque cycle de test. Pour un contrôle quotidien de la qualité, le fabricant recommande de documenter ces contrôles chaque jour du test:

- Contrôle de type 1: inspecter le récipient de test VB avant d'ajouter un échantillon. Il doit contenir un liquide incolore ne présentant aucun précipité (sédiment).

Si le récipient de test contient un précipité, le test est non valide. Ne pas utiliser le récipient de test VB.

- Contrôle de type 2: le test BVBLUE présente un format de résultat bicolore: bleu/vert indique un résultat positif, jaune indique un résultat négatif. L'apparition d'une couleur uniforme jaune, bleue ou verte dans le récipient de test ou sur l'écouvillon après avoir réalisé le test selon le mode d'emploi garantit qu'un parfait mélange du réactif avec l'échantillon a été réalisé.

Si le test ne produit pas un résultat de couleur bleue, verte ou jaune, le test est non valide.

Ne pas documenter les résultats de la patiente si le contrôle de type 1 ou le contrôle de type 2 ne produit pas les résultats escomptés.

## 2. Contrôles de qualité externes.

- Des contrôles de qualité externes (disponibles auprès de Gryphus Diagnostics) sont utilisés en vue de vérifier si les réactifs agissent correctement. Utiliser également les contrôles pour vérifier que vous êtes en mesure de réaliser la procédure de test.
- Un kit de contrôle contenant un contrôle positif et un contrôle négatif est disponible auprès de Gryphus Diagnostics et peut être acheté séparément, no. de catalogue S751.
- Se reporter à la notice d'instructions du kit de contrôle afin de prendre connaissance des instructions en vue d'interpréter avec précision les résultats des contrôles.

En cas d'échec du CQ :

- vérifier les dates de péremption du kit de test et des contrôles.
- s'assurer que les instructions de test ont été suivies.
- recommencer le test.

### 2a. Pour les laboratoires exclus de Clia

Vous devez suivre les directives ci-dessous pour le test de CQ. Le fabricant recommande de réaliser des contrôles externes sur chaque lot, sur chaque nouvel envoi et avec chaque nouvel utilisateur non formé.

### 2b. Pour les laboratoires non exclus de Clia

Les exigences de contrôle qualité doivent être établies conformément aux réglementations locales, nationales ou fédérales ou aux exigences d'accréditation. Au minimum, le fabricant recommande de réaliser des contrôles externes sur chaque lot, sur chaque nouvel envoi et avec chaque nouvel utilisateur non formé.

#### LIMITES DE LA PROCÉDURE:

- Ne pas utiliser d'échantillons prélevés à partir du col.
- Les patients peuvent avoir différentes infections. Le test BVBLUE indique que l'enzyme sialidase est active dans l'échantillon. Le test BVBLUE n'indique pas que d'autres organismes tels que la levure et les organismes parasites sont présents dans l'échantillon.
- Les résultats du test doivent être pris en considération conjointement avec d'autres informations cliniques et informations concernant la patiente.
- Les opérateurs du test doivent suivre toutes les instructions pour a) prélever l'échantillon, b) conserver l'échantillon, et c) utiliser correctement la procédure de test; si les instructions ne sont pas suivies, le test BVBLUE risque de ne pas donner des résultats corrects.

#### VALEURS ESCOMPTÉES:

Le test BVBLUE peut indiquer une activité de la sialidase dans les sécrétions vaginales à des taux excédant 7,64 U. Deux résultats sont possibles: positif ou négatif. Si le test ne produit pas un résultat de couleur bleue, verte ou jaune, le test est non valide.

#### INSTRUCTIONS D'UTILISATION:

##### ÉTAPE 1

Avant utilisation, retirer du kit un récipient de test VB, ainsi que le flacon de solution révélatrice. **Laissez le vaisseau test atteindre la température ambiante.** Ôter le couvercle du récipient de test VB.

##### ÉTAPE 2

Prélever un échantillon de sécrétions vaginales à l'aide d'un écouvillon. Appliquer l'écouvillon au niveau du tiers inférieur de la paroi vaginale. Prélever autant de sécrétions que possible. Ne pas toucher ou prélever de fluide vaginal à proximité du col.

REMARQUE: Ne pas utiliser d'échantillons de sécrétions vaginales prélevées sur des patientes ayant utilisé des crèmes vaginales dans les 72 heures précédant le test. Ne pas toucher ou prélever de fluide vaginal à proximité du col.

##### ÉTAPE 3

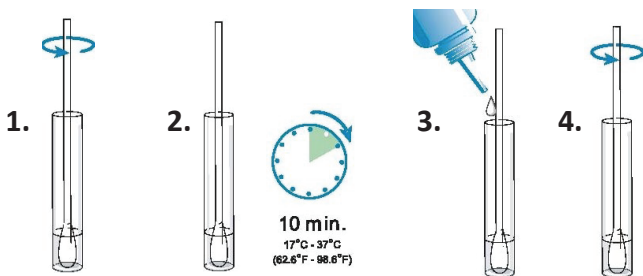
Placer la tête de l'écouvillon dans la solution. Agiter doucement le mélange.

##### ÉTAPE 4

Laisser le récipient de test VB contenant l'écouvillon reposer 10 minutes entre 17° et 37°C (62,6° - 98,6° F).

##### ÉTAPE 5

Ajouter **une** goutte de solution révélatrice au récipient de test VB contenant l'écouvillon. Agiter doucement le mélange. **Lire les résultats immédiatement.**



**ATTENTION:** la Solution Révélatrice est une solution alcaline diluée pouvant entraîner une irritation cutanée. En cas de contact avec la peau, rincer à l'eau la zone concernée.

**INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DU TEST:**

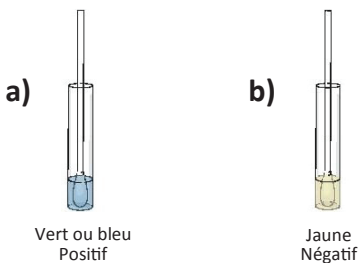
Deux résultats sont possibles : (a) résultat positif ou (b) résultat négatif.

**a) Résultat positif:** une couleur bleue ou verte dans le récipient de test VB ou au niveau de la tête de l'écouvillon.

**b) Résultat négatif:** une couleur jaune dans le récipient de test VB.

**REMARQUE :** Il vous sera peut être nécessaire de retirer l'écouvillon du récipient de test afin de lire les résultats.

Un résultat de test positif indique un taux élevé d'activité de la sialidase.  
 Un résultat de test négatif indique un taux normal d'activité de la sialidase.



**TABLEAU 1. RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE PORTANT SUR 113 FEMMES**

Types de patientes	Activité moyenne de la sialidase dans les sécrétions vaginales
Patientes atteintes d'une VB (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Contrôles sains (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Patientes atteintes d'une candidose (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Patientes atteintes d'une trichomonase (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

**CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE:**

**LIMITE DE DÉTECTION (MDL):**

Le Test BVBLUE a été évalué chez différents utilisateurs utilisant des échantillons témoins en vue de démontrer la MDL de 0,25 µg (7,64 U). Un total de 72 échantillons présentant des taux de sialidase supérieurs à la MDL a été évalué. Une concordance totale des résultats a été obtenue sur chaque échantillon. Un total de 141 échantillons présentant des taux de sialidase inférieurs à la MDL ont été évalués. Une concordance totale des résultats a été obtenue sur chaque échantillon.

**ÉTUDES DE REPRODUCTIBILITÉ:**

Le Test BVBLUE a été évalué dans trois cliniques par trois utilisateurs différents Technologistes Médicaux (MLT) et Infirmiers Autorisés (RN) en vue de rendre compte de sa reproductibilité intra-série et intra-clinique, ainsi qu'inter-série et inter-clinique. Chaque site

a procédé à l'évaluation de 5 échantillons témoins codés produits chacun en trois exemplaires sur une période de 3 jours. Un total de 45 échantillons ont été évalués par chaque clinique. Trois des 5 échantillons se sont avérés positifs et 2 d'entre eux négatifs. Une concordance totale des résultats a été obtenue sur chaque échantillon par chacun des trois sites, révélant ainsi la reproductibilité inter-opérateur, inter-site, intra-site et inter-jour du test.

Le Test BVBLUE a été évalué dans trois cliniques par trois utilisateurs différents (MLT et RN) en vue de rendre compte de sa reproductibilité intra-série et intra-clinique, ainsi qu'inter-série et inter-clinique. Chaque site a évalué 10 échantillons cliniques codés sur une période de 3 jours. Six des 10 échantillons se sont avérés positifs et 4 d'entre eux négatifs. Une concordance totale des résultats a été obtenue sur chaque échantillon par chacun des trois sites, révélant ainsi la reproductibilité inter-opérateur, inter-site, intra-site et inter-jour du test.

#### ÉTUDES D'INTERFÉRENCE:

Dans le cadre de toutes les études cliniques, aucune preuve d'interférence n'a été observée pour les menstruations (n=118) ; le sang (n=620) ; le liquide séminal (n=620) ; les méthodes contraceptives (n=36) incluant les pilules contraceptives, le Depo-Provera, le Norplant, les DIU, les préservatifs ou la ligature des trompes; ou les microorganismes (n=118) incluant notamment *staphylocoque*, *streptocoque*, *E. coli*, *Candida albicans*, *lactobacille*.

#### COMPARAISON DE MÉTHODES:

Le Test BVBLUE a été évalué dans cinq cliniques par différents utilisateurs médecins, MLT et RN aux Etats-Unis. Les patientes traitées avec une crème vaginale ou des pommades vaginales dans les 72 heures précédant le test ont été exclues.

Des investigateurs indépendants ont évalué la performance du Test BVBLUE comparativement aux critères d'Amsel chez 620 femmes (TABLEAU 2). Un diagnostic clinique de VB a requis la présence des trois symptômes suivants: pH du fluide vaginal > 4,5, la présence d'amines dans le fluide vaginal et la présence de bâtonnets adhérent aux cellules épithéliales (>20%). Sur les 164 femmes symptomatiques, une VB a été diagnostiquée chez 65% d'entre elles. Sur les 456 femmes asymptomatiques, une VB a été diagnostiquée chez <1% d'entre elles. La sensibilité et la spécificité du BVBLUE comparées à celles des Critères d'Amsel se sont avérées respectivement de 85,2% et de 89,6%.

Des investigateurs indépendants ont évalué la performance du test BVBLUE comparativement à la coloration de Gram chez 118 femmes (TABLEAUX 3 et 5). Seules les femmes présentant un score de Gram compris entre 7 et 10<sup>16</sup> ont été considérées comme positives à la VB. Sur les 27 femmes symptomatiques, une VB a été diagnostiquée chez 78% d'entre elles. Sur les 91 femmes asymptomatiques, une VB a été diagnostiquée chez 11% d'entre elles. La sensibilité et la spécificité du BVBLUE comparées à celles des Critères d'Amsel se sont avérées respectivement de 90,3% et de 98,0%.

Des investigateurs indépendants ont évalué la performance du test BVBLUE comparativement à la coloration de Gram chez 220 femmes (TABLEAU 6). La sensibilité et la spécificité du test BVBLUE comparées à celles de la coloration de Gram se sont avérées être respectivement de 92,8 % et de 98,0 %.

**TABLEAU 2. PERFORMANCE NON APPARIÉE DU BVBLUE COMPARÉE AUX CRITÈRES D'AMSEL**

	<b>BVBLUE positif</b>
Toutes les patientes testées (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Résultats obtenus chez des patientes atteintes d'une VB grâce aux Critères d'Amsel (n=108)	92 (85,2%)
Résultats obtenus chez des patientes non atteintes d'une VB grâce aux Critères d'Amsel (n=512)	53 (10,4%)

**TABLEAU 3. PERFORMANCE NON APPARIÉE DU BVBLUE COMPARÉE A LA COLORATION DE GRAM**

	<b>BVBLUE positif</b>
Toutes les patientes testées (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Résultats obtenus chez des patientes atteintes d'une VB grâce à la coloration de Gram (n=31)	28 (90,3%)
Résultats obtenus chez des patientes non atteintes d'une VB grâce à la coloration de Gram (n=87)	3 (3,4%)

#### POLY-INFECTIIONS:

Le Test BVBLUE a été expérimenté chez 255 patientes classées en fonction du diagnostic clinique. Les résultats de cette étude sont présentés dans le TABLEAU 4.

**TABLEAU 4. RÉSULTATS DU BVBLUE CHEZ LES PATIENTES CLASSÉES PAR DIAGNOSTICS CLINIQUES**

Nombre de patientes	Diagnostic Clinique			BVBLUE
	Critères d'Amsel	Préparation Humide		
	VB	Levure	Trichomonas	Positif
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Total (255)	57	46	6	63

**TABLEAU 5. PERFORMANCE DU BVBLUE ET DE HUIT AUTRES MÉTHODES CLINIQUES COMPARÉE AUX RÉSULTATS OBTENUS GRÂCE À LA COLORATION DE GRAM CHEZ 118 PATIENTES.**

Test vs. Coloration de Gram	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Exactitude générale (%)
Toutes les patientes (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Critères d'Amsel	58,1	95,4	85,6
pH du fluide vaginal <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Amines du fluide vaginal (n=117)	67,7	93,0	86,3
pH du fluide vaginal et amines du fluide vaginal <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Prép. humide (>20% bâtonnets adhérant aux cellules épithéliales) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Prép. Humide (tout bâtonnet adhérant aux cellules épithéliales) (n=117)	77,4	84,9	82,9
Identification semi-quantitative des morphotypes associés à la VB <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Culture cliniquement significative de microorganismes associés à la VB <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

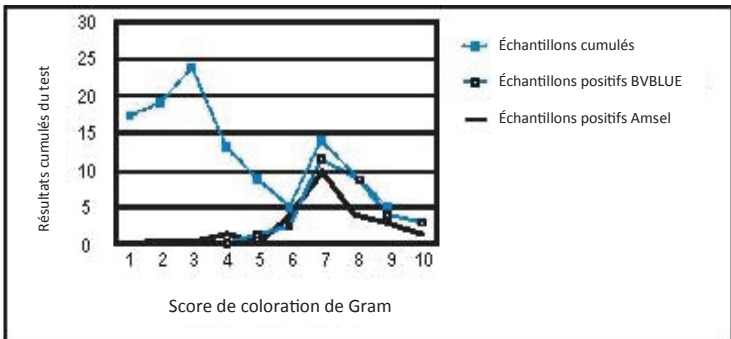
<sup>a</sup>pH du fluide vaginal > 4,5 considéré comme un résultat positif.

<sup>b</sup>pH du fluide vaginal > 4,5 et présence d'amines dans le fluide vaginal considéré comme un résultat positif. Toute autre combinaison considérée comme un résultat négatif.

<sup>c</sup>Inclut l'identification et la quantification de *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. et/ou *Mobiluncus* spp. par l'intermédiaire de la coloration de Gram. Score  $\geq 1+$  considère comme un résultat positif au *Mobiluncus* spp. Tout autre morphotype a nécessité un score  $\geq 3+$ .

<sup>d</sup>Inclut le typage et la quantification de *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. et/ou *Prevotella* spp. Score  $\geq 2+$  pour chaque microorganisme considéré comme un résultat positif.

**FIGURE 1. ASSOCIATION ENTRE LE SCORE DE COLORATION DE GRAM ET LES RÉSULTATS OBTENUS GRÂCE AU BVBLUE ET AUX CRITERES D'AMSEL.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Obtention d'un score de coloration de Gram grâce à la méthode de Nugent<sup>16</sup>.

**TABLEAU 6. PERFORMANCE DU TEST BVBLUE COMPARÉE À LA COLORATION DE GRAM**

Type d'échantillon	Correct	Incorrect	Concordance (95% CI)
Toutes les patientes testées (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Résultats obtenus chez des patientes atteintes d'une VB grâce à la coloration de Gram (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Résultats obtenus chez des patientes non atteintes d'une VB grâce à la coloration de Gram (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

**PERFORMANCE AVEC CERTIFICAT D'EXEMPTION DES CLIA**

Le test BVBLUE a été évalué dans trois laboratoires non cliniques par soixantequinze opérateurs non formés. Sur chaque site, chaque opérateur a testé quatre échantillons d'un panel à codage aléatoire d'échantillons fortement négatifs (25), faiblement négatifs (25), faiblement positifs (25) et fortement positifs (25).

Trois laborantins qualifiés d'un laboratoire ont testé les 300 échantillons. La concordance entre les résultats obtenus par les opérateurs non formés et la répartition connue des échantillons a été la suivante :

**TABLEAU 7. POSSIBILITE D'EXEMPTION DE CLIA POUR LE TEST BVBLUE**

Échantillon (activité de la sialidase)	Concordance
Fortement négatif (0,15 U)	98,7%
Faiblement négatif (6,08 U)	100%
Faiblement positif (9,15 U)	100%
Fortement positif (20,1 U)	100%

**RÉASSORT:**

No. BVB25E Diagnosit® BVBLUE® Test (25 Tests)

No. S751 Diagnosit® BVBLUE® Control Kit

DE

**Diagnosit® BVBLUE® Test**

**Katalognummer BVB25E**

**CLIA-Komplexität: Aufgehoben**

#### **VERWENDUNGSZWECK:**

Der BVBLUE Test ist ein Enzymaktivitätstest zum Nachweis der Sialidaseaktivität in Vaginalsekretproben, einem Enzym, das durch pathogene Bakterien, wie beispielsweise *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. und *Mobiluncus* spp., produziert wird.

Der BVBLUE Test wird für Patientinnen empfohlen, bei denen der Verdacht auf bakterielle Vaginosis (BV) besteht, beispielsweise bei Patientinnen mit vaginalem Ausfluss, der typisch für BV ist, und/oder Patientinnen mit BV in der Krankengeschichte, und dient der Unterstützung der Diagnose einer BV-Infektion. Die Testergebnisse sind in Verbindung mit anderen klinischen Daten und Patientendaten zu bewerten (siehe „Einschränkungen des Verfahrens“).

Nur für die In-Vitro-Diagnostik bestimmt. Der BVBLUE Test darf nur durch medizinisches Fachpersonal eingesetzt werden und kann im Krankenhaus und/oder in der Arztpraxis angewendet werden. Er ist nicht für die Verwendung zu Hause bestimmt.

#### **ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS:**

Die Vaginitis gehört zu den häufigsten Gründen, aus denen Frauen einen Gynäkologen aufsuchen<sup>1-3</sup>. Die BV ist die häufigste Form der infektiösen Vaginitis. Die Erreger dieser Infektion sind pathogene Bakterien, wie beispielsweise *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp und *Mobiluncus* spp.

Zu den mit der BV verbundenen Komplikationen gehören Salpingitis, Endometritis, Infektionen nach Hysterektomie, wiederkehrende Hamwegsinfektionen und ein erhöhtes Risiko von Entzündungen im kleinen Becken (PID) und HIV<sup>5-7</sup>. BV bildet eine ernste Gefahr für Patientinnen aufgrund der signifikanten Assoziation mit Plazentainfektionen, vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburten<sup>8-10</sup>.

Studien haben eine erhöhte Sialidaseaktivität bei Patientinnen mit BV<sup>10,14-16</sup> und ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht bei Patientinnen mit erhöhter Sialidaseaktivität gezeigt<sup>4,11-15</sup>.

Der BVBLUE Test wurde entwickelt, um einen klaren, einfachen Hinweis auf eine erhöhte Sialidaseaktivität in Vaginalsekretproben von Patientinnen zu liefern. Eine Blau- oder Grünfärbung bedeutet ein positives Testergebnis, eine Gelbfärbung bedeutet ein negatives Testergebnis.

#### **PRINZIP DES BVBLUE TESTS:**

Der BVBLUE Test enthält ein chromogenes Substrat bakterieller Sialidase. Beim Testverfahren wird eine Vaginalsekretprobe in das BV Teströhrchen eingebracht. Die Probe reagiert dann mit dem chromogenen Substrat. Nach der Reaktion wird eine Entwicklerlösung hinzugefügt.

Wenn die Probe einen hohen Sialidasespiegel aufweist, ist im BV Teströhrchen oder an der Spitze des Tupfers eine Blau- oder Grünfärbung zu sehen. Wenn die Probe keine Sialidase oder nur einen sehr niedrigen Sialidasespiegel enthält, ist im BV Teströhrchen eine Gelbfärbung zu sehen.

#### **REAGENZIIEN/INHALTSSTOFFE:**

- IBX-4041-Komponente (0,25 mg/Test)
- Kaliumacetat (24,5 mg/Test)
- Natriumhydroxid (1,0 mg/Test)

#### **Beiliegende Materialien:**

- 25 Teströhrchen mit jeweils 0,25 mg IBX-4041-Komponente in 0,5 ml wässriger Kaliumacetat-Pufferlösung (49 mg/ml; 0,5 M; pH 5,5 - 6,0).
- 1 Fläschchen Entwicklerlösung mit 10,0 ml wässriger Natriumhydroxidlösung (40,0 mg/ml; 1,0 M; pH>11,0).
- Sterile Abstrichtupfer
- Packungsbeilage mit Anleitung

#### **Erforderliche Materialien, die nicht beiliegen:**

- BVBLUE Positivkontrolle
- Zeitgeber

#### **VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE:**

- Nur für die In-Vitro-Diagnostik bestimmt.
- Nach Ablauf des auf dem Kit aufgedruckten Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- Kit nicht über 26°C lagern.
- Kit vor starkem Licht schützen.

- Bei Entnahme, Bearbeitung, Lagerung und Entsorgung von Patientenproben und allen mit Patientenproben in Berührung kommenden Artikeln sind die Sicherheitsrichtlinien des Labors einzuhalten.
- Gebrauchte Tests dürfen keinesfalls erneut verwendet werden.
- Dieses Produkt ist nur für die Verwendung für Vaginalsekret bestimmt.

Die Entwicklerflüssigkeit enthält 1,0 M Natriumhydroxid. Gemäß EU-Richtlinien ist diese Substanz als ätzend klassifiziert. Folgende Risiko- und Sicherheitssätze gelten:

- R34 Verursacht Verätzungen.  
 S26 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.  
 S37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.  
 S45 Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).

#### **ENTNAHME UND LAGERUNG VON PROBEN:**

- Proben sind mit einem Wattetupfer im unteren Drittel der Scheidenwand zu entnehmen. Die Entnahme von Proben aus der Zervix ist zu vermeiden, da (a) dadurch das Infektionsrisiko für schwangere Patientinnen erhöht werden kann und (b) die zervikale Sialidaseaktivität normalerweise höher ist als die vaginale Sialidaseaktivität.
- Proben von Patientinnen, die innerhalb der letzten 72 Stunden vor dem Test (a) Vaginalcreme oder Vaginalsalbe angewendet (b) die Scheide gespült oder (c) Spermizide, Gleitmittel oder Intimsprays benutzt haben, sind nicht zu verwenden.
- Die Patientenproben sollten baldmöglichst nach der Entnahme untersucht werden.
- Wenn der BVBLUE Test nicht sofort durchgeführt wird, können die Tupfer entweder 48 Stunden bei Raumtemperatur oder gekühlt bis zu 7 Tage lang gelagert werden. Zum Transport der Patientenproben sind die einzelnen Tupfer in einem sauberen, trockenen Behälter (z. B. Kunststoff- oder Glasbehälter) zu platzieren. Kein Transportmedium verwenden.
- Bei Entnahme von zu wenig Probenmaterial bzw. bei der Entnahme bei Patientinnen, die sich einer antimikrobiellen Therapie unterziehen, kann es fälschlicherweise zu einem negativen Ergebnis kommen.

#### **LAGERUNG UND STABILITÄT:**

Das Kit ist bei einer kontrollierten Temperatur von 2-26°C geschützt vor direkter Sonneneinstrahlung zu lagern. Die Röhrchen sind in der Verpackung zu lagern. Der Kit-Inhalt ist bis zu dem auf der Umverpackung aufgedruckten Verfallsdatum stabil.

**HINWEIS: Kit vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur erwärmen lassen.**

#### **HINWEISE AUF INSTABILITÄT:**

Zeichen einer möglichen Instabilität sind beispielsweise:

- Eine Blaufärbung in einem BV Teströhrchen nach Hinzufügen eines Tropfens Entwicklerlösung in Abwesenheit einer Patientenprobe.
- Eine Positivkontrolle, die nicht zu den erwarteten Ergebnissen führt.
- Eine Negativkontrolle, die nicht zu den erwarteten Ergebnissen führt.

#### **QUALITÄTSKONTROLLE:**

##### **1. Interne Qualitätskontrollen**

Der BVBLUE Test beinhaltet bei jedem Testlauf zwei Typen von interner Qualitätskontrolle. Zur täglichen Qualitätskontrolle empfiehlt der Hersteller die Dokumentation folgender Kontrollen an jedem Tag, an dem ein Test durchgeführt wird:

- Kontrolle Typ 1: Vor der Zugabe einer Patientenprobe ist das BV Teströhrchen zu untersuchen. Es sollte eine farblose Flüssigkeit ohne Präzipitate (Ablagerungen) enthalten.

Wenn das Teströhrchen ein Präzipitat enthält, ist der Test ungültig. Verwenden Sie nicht den BV Testgefäßes.

- Kontrolle Typ 2: Der BVBLUE Test hat ein Testergebnis auf der Basis von zwei Farben: blau/grün ist positiv, gelb ist negativ. Nach Durchführung des Tests gemäß der Gebrauchsanweisung ist bei Erscheinen einer einheitlichen gelben, blauen oder grünen Färbung im Teströhrchen oder auf dem Tupfer sichergestellt, dass ein ordnungsgemäßes Mischen von Reagens und Probe stattgefunden hat.

Wenn der Test kein blaues, grünes oder gelbes Farbergebnis liefert, ist der Test ungültig.

Ergebnisse für Patientenproben, bei denen die Kontrolle vom Typ 1 oder die Kontrolle vom Typ 2 nicht die erwarteten Ergebnisse geliefert haben, dürfen nicht festgehalten werden.

##### **2. Externe Qualitätskontrollen**

- Mithilfe von externen Kontrollen (bei Gryphus erhältlich) kann getestet werden, ob die Reagenzien ordnungsgemäß arbeiten. Die Kontrollen auch verwenden um zu überprüfen, ob das Verfahren korrekt durchgeführt worden ist.

- Ein Kontroll-Kit mit einer Positivkontrolle und einer Negativkontrolle ist bei Gryphus Diagnostics erhältlich und kann separat erworben werden (Katalognr. S751).
- Hinweise zur genauen Interpretation der Klontrollergebnisse sind der zum Kontroll-Kit gehörenden Packungsbeilage mit Anleitung zu entnehmen.

Bei Nichtbestehen der Qualitätskontrolltests ist wie folgt vorzugehen:

- Verfallsdatum von Test-Kit und Kontrollen überprüfen.
- Sicherstellen, dass die Testanweisungen eingehalten wurden.
- Test wiederholen.

**2a. Bei Laboren, die nicht den CLIA-Auflagen unterliegen, gilt Folgendes:**

Die unten angegebenen Richtlinien für Qualitätskontrolltests sollten eingehalten werden. Der Hersteller empfiehlt die Durchführung einer externen Kontrolle bei jeder neuen Charge und jeder neuen Lieferung sowie bei jedem neuen, ungeschulten Anwender.

**2b. Bei Laboren, die den CLIA-Auflagen unterliegen, gilt Folgendes:**

Die Qualitätskontrollanforderungen sollten im Einklang mit den behördlichen und staatlichen Vorschriften oder Zulassungsbestimmungen festgelegt werden. Der Hersteller empfiehlt die Durchführung einer externen Kontrolle mindestens bei jeder neuen Charge und jeder neuen Lieferung sowie bei jedem neuen, ungeschulten Anwender.

#### EINSCHRÄNKUNGEN DES VERFAHRENS:

- Keine Proben von der Zervix verwenden.
- Bei den Patientinnen können Mischinfektionen vorliegen. Der BVBLUE Test weist nach, dass das Enzym Sialidase in der Probe aktiv ist. Der BVBLUE Test gibt nicht an, ob andere Organismen, wie Hefezellen oder Parasiten in der Probe vorliegen.
- Die Testergebnisse sind in Verbindung mit anderen klinischen Daten und Patientendaten zu bewerten.
- Die Testanwender müssen alle Anweisungen für die ordnungsgemäße Durchführung von a) Probenentnahme, b) Probenlagerung und c) Testverfahren einhalten; wenn die Anweisungen nicht befolgt werden, führt der BVBLUE Test möglicherweise nicht zu den richtigen Ergebnissen.

#### ZU ERWARTENDE WERTE:

Der BVBLUE Test kann Sialidaseaktivität im Vaginalsekret bei einem Spiegel von  $\geq 7,64$  U nachweisen. Zwei Testergebnisse sind möglich: positiv oder negativ. Wenn der Test kein blaues, grünes oder gelbes Farbergebnis liefert, ist der Test ungültig.

#### GBRAUCHSANWEISUNG:

##### SCHRITT 1

Nehmen Sie **ein** BV Teströhrchen und das Fläschchen mit Entwicklerlösung vor Gebrauch aus dem Kit. **Das Testgefäß auf Raumtemperatur kommen lassen.** Entfernen Sie den Verschluss des BV Teströhrchens.

##### SCHRITT 2

Entnehmen Sie eine Vaginalsekretprobe mit einem Tupfer. Reiben Sie den Wattetupfer am unteren Drittel der Scheidenwand. Entnehmen Sie möglichst viel Sekret.

NOTE: Es dürfen keine Proben von Patientinnen verwendet werden, die innerhalb der letzten 72 Stunden vor dem Test Vaginalcremeprodukte verwendet haben. Entnehmen Sie kein Vaginalsekret in der Nähe der Zervix und berühren Sie diesen Bereich nicht.

##### SCHRITT 3

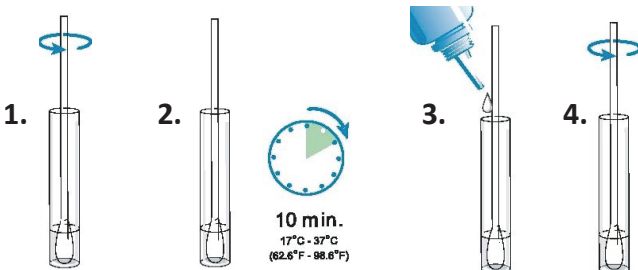
Tauchen Sie den Tupfer in das BV Teströhrchen. Verquirlen Sie die Mischung vorsichtig.

##### SCHRITT 4

Lassen Sie das BV Teströhrchen mit dem Wattetupfer 10 Minuten bei einer Temperatur zwischen 17 und 37 °C stehen.

##### SCHRITT 5

Fügen Sie dem BV Teströhrchen mit dem Wattetupfer **einen** Tropfen Entwicklerlösung hinzu. Verquirlen Sie die Mischung vorsichtig. **Lesen Sie die Ergebnisse sofort ab.**



**ACHTUNG:** Die Entwicklerlösung ist eine verdünnte alkalische Lösung, die Hautreizungen verursachen kann. Bei Hautkontakt diesen Bereich mit Wasser abspülen.

**INTERPRETATION DER TESTERGEBNISSE:**

Zwei Testergebnisse sind möglich: (a) positives Ergebnis oder (b) negatives Ergebnis.

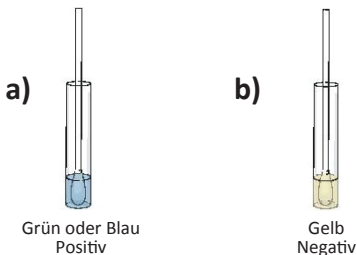
**a) Positives Ergebnis:** Eine Blau- oder Grünfärbung im BV Teströhrchen oder an der Spitze des Wattetupfers.

**b) Negatives Ergebnis:** Eine Gelbfärbung im BV Teströhrchen.

**HINWEIS:** Eventuell muss der Tupfer aus dem Teströhrchen herausgenommen werden, um die Testergebnisse ablesen zu können.

Ein positives Testergebnis zeigt einen hohen Grad an Sialidaseaktivität an.

Ein negatives Testergebnis zeigt einen normalen Grad an Sialidaseaktivität an.



**TABELLE 1. ERGEBNISSE EINER STUDIE MIT 113 PATIENTINNEN**

Patiententyp	Mittlere Sialidaseaktivität im Vaginalsekret
Patientinnen mit (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Gesunde Kontrollpatientinnen (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Patientinnen mit Candidiasis (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Patientinnen mit Trichomoniasis (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

**LEISTUNGSMERKMALE:**

**MINDESTNACHWEISGRENZE (MDL):**

Der BVBLUE Test wurde von verschiedenen Anwendern unter Verwendung von Kontrollproben beurteilt, um den MDL-Grenzwert von 0,25 µg (7,64 U) nachzuweisen. Insgesamt wurden 72 Proben mit Sialidasespiegeln über dem MDL-Wert beurteilt. Eine völlige Übereinstimmung der Ergebnisse wurde für jede Probe erreicht. Insgesamt wurden 141 Proben mit Sialidasespiegeln unter dem MDL-Wert beurteilt. Eine völlige Übereinstimmung der Ergebnisse wurde für jede Probe erreicht.

**REPRODUZIERBARKEITSTUDIEN:**

Der BVBLUE Test wurde in 3 Kliniken durch 3 verschiedene Testanwender Medizinische Laboranten (MLTs) und zugelassenes Krankenpflegepersonal (RNs) im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit innerhalb und zwischen den einzelnen Läufen und Kliniken beurteilt. An jedem Standort wurden 5 codierte Kontrollproben in dreifacher Ausfertigung an 3 aufeinander folgenden Tagen beurteilt. Insgesamt 45 Proben wurden durch jede Klinik bewertet. 3 der 5 Proben waren positiv, 2 negativ. Eine völlige Übereinstimmung der Ergebnisse wurde an jedem der 3 Standorte für jede Probe erreicht, so dass die Reproduzierbarkeit des Tests für die verschiedenen Anwender, Standorte, innerhalb der Standorte und für die verschiedenen Tage nachgewiesen wurde.

Der BVBLUE Test wurde in 3 Kliniken durch 3 verschiedene Anwender (MLTs und RNs) im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit innerhalb und zwischen den einzelnen Läufen und Kliniken beurteilt. An jedem Standort wurden 10 codierte klinische Proben über 3 Tage hinweg beurteilt. 6 der 10 Proben waren positiv, 4 negativ. Eine völlige Übereinstimmung der Ergebnisse wurde an jedem der 3 Standorte für jede Probe erreicht, so dass die Reproduzierbarkeit des Tests für die verschiedenen Anwender, Standorte, innerhalb der Standorte und für die verschiedenen Tage nachgewiesen wurde.

**INTERFERENZSTUDIEN:**

In keiner der klinischen Studien wurde ein Hinweis auf eine Interferenz durch Menses (n=118), Blut (n=620), Sperma (n=620), Empfängnisverhütungsmethoden (n=36), einschließlich der Pille, Depo-Provera, Norplant, IUP, Kondomen oder Tubenligatur, sowie

Mikroorganismen (n=118), einschließlich Staphylokokken, Streptokokken, E. coli, Candida albicans, Lactobacillus und andere, beobachtet.

#### METHODENVERGLEICH:

Der BVBLUE Test wurde in 5 Kliniken durch verschiedene Testanwender (Ärzte, MLTs und RNs) in den USA beurteilt. Die Ergebnisse von insgesamt 620 Patientinnen wurden bewertet. Patientinnen, die innerhalb der letzten 72 Stunden vor dem Test mit einer Vaginalcreme oder einer Vaginalsalbe behandelt wurden, wurden ausgeschlossen.

Unabhängige Prüfer bewerteten die Leistung des BVBLUE Tests im Vergleich mit den Kriterien nach Amsel bei 620 Patientinnen (TABELLE 2). Für eine klinische BV- Diagnose waren die folgenden drei Symptome erforderlich: pH-Wert des Vaginalsekrets > 4,5, Präsenz von Aminen im Vaginalsekret und Präsenz von Haftzellen (>20 %). Bei 65 % der 164 Patientinnen mit Symptomen wurde die Diagnose BV gestellt. Bei < 1 % der 456 Patientinnen ohne Symptome wurde die Diagnose BV gestellt. Als Empfindlichkeit und Spezifität des BVBLUE Tests im Vergleich mit den Kriterien nach Amsel wurden 85,2 % bzw, 89,6 % ermittelt.

Unabhängige Prüfer bewerteten die Leistung des BVBLUE Tests im Vergleich mit der Gram-Färbung bei 118 Patientinnen (TABELLEN 3 und 5). Für eine klinische BV-Diagnose war ein Gram-Färbungs-Score von  $7 \cdot 10^{-6}$  erforderlich. Bei 78% der 27 Patientinnen mit Symptomen wurde die Diagnose BV gestellt. Bei 11% der 91 Patientinnen ohne Symptome wurde die Diagnose BV gestellt. Als Empfindlichkeit und Spezifität des BVBLUE Tests im Vergleich mit der Gram-Färbung wurden 90,3 % bzw, 96,6 % ermittelt.

Unabhängige Prüfer bewerteten die Leistung des BVBLUE Tests im Vergleich mit der Gram-Färbung bei 220 Patientinnen (TABELLE 6). Als Empfindlichkeit und Spezifität des BVBLUE Tests im Vergleich mit der Gram-Färbung wurden 92,8 % bzw, 98,0 % ermittelt.

**TABELLE 2. NICHT ABGEGLICHENE LEISTUNG DES BVBLUE TESTS IM VERGLEICH MIT DEN KRITERIEN NACH AMSEL.**

**TABELLE 3. NICHT ABGEGLICHENE LEISTUNG DES BVBLUE TESTS IM VERGLEICH MIT DER GRAM-FÄRBUNG**

	BVBLUE positiv
Alle getesteten Patientinnen (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Ergebnisse bei Patientinnen mit BV nach Amsel-Kriterien (n=108)	92 (85,2%)
Ergebnisse bei Patientinnen ohne BV nach Amsel-Kriterien (n=512)	53 (10,4%)

	BVBLUE positiv
Alle getesteten Patientinnen (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Ergebnisse bei Patientinnen mit BV nach Gram-Färbung (n=31)	28 (90,3%)
Ergebnisse bei Patientinnen ohne BV nach Gram-Färbung (n=87)	3 (3,4%)

**MISCHINFEKTIONEN:** Der BVBLUE Test wurde bei 255 Patientinnen geprüft, geschichtet nach klinischer Diagnose. Die Ergebnisse dieser Studie werden in TABELLE 4 dargestellt.

**TABELLE 4. ERGEBNISSE DES BVBLUE TESTS BEI PATIENTINNEN GESCHICHTET NACH KLINISCHEN DIAGNOSEN**

Anzahl der Patientinnen	Klinische Diagnose			BVBLUE
	Amsel-Kriterien	Nasspräparat		
	BV	Hefezellen	Trichomonas	Positiv
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Summe (255)	57	46	6	63

**TABELLE 5. LEISTUNG DES BVBLUE TESTS UND ACHT ANDERER KLINISCHER METHODEN IM VERGLEICH MIT DEN ERGEBNISSEN DER GRAM-FÄRBUNG BEI 113 PATIENTINNEN**

Test vs. Gram-Färbung	Empfindlichkeit (%)	Spezifität (%)	Gesamtgenauigkeit (%)
Alle Patientinnen (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Amsel-Kriterien	58,1	95,4	85,6
pH-Wert Vaginalsekret <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Amine im Vaginalsekret (n=117)	67,7	93,0	86,3
pH-Wert und Amine im Vaginalsekret <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Wet Prep (>20% Haftzellen) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Wet Prep (Haftzellen) (n=117)	77,4	84,9	82,9
Semiquantitative identifikation von mit BV verbundenen Morphotypen <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Klinisch signifikante Kultur von mit BV verbundenen Mikroorganismen <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

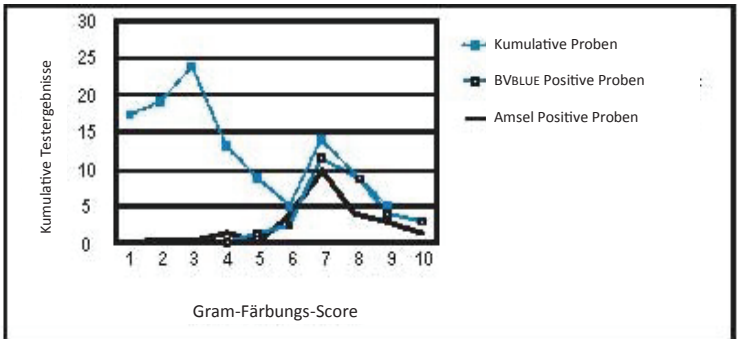
<sup>a</sup> pH-Wert des Vaginalsekrets > 4,5 wurde als positives Ergebnis betrachtet.

<sup>b</sup> pH-Wert des Vaginalsekrets > 4,5 und Präsenz von Aminen im Vaginalsekret wurde als positives Ergebnis betrachtet. Alle anderen Kombinationen wurden als negatives Ergebnis betrachtet.

<sup>c</sup> Umfasst identifikation und Scoring von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. und/oder *Mobiluncus* spp. mittels Gram-Färbung. Ein Score von  $\geq 1+$  wurde als positives Ergebnis für *Mobiluncus* spp. Bewertet. Für alle anderen Morphotypen war ein Score von  $\geq 3+$  erforderlich.

<sup>d</sup> Umfasst Typisierung und Scoring von *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. und/oder *Prevotella* spp. Ein Score von  $\geq 2+$  für jeden Mikroorganismus wurde als positives Ergebnis bewertet.

**ABBILDUNG 1. VERBINDUNG ZWISCHEN GRAM-FÄRBUNGS-SCORE UND TESTERGEBNISSEN AUS BVBLUE TEST UND KRITERIEN NACH AMSEL<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Die Gram-Färbung wurde nach der Nugent-Methode bewertet<sup>16</sup>.

**TABELLE 6. LEISTUNG DES BVBLUE TESTS IM VERGLEICH MIT DER GRAM-FÄRBUNG**

Probentyp	Korrekt	Nicht korrekt	Übereinstimmung (95% CI)
Alle getesteten Patientinnen (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Ergebnisse bei Patientinnen mit BV nach Gram-Färbung (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Ergebnisse bei Patientinnen ohne BV nach Gram-Färbung (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

**ERGEBNIS FÜR LABORE, DIE NICHT DEN CLIA-BESTIMMUNGEN UNTERLIEGEN:**

Der BVBLUE-Test wurde von fünfundsiebzig ungeschulten Anwendern in drei nichtklinischen Laboren durchgeführt. Jeder Anwender in jedem Labor testete vier Proben aus einer nach dem Zufallsprinzip kodierten Auswahl von stark negativen (25), schwach negativen (25), schwach positiven (25) und stark positiven Proben (25).

Drei geschulte Laburanwender in einem Labor analysierten alle 300 Proben. Die Übereinstimmung unter ungeschulten Anwendern bei bekannter Probenverteilung war folgendermaßen:

**TABELLE 7. LEISTUNG DES BVBLUE TESTS OHNE CLIA-AUFLAGEN**

Probe (Sialidaseaktivität)	Übereinstimmung
Stark negativ (0,15 U)	98,7%
Schwach negativ (6,08 U)	100%
Schwach positiv (9,15 U)	100%
Stark positiv (20,1 U)	100%

**NACHBESTELLUNG:**

Nr. BVB25E Diagnösit® BVBLUE® Test (25 Tests)

Nr. S751 Diagnösit® BVBLUE® Control Kit

IT

**Test Diagnosit® BVBLUE®**

**Numero di catalogo BVB25E**

**Complessità CLIA: esentato**

### **USO PREVISTO**

Il Test BVBLUE è un test di rilevazione dell'attività enzimatica destinato all'identificazione dell'attività sialidasica in campioni di liquido vaginale. La sialidasi è un enzima prodotto da patogeni batterici quali *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. e *Mobiluncus* spp.

Il Test BVBLUE è indicato per l'uso in donne con sospetta vaginosi batterica (VB), ad es. donne con perdite vaginali tipiche da VB e/o con anamnesi di VB, come ausilio nella diagnosi della VB. I risultati del test devono essere valutati insieme ad altri dati clinici e alle informazioni relative alla paziente (consultare Limiti della procedura).

Esclusivamente per uso diagnostico *in vitro*. Il Test BVBLUE è indicato solo per uso professionale e può essere utilizzato presso gli studi medici o il punto di cura. Non è previsto per uso domiciliare.

### **RIEPILOGO E DESCRIZIONE DEL TEST**

La vaginite rappresenta una delle maggiori cause per le quali una donna consulta la propria ostetrica o il proprio ginecologo<sup>1-3</sup>. La vaginosi batterica (VB) è la forma più comune di vaginite infettiva. Gli agenti che causano l'infezione sono patogeni batterici quali *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp e *Mobiluncus* spp.

Le complicazioni associate alla BV includono la salpingite, l'endometrite, le infezioni post isterectomia, le infezioni del tratto urinario (UTI) ricorrenti e un maggior rischio di malattia infiammatoria pelvica (PID) e di infezione da HIV<sup>5-7</sup>. La VB rappresenta un grave pericolo per le donne, a causa della sua associazione con le infezioni della placenta, la rottura prematura delle membrane e il parto pretermine<sup>8-10</sup>.

Vari studi hanno mostrato attività elevate dell'enzima sialidasi in donne con VB<sup>10,14-16</sup>, nonché un maggior rischio di parto pretermine e neonati sottopeso alla nascita in pazienti con elevata attività sialidasica<sup>4,11-15</sup>.

Il Test BVBLUE consente una chiara e semplice indicazione di un'elevata attività sialidasica in campioni di liquido vaginale. Lo sviluppo del colore blu o verde indica un risultato positivo del test, mentre lo sviluppo del colore giallo indica un risultato negativo.

### **PRINCIPI DEL TEST BVBLUE**

Il Test BVBLUE contiene un substrato cromogenico della sialidasi batterica. Nella procedura di test un campione di liquido vaginale viene posto nel contenitore del test per la VB. Il campione reagisce con il substrato cromogenico. Dopo la reazione si aggiunge una soluzione rivelatrice.

Se il livello di sialidasi del campione è elevato, si sviluppa un colore blu o verde nel contenitore del test per la BV o sulla punta del tampone; se la sialidasi è presente a livelli molto bassi o è assente, nel contenitore del test per la VB si sviluppa un colore giallo.

### **REAGENTI/MATERIALI**

- componente IBX-4041 (0,25 mg/test)
- acetato di potassio (24,5 mg/test)
- idrossido di sodio (1,0 mg/test)

#### **Materiali forniti**

- Venticinque (25) contenitori del test, ognuno contenente 0,25 mg del componente IBX-4041 in 0,5 ml di tampone acquoso di acetato di potassio (49 mg/ml; 0,5 M; pH 5,5 - 6,0)
- Un (1) flacone di soluzione rivelatrice che contiene 10,0 ml di soluzione acquosa di idrossido di sodio (40,0 mg/ml; 1,0 M; pH>11,0)
- Tamponi sterili
- Foglio illustrativo

#### **Materiali richiesti, ma non forniti**

- Kit di controllo BVBLUE
- Cronometro

### **AVVERTENZE E PRECAUZIONI**

- Esclusivamente per uso diagnostico *in vitro*.
- Non usare dopo la data di scadenza stampata sul kit.
- Non conservare il kit a temperature superiori a 26°C.
- Non conservare il kit alla luce diretta.
- Attenersi alle linee guida relative alla sicurezza del proprio laboratorio per il prelievo, la manipolazione, la conservazione e lo smaltimento dei campioni delle pazienti e per qualsiasi situazione in cui si è esposti a tali campioni.
- Non riutilizzare i test usati.

- Questo prodotto deve essere utilizzato esclusivamente con liquido vaginale.

La soluzione rivelatrice contiene idrossido di sodio 1,0 M. Ai sensi della classificazione vigente nell'UE è considerato come corrosivo con le seguenti frasi di rischio e di sicurezza:

R34 Provoca ustioni.

S26 In caso di contatto con gli occhi, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e consultare un medico.

S37/39 Indossare guanti e gli occhi / la faccia adatti.

S45 In caso di incidente o di malessere, consultare immediatamente il medico (mostrare l'etichetta se possibile)

#### **RACCOLTA DEL CAMPIONE E CONSERVAZIONE**

- Prelevare il campione con un tampone dal terzo inferiore della parete vaginale. Non prelevare campioni cervicali perché (a) potrebbe aumentare il rischio nelle pazienti ostetriche e (b) l'attività sialidasi è solitamente più intensa nella zona cervicale rispetto alla zona vaginale.
- Non utilizzare campioni di pazienti che hanno (a) usato una crema o un unguento vaginale, (b) hanno eseguito irrigazioni o (c) utilizzato spermicidi, lubrificanti vaginali o spray femminili nelle 72 ore precedenti il test.
- Testare il campione della paziente il prima possibile dal momento del prelievo.
- Se non si esegue immediatamente il Test BVBLUE, conservare i tamponi a temperatura ambiente per 48 ore o in frigorifero per 7 giorni al massimo. Per trasportare i campioni, porre i tamponi in un contenitore pulito e asciutto, quale una provetta di plastica o di vetro. Non utilizzare alcun terreno di trasporto.
- Se il campione è insufficiente o se è stato prelevato da una paziente in terapia antimicrobica, il test può dare un risultato falso negativo.

#### **CONSERVAZIONE E STABILITÀ**

Conservare il kit a una temperatura controllata, compresa tra 2°C e 26°C, evitando l'esposizione alla luce solare diretta. Conservare i contenitori nella scatola. I reagenti del kit sono stabili sino alla data di scadenza stampata sulla scatola esterna.

**NOTA: Prima di eseguire il test, lasciare che il kit raggiunga la temperatura ambiente.**

#### **SEGNI DI INSTABILITÀ**

I segni della possibile instabilità del prodotto sono:

- Lo sviluppo del colore blu nel contenitore del test per la VB, quando si aggiunge una goccia di soluzione rivelatrice in assenza del campione della paziente.
- Il controllo positivo non fornisce il risultato atteso.
- Il controllo negativo non fornisce il risultato atteso.

#### **CONTROLLO DI QUALITÀ**

##### **1. Controlli di qualità interni**

Il Test BVBLUE contiene due tipi di controlli interni di qualità per ogni esecuzione del test. Per il controllo qualità giornaliero il produttore raccomanda di documentare i seguenti controlli per ogni giorno in cui vengono effettuati test:

- Controllo di tipo 1: prima di aggiungere il campione della paziente, ispezionare il contenitore del test per la VB, che dovrebbe contenere un liquido incolore senza precipitati (sedimento).

In caso contrario il test non è valido. Non utilizzare il contenitore del test per la VB.

- Controllo di tipo 2: I risultati ottenibili con il Test BVBLUE sono contraddistinti da due colori: blu/verde per il risultato positivo e giallo per il risultato negativo. Dopo l'esecuzione del test secondo le istruzioni per l'uso, lo sviluppo di un colore giallo, blu o verde omogeneo nel contenitore del test lo sviluppo del colore blu o verde sul tampone dimostra che il reagente e il campione sono stati miscelati correttamente.

Se il contenitore per il test contiene materiale flocculare (es. precipitato), il test non è valido.

Qualora non si sviluppi il colore giallo, blu o verde, il test non è valido.

Non refertare i risultati, se con il controllo di tipo 1 o di tipo 2 non si ottiene il risultato previsto.

##### **2. Controlli di qualità esterni**

- I controlli esterni (disponibili presso Gryphus Diagnostics) sono utilizzati per verificare che i reagenti funzionino correttamente. Utilizzare i controlli anche per verificare di essere in grado di eseguire correttamente la procedura di test.
- Un kit di controllo (n. di catalogo S751), contenente un controllo positivo e un controllo negativo, è disponibile presso Gryphus e può essere acquistato separatamente.
- Per interpretare correttamente i risultati del controllo, fare riferimento alle istruzioni del foglio illustrativo del kit di controllo.

Se il test del QC fallisce:

- Controllare le date di scadenza del kit del test e dei controlli.
- Controllare che siano state seguite le istruzioni per l'esecuzione del test.
- Ripetere il test.

#### **2a. Per laboratori esentati dal controllo CLIA**

Seguire le linee guida seguenti per l'esecuzione del test del QC. Il produttore consiglia di eseguire i controlli esterni con ogni nuovo lotto, ogni nuova spedizione e con ogni nuovo operatore inesperto.

#### **2b. Per laboratori non esentati dal controllo CLIA**

I requisiti del controllo di qualità devono essere stabiliti in accordo con le normative locali, statali e federali o i requisiti di accreditamento. In modo minimo il produttore consiglia di eseguire i controlli esterni con ogni nuovo lotto, ogni nuova spedizione e con ogni nuovo operatore inesperto.

#### **LIMITI DELLA PROCEDURA**

- Non utilizzare campioni cervicali.
- Le pazienti possono avere infezioni miste. Il Test BVBLUE indica che l'enzima sialidasi è attivo nel campione, ma non dimostra la presenza nel campione di altri organismi, quali lievito e parassiti.
- I risultati del test devono essere valutati insieme ad altri dati clinici e alle informazioni della paziente.
- L'operatore deve seguire tutte le istruzioni per a) il prelievo del campione, b) la conservazione del campione e c) l'applicazione corretta della procedura; in caso contrario il Test BVBLUE può produrre risultati scorretti.

#### **VALORI PREVISTI**

Il Test BVBLUE può mostrare l'attività della sialidasi nel liquido vaginale a livelli  $\geq 7,64$  U. Sono possibili due risultati: positivo o negativo. Se il risultato del test non è di colore blu, verde o giallo, il test non è valido.

#### **ISTRUZIONI PER L'USO**

##### **FASE 1**

Prima dell'uso, rimuovere il contenitore del test per la VB e il flacone della soluzione rivelatrice dal kit. **Lasciare che il contenitore per il test raggiunga la temperatura ambiente.** Togliere il tappo dal contenitore per test.

##### **FASE 2**

Con un tampone raccogliere un campione di fluido vaginale. Appoggiare il tampone nella zona corrispondente al terzo inferiore della parete vaginale. Raccogliere quanto più liquido possibile.

**NOTE:** non utilizzare campioni di pazienti che hanno utilizzato una crema vaginale nelle 72 ore precedenti il test. Non toccare né prelevare il liquido a livello della cervice.

##### **FASE 3**

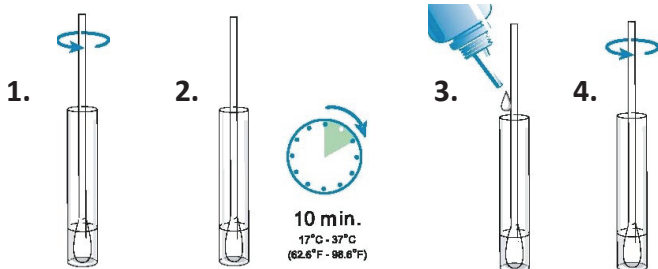
Porre il tampone nel contenitore del test per la VB. Agitare delicatamente la miscela.

##### **FASE 4**

Lasciare il contenitore del test per la VB contenente il tampone per 10 minuti a una temperatura compresa tra 17 e 37 °C.

##### **FASE 5**

Aggiungere **una** goccia di soluzione rivelatrice al contenitore del test per la VB contenente il tampone. Agitare delicatamente la miscela. **Leggere il risultato immediatamente.**



**ATTENZIONE:** la soluzione rivelatrice è una soluzione alcalina diluita che può irritare la pelle. In caso di contatto con la pelle, sciacquare l'area interessata con acqua.

#### INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI DEL TEST

Sono possibili due risultati: (a) risultato positivo o (b) risultato negativo.

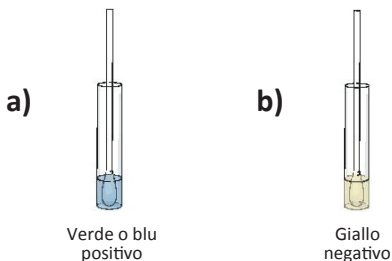
a) **Risultato positivo:** lo sviluppo di colore blu o verde nel contenitore del test per la VB o sulla punta del tampone.

b) **Risultato negativo:** lo sviluppo di colore giallo nel contenitore del test per la VB.

NOTA: per leggere il risultato del test, può essere necessario rimuovere il tampone.

Un test positivo indica un livello elevato di attività sialidasi.

Un risultato negativo indica un livello normale di attività sialidasi.



**TABELLA 1. RISULTATO DI UNO STUDIO EFFETTUATO SU 113 DONNE**

Tipo paziente	Attività sialidasi media nel liquido vaginale
Paziente con VB (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Controlli sani (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Pazienti con candidosi (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Pazienti con tricomoniasi (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

#### PERFORMANCE:

##### LIMITE MINIMO DI RILEVABILITÀ (MDL):

Il Test BVBLUE è stato valutato da diversi operatori utilizzando campioni di controllo per dimostrare un MDL di 0,25 µg (7,64 U). È stato valutato un totale di 72 campioni con livelli di sialidasi superiore all'MDL. Per ogni campione è stato ottenuto un completo accordo dei risultati. È stato valutato un totale di 141 campioni con livelli di sialidasi inferiori all'MDL. Per ogni campione è stato ottenuto un completo accordo dei risultati.

##### STUDI DI RIPRODUCIBILITÀ:

Il Test BVBLUE è stato valutato presso 3 istituti da 3 differenti tecnici di laboratorio medico e infermieri diplomati per la riproducibilità intra- e inter-saggio e -istituti. Ogni sito ha valutato 5 campioni di controllo codificati in triplicato al giorno per 3 giorni. Ogni istituto ha valutato un totale di 45 campioni. Tre dei 5 campioni sono risultati positivi e due negativi. In ognuno degli istituti si è ottenuto il completo accordo dei risultati per ogni campione, dimostrando la riproducibilità del test inter-operatore, inter-istituto, intra-istituto e inter-giorno.

Il Test BVBLUE è stato valutato presso 3 istituti da 3 differenti operatori (tecnici di laboratorio e infermieri diplomati) per la riproducibilità intra- e inter-saggio e -istituti. Ogni sito ha valutato 10 campioni clinici codificati in 3 giorni. Sei dei 10 campioni sono risultati positivi e quattro negativi. In ognuno degli istituti si è ottenuto il completo accordo dei risultati per ogni campione, dimostrando la riproducibilità del test inter-operatore, inter-istituto, intra-istituto e inter-giorno.

##### STUDI DI INTERFERENZA:

In tutti gli studi clinici non si è osservata interferenza da mestruazioni (n = 118): sangue (n = 620); liquido seminale (n = 620); metodi contraccettivi (n = 36) inclusi pillola, Depo-Provera, Norplant, IUD, preservativi, legatura delle tube; o microrganismi quali, tra gli altri, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*.

##### CONFRONTO TRA METODI:

Il Test BVBLUE è stato valutato negli Stati Uniti presso cinque istituti da diversi operatori: medici, tecnici di laboratorio e infermieri diplomati. Sono state valutate in totale 620 donne. Sono state escluse le pazienti che hanno utilizzato una crema o un unguento vaginale nelle 72 ore precedenti il test.

Ricercatori indipendenti hanno valutato le performance del Test BVBLUE confrontandolo con i criteri di Amsel in 820 donne (TABELLA 2). La diagnosi clinica della VB richiedeva i seguenti tre sintomi: liquido vaginale con pH > 4,5; presenza di amine nel liquido vaginale e presenza di cellule traccia (> 20%). Delle 164 donne sintomatiche, il 65% è stato diagnosticato affetto da VB. Delle 456 donne asintomatiche, meno dell'1% è stato diagnosticato affetto da VB. La sensibilità e la specificità del Test BVBLUE confrontato con i criteri di Amsel sono state rispettivamente dell'85,2% e dell'89,6%.

Ricercatori indipendenti hanno valutato le performance del Test BVBLUE rispetto alla colorazione di Gram in 118 donne (TABELLE 3 e 5). Una diagnosi clinica della VB richiede un punteggio della colorazione di Gram compreso tra 7 e 10<sup>16</sup>. Delle 27 donne sintomatiche il 78% è stato diagnosticato affetto da VB. Delle 91 donne asintomatiche, l'11% è stato diagnosticato affetto da VB. La sensibilità e la specificità del Test BVBLUE confrontato con la colorazione di Gram sono state rispettivamente del 90,3% e del 96,6%.

Ricercatori indipendenti hanno valutato le performance del Test BVBLUE rispetto alla colorazione di Gram in 220 donne (TABELLA 6). La sensibilità e la specificità del Test BVBLUE rispetto alla colorazione di Gram sono state rispettivamente 92,8% e 98,0%.

**TABELLA 2. PERFORMANCE DEL TEST BVBLUE NON IN ACCORDO RISPETTO AI CRITERI DI AMSEL.**

	Positivo per BVBLUE
Tutte le pazienti testate (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Risultati per le pazienti affette da VB secondo i criteri di Amsel(n=108)	92 (85,2%)
Risultati per le pazienti non affette da VB secondo i criteri di Amsel (n=512)	53 (10,4%)

**TABELLA 3. PERFORMANCE DEL TEST BVBLUE NON IN ACCORDO RISPETTO ALLA COLORAZIONE DI GRAM.**

	Positivo per BVBLUE
Tutte le pazienti testate (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Risultati per le pazienti affette da VB secondo la colorazione di Gram(n=31)	28 (90,3%)
Risultati per le pazienti non affette da VB secondo la colorazione di Gram (n=87)	3 (3,4%)

#### INFEZIONI MISTE

Il Test BVBLUE è stato valutato in 255 pazienti stratificate mediante diagnosi clinica. I risultati di questo studio sono presentati nella TABELLA 4.

**TABELLA 4. RISULTATI DEL TEST BVBLUE IN PAZIENTI STRATIFICATE MEDIANTE DIAGNOSI CLINICA**

N. pazienti	Diagnosi clinica			BVBLUE
	Criteri di Amsel	Analisi al microscopio		
	BV	Lievito	Trichomonas	Positivo
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Totale (255)	57	46	6	63

**TABELLA 5. PERFORMANCE DEL TEST BVBLUE E DI ALTRI 8 METODI CLINICI CONFRONTATI CON I RISULTATI DELLA COLORAZIONE DI GRAM SU 11B PAZIENTI.**

Test vs. colorazione di Gram	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Accuratezza totale (%)
Tutte le pazienti (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Criteri di Amsel	58,1	95,4	85,6
pH del liquido vaginale <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Amine del liquido vaginale (n=117)	67,7	93,0	86,3
pH e amine del liquido vaginale <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Analisi al microscopio (>20% di cellule traccia) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Analisi al microscopio (qualsiasi cellula traccia) (n=117)	77,4	84,9	82,9
Identificazione semiquantitativa dei morfotipi associati alla VB <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Culture di microrganismi associati alla VB clinicamente significative <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

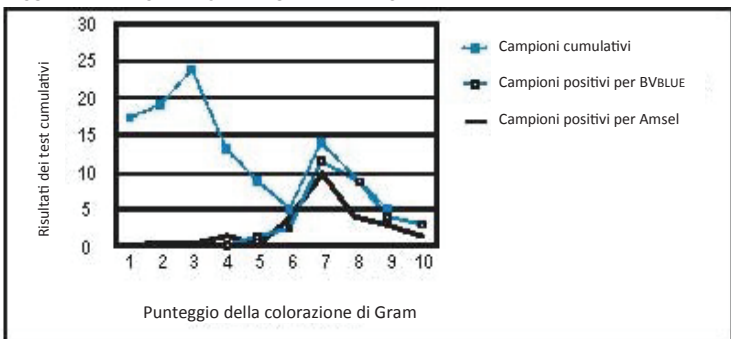
<sup>a</sup>Un pH del liquido vaginale > 4,5 è stato considerato un risultato positivo.

<sup>b</sup>Un pH del liquido vaginale > 4,5 e la presenza di amine nel liquido vaginale sono stati considerati un risultato positivo. Tutte le altre combinazioni sono state considerate risultati negativi.

<sup>c</sup>Includeva l'identificazione e il punteggio di *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp, e/o *Mobiluncus* spp utilizzando la colorazione di Gram. Il punteggio  $\geq 1+$  è stato considerato un risultato positivo per *Mobiluncus* spp. Tutti gli altri morfotipi richiedevano un punteggio  $\geq 3+$ .

<sup>d</sup>Includevano la tipizzazione e il punteggio di *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. e/o *Prevotella* spp. Il punteggio  $\geq 2+$  per ogni microrganismo è stato considerato un risultato positivo.

**FIGURA 1 CORRELAZIONE TRA IL PUNTEGGIO DELLA COLORAZIONE DI GRAM E I RISULTATI DEL TEST BVBLUE E DEI CRITERI DI AMSEL.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Colorazione di Gram valutata secondo il metodo di Nugent<sup>16</sup>.

**TABELLA 6. PERFORMANCE DEL TEST BVBLUE RISPETTO ALLA COLORAZIONE DI GRAM**

Tipo campione	Correcto	Scorrecto	Accordo (95% CI)
Tutti le pazienti testate (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Risultati nelle pazienti affette da VB secondo la colorazione ai Gram (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Risultati nelle pazienti non affette da VB secondo la colorazione di Gram (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

**RISULTATI DEI TEST ESENTI DAI CONTROLLI CLIA**

Il Test BVBLUE è stato valutato da 75 tecnici non esperti presso tre diversi laboratori non specializzati. Ognuno dei tecnici dei vari laboratori ha analizzato quattro campioni presi a caso da una gamma di campioni fortemente negativi (25), debolmente negativi (25), debolmente positivi (25) e fortemente positivi (25).

Inoltre il totale dei 300 campioni è stato analizzato anche da tre tecnici di laboratorio esperti presso lo stesso laboratorio. Le percentuali di accordo tra i risultati ottenuti dagli operatori non esperti e quelli relativi ai campioni noti sono le seguenti:

**TABELLA 7. PERFORMANCE DEL TEST BVBLUE CON ESENEZIONE DA CONTROLLO CLIA**

Campione (attività sialidasica)	Accordo
Forte negativo (0,15 U)	98,7%
Debole negativo (6,08 U)	100%
Debole positivo (9,15 U)	100%
Forte positivo (20,1 U)	100%

**CODICI PER IL RIORDINO:**

N. BVB25E: Test Diagnosit® BVBLUE® (25 test)

N. S751: Kit di controllo Diagnosit® BVBLUE®

DK

**Diagnosit® BVBLUE® Test**  
**Katalognummer BVB25E**  
**CLIA-kompleksitet: Godkendt**

#### **TILSIGTET ANVENDELSE:**

BVBLUE test er en måling af enzymaktivitet til påvisning af sialidaseaktivitet i vaginalesekretprøver; sialidase er et enzym, der produceres af bakterielle patogener, såsom *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. og *Mobiluncus* spp.

BVBLUE testen er indiceret til kvinder med formodet bakteriel vaginose-infektion (BV), f. eks. kvinder med vaginal udfald, der er typisk for BV, og/eller kvinder som tidligere har haft BV, som middel til diagnosticering af BV-infektion. Testresultater skal vurderes sammen med andre kliniske og patientdata (jf. afsnittet Procedurebegrænsninger).

Kun til in vitro-diagnostisk brug. BVBLUE testen er kun til professionel brug og kan udføres på behandlingsstedet og/eller i lægekonsultationer. Den er ikke beregnet til brug i hjemmet.

#### **RESUMÉ OG FORKLARING AF TESTEN:**

Vaginitis er en af de hyppigst nævnte grunde til, at kvinder søger obstetriker eller gynækolog<sup>1-3</sup>. BV er den mest almindelige form for smitsom vaginitis. De grundlæggende stoffer bag denne type infektion er bakterielle patogener, såsom *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. og *Mobiluncus* spp.

Komplikationer associeret med BV omfatter salpingitis, endometritis, infektion efter hysterektomi, tilbagevendende urinvejsinfektioner og øget risiko for inflammatorisk bækken sygdom og HIV<sup>5-7</sup>. BV udgør en alvorlig fare for kvinder pga. sygdommens signifikante association med placentainfektion, præmatur hinderuptur og præmatur fødsel<sup>8-10</sup>.

Undersøgelser har vist forhøjet sialidaseaktiviteter hos kvinder med BV<sup>10,14-16</sup> og øget risiko for præmatur fødsel og lav fødselsvægt hos børn af patienter, som udviser forhøjet sialidaseaktivitet<sup>4,11-15</sup>.

BVBLUE testen er fremstillet til at give klar og enkel indikation af forhøjet sialidaseaktivitet i vaginalesekretprøver. Dannelse af blå eller grøn farve angiver positivt testresultat; gul farve angiver negativt testresultat.

#### **FUNKTIONSPRINCIP FOR BVBLUE:**

BVBLUE testen indeholder et kromogent bakterielt sialidasesubstrat. I testproceduren placeres en vaginalesekretprøve i BV testbeholderen. Prøven reagerer herefter med det kromogene substrat. En udviklingsopløsning tilsættes efter reaktionen.

Hvis prøven har et højt sialidaseindhold, ses en blå eller grøn farve i BV testbeholderen eller på podedipinden. Hvis prøven ikke indeholder sialidase, eller kun i ringe mængder, ses en gul farve i BT testbeholderen.

#### **REAGENSER OG MATERIALER:**

- IBX-4041 substratopløsning (0,25 mg/test)
- Kaliumacetat (24,5 mg/test)
- Natriurnhydroxid (1,0 mg/test)

#### **Medfølgende materialer:**

- 25 stk. testbeholdere à 0,25 mg IBX-4041 i 0,5 ml vandig potassium acetate buffer opløsning (49 mg/mL; 0,5 M; pH 5,5-6,0).
- 1 stk. flaske udviklingsopløsning a 10,0 ml vandig natriumhydroxidopløsning (40,0 mg/ml; 1,0 M; pH>11,0).
- Sterile podedipinde
- Indlægsseddel med brugsanvisning

#### **Nødvendige, ikke medfølgende materialer:**

- BVBLUE Control kit
- Ur

#### **ADVARSLER OG SIKKERHEDSREGLER:**

- Kun til in vitro-diagnostisk brug.
- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen på kittet.
- Kittet må ikke opbevares ved temperatur over 26 °C.
- Kittet må ikke opbevares i stærkt lys.
- Følg laboratoriets sikkerhedsregler ved udtagning, håndtering, opbevaring og bortskaffelse af patientprøver og ved enhver kontakt med patientprøver.
- Brugte testmaterialer må aldrig genanvendes.
- Dette produkt er kun beregnet til anvendelse på vaginalesekret.

Fremkalderopløsningen indeholder 1,0 M natriumhydroxid. I EU klassificeres dette som ætsende med følgende R- og S-sætninger:

R34	Ætsningsfare.
S26	Kommer stoffet i øjnene, skylles straks grundigt med vand og læge kontaktes.
S37/39	Brug egnede beskyttelseshandsker og -briller/ ansigtsskærm under arbejdet.
S45	Ved ulykkestilfælde eller ved ildebefindende er omgående lægebehandling nødvendig; vis etiketten, hvis det er muligt.

#### **PRØVEINDSAMLING OG-OPBEVARING:**

- Udtag prøver med en pødepind fra den nederste tredjedel af vaginalvæggen. Udtagning af prøver fra cervix bør undgås, da (a) dette medfører øget risiko for obstetriske patienter, og (b) sialidaseaktiviteten i cervix normalt er højere end den vaginale sialidaseaktivitet.
- Brug ikke prøver fra patienter, som har anvendt (a) vaginalcreme eller -salve, (b) douche eller (c) spermicider, vaginalsrørmedler eller -spray i de sidste 72 timer forud for testen.
- Test patientprøven så hurtigt som muligt efter udtagningen.
- Hvis BVBLUE testen ikke udføres med det samme, kan pødepindene opbevares enten ved stuetemperatur i 48 timer eller i køleskab i op til 7 dage. Patientprøver transporteres ved at anbringe pødepindene i hver sin rene og tørre beholder, så som plast- eller glasrør. Der må ikke anvendes transportmedier.
- Hvis der ikke indsamles tilstrækkeligt prøvemateriale, eller prøver udtages fra en patient, der behandles med antimikrobielle midler, kan testen udvise et falsk negativt resultat.

#### **OPBEVARING OG STABILITET:**

Opbevar kittet ved en reguleret temperatur på 2-26°C og væk fra direkte sollys. Testbeholdeme skal opbevares i kassen. Kittets indhold er stabilt indtil udløbsdatoen, der er trykt på emballagen.

**BEMÆRK: Kittet skal have stuetemperatur, inden testen køres.**

#### **TEGN PÅ USTABILITET:**

Tegn på, at produktet muligvis er ustabil, omfatter:

- Blå farve i BV testbeholderen ved tilsættelse af en enkelt dråbe udviklingsopløsning, uden at en patientprøve er anbragt i beholderen.
- Positiv kontrol udviser ikke de forventede resultater.
- Negativ kontrol udviser ikke de forventede resultater.

#### **KVALITETSKONTROL:**

##### **1. Intern kvalitetskontrol**

BVBLUE testen indeholder to typer intern kvalitetskontrol til anvendelse ved hver testkørsel. Til daglig kvalitetskontrol anbefaler producenten, at disse kontroller dokumenteres hver dag, der køres prøver.

- Kontroltype 1: BV testbeholderen skal ses efter, før patientprøven tilsættes. Beholderen bør indeholde en farveløs væske uden bundfald (sediment). Hvis testbeholderen har bundfald, er testen ugyldig, og beholderen må ikke anvendes.
- Kontroltype 2: BVBLUE testresultater vises med to farver: Blå/grøn er positiv, gul er negativ. Efter kørsel af testen i henhold til brugsanvisningen vil enten en ensartet gul, blå eller grøn farve i testbeholderen, eller en blå eller grøn farve på pødepinden være bevis på, at reagenset og prøven er blandet korrekt.

Hvis der hverken forekommer blå, grøn eller gul farve, er testen ugyldig.

Patientresultater må ikke rapporteres, hvis type 1 kontrollen eller type 2 kontrollen ikke udviser de forventede resultater.

##### **2. Ekstern kvalitetskontrol.**

- Eksterne kontroller (der fås hos Gryphus Diagnostics) bruges til at teste, at reagenserne virker rigtigt. Brug desuden kontrollerne til at kontrollere, at testproceduran kan udføres på korrekt vis.
- Et kontrolkit, der indeholder både en positiv og en negativ kontrol, fås hos Gryphus Diagnostics. Dette kit købes særskilt (katalognr. S751).
- Der henvises til indlægsedlen med brugsanvisningen til kontrolkittet vedr. anvendelse og nøjagtig tolkning af kontrolresultaterne.

Hvis kvalitetskontroltestningen svigter:

- Kontrollér udløbsdatoerne på testkittet og kontrollerne.
- Sørg for, at alle anvisninger til testningen er blevet overholdt.
- Gentag testen.

##### **2a. Laboratorier der er fritaget for CLIA godkendelse**

Følg nedenstående retningslinjer for kvalitetskontroltestning. Producenten anbefaler, at den eksterne kontrol køres med hvert nyt lot, hver ny forsendelse, og hver gang en ny, ikke-oplært bruger foretager kørslen.

##### **2b. Laboratorier der ikke er fritaget for CLIA godkendelse**

Kvalitetskontrolkrav skal fastlægges i overensstemmelse med lokale og nationale vedtægter

eller godkendelseskrav. Producenten anbefaler som minimumskrav, at eksterne kontroller køres med hvert nyt lot, hver ny forsendelse, og hver gang en ny, ikke-oplært bruger foretager kørslen.

#### PROCEDUREBEGRÆNSNINGER:

- Brug ikke prøver fra cervix.
- Patienter kan have blandede infektioner. BVBLUE testen viser, at sialidasezymer er aktive i prøven. BVBLUE testen viser ikke, hvorvidt andre organismer, såsom gær og parasitter, er til stede i prøven.
- Testresultaterne bør evalueres sammen med andre kliniske oplysninger og infonnation om patienten.
- Testpersonale skal følge alle anvisninger til a) udtagning af prøven og b) opbevaring af prøven og c) skal udføre testproceduren på korrekt vis. Hvis anvisningerne ikke følges, giver BVBLUE testen muligvis ikke korrekte resultater.

#### FORVENTEDE RESULTATER:

BVBLUE testen kan udvise sialidaseaktivitet i vaginalsekret ved niveauer på  $\geq 7,64$  U. Der er to mulige resultater: Positive og negative. Hvis testresultatet ikke er en blå, grøn eller gul farve, er testen ugyldig.

#### BRUGSANVISNING:

##### TRIN 1

Tag en BV testbeholder og flasken med udviklingsopløsning ud af kittet inden brug. **Lad prøvekarret nå op på rumtemperatur.** Tag låget af BV testbeholderen.

##### TRIN 2

Indsaml en vaginalvæskeprøve med en vatpind. Lad podepinden berøre den nederste tredjedel af vaginalvæggen. Opsaml så meget sekret som muligt.

NOTE: Brug ikke prøvemateriale fra patienter, som har anvendt vaginalcreme i de sidste 72 timer forud for testen. Vaginalsekret må ikke tages i nærheden af cervix.

##### TRIN 3

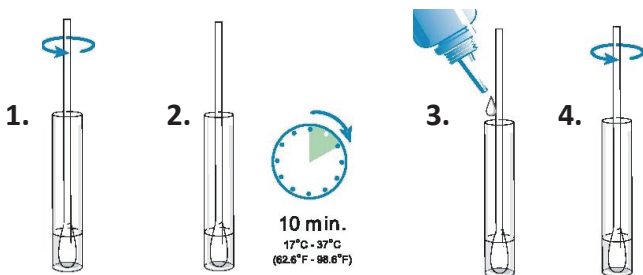
Før podepinden ned i BV testbeholderen. Omryst blandingen forsigtigt.

##### TRIN 4

Lad BV testbeholderen med podepinden stå i 10 minutter ved en temperatur på mellem 17 og 37 °C.

##### TRIN 5

Tilsæt **én dråbe** udviklingsopløsning til BV testbeholderen indeholdende podepinden. Omryst blandingen forsigtigt. **Aflæs resultatet med det samme.**



**FORSIGTIG:** Udviklingsopløsningen består af en fortyndet alkaliopløsning, der kan irritere huden. Hvis opløsningen kommer på huden, skal huden skylles med vand.

#### BESTEMMELSE AF TESTRESULTAT:

Der er to mulige resultater: (a) et positivt resultat og (b) et negativt resultat.

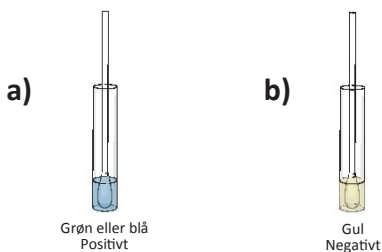
**a) Positivt resultat:** Blå eller grøn farve i BV testbeholderen eller på podepinden.

**b) Negativt resultat:** Gul farve i BV testbeholderen.

**BEMÆRK:** Det kan være nødvendigt at tage podepinden op for at kunne bestemme testresultatet.

Et positivt testresultat viser høj sialidaseaktivitet.

Et negativt resultat viser normal sialidaseaktivitet.



**TABEL 1. RESULTAT FRA ET STUDIE AF 113 KVINDER**

Patienttype	Gennemsnitlig siadaseaktivitet i vaginalsekret
Patienter med BV (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Raske kontrolpatienter (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Patienter med candidiasis (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Patienter med trichomoniasis (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

#### RESULTATKARAKTERISTIKA:

##### MINIMUMDETEKTIONSGRÆNSE (MDL):

BVBLUE testen er blevet evalueret af forskellige brugere, som anvendte kontrolprøver til påvisning af MDL på 0,25 µg (7,64 U). I alt 72 prøver med sialidaseniveau over MDL blev evalueret. Resultaterne fra hver prøve stemte fuldstændigt overens. I alt 141 prøver med sialidaseniveauer under MDL blev evalueret. Resultaterne fra hver prøve stemte fuldstændigt overens.

##### REPRODUCERBARHEDSUNDERSØGELSER:

BVBLUE testen er blevet evalueret af tre forskellige medicinske laboranter og sygeplejersker på tre forskellige klinikker for fødedygtighed gentagne gange af forskelligt personale og på flere klinikker. Hvert undersøgelsessted evaluerede 5 kodede kontrolprøver i triplikat hver dag i 3 dage. Hver klinik evaluerede således i alt 45 prøver. Tre af de 5 prøver var positive, og 2 var negative. Resultaterne fra hver prøve på alle tre steder stemte fuldstændigt overens og påviste således, at testen er reproducerbar gentagne gange af forskelligt personale og på flere klinikker.

BVBLUE testen er blevet evalueret af tre forskellige brugere (medicinske laboranter og sygeplejersker) på tre forskellige klinikker for reproducerbarhed gentagne gange af forskelligt personel og på flere klinikker. 10 kodede kliniske prøver blev evalueret i løbet af 3 dage på hvert sted. Tre af de 10 prøver var positive, og 4 var negative. Resultaterne af hver prøve på alle tre steder stemte fuldstændigt overens og påviste således, at testen er reproducerbar gentagne gange af forskelligt personel og på flere klinikker.

##### INTERFERENSUNDERSØGELSER:

Der blev ikke konstateret evidens i nogen af de kliniske undersøgelser for interferens af menstruation (n = 118), blod (n = 620), sæd (n = 620), præventionsrnetoder (n = 36), inkl. p-piller, Depo-Provera, Norplant, spiraler, kondomer og tubar ligation eller mikroorganismer (n=118), inkl. bl.a. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*.

##### METODESAMMENLIGNING:

BVBLUE testen er blevet evalueret af forskellige læger, medicinske laboranter og sygeplejersker på fem klinikker i USA. Det eneste udelukkelseskriterium iht. Patienter, der var blevet behandlet med vaginalcreme eller -salve i de sidste 72 timer forud for testen, blev udelukket.

Uafhængige forskere evaluerede resultaterne af BVBLUE testen i forhold til Amsels kriterier hos 620 kvinder (TABEL 2). En klinisk diagnose af BV skal opfylde følgende tre kriterier: pH-værdi for vaginalsekret på > 4,5, tilstedeværelse af aminer i vaginalsekret og tilstedeværelse af clue cells (> 20%). Af de 164 symptomatiske kvinder blev 65% diagnosticeret med BV. Af de 456 asymptomatiske kvinder blev < 1% diagnosticeret med BV. Det blev konstateret, at sensitivitet og specificitet for BVBLUE i forhold til Amsels kriterier var henholdsvis 85,2% og 89,6%.

Uafhængige forskere evaluerede resultaterne af BVBLUE i forhold til Grams farvestof hos 118 kvinder (TABEL 3 og 5). En klinisk diagnose af BV kræver en Gram plet score fra 7-10<sup>16</sup>. Af de 27 symptomatiske kvinder, fik 78% diagnosticeret BV. Af de 91 asymptomatiske kvinder,

11% fik diagnosticeret BV. Følsomheden og specificeringen af BVBLUE sammenlignet med Gram's plet blev fundet til at være 90,3% og 96,6% henholdsvis.

Uafhængige forskere evaluerede resultaterne af BVBLUE i forhold til Grams farvestof hos 220 kvinder (TABEL 6). Sensitivitet og specificitet for BVBLUE i forhold til Grams farvestof var henholdsvis 92,8 % og 98,0 %.

**TABEL 2. UOVERENSSTEMMELSE MELLEM BVBLUE OG AMSELS KRITERIER.**

	BVBLUE positiv
Alle testede patienter (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Resultat for patienter med BV efter Amsels kriterier (n=108)	92 (85,2%)
Resultat for patienter uden BV efter Amsels kriterier (n=512)	53 (10,4%)

**TABEL 3. UOVERENSSTEMMELSE MELLEM BVBLUE OG GRAMS FARVESTOF.**

	BVBLUE positiv
Alle testede patienter (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Resultat for patienter med BV efter Grams farvestof (n=31)	28 (90,3%)
Resultat for patienter uden BV efter Grams farvestof (n=87)	3 (3,4%)

**BLANDEDE INFEKTIONER:**

BVBLUE testen er blevet undersøgt ved testning af 255 patienter opdelt efter klinisk diagnose. Resultatet af denne undersøgelse fremgår af TABEL 4.

**TABEL 4. RESULTAT AF BVBLUE TESTNING AF PATIENTER OPDELT EFTER KLINISK DIAGNOSE.**

Antal patienter	Klinisk diagnose			BVBLUE
	Amsels kriterier	Udstrygning		
	BV	Gærsvamp	Trichomonas	Positiv
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Total (255)	57	46	6	63

**TABEL 5. RESULTAT AF BVBLUE OG OTTE ANDRE KLINISKE METODER SAMMENLIGNET MED RESULTAT AF GRAMS FARVESTOF PÅ 118 PATIENTER.**

Test vs. Gram's Stain	Følsomhed (%)	Specificering (%)	Total nøjagtighed (%)
Antal patienter (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Amsels kriterier	58,1	95,4	85,6
pH-værdi af vaginalsekret <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Aminer i vaginalsekret (n=117)	67,7	93,0	86,3
pH-værdi i vaginalsekret og aminer vaginalsekret <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Udstrygning (> 20 % clue cells) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Udstrygning (evt. clue cells) (n=117)	77,4	84,9	82,9
Semi-kvantitativ identifikation af morfotyper associeret med BV <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Klinisk signifikant mikroorganismekultur associeret med BV <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

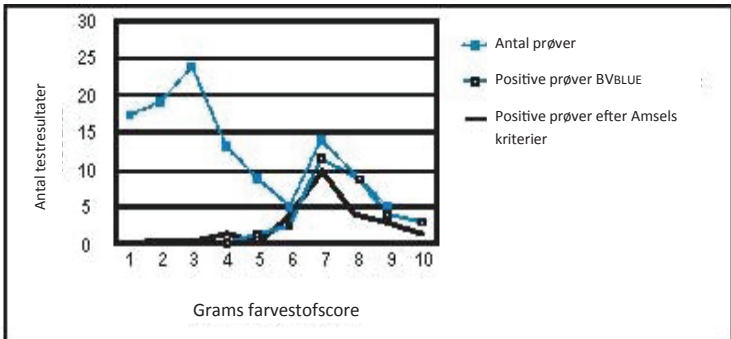
<sup>a</sup>pH-værdi af vaginalsekret på > 4,5 betragtes som positivt resultat.

<sup>b</sup>pH-værdi af vaginalsekret på > 4,5 og tilstedeværelse af aminer i vaginalsekret betragtes som positivt resultat. Alle andre kombinationer betragtes som negativt resultat.

<sup>c</sup>Inkl. identifikation og scoring af evt. forekomst af *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. og/eller *Mobiluncus* spp. vha. Grams farvestof. Score på ≥ 1+ betragtes som positivt resultat mht. *Mobiluncus* spp. Mens det for alle andre morfotyper er score på ≥ 3+.

<sup>d</sup>Inkl. typebestemmelse og scoring af *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. og/eller *Prevotella* spp. Score på ≥ 2+ .af en hhv. flere mikroorganismetyper betragtes som positivt resultat.

**FIG. 1. FORHOLD MELLEM GRAMS FARVESTOFSCORE OG TESTRESULTAT MED BVBLUE OG AMSELS KRITERIER.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Grams farvestofscore med Nugent metode<sup>16</sup>.

**TABEL 6. RESULTAT AF SAMMENLIGNING MELLEM BVBLUE OG GRAMS FARVESTOF**

Prøvetype	Rigtigt	Forkert	Overensstemmelse (95% CI)
Alle testede pasienter (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Resultater for pasienter med BV efter Grams farvestof (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Resultater for patienter uden BV efter Grams farvestof (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

#### CLIA WAIVER-RESULTATER

BVBLUE-testen blev evalueret af 75 ikke-oplærte medarbejdere på tre ikke-kliniske laboratorier. Hver enkelt medarbejder på alle laboratorierne testet 4 prøver blandt et vilkårligt sammensat panel af stærkt negative (25), svagt negative (25), svagt positive (25) og stærkt positive prøver (25).

Tre uddannede laboranter på et laboratorium foretog alle 300 prøver. Graden af overensstemmelse mellem resultaterne fra de ikke-oplærte medarbejdere og den kendte prøvefordeling var som følger:

**TABEL 7. FRITAGET FOR CLIA-GODKENDELSE: RESULTAT AF BVBLUE**

Prøve (sialidaseaktivitet)	Overensstemmelse
Stærkt negativ (0,15 U)	98,7%
Svagt negativ (6,08 U)	100%
Svagt positiv (9,15 U)	100%
Stærkt positiv (20,1 U)	100%

#### GENBESTILLING:

Nr. BVB25E Diagnosit® BVBLUE® Test (25 Tests)

Nr. S751 Diagnosit® BVBLUE® Control Kit

NO

Diagnosit® BVBLUE® Test

Katalognummer BVB25E

CLIA kompleksitet: Godkjent

#### TILTENKT BRUK:

BVBLUE-testen er en enzymaktivitetstest beregnet på påvisning i vaginale væskeprøver av sialidaseaktivitet, et enzym produsert av bakterielle patogener som *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. og *Mobiluncus* spp.

BVBLUE-testen er indikert for bruk hos kvinner som antas å ha bakteriell vaginoseinfeksjon (BV), f.eks. kvinner med vaginal utflod som er typisk for BV og/eller kvinner med tidligere tilfelle av BV, som et hjelpemiddel i diagnosen av BV-infeksjon. Testresultater skal vurderes i sammenheng med annen klinisk informasjon og pasientinformasjon (se begrensninger for inngrepet).

Kun til in vitro diagnostisk bruk. BVBLUE-testen er kun indikert for profesjonell bruk og kan brukes på dette behandlingsstedet og/eller på et legekontor. Den er ikke beregnet på hjemmebruk.

#### SAMMENDRAG OG FORKLARING AV TESTEN:

Vaginitt er en av de viktigste årsakene kvinner oppgir for et de går til fødselslege eller gynekolog<sup>1-3</sup>. BV er den vanligste formen for smittsom vaginitt. Infeksjonens kausale agenser er bakterielle patogener som *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. og *Mobiluncus* spp.

Komplikasjoner i forbindelse med BVBLUE inkluderer salpingitt, endometritt, infeksjoner etter hysterektomi, tilbakevendende urinveisinfeksjon og en økt fare for bekkenbetennelse og HIV<sup>5-7</sup>. BV utgjør en alvorlig fare for kvinner på grunn av den betydelige forbindelsen til morkakeinfeksjon, for tidlig ruptur av membraner og for tidlig fødsel<sup>8,10</sup>.

Studier har vist forhøyet sialidaseaktivitet hos kvinner med BV<sup>10,14-16</sup> og økt risiko for lav fødselsvekt og for tidlig fødsel hos pasienter som utviser forhøyet sialidaseaktivitet<sup>4,11-15</sup>.

BVBLUE-testen er konstruert for å gi en klar, enkel indikasjon av forhøyet sialidaseaktivitet i vaginale væskeprøver hos pasienten. Dannelsen av en blå eller grønn farge angir et positivt prøveresultat. En gul farge angir et negativt prøveresultat.

#### BVBLUE-PRINSIPPER:

BVBLUE-testen inneholder et kromogent substrat av bakteriell sialidase. I testprosedyren plasseres en vaginal væskeprøve i BV-testkaret. Prøven reagerer deretter med det kromogene substratet. En fremkallerløsning tilsettes etter reaksjonen.

Hvis prøven har et høyt sialidasenivå, vises en blå eller grønn ferge i BV-testkaret eller på tuppen av vattpinnen. Hvis det ikke er sialidase i prøven, eller nivået er svært lavt, vises en gul farge i BV-testkaret.

#### REAGENSER/MATERIALER:

- IBX-4041-komponent (0,25 mg/test)
- kaliumacetat (24,5 mg/test)
- natriumhydroksid (1,0 mg/test)

#### Medfølgende materialer:

- 25 testkar som hvert inneholder 0,25 mg IBX-4041 i 0,5 ml vannholdig kaliumacetatbufferløsning (49 mg/ml; 0,5 M; pH 5,5-6,0).
- Én (1) fremkallerløsningsflaske som inneholder 10,0 ml av en vannholdig natriumhydroksidløsning (40,0 mg/ml; 1,0 M; pH>11,0).
- Sterile vattpinner
- Pakningsvedlegg

#### Nødvendige materialer som ikke medfølger:

- BVBLUE kontrollsett
- Tidtaker

#### ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER:

- Kun for *in vitro* diagnostisk bruk.
- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er trykt på settet.
- Settet skal ikke oppbevares ved temperaturer over 26°C (79°F).
- Settet skal ikke oppbevares i sterkt lys.
- Følg gjeldende retningslinjer for laboratoriesikkerhet ved innsamling, håndtering, oppbevaring og kassering av pasientprøver, og ved enhver eksponering for pasientprøver.
- Brukte prøver skal aldri brukes på nytt.
- Dette produktet er kun beregnet på vaginal væskebruk.

Fremkallerløsningen inneholder 1,0 M natriumhydroksid. I EU er dette klassifisert som et elsende stoff med følgende risiko- og sikkerhetssetninger:

R34	Etsende.
S26	Får man stoffet i øynene; skyll straks grundig med store mengder vann, og kontakt lege.
S37/39	Bruk egnede verneklær og vernebriller/ansiktsskjerm.
S45	Ved uhell eller illebefinnende er omgående legebehandling nødvendig, vis etiketten om mulig.

#### **PRØVETAKING OG -OPPBEVARING**

- Ta prøve med vattpinne fra den nedre tredjedelen av vaginalveggen. Unngå prøvetaking fra livmorhalsen fordi (a) det kan medføre økt risiko for obstetrikkpasienter og (b) cervikal sialidaseaktivitet er vanligvis høyere enn vaginal sialidaseaktivitet.
- Det skal ikke brukes prøver fra pasienter som (a) har brukt en vaginal krem/salve, eller som (b) har hatt vaginalskylning eller (c) har brukt sæddrepende midler, vaginale glidemidler eller intimspray mindre enn 72 timer før testingen.
- Test pasientprøven så snart som mulig etter prøvetakingen.
- Hvis du ikke utfører BVBLUE-testen umiddelbart, kan vattpinnene oppbevares i 48 timer ved romtemperatur eller opptil 7 dager i kjøleskap. Ved transport av pasientprøver skal hver vattpinne plasseres i en ren, tørr beholder, for eksempel et plast- eller glassrør. Det skal ikke brukes noe transportmedium.
- Hvis du ikke samler inn tilstrekkelig prøvemengde eller du tar prøve fra en pasient som gjennomgår antimikrobiell behandling, kan det føre til et falskt negativt resultat.

#### **OPPBEVARING OG STABILITET:**

Oppbevar settet ved kontrollert temperatur, 2-26°C (36 - 79°F), og skjermet mot direkte sollys. Oppbevar karene inni esken. Komponentene i settet er stabile fram til utløpsdatoen som er trykt på den ytre esken.

MERK: La testsettet nå romtemperatur før du utfører testen.

#### **INDIKASJONER FOR USTABILITET:**

Tegn på mulig produktinstabilitet omfatter:

- Blåfarge i et BV-testkar når en dråpe fremkallerløsning tilsettes testkaret i fravær av en pasientprøve.
- Positiv kontroll gir ikke forventet resultat.
- Negativ kontroll gir ikke forventet resultat.

#### **KVALITETSKONTROLL:**

##### **1. Interne kvalitetskontroller**

BVBLUE-testen inneholder to typer intern kvalitetskontroll for hver test som utføres.

For daglig kvalitetskontroll anbefaler produsenten å dokumentere disse kontrollene for hver dag med testing:

- Type 1-kontroll: Inspiser BV-testkaret før en pasientprøve tilsettes. Det skal inneholde en fargeløs væske uten bunnfall (avleiringer).

Hvis testkaret inneholder bunnfall, er testen ugyldig. BV-testkaret skal ikke brukes.

- Type 2-kontroll: BVBLUE-testen har et tofarget resultatformat: blå/grønn er positiv, gul er negativ. Når testen er utført i henhold til bruksanvisningene, indikerer en jevn gul, blå eller grønn farge på testkar eller vattpinne en korrekt blanding av reagens og prøve.

Hvis testen ikke får blå, grønn eller gul farge, er testen ugyldig.

Hvis Type 1- eller Type 2-kontrollen ikke gir forventet resultat skal pasientresultatene ikke rapporteres.

##### **2. Eksterne kvalitetskontroller**

- Eksterne kontroller (tilgjengelig fra Gryphus Diagnostics), brukes til å teste om reagensene fungerer som de skal. Du bruker også kontrollene til å forvisse deg om at du er i stand til å utføre en korrekt testprosedyre.
- Et kontrollsett som inneholder en positiv og en negativ kontroll, er tilgjengelig fra Gryphus Diagnostics og kan kjøpes separat (katalognr. S751).
- Se pakningsvedlegget for kontrollsettet for informasjon om hvordan du tolker resultatene av kontrollen på riktig måte.

Hvis prøveresultatet ikke består kvalitetskontrolltesting:

- Kontroller utløpsdatoene for testsettet og kontrollene
- Forviss deg om at instruksjonene for testingen ble fulgt
- Gjenta testen

##### **2a. For laboratorier som er unntatt CLIA-forskrifter**

Følg retningslinjene nedenfor for kvalitetskontrolltesting. Produsenten anbefaler at eksterne kontroll blir utført for hvert nye parti, hver nye sending og for hver nye, uopplærte operatør.

##### **2b. For laboratorier som ikke er unntatt CLIA-forskrifter**

Krav til kvalitetskontroll skal etableres i henhold til lokale, delstatlige og føderale bestemmelser eller akkrediteringskrav. Som et minstekrav anbefaler produsenten at eksterne kontroll blir utført for hvert nye parti, hver nye sending og for hver nye, uopplærte operatør.

## BEGRENSNINGER FOR INNGREPET:

- Bruk ikke prøver fra livmorhalsen.
- Pasienter kan ha blandede infeksjoner. BVBLUE-testen viser om sialidaseenzym er aktive i prøven. BVBLUE-testen viser ikke om andre organismer som gjær og parasittiske organismer er tilstede i prøven.
- Testresultater skal vurderes i sammenheng med annen klinisk informasjon og pasientinformasjon.
- Testoperatører må følge alle instruksjoner for a) prøvetaking, b) prøveoppbevaring og c) korrekt testprosedyre. Hvis instruksjonene ikke følges, kan BVBLUE-testen gi feilaktige resultater.

## FOVENTEDE VERDIER:

BVBLUE-testen kan påvise sialidaseaktivitet i vaginal væske ved nivåer  $>7,64$  U. Det er to mulige resultater: positivt eller negativt. Hvis testen ikke får blå, grønn eller gul farge, er testen ugyldig.

## BRUKSANVISNING:

### TRINN 1

Ta et BV-testkar og fremkallerløsningsflasken ut av settet før bruk. **La testbeholderen oppnå romtemperatur før prøven utføres.** Ta lokket av BV-testkaret.

### TRINN 2

Ta en prøve av vaginal væske på vattpinnen. La vattpinnen berøre den nedre tredjedelen av vaginalveggen. Få med så mye væske som mulig.

**MERK!** Bruk ikke prøver fra pasienter som har brukt en vaginal krem innen 72 timer før testing. Vaginal væske nær livmorhalsen skal ikke berøres og skal ikke tas prøve fra.

### TRINN 3

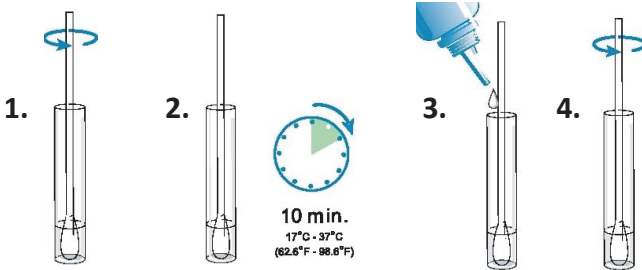
Plasser vattpinnen i BV-testkaret. Virvle forsiktig rundt på blandingen.

### TRINN 4

La BV-testkaret med vattpinnen stå i 10 minutter ved en temperatur på mellom  $17$  og  $37$  °C ( $62,6$  -  $98,6$  °F).

### TRINN 5

Tilsett **én** dråpe fremkallerløsning i BV-testkaret som inneholder vattpinnen. Virvle forsiktig rundt på blandingen. **Avles resultatet umiddelbart.**



**FORSIKTIG!** Framkallerløsningen er en utblandet alkalisk løsning, noe som kan forårsake hudirritasjon. Hvis løsningen kommer i kontakt med eksponert hud, skal det berørte hudpartiet skylles med vann.

## TOLKING AV TESTRESULTATER:

Det er to mulige resultater: (a) positivt resultat eller (b) negativt resultat.

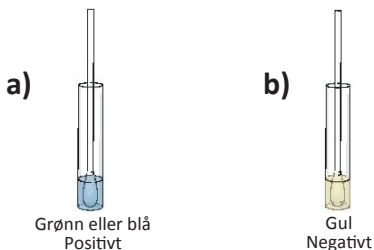
**a) Positivt resultat:** En blå eller grønn farge i BV-testkaret eller på tuppen av vattpinnen.

**b) Negativt resultat:** En gul farge i BV-testkaret.

**MERK!** Det kan være nødvendig å ta opp vattpinnen for å avlese testresultatet.

Et positivt testresultat viser et høyt nivå av sialidaseaktivitet.

Et negativt testresultat viser et normalt nivå av sialidaseaktivitet.



**TABELL 1. RESULTATER FRA EN UNDERSØKELSE AV 113 KVINNER**

Pasienttype	Gjennomsnittlig sialidaseaktivitet i vaginalvæske
Pasienter med BV (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Friske kontrollere (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Pasienter med kandidose (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Pasienter med trichomoniasis (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

**YTELSESEGNSKAPER:**

**MINIMUMSPÅVISNINGSGRENSE (MDL):**

BVBLUE-testen ble evaluert av forskjellige brukere ved hjelp av kontrollprøver for å demonstrere MDL på 0,25 µg (7,64 U). I alt 72 prøver med sialidasenivå over MDL ble evaluert. Det var fullstendig samsvar mellom resultatene for hver eneste prøve. I alt 141 prøver med sialidasenivå under MDL ble evaluert. Det var fullstendig samsvar mellom resultatene for hver eneste prøve.

**REPRODUSERBARHETSSTUDIER:**

BVBLUE-testen ble evaluert på tre klinikker av tre forskjellige brukere (fysiokjemikere og sykepleiere) når det gjelder reproduserbarhet under og mellom kjøring og klinikker. Hvert sted evaluerte 5 kodete kontrollprøver i triplikat hver dag i 3 dager. I alt ble 45 prøver ble evaluert av hver klinikk. Tre av de fem prøvene var positive prøver og to var negative prøver. Det var fullstendig overensstemmelse mellom resultatene for hver prøve på hvert av de tre stedene, noe som viser reproduserbarhet for testen fra operatør til operatør, sted til sted, innenfor hvert sted og fra dag til dag.

BVBLUE-testen ble evaluert på tre klinikker av tre forskjellige brukere (fysiokjemikere og sykepleiere) når det gjelder reproduserbarhet under og mellom kjøring og klinikker. Hvert sted evaluerte 10 kodete kliniske prøver i 3 dager. Seks av de ti prøvene var positive prøver og fire var negative prøver. Det var fullstendig overensstemmelse mellom resultatene for hver prøve på hvert av de tre stedene, noe som viser reproduserbarhet for testen fra operatør til operatør, sted til sted, innenfor hvert sted og fra dag til dag.

**INTERFERENSSTUDIER:**

Det ble ikke i noe klinisk studie påvist noen tegn til interferens for menstruasjon (n=118); blod (n=620); sæd (n=620); prevensjonsmidler (n=36) inkludert p-piller, Depo-Provera, Norplant, spiral, kondomer eller sterilisering; eller mikroorganismer (n=118) inkludert stafylokokker, streptokokker, *E. coli*, *Candida albicans*, *laktobasiller med flere*.

**METODESAMMENLIGNING:**

BVBLUE-testen ble etmluert på fem klinikker av forskjellige brukere (leger, fysiokjemikere og sykepleiere) i USA. I alt ble 620 kvinner evaluert. Testen ekskluderer pasienter behandlet med en vaginal krem eller salve innen 72 timer før testing.

Uavhengige undersøkere vurderte ytelsen for BVBLUE-testen sammenlignet med Amsels kriterier hos 620 kvinner (TABELL 2). En klinisk diagnose av BV krevde følgende tre symptomer: pH-verdi for vaginal væske > 4,5, forekomst av vaginale væskeaminer og forekomst av sporceller (>20 %). Av 164 kvinner med symptomer ble 65 % diagnostisert med BV. Av 456 kvinner uten symptomer ble <1 % diagnostisert med BV. Følsomheten og spesifisiteten til BVBLUE sammenlignet med Amsels kriterier viste seg å være henholdsvis 85,2 % og 89,6 %.

Uavhengige undersøkere evaluerte ytelsen til BVBLUE-testen sammenlignet med gramfarging hos 118 kvinner (TABELL 3 og 5). En klinisk BV-diagnose krevde en gramfargingsverdi på 7-10<sup>16</sup>. Av 27 kvinner med symptomer ble 78 % diagnostisert med BV. Av 91 kvinner uten symptomer ble 11 % diagnostisert med BV. Følsomheten og spesifisiteten til BVBLUE sammenlignet med gramfarging viste seg å være henholdsvis 90,3 % og 96,6 %.

Uavhengige undersøkere evaluerte ytelsen til BVBLUE-testen sammenlignet med gramfarging hos 220 kvinner (TABELL 6). Følsomheten og spesifisiteten til BVBLUE sammenlignet med gramfarging viste seg å være henholdsvis 92,8 % og 98,0 %.

**TABELL 2. MANGLENDE OVERENSSTEMMELSE MELLOM YTELSEN TIL BVBLUE OG AMSELS KRITERIER**

	BVBLUE positiv
Alle testede pasienter (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Resultater hos pasienter med BV etter Amsels kriterier (n=108)	92 (85,2%)
Resultater hos pasienter uten BV etter Amsels kriterier (n=512)	53 (10,4%)

**TABELL 3. MANGLENDE OVERENSSTEMMELSE MELLOM YTELSEN TIL BVBLUE OG GRAMFARGING.**

	BVBLUE positiv
Alle testede pasienter (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Resultater hos pasienter med BV etter gramfarging (n=31)	28 (90,3%)
Resultater hos pasienter uten BV etter gramfarging (n=87)	3 (3,4%)

**BLANDEDE INFEKSJONER:**

BVBLUE-testen ble undersøkt hos 255 pasienter gruppert etter klinisk diagnose. Resultatene av denne undersøkelsen vises i TABELL 4

**TABELL 4. RESULTATER AV BVBLUE HOS PASIENTER GRUPPERT ETTER KLINISKE DIAGNOSER.**

Antall pasienter	Klinisk diagnose			BVBLUE
	Amsels kriterier	Våt montering		
	BV	Gjær	Trichomonas	
				Positiv
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Sum (255)	57	46	6	63

**TABELL 5. YTELSEN FOR BVBLUE OG ATTE ANDRE KLINISKE METODER SAMMENLIGNET MED GRAMFARGINGSRESULTATER HOS 118 PASIENTER.**

Test kontra gramfarging	Følsomhet (%)	Spesifisitet (%)	Samlet noyaktighet (%)
Alle pasienter (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Amsels kriterier	58,1	95,4	85,6
pH-verdi for vaginal væske <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Vaginale væskeaminer (n=117)	67,7	93,0	86,3
pH-verdi for vaginal væske og vaginale væskeaminer <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Vått preparat (>20 % sporceller) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Vått preparat (hvilke som helst sporceller) (n=117)	77,4	84,9	82,9
Semikvantitativ identifisering av morfotyper forbundet med BV <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Klinisk signifikant kultur av mikroorganismer forbundet med BV <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

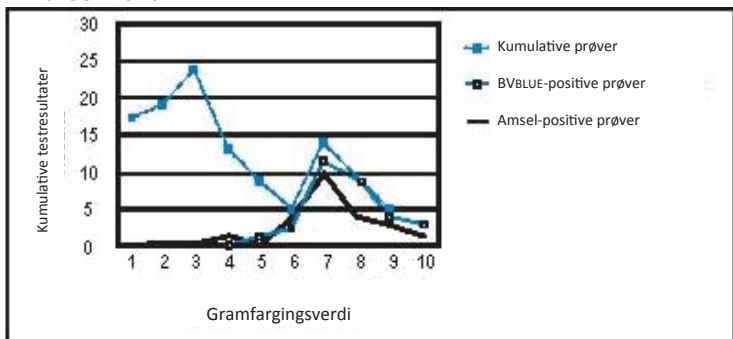
<sup>a</sup>pH-verdi for vaginal væske > 4,5 anses som positivt resultat.

<sup>b</sup>pH-verdi for vaginal væske > 4,5 og forekomst av vaginale væskeamener anses som positivt resultat. Alle andre kombinasjoner anses som negativt resultat.

<sup>c</sup>Inkluderer identifikasjon og verdivurdering av *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. og/eller *Mobiluncus* spp. ved hjelp av gramfarging. Verdi  $\geq 1+$  anses som positivt resultat for *Mobiluncus* spp. Alle andre morfotyper krevde verdi  $\geq 3+$ .

<sup>d</sup>Inkludert type og verdivurdering av *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. og/eller *Prevotella* spp. Verdi på  $\geq 2+$  for hver mikroorganisme anses som positivt resultat.

**FIGUR 1. SAMMENHENG MELLOM GRAMFARGINGSVERDI OG TESTRESULTATER FRA BVBLUE OG AMSELS KRITERIER.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Gramfargingsverdier etter Nugent-metoden<sup>16</sup>.

**TABELL 6. YTELSEN FOR BVBLUE SAMMENLIGNET MED GRAMFARGING**

Prøvetype	Riktig	Feil	Overensstemmelse (95% CI)
Alle testede pasienter (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Resultater for pasienter med BV med gramfarging (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Resultater for pasienter uten BV med gramfarging (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

**CLIA WAIVER-RESULTATER:**

BVBLUE-testen ble evaluert av syttifem brukere som ikke hadde gjennomgått tidligere opplæring, ved tre uavhengige laboratorier. Alle operatørene ved alle laboratoriene undersøkte 4 prøver fra et tilfeldig kodet panel av sterke negative (25), svake negative (25), svake positive (25) og sterke positive prøver (25).

Tre faglærte laboranter ved ett laboratorium analyserte alle 300 prøvene. Samsvaret mellom de ufaglærte operatørene og kjent prøvedistribusjon var:

**TABELL 7. CLIA WAIVER-RESULTAT FOR BVBLUE**

Prøve (sialidaseaktivitet)	Overensstemmelse
Sterkt negativ (0,15 U)	98,7%
Svakt negativ (6,08 U)	100%
Svakt positiv (9,15 U)	100%
Sterkt positiv (20,1 U)	100%

**BESTILLING:**

Nr. BVB25E Diagnosit® BVBLUE® Test (25 Tester)

Nr. S751 Diagnosit® BVBLUE® Control Kit

SE

## Diagnosit® BVBLUE® Test

Katalognummer BVB25E

CLIA-komplexitet: Godkänt

### AVSEDD ANVÄNDNING:

BVBLUE test är ett enzymaktivitetstest avsett för detektion av neuraminidasaktivitet i vaginalvätskeprov. Sialidas är ett enzym som produceras av bakteriella patogener som *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. och *Mobiluncus* spp.

BVBLUE test är indicerat för användning på kvinnor med misstänkt bakteriell vaginos (BV), t.ex. kvinnor med vaginala flytningar som är typiska vid BV och/eller med tidigare anamnes på BV, som hjälpmedel för att diagnostisera BV. Testresultaten ska utvärderas tillsammans med övrig klinisk information och patientinformation (se avsnittet Procedures begränsningar).

Endast för *in vitro*-diagnostik. BVBLUE test ska endast användas av kvalificerad personal vid sjukvårdsinrättning eller på läkarnottagning. Det är inte avsett för hemmabruk.

### SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET:

Vaginit är en av de vanligaste orsakerna till att kvinnor söker gynekolog/obstetiker<sup>1-3</sup>. BV är den vanligaste formen av infektiös vaginit. Orsakande infektiösa agens är bakteriella patogener såsom *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp och *Mobiluncus* spp.

Komplikationer förknippade med BV inkluderar salpingit, endometrit, infektioner efter hysterektomi, recidiverande UVI och ökad risk för bäckeninflammation (PID) och HIV<sup>5-7</sup>. BV utgör en allvarlig fara för kvinnor på grund av det signifikanta sambandet med placentainfektion, prematur ruptur av fosterhinnor och prematur förlösning<sup>8-10</sup>.

Studier har visat förhöjd neuraminidasaktivitet hos kvinnor med BV<sup>10,14-16</sup>, ökad risk för prematur förlösning och låg födelsevikt hos barn till patienter med förhöjd neuraminidasaktivitet<sup>4,11-15</sup>.

BVBLUE test är utformat för att ge en tydlig och enkel indikation på förhöjd neuraminidasaktivitet i ett vaginalvätskeprov från patienten. Ett färgomslag till blått eller grönt indikerar ett positivt testresultat. Gul färg indikerar ett negativt testresultat.

### PRINCIPER FÖR BVBLUE:

BVBLUE test innehåller ett kromogent substrat av bakteriellt sialidas. I testförfarandet placeras ett vaginalvätskeprov i BV-testbehållaren. Provet reagerar sedan med det kromogena substratet. En fränkallningslösning tillsätts efter reaktionen.

Om provet har höga sialidasnivåer framträder en blå eller grön färg i BV-testbehållaren eller på bomullspinnens topp. Om provet inte innehåller något sialidas eller har mycket låga nivåer framträder en gul färg i testbehållaren.

### REAGENSER/MATERIAL:

- IBX-4041-komponent (0,25 mg/test)
- kaliumacetat (24,5 mg/test)
- natriumhydroxid (1,0 mg/test)

### Tillhandahållet material:

- 25 testbehållare innehållande 0,25 mg IBX-4041-komponent i 0,5 ml vattenbaserad kaliumacetatbuffertlösning (49 mg/mL; 0,5 M; pH 5,5-6,0).
- En (1) flaska framkallningslösning innehållande 10,0 mL vattenbaserad natriumhydroxidlösning (40,0 mg/mL; 1,0 M; pH>11,0).
- Sterila bomullspinnar
- Bipacksedel med bruksanvisning

### Nödvändigt material som ej tillhandahålls:

- BVBLUE kontrollsats
- Tidtagare

### VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER:

- Endast för *in vitro*-diagnostik
- Använd inte efter utgångsdatumet på förpackningen
- Förvara inte satsen vid temperaturer över 26°C
- Förvara inte satsen i starkt ljus
- Följ laboratoriets säkerhetsrutiner för provtagning, hantering, förvaring och kassering av patientprover och vid all exponering för patientprover
- Förbrukade tester ska ej återanvändas
- Denna produkt är endast avsedd för vaginalvätskeprover

Framkallningsvätskan innehåller 1,0 M natriumhydroxid. Inom EU klassificeras detta ämne som frätande med följande risk- och säkerhetsfraser:

R34 Frätande.

S26 Vid kontakt med ögonen, spola genast med mycket vatten och kontakta läkare.

S37/39 Använd lämpliga skyddshandskar samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.  
S45 Vid olycksfall, illamående eller annan påverkan, kontakta omedelbart läkare.  
Visa om möjligt etiketten.

#### **INSAMLING OCH FÖRVARING AV PROVER:**

- Ta provet med en bomullspinne från vaginalväggens nedre tredjedel. Provtagning från cervix ska undvikas eftersom (a) det kan öka risken för obstetriska patienter och (b) neuraminidasaktiviteten i cervix vanligtvis är högre än i vagina.
- Ta inte prov på patienter som har använt (a) vaginalkräm eller -salvor, (b) vaginalduscha (c) spermiedödande medel, vaginala glidmedel eller intimspray inom 72 timmar före provtagning.
- Utför testet på patientprovet så snart som möjligt efter provtagningen.
- Om du inte ska utföra BVBLUE testet omedelbart, kan provpinnar förvaras antingen i rumstemperatur i 48 timmar eller i kylskåp i upp till 7 dagar. Om provet ska transporteras placeras varje provtagningsspinne individuellt i ett rent och torrt rör av glas eller plast. Använd inte transportmedium.
- Om du inte får tillräckligt med provmaterial eller tar prov på patienter som står på antimikrobiell behandling kan resultatet bli falskt negativt.

#### **FÖRVARING OCH STABILITET:**

Satsen ska förvaras vid kontrollerad temperatur, 2-26°C, skyddad från direkt solljus. Testbehållare ska förvaras i lådan. Satsinnehållet är stabilt fram till utgångsdatumet som anges på ytterförpackningen.

**Låt satsen uppnå rumstemperatur innan testet utförs.**

#### **TECKEN PÅ INSTABILITET:**

Tecken på möjlig produktinstabilitet inkluderar:

- Blått färgomslag i BV-testbehållaren när en droppe framkallningslösning tillsätts BV-testbehållaren i frånvaro av patientprov.
- Den positiva kontrollen ger inte förväntade resultat.
- Den negativa kontrollen ger inte förväntade resultat.

#### **KVALITETSKONTROLL:**

##### **1. Interna kvalitetskontroller**

BVBLUE test har två typer av intern kvalitetskontroll för varje testomgång. För daglig kvalitetskontroll rekommenderar tillverkaren att dessa kontroller dokumenteras varje dag som testet utförs:

- Kontroll, typ 1: Inspektera BV-testbehållaren innan patientprov tillsätts. Den ska innehålla en färglös vätska utan fällningar (sediment).

Om testbehållaren innehåller en fällning är testet inte brukbart. Använd inte BV-testbehållaren.

- Kontroll, typ 2: BVBLUE testets resultat visas med två färger: blå/grön är positivt, gul är negativt. Efter att testet utförts enligt bruksanvisningen sker antingen ett omslag till en enhetlig gul, blå eller grön färg i testbehållaren eller en blå eller grön färg på bomullspinnen som anger att reagenset och provet har blandats korrekt.

Om varken en blå, grön eller gul färg erhålls är testet ogiltigt.

Patientresultaten ska inte rapporteras om endera kontroll typ 1 eller kontroll typ 2 inte ger förväntade resultat.

##### **2. Externa kvalitetskontroller**

- Externa kontroller (kan beställas från Gryphus Diagnostics) används för att testa om reagenserna fungerar korrekt. Kontrollerna kan också användas för att kontrollera att du utför testet korrekt.
- Ett kontrollsats som innehåller en positiv kontroll och en negativ kontroll kan beställas från Gryphus Diagnostics och kan köpas separat, katalognr S751.
- Se bipacksedeln i kontrollsatsen för instruktioner om hur kontrollresultaten ska tolkas korrekt.

Om kvalitetskontrollen inte fungerar:

- Kontrollera utgångsdatum på testsatsen och kontrollerna
- Kontrollera att testinstruktionerna följdes
- Upprepa testet

##### **2a. För laboratorier undantagna från CLIA**

Följ nedanstående riktlinjer för kvalitetskontrolltestning. Tillverkaren rekommenderar att externa kontroller körs för varje ny batch, varje ny leverans och av alla nya utbildade användare.

##### **2b. För laboratorier som inte är undantagna från CLIA**

Kvalitetskontrollkraven ska fastställas i enlighet med lokala och statliga föreskrifter eller uppfylla gällande ackrediteringskrav. Tillverkarens minimumrekommendation är att den externa kontrollen utförs för varje ny batch, varje ny leverans och av alla nya operatörer.

## PROCEDURENS BEGRÄNSNINGAR:

- Använd inte prov tagna från cervix.
- Patienten kan ha en blandinfektion. BVBLUE test påvisar sialidasenzymaktivitet i provet. BVBLUE test påvisar inte andra organismer som svamp eller parasiter i provet.
- Testanvändare ska utvärderas tillsammans med annan klinisk information och patientinformation.
- Testoperatörer måste följa alla instruktioner avseende a) provtagningsteknik, b) förvaring av provet och c) korrekt användning av testet. Om instruktionerna inte följs kan resultaten av BVBLUE eventuellt bli felaktiga.

## FÖRVÄNTADE VÄRDEN:

BVBLUE test kan påvisa neuraminidasaktivitet i vaginalvätska vid nivåer  $\geq 7,64$  U. Två resultat är möjliga: positivt och negativt. Om varken en blå, grön eller gul färg erhålls är testet ogiltigt.

## BRUKSANVISNING:

### STEG 1

Ta fram en BV-testbehållare och en flaska med framkallningslösning från förpackningen. **Låt satsen öppna rumstemperatur.** Ta av locket på BV-testbehållaren.

### STEG 2

Ta ett prov på slidvätskan med en bomullspinne. Tryck bomullspinnen mot vaginalväggens nedre tredjedel. Samla upp så mycket vätska som möjligt.

OBS! Ta inte prov på patienter som använt vaginala krämer eller salvor inom 72 timmar före provtagningen. Vidrör inte och ta inte vaginalvätska från cervix.

### STEG 3

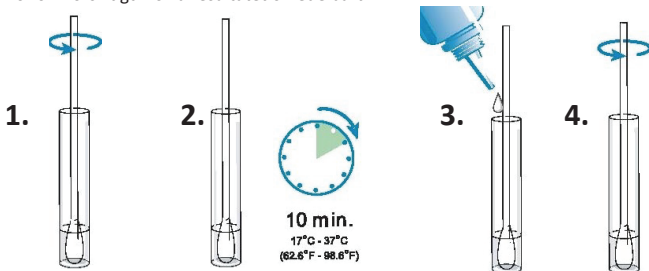
Sätt bomullspinnen i BV-testbehållaren. Rör om försiktigt.

### STEG 4

Låt BV-testbehållaren med bomullspinnen stå i 10 minuter vid 17-37°C

### STEG 5

Tillsätt en droppe av framkallningslösningen i BV-testbehållaren som bomullspinnen står i. Rör om försiktigt. Tolka resultatet omedelbart.



**WARNING!** Framkallningslösningen är en utspädd basisk lösning som kan orsaka hudirritation. Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden sköljas med vatten.

## TOLKNING AV TESTRESULTATEN:

Testet ger två möjliga resultat: (a) positivt resultat eller (b) negativt resultat.

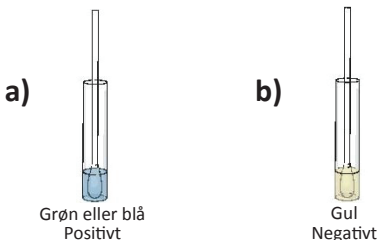
**a) Positivt resultat:** En blå eller grön färg i BV-testbehållaren eller på bomullspinnens topp.

**b) Negativt resultat:** En gul färg i BV-testbehållaren.

OBS! För att avläsa testresultatet kan du behöva ta upp bomullspinnen ur behållaren.

Ett positivt resultat betyder hög neuraminidasaktivitet.

Ett negativt resultat betyder normal neuraminidasaktivitet.



**TABELL 1. RESULTAT FRÅN EN STUDIE AV 113 KVINNOR**

Patienttyp	Genomsnittlig neuraminidasaktivitet i vaginalvätska
Patienter med BV (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Friska kontroller (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Patienter med candidainfektion (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Patienter med trikomonasinfektion (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

#### **PRESTANDAEGENSKAPER: NEDRE DETEKTIONSGRÄNS:**

BVBLUE test utvärderades av olika användare med hjälp av kontrollprover för att påvisa den nedre detektionsgränsen på 0,25 µg (7,64 U). Totalt utvärderades 72 prover med neuraminidasaktivitet överstigande den nedre detektionsgränsen. Fullständigt överensstämmande resultat erhöles för samtliga prov. Totalt utvärderades 141 prover med neuraminidasaktivitet understigande den nedre detektionsgränsen. Fullständigt överensstämmande resultat erhöles för samtliga prov.

#### **REPRODUCERBARHETSSTUDIER:**

BVBLUE test utvärderades vid tre kliniker av tre olika användare representerade av laboratorietekniker och legitimerade sjuksköterskor för reproducerbarhet inom och mellan analysomgångar och kliniker. Varje klinik utvärderade 5 kodade kontrollprover i triplikat, varje dag i tre dagar. Totalt utvärderades 45 prover vid varje klinik. Tre av de 5 proverna var positiva prover och de andra 2 var negativa prover. Fullständigt överensstämmande resultat erhöles för varje prov vid samtliga tre kliniker, vilket visar testets reproducerbarhet mellan användare och kliniker, inom kliniken och från dag till dag.

BVBLUE test utvärderades vid tre kliniker av tre olika användare (laboratorietekniker och legitimerade sjuksköterskor) för reproducerbarhet inom och mellan analysomgångar och kliniker. Varje klinik utvärderade 10 kodade prover över 3 dagar. Sex av de 10 proverna var positiva prover och 4 var negativa prover. Fullständigt överensstämmande resultat erhöles för varje prov vid samtliga tre kliniker, vilket visar testets reproducerbarhet mellan användare och kliniker, inom kliniken och från dag till dag.

#### **INTERFERENSSTUDIER:**

I ingen av de kliniska studierna observerades interferens orsakad av menstruation (n=118), blod (n=620), sädesvätska (n=620), preventivmedel (n=36), inklusive p-piller, Depo-Provera, Norplant, spiral, kondomer, kapade äggledare eller mikroorganismer (n=118), inklusive *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*, *m. fl.*

#### **METODJÄMFÖRELSE:**

BVBLUE test utvärderades vid fem kliniker av olika användare representerade av läkare, laboratorietekniker och legitimerade sjuksköterskor i USA. Totalt utvärderades 620 kvinnor. Patienter som använt vaginalkräm eller -salva inom 72 timmar före provtagning exkluderades.

Oberoende undersökare utvärderade BVBLUE testets prestanda jämfört med Amsels kriterier hos 620 kvinnor (TABELL 2). För klinisk diagnos av BV krävdes följande tre symptom: vaginalvätska med pH > 4,5, närvaro av aminer i vaginalvätskan och närvaro av "clue-celler" (>20 %). Av de 164 symptomatiska kvinnorna diagnostiserades 65 % med BV. Av de 456 asymptomatiska kvinnorna diagnostiserades <1 % med BV. BVBLUE testets sensitivitet och specificitet jämfört med Amsels kriterier visades vara 85,2 % respektive 89,6 %.

Oberoende undersökare utvärderade BVBLUE testets prestanda jämfört med gramfärgning av prover från 118 kvinnor (TABELL 3 och 5). För klinisk diagnos av BV krävdes en gramfärgningspoäng på 7-10<sup>16</sup>. Av de 27 symptomatiska kvinnorna diagnostiserades 78 % med BV. Av de 91 asymptomatiska kvinnorna diagnostiserades 11 % med BV. BVBLUE testets sensitivitet och specificitet jämfört med Gramfärgning visades vara 90,3 % respektive 96,6 %.

Oberoende undersökare utvärderade BVBLUE testet jämfört med gramfärgning av prover från 220 kvinnor (TABELL 6). BVBLUE testets sensitivitet och specificitet jämfört med Gramfärgning visades vara 92,8 % respektive 98,0 %.

**TABELL 2. EJ ÖVERENSSTÄMMANDE PRESTANDA FÖR BVBLUE JÄMFÖRT MED AMSELS KRITERIER.**

	BVBLUE positiv
Alla testade patienter (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Resultat för patienter med BV enligt Amsels kriterier (n=108)	92 (85,2%)
Resultat för patienter utan BV enligt Amsels kriterier (n=512)	53 (10,4%)

**TABELL 3. EJ ÖVERENSSTÄMMANDE PRESTANDA FÖR BVBLUE JÄMFÖRT MED GRAMFÄRGNING.**

	BVBLUE positiv
Alla testade patienter (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Resultat för patienter med BV enligt gramfärgning (n=31)	28 (90,3%)
Resultat för patienter utan BV enligt gramfärgning (n=87)	3 (3,4%)

**BLANDINFEKTIONER:**

BVBLUE test undersöktes hos 255 patienter som stratifierats efter klinisk diagnos. Resultaten av studien redovisas i TABELL 4.

**TABELL 4. RESULTAT MED BVBLUE HOS PATIENTER STRATIFIERADE EFTER KLINISK DIAGNOS.**

Antal patienter	Klinisk diagnos			BVBLUE
	Amsels kriterier	Våtutstryk		
	BV	Svamp	Trichomonas	Positiv
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Totalt (255)	57	46	6	63

**TABELL 5. PRESTANDA FÖR BVBLUE OCH ÅTTA ANDRA KLINISKA METODER JÄMFÖRT MED GRAMFÄRGNINGSPOÄNG HOS 118 PATIENTER.**

Test jfr. med gramfärgning	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Total noggrannhet (%)
Alla patienter (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Amsels kriterier	58,1	95,4	85,6
Vaginalvätskans pH <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Aminer i vaginalvätska (n=117)	67,7	93,0	86,3
Vaginalvätskans pH och aminer i vaginalvätska <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Våtutstryk (>20 % "clue-celler") (n=117)	71,0	89,5	84,6
Våtutstryk (förekomst av "clue-celler") (n=117)	77,4	84,9	82,9
Semikvantitativ identifiering av morfologiska typer associerade med BV <sup>c</sup>	100	86,2	89,8
Klinisk signifikant odling av mikroorganismer associerade med BV <sup>d</sup> (n=55)	55,6	86,5	76,4

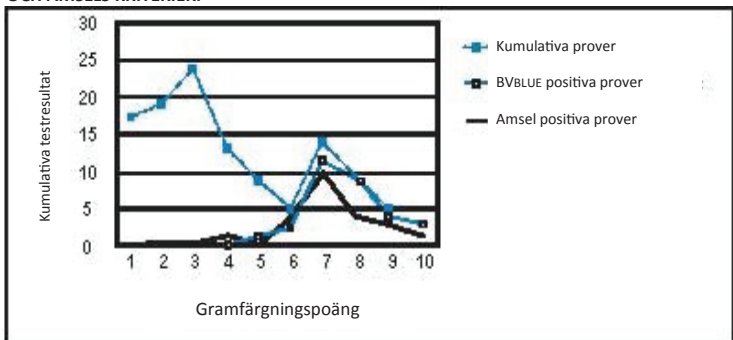
<sup>a</sup>pH > 4,5 i vaginalvätskan betraktas som positivt resultat.

<sup>b</sup>pH > 4,5 i vaginalvätskan och förekomst av aminer i vaginalvätskan betraktas som positivt resultat. Alla andra kombinationer betraktas som negativt resultat.

<sup>c</sup>Inkluderar signifikant identifiering och poängsättning av *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. och/eller *Mobiluncus* spp. med gramfärgning. Poäng på  $\geq 1+$  betraktas som positivt för *Mobiluncus* spp. För alla övriga morfologiska typer krävdes en poäng på  $\geq 3+$ .

<sup>d</sup>Inkluderar bestämning och poängsättning av *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. och/eller *Prevotella* spp. Poäng på  $\geq 2+$  för en individuell mikroorganism betraktas som positivt resultat.

**FIGUR 1. SAMBAND MELLAN GRAMFÄRGNINGSPOÄNG OCH TESTRESULTAT MED BVBLUE OCH AMSELS KRITERIER.<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Gramfärgningspoäng beräknade med Nugents metod<sup>16</sup>.

**TABELL 6. BVBLUE JÄMFÖRT MED GRAMFÄRGNING**

Provtyp	Korrekt	Inkorrekt	Överensstämmelse (95% CI)
Alla testade patienter (n=220) (P<0,0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Resultat för patienter med BV med gramfärgning (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Resultat för patienter utan BV med gramfärgning (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

#### PRESTANDA FÖR CLIA WAIVER:

BVBLUE-provet utvärderades av sjuttiofem icke-tränade operatörer vid tre icke-kliniska laboratorier. Varje operatör vid varje anläggning testade fyra prov från samma slumpvis kodade panel av starkt negativa (25), svagt negativa (25), svagt positiva (25) och starkt positiva prov (25).

Tre tränade laboratorieoperatörer vid ett laboratorium körde alla 300 proverna. Överensstämmelsen mellan icke-tränade operatörer och känd provspridning var som följer:

**TABELL 7. PRESTANDA FÖR BVBLUE TEST UNDANTAGET FRÅN CLIA**

Prov (neuraminidasaktivitet)	Överensstämmelse
Starkt negativt (0,15 U)	98,7%
Svagt negativt (6,08 U)	100%
Svagt positivt (9,15 U)	100%
Starkt positivt (20,1 U)	100%

#### BESTÄLLNING:

Nr. BVB25E Diagnosit® BVBLUE® test (25 tester)

Nr. S751 Diagnosit® BVBLUE® kontrollsats

## FI

### Diagnosit® BVBLUE® Test

Tuotenumero BVB25E

CLIA: n määrittämä kompleksisuus: ei määritetty

#### KÄYTTÖTARKOITUS:

BVBLUE -testi on entsyymiaktiivisuustesti, jota käytetään aiheuttajabakteerien, kuten *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. ja *Mobiluncus* spp., tuottamien sialidaasientsyymien aktiivisuuden toteamiseksi emätineritenäytteistä.

BVBLUE -testi on tarkoitettu käytettäväksi apuna bakteerivaginoosi-infektion diagnosointiin naisilla, joilla epäillään bakteerivaginoosi-infektiota (BV), esim. naisilla, joilla esiintyy bakteerivaginoosille tyypillistä emätinvuotoa ja/tai joilla on aiemmin esiintynyt bakteerivaginoosia. Testituloksia on arvioitava yhdessä muiden kliinisten ja potilastietojen kanssa (lisätietoja osassa Toimenpiteen rajoitukset).

Ainoastaan diagnostiseen *in vitro* -käyttöön. BVBLUE -testi on tarkoitettu ainoastaan ammattikäyttöön ja sitä voidaan käyttää hoitopaikassa ja/tai lääkärin vastaanotolla. Sitä ei ole tarkoitettu kotikäyttöön.

#### YHTEENVETO JA TESTIN KUVAUS:

Vaginiitti on yksi tavallisimmista naisten ilmoittamista syistä synnytys- tai naistentautien erikoislääkärillä käyntiin<sup>1-3</sup>. Bakteerivaginoosi on yleisin tarttuvan vaginiitin muoto. Tulehduksen aiheuttajia ovat aiheuttajabakteerit, kuten *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp ja *Mobiluncus* spp.

Bakteerivaginoosin komplikaatioihin liitetään salpingiitti, endometriitti, hysterektomian jälkeiset infektiot, toistuvat virtsatieulehdukset ja lantion alueen tulehdustautien ja HIV-tartunnan lisääntynyt riski<sup>5-7</sup>. Bakteerivaginoosi edustaa vakavaa vaaraa naisille siitä syystä, että sillä on merkittävä yhteys istukkatulehduksiin, kalvojen ennenaikaiseen repeytymiseen ja ennenaikaisiin synnytyksiin<sup>8-10</sup>.

Tutkimukset ovat osoittaneet kohonnutta sialidaasiaktiivisuutta bakteerivaginoosista<sup>10,14-16</sup> kärsivillä naisilla ja lisääntynyttä ennsnaikaisen syntymän ja alipainoisen vastasyntyneen riskiä potilailla, joilla esiintyy kohonnutta sialidaasiaktiivisuutta<sup>4,11-15</sup>.

BVBLUE -testi antaa selvän ja yksinkertaisen viitteen siitä, että potilaan emätineritenäytteessä esiintyy kohonnutta sialidaasiaktiivisuutta. Sinisen tai vihreän värin muodostuminen merkitsee positiivista testitulosta ja keltainen väri merkitsee negatiivista testitulosta.

#### BVBLUE-TESTIN TOIMINTAPERIAATE:

BVBLUE -testi sisältää bakteerisialidaasin kromogeenista substraattia. Testitoimenpiteessä emätinnestenäyte lisätään testisäiliöön. Näyte reagoi kromogeenisen substraatin kanssa. Kehitysluos lisätään testisäiliöön reaktion jälkeen.

Jos näytteessä on huomattava määrä sialidaasia, testisäiliössä tai näytepuikon päässä voidaan nähdä sinistä tai vihreää väriä. Jos näytteessä ei ole sialidaasia tai sialidaasitaso on hyvin alhainen, näytesäiliössä oleva liuos muuttuu keltaiseksi.

#### REAGENSIT/MATERIAALIT:

- IBX-4041-komponentti (0,25 mg/testi)
- kaliumasetaatti (24,5 mg/testi)
- natriumhydroksidi (1,0 mg/testi)

#### Testipakkauksen mukana toimitetut materiaalit:

- 25 testisäiliötä, joissa kussakin 0,25 mg IBX-4041- komponenttia 0,5 ml:n kaliumasetaatti vesipuskuriliuoksessa (49 mg/ml; 0,5 M; pH 5,5-6,0)
- yksi (1) kehitysluospulla, joka sisältää 10,0 ml natriumhydroksidi-vesiliuosta (40,0 mg/ml; 1,0 M; pH >11,0).
- Steriilejä näytteenottopuikkoja
- Käyttöohjeet sisältävä tuoteseloste

#### Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta pakkauksen mukana:

- BVBLUE Control Sats
- Ajastin

#### VAROITUKSET JA VAROTOIMET:

- Ainoastaan diagnostiseen *in vitro* -käyttöön.
- Ei saa käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Pakkausta ei saa säilyttää yli 26°C:n lämpötilassa.
- Pakkausta ei saa säilyttää kirkaassa valossa.
- Potilasnäytteiden keräämisessä, käsittelyssä, varastoinnissa ja hävittämisessä, sekä aina potilasnäytteille altistumisen aikana, on noudatettava laboratorion turvaohjeita.
- Käytettyjä testejä ei saa käyttää uudestaan.
- Tuote on tarkoitettu ainoastaan emätineritteen testaamiseen.

Kehitysneste sisältää 1,0 mol natriumhydroksidia. Euroopan unionissa tämä materiaali on luokiteltu syövyttäväksi seuraavin riskejä ja turvallisuutta koskevin lausekkein:

- R34 Syövyttävää.
- S26 Roiskeet silmistä huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä ja mentävä lääkäriin.
- S37/39 Käytettävä sopivia suojakäsineitä ja silmien- tai kasvonsuojainta.
- S45 Onnettomuuden sattuessa tai tunnettaessa pahoinvointia hakeuduttavaa heti lääkärin hoitoon (näytettävä tätä etiket-tiä, mikäli mahdollista).

#### **NÄYTTEENOTTO JA SÄILYTYS:**

- Näyte otetaan näytepuikolla emätinseinämän alemmasta kolmanneksesta. Näytteenottoa kohdunkaulasta on vältettävä, sillä (a) se voi merkitä lisääntynyttä riskiä synnyttävälle potilaille ja (b) kohdunkaulan sialidaasiaktiivisuus on yleensä korkeampi kuin emättimen sialidaasiaktiivisuus.
- Jos potilas on käyttänyt (a) emätinvoiteita, (b) emätinhuuhtelua tai (c) spermisidiä, emätinliukasteita tai emätinsuihkeita 72 tunnin sisällä testauksesta, näytteitä ei saa käyttää.
- Potilasnäyte on testattava mahdollisimman pian sen ottamisen jälkeen.
- Jos BVBLUE -testiä ei voida suorittaa välittömästi, näytepuikkoja on säilytettävä joko huoneenlämmössä 48 tunnin ajan tai jääkaapissa enintään 7 vuorokautta. Potilasnäytteitä kuljetettaessa näytepuikot on asetettava puhtaaseen, kuivaan säiliöön, esim. muovi- tai lasiputki. Kuljetusainetta ei saa käyttää.
- Riittämätön määrä näytettä tai mikrobilääkehoitoa saavalta potilaalta otettu näyte voi johtaa virheelliseen negatiiviseen tulokseen.

#### **SÄILYTYS JA STABIILISUUS:**

Pakkausta on säilytettävä kontrolloidussa 2-26°C:n lämpötilassa ja suojattuna suoralta auringonvalolta. Näyteputkia on säilytettävä laatikossa. Pakkauksen sisältö on stabiili ulkopakkaukseen merkittyyn viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka.

**Anna pakkauksen suojaamaan huoneenlämpöiseksi ennen testin suorittamista.**

#### **INSTABILITEETIA OSOITTAVAT MERKIT:**

Tuotteen mahdollista instabiliteettia osoittavia merkkejä ovat muun muassa seuraavat:

- Testisäiliöön muodostuva sininen väri, kun testiin lisätään yksi tippa kehitysluosta potilasnäytteen puuttuessa.
- Positiivinen kontrolli ei tuota odotettuja tuloksia.
- Negatiivinen kontrolli ei tuota odotettuja tuloksia.

#### **LAADUNVALVONTA:**

##### **1. Sisäinen laadunvalvonta**

BVBLUE -testissä on kaksi erityyppistä sisäistä kontrollimekanismia jokaista testikäyttöä varten. Valmistaja suosittelee näiden kontrollien kirjaamista osana päivittäistä laaduntarkkailua jokaisena testipäivänä:

- Tyyppin 1 kontrolli: Tarkista testisäiliö ennen potilasnäytteen lisäämistä. Siinä pitäisi olla väritöntä nestettä ilman saostumaa (sakkaa).

Jos testisäiliössä on saostumaa, se on mitätön. Testisäiliötä ei saa käyttää testaamiseen.

- Tyyppin 2 kontrolli: BVBLUE -testissä on kaksi eri väritulosta: sininen/vihreä on positiivinen, keltainen on negatiivinen. Kun testi on suoritettu käyttöohjeiden mukaisesti, yhtenäisen keltaisen, sinisen tai vihreän värin muodostuminen testisäiliöön tai näytepuikon sininen tai vihreä väri merkitsee sitä, että reagenssi ja näyte ovat sekoittuneet asianmukaisesti.

Jos testissä ei muodostu joko sinistä, vihreää tai keltaista väriä, se on mitätön.

Potilastuloksia ei saa raportoida, mikäli joko tyyppin 1 tai tyyppin 2 kontrolli ei tuota odotettuja tuloksia.

##### **2. Ulkoinen laadunvalvonta**

- Ulkoisia kontrolleja (saatavana Gryphus Diagnostios) käytetään varmistamaan, että reagenssit toimivat asianmukaisesti. Kontrolleja käytetään myös varmistamaan, että testitoimenpide suoritetaan oikein.
- Kontrollipakkauksessa on positiivinen ja negatiivinen kontrolli; se on saatavana Gryphus Diagnostics:ita ja voidaan hankkia erikseen, tuotenro S751.
- Kontrollipakkauksen tuoteselosteessa on kontrollitulosten asianmukaista tulkintaa koskevat ohjeet.

Jos laadunvalvontatesti epäonnistuu:

- Tarkista testi- ja kontrollipakkausten viimeiset käyttöpäivämäärät.
- Varmista, että testiohjeita noudatettiin.
- Toista testi.

## 2a. CLIAn määräyksien ulkopuoliset laboratoriot

Laboratorion on noudatettava alla annettuja laadunvalvontatestitoimenpiteitä. Valmistaja suosittelee, että jokaisen uuden testipakkauserän, uuden lähetyksen ja uuden kouluttamattoman käyttäjän kyseessä ollen suoritetaan ulkoinen kontrollitestausta.

## 2b. CLIAn määräyksien alaiset laboratoriot

Laadunvalvontavaatimukset on asetettava paikallisten ja maakohtaisten säännösten mukaisesti. Valmistaja suosittelee vähimmäisvaatimuksena, että jokaisen uuden testipakkauserän, uuden lähetyksen ja uuden kouluttamattoman käyttäjän kyseessä ollen suoritetaan ulkoinen kontrollitestausta.

### TOIMENPITEEN RAJOITUKSET:

- Kohdunkaulasta otettuja näytteitä ei saa käyttää.
- Potilailla voi esiintyä erityyppisiä infektioita. BVBLUE -testissä osoitetaan, että sialidaasiensyymi on aktiivinen näytteessä. BVBLUE -testi ei osoita, onko näytteessä muita organismeja, kuten hiiva- ja parasiittiorganismeja.
- Testituloksia on arvioitava yhdessä muiden kliinisten tietojen ja potilastietojen kanssa.
- Testin suorittajien on noudatettava kaikkia ohjeita ja a) kerättävä näyte, b) säilytettävä näytettä ja c) suoritettava testitoimenpide asianmukaisesti. Jos ohjeita ei noudateta, BVBLUE -testi ei anna oikeita tuloksia.

### ODOTETUT ARVOT:

BVBLUE -testi voi osoittaa  $\geq 7,64$  U:n sialidaasiaktiivisuutta emätinnesteessä. Tulos voi olla joko positiivinen tai negatiivinen. Jos testi ei tuota sinistä, vihreää tai keltaista testitulosta, se on mitätön.

### KÄYTTÖOHJEET:

#### VAIHE 1

Ota yksi testisäiliö ja kehitysliuospullo pakkauksesta ennen käyttöä. **Anna testisäiliön lämmitä huoneenlämpöiseksi.** Poista testisäiliön korkki.

#### VAIHE 2

Ota emätineritenäyte näytepuikolla. Ota emätineritenäyte näytepuikolla emätinseinämän alemmasta kolmanneksesta. Kerää niin paljon nestettä kuin mahdollista.

NOTE: Potilasnäytettä ei saa käyttää, jos potilas on käyttänyt emätinvoidetta 72 tunnin sisällä testauksesta. Näytettä ei saa kerätä kohdunkaulasta eikä kohdunkaulan alueen emätineritettä saa koskea.

#### VAIHE 3

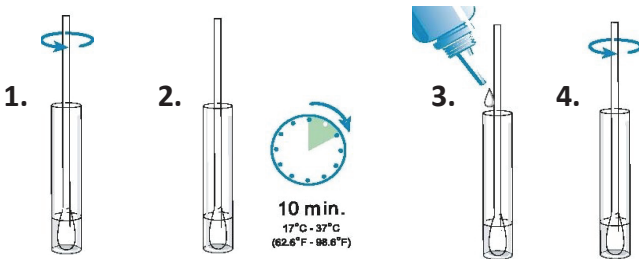
Aseta näytepuikko testisäiliöön. Sekoita varovasti.

#### VAIHE 4

Anna näytepuikon sisältävän testisäiliön olla 17-37 °C:ssa 10 minuutin ajan.

#### VAIHE 5

Lisää **yksi** tippa kehitysliuosta näytepuikon sisältävään testisäiliöön. Sekoita varovasti. **Tulkitse tulokset välittömästi.**



**VAROITUS:** Kehitysliuos on laimennettua emäksistä liuosta, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä. Jos liuosta pääsee paljaalle iholle, huuhtelee alue vedellä.

### TESTITULOSTEN TULKINTA:

Tuloksia on kaksi vaihtoehtoa: (a) positiivinen tulos tai (b) negatiivinen tulos.

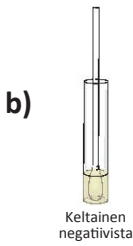
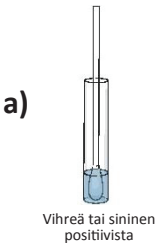
**a) Positiivinen tulos:** Sinisen tai vihreän värin muodostuminen testisäiliöön tai näytepuikon päähän.

**b) Negatiivinen tulos:** Keltaisen värin muodostuminen testisäiliöön.

**HUOMAUTUS:** Näytepuikko voidaan joutua poistamaan testisäiliöstä testituloksen toteamiseksi.

Positiivinen testitulos osoittaa korkeata sialidaasiaktiivisuuden tasoa.

Negatiivinen tulos osoittaa normaalia sialidaasiaktiivisuuden tasoa.



**TAULUKKO 1. 113 NAISELLE SUORITETUN TUTKIMUKSEN TULOKSET**

Potilastyyppi	Keskimääräinen emätineritteen sialidaasiaktiiviteetti
Potilaat, joilla bakteerivaginoosi (n=28)	12,3 U (95% CI 8,1-16,6 U)
Terveet kontrolliryhmät (n=65)	2,7 U (95% CI 2,2-3,2 U)
Potilaat, joilla kandidiaasi (n=17)	3,7 U (95% CI 2,6-4,8 U)
Potilaat, joilla trikomoniasaasi (n=3)	1,99 U (95% CI 0,6-3,4 U)

**TOIMINTAOMINAISUUDET:  
VÄHIMMÄISTOTEAMISRAJA:**

Eri käyttäjät arvioivat kontrollinäytteillä BVBLUE -testiä vähimmäistoteamisrajan 0,25 µg (7,64 U) osoittamiseksi. Kaiken kaikkiaan arvioitiin 72 sialidaasiarvon vähimmäistoteamisrajan ylittävää näytettä. Jokaisen näytteen kohdalla saatiin yhtenevät tulokset. Kaiken kaikkiaan arvioitiin 141 sialidaasiarvon vähimmäistoteamisrajan alittavaa näytettä. Jokaisen näytteen kohdalla saatiin yhtenevät tulokset.

**TOISTETTAVUUSTUTKIMUKSET:**

Kolme eri käyttäjää (laboratorioteknikoita ja sairaanhoitajia) kolmessa eri klinikassa arvioivat BVBLUE -testin toistettavuutta testausajojen ja klinikoiden sisällä ja niiden välillä. Jokaisessa tutkimuspisteessä arvioitiin 5 koodattua kontrollinäytettä kolme kertaa jokaisena kolmena päivänä. Kussakin tutkimuspisteessä arvioitiin kaiken kaikkiaan 45 näytettä. Kolme viidestä näytteestä oli positiivisia ja kaksi negatiivisia. Tulokset olivat yhteneviä jokaisen kolmen tutkimuspisteen välillä osoittaen testin käyttäjien, tutkimuspisteiden ja eri päivien välistä toistettavuutta.

Kolme eri käyttäjää (laboratorioteknikoita ja sairaanhoitajia) kolmessa eri klinikassa arvioivat BVBLUE -testin toistettavuutta testausajojen ja klinikoiden sisällä ja välillä. Jokainen tutkimuspiste arvioi 10 koodattua kliinistä näytettä kolmen vuorokauden aikana. Kuusi kymmenestä näytteestä oli positiivisia ja neljä negatiivisia. Tulokset olivat yhteneviä jokaisen kolmen tutkimuspisteen välillä osoittaen testin käyttäjien, tutkimuspisteiden ja eri päivien välistä toistettavuutta.

**INTERFERENSSITUTKIMUKSET:**

Missään kliinisessä tutkimuksessa seuraavien ei todettu aiheuttavan häiriöitä: kuukautiset (n=118); veri (n=620); siemenneste (n=620); ehkäisy menetelmät (n=36) mukaan lukien ehkäisy pillerit, Depo-Provera, Norplant, kohdunsisäiset ehkäisimet, kondomit tai munanjohdinten ligaatio tai mikro-organismit (n=118) mukaan lukien muun muassa *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*.

**VERTAILUMENETELMÄ:**

Eri käyttäjät (lääkäreitä, laboratorioteknikoita ja sairaanhoitajia) viidessä eri klinikassa Yhdysvalloissa arvioivat BVBLUE -testin. Kaiken kaikkiaan 620 naista arvioitiin. Testiä edeltävän 72 tunnin aikana emätinvoiteilla hoidetut potilaat poistettiin tutkimuksesta.

Riippumattomat tutkijat arvioivat BVBLUE -testin toimintaa verrattuna Amselin kriteereihin 620 naisen osalta (TAULUKKO 2). Bakteerivaginoosin kliiniseen diagnoosiin vaadittiin seuraavat kolme oiretta: emätineritteen pH >4,5, amiinien esiintyminen emätineritteessä ja clue-solujen esiintyminen (>20%). Oireellisista naisista, joita oli 164,65%: lla diagnosoitiin bakteerivaginoosi. Oireettomista naisista, joita oli 456, alle 1%:lla diagnosoitiin bakteerivaginoosi. Amselin kriteereihin verrattuna BVBLUE -testin herkkyys oli 85,2% ja tarkkuus 89,6%.

Riippumattomat tutkijat arvioivat BVBLUE -testin suorituskykyä verrattuna Gram-värijäyksen tuloksiin 118 potilaalla (TAULUKOT 3 ja 5). Bakteerivaginoosin kliiniseen diagnosointiin vaadittiin Gram-värijäyksen tulos 7-10<sup>16</sup>. Oireellisista naisista, joita oli 27,78%: lla diagnosoitiin bakteerivaginoosi. Oireettomista naisista, joita oli 91,11%:lla diagnosoitiin bakteerivaginoosi. Gram-värijäyksen verrattuna BVBLUE -testin herkkyys oli 90,3% ja tarkkuus 96,6%.

Riippumattomat tutkijat arvioivat BVBLUE -testin suorituskykyä verrattuna Gram-värjäyksen tuloksiin 220 potilaalla (TAULUKKO 6). BVBLUE -testin herkkyys ja spesifisyys Gram-värjäykseen verrattuna olivat 92,8% (herkkyys) ja 98,0% (spesifisyys).

**TAULUKKO 2. BVBLUE -TESTIN SOVITTAMATON SUORITUSKYKY AMSELIN KRITEREIHIN VERRATTUNA.**

	BVBLUE positiivinen
Kaikki testatut potilaat (n=620) (P<0,0001)	145 (23,4%)
Tulokset potilailla, joilla oli bakteerivaginoosi Amselin kriteerien mukaan(n=108)	92 (85,2%)
Tulokset potilailla, joilla ei ollut bakteerivaginoosia Amselin kriteerien mukaan (n=512)	53 (10,4%)

**TAULUKKO 3. BVBLUE -TESTIN SOVITTAMATON SUORITUSKYKY GRAM-VÄRJÄYKSEEN VERRATTUNA.**

	BVBLUE positiivinen
Kaikki testatut potilaat (n=118) (P<0,0001)	31 (26,3%)
Tulokset potilailla, joilla oli bakteerivaginoosi Gram-värjäyksen mukaan (n=31)	28 (90,3%)
Tulokset potilailla, joilla ei ollut bakteerivaginoosia Gram-värjäyksen mukaan (n=87)	3 (3,4%)

**SEKAINFEKTIOT:**

BVBLUE -testiä tutkittiin 255 potilaalla, jotka oli ositettu kliinisen diagnoosin mukaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset on esitetty TAULUKOSSA 4.

**TAULUKKO 4. BVBLUE -TESTIN TULOKSET KLIINISEN DIAGNOOSIN MUKAISESTI OSITETUIILLA POTILAILLA**

Potilaiden lukumäärä	Kliininen diagnoosi			BVBLUE
	Amselin kriteerit	Emättimen sivelynäyte		
	BV	Hiiva	Trikomonas	Positiivinen
5	+	+	-	4
2	+	-	+	2
4	-	-	+	0
41	-	+	-	0
50	+	-	-	48
153	-	-	-	9
Yhteensä (255)	57	46	6	63

**TAULUKKO 5. BVBLUE -TESTIN JA KAHDEKSAN MUUN KLIINISEN MENETELMÄN SUORITUSKYKY VERRATTUNA GRAM-VÄRJÄYKSEN TULOSSIIN 118 POTILAALLA.**

Testi vs. Gram-värjäys	Herkkyys (%)	Tarkkuus (%)	Kokonaistarkkuus (%)
Kaikki potilaat (n=118)			
BVBLUE	90,3	96,6	94,9
Amselin kriteerit	58,1	95,4	85,6
Emätinieritteen pH <sup>a</sup> (n=117)	90,3	65,1	71,8
Emätinieritteen amiinit(n=117)	67,7	93,0	86,3
Emätinieritteen pH ja emätinieritteen amiinit <sup>b</sup> (n=117)	67,7	94,2	87,2
Emättimen sivelynäyte (>20% clue-soluja) (n=117)	71,0	89,5	84,6
Emättimen sivelynäyte (kuinka paljon tahansa clue-soluja) (n=117)	77,4	84,9	82,9
BV <sup>c</sup> :hen liittyvien morfotyyppien semikvantitatiivinen kartoitus	100	86,2	89,8
Kliinisesti merkityksellinen BV <sup>d</sup> :hen liittyvien mikroorganismien viljely (n=55)	55,6	86,5	76,4

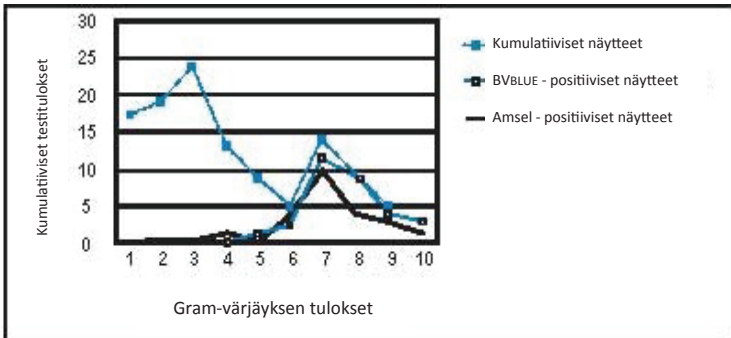
<sup>a</sup>Emätineritteen pH >4,5 pidetään positiivisena tuloksena.

<sup>b</sup>Emätineritteen pH >4,5 ja emätineritteen amiinien esiintymistä pidetään positiivisena tuloksena. Kaikkia muita yhdistelmiä pidetään negatiivisina tuloksina.

<sup>c</sup>Sisältää *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., ja/tai *Mobiluncus* spp. -bakteerien tyypittämisen ja pisteytyksen Gram-värjäystä käyttäen. Pistemäärää  $\geq 1+$  pidetään positiivisena tuloksena *Mobiluncus* spp -bakteerin kohdalla. Kaikki muut morfotyypit vaativat  $\geq 3+$  pistemäärän.

<sup>d</sup>Sisältää *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., ja/tai *Prevotella* spp. -bakteerit. Pistemäärää  $\geq 2+$  pidetään positiivisena tuloksena jokaisen mikro-organismien kohdalla.

#### KUVA 1. GRAM-VÄRJÄYKSEN JA BVBLUE- TESTIN JA AMSELIN KRITTEERIEN TULOSTEN VÄLINEN YHTEYS.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Gram-värjäyksen tulokset Nugentin menetelmällä<sup>16</sup>.

#### TAULUKKO 6. BVBLUE TOIMINTA VERRATTUNA GRAM-VÄRJÄYKSEEN

Näytetyyppi	Oikein	Väärin	Yhtenevyys (95% LV)
Kaikki testatut potilaat (n=220) (P<0.0001)	212	8	96,4% (93,9-98,8%)
Potilaat, joilla bakteerivaginoosi, Gram-värjäys (n=69)	64	5	92,8% (86,6-98,9%)
Potilaat, joilla ei bakteerivaginoosia, Gram-värjäys (n=151)	148	3	98,0% (95,8-100%)

#### CLIA WAIVER -LUOKAN SUORITUSKYKY:

Yhteensä 75 kouluttamatonta käyttäjää kolmesta ei-klinisestä laboratorion arvioi BVBLUE -testiä. Jokaisen laboratorion jokainen käyttäjä testasi neljä näytettä satunnaisesti koodatusta paneelista, jossa oli voimakkaasti negatiivisia (25), heikosti negatiivisia (25), heikosti positiivisia (25) ja voimakkaasti positiivisia näytteitä (25).

Yhden laboratorion kolme koulutettua käyttäjää tutki kaikki 300 näytettä. Kouluttamattomien käyttäjien saamien tulosten ja tunnetun näytejakauman välinen yhtenevyys oli seuraava:

#### TAULUKKO 7. BVBLUE CLIAN MÄÄRITYKSEN MUKAINEN SUORITUSKYKY

Näyte (siaildaasiaktiiviteetti)	Yhtenevyys
Voimakas negatiivinen (0,15 U)	98,7%
Heikko negatiivinen (6,08 U)	100%
Heikka positiivinen (9,15 U)	100%
Voimakas positiivinen (20,1 U)	100%

#### TILAUKSET:

Nro. BVB25E Diagnosit® BVBLUE® Test (25 Tests)

Nro. S751 Diagnosit® BVBLUE® Control Kit

DEFINITIONS OF SYMBOLS / DEFINICIONES DE LOS SÍMBOLOS / DÉFINITIONS DES SYMBOLES / DEFINITIONEN DER SYMBOLE / DEFINIZIONE DEI SIMBOLI / SYMBOLDEFINITIONER / SYMBOLFORKLARING / SYMBOLER / SYMBOLIEN SELITYKSET



**Manufacturer**

Fabricante  
Fabricant  
Hersteller  
Fabbricante  
Producent  
Tilvirket av  
Tilverkare  
Valmistaja



**Batch Code**

Código de lote  
Code de lot  
Chargenbezeichnung  
Codice del lotto  
Lotnummer  
Partinummer  
Batchnummer  
Erän numero



**Catalog number**

Número de catálogo  
Référence du catalogue  
Bestellnummer  
Numero di catalogo  
Katalognummer  
Katalognummer  
Katalognummer  
Luettelonumero



**Use by**

Fecha de caducidad  
Date de péremption  
Verwendbar bis  
Utilizzare entro  
Holdbar til  
Brukes innen  
Använd före  
Käytettävä ennen



**Authorized representative in the EC**

Representante autorizado en la Comunidad Europea  
Représentant autorisé dans la Communauté Européenne  
Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft  
Mandatario nella Comunità Europea  
Repræsentant i det Europæiske Fællesskab  
Autoriseret representant  
Auktoriserad representant i EU  
Valtuutettu edustaja



**Consult instructions for use**

Fabricante  
Fabricant  
Hersteller  
Fabbricante  
Producent  
Tilvirket av  
Tilverkare  
Valmistaja



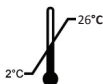
**In Vitro Diagnostic Medical Device**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro  
Dispositif médical de diagnostic in vitro  
In-vitro-Diagnostikum  
Dispositivo medico-diagnostico in vitro  
Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik  
Til in vitro diagnostisk bruk  
Medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik  
In-vitro diagnostikkaan



**Contains sufficient for <n> tests**

Contenido suficiente para <n> ensayos  
Contenu suffisant pour "n" tests  
Inhalt ausreichend für <n> Prüfungen  
Contenuto sufficiente per "n" saggi  
Inneholder tilstrækkeligt til "n" test  
Antall tester  
Räcker till "n" antal tester  
Testien lukumäärä



**Temperature limitation**

Límite de temperatura  
Limites de température  
Temperaturbegrenzung  
Limiti di temperatura  
Temperaturbegrænsning  
Temperaturbegrænsning  
Temperaturbegrænsning  
Lämpötilarajoitus



**Corrosive**

Corrosivo  
Corrosif  
Ätzend  
Corrosivo  
Ætsende  
Frätande  
Syövyttävää



## REFERENCES / BIBLIOGRAFÍA / RÉFÉRENCES / LITERATUR / BIBLIOGRAFIA / REFERENCER / REFERANSER / REFERENSER / VIITTEET

1. Hillier, S.L. Diagnostic microbiology bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169:455.
2. Eschenbach, D.A. History and review of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169:441.
3. Hill, G.B. The microbiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169:450.
4. Briselden, A.N.; et al. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis associated microflora. J. Clin. Microbiol. 1992; 30:663.
5. Faro, S.; et al. vaginal flora and pelvic inflammatory disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169:47
6. Tana, T.E.; et al. HIV infection and disturbances of vaginal flora during pregnancy. J. Acquired Imm. Def. Syndr. 1999; 20:52.
7. Royce, R.A.; et al. Bacterial vaginosis associated with HIV infection in pregnant women from North Carolina. J. Acquired Imm. Def. Syndr. 1999; 20:382.
8. Chiam, W.; et al. The relationship between bacterial vaginosis and preterm birth. A review. Arch. Gynecol. Obstet. 1997; 259:51
9. McGregor, J.A.; et al. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169:463.
10. Leitch, H.; et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189:139.
11. McGregor, J.A.; et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: Results of a controlled trial of topical clindamycin cream. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 170:1048.
12. Cauci, S.; et al. Immunoglobulin A response against Gardnerella vaginalis hemolysin and sialidase activity in bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 178:511.
13. Andrews, A.A.; et al. The preterm prediction study: failure of midtrimester cervical sialidase level elevation to predict subsequent spontaneous preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180:1151.
14. Cauci, S.; et al. Determination of Immunoglobulin A against Gardnerella vaginalis hemolysin, and with prolidase and sialidase levels in women with bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2002; 185:1614.
15. Cauci, S.; et al. Determination of Immunoglobulin A against Gardnerella vaginalis hemolysin, sialidase, and prolidase activities in vaginal fluid: Implications for adverse pregnancy outcomes. J. Clin. Microbiol. 2003; 41:435.
16. Nugent, R.P.; et al. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J. Clin. Microbiol. 1991; 29:297.

U.S. Patents 6,512,100, 6,667,161 and 6,812,332. Other patents pending.  
Patentes de EE.UU. 6,512,100, 6,667,161 y 6,812,332. Otras patentes pendientes.  
Brevets U.S. 6,512,100, 6,667,161 et 6,812,332. Autres brevets en instance.  
US-Patente 6,512,100, 6,667,161 und 6,812,332. Weitere Patentanmeldungen anhängig.  
Brevetti statunitensi 6,512,100, 6,667,161 e 6,812,332. Altri brevetti in corso di registrazione.  
Amerikansk patentnr. 6,512,100, 6,667,161 og 6,812,332. Andre patenter er anmeldt.  
Amerikanske patenter 6,512,100, 6,667,161 og 6,812,332. Andre patentsøknader under behandling.  
Amerikanska patent 6,512,100, 6,667,161 och 6,812,332. Andra patent har sökts.  
Yhdysvaltain patentit 6,512,100, 6,667,161 ja 6,812,332. Muita patentteja vireillä.

Diagnosit® BVBLUE® is a registered trademark of Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® es una marca comercial registrada de Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® est une marque déposée de Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® ist ein eingetragenes Warenzeichen von Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® è un marchio registrato di Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® er et registreret varemærke tilhørende Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® er et registrert varemerke for Gryphus niagrrusrics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® är ett inregistrerat varumärke som tillhör Gryphus Diagnostics, LLC.  
Diagnosit® BVBLUE® on Gryphus Diagnostics, LLC:n rekisteröity tavaramerkki.



Gryphus Diagnostics, LLC  
Knoxville, TN 37919 USA  
T 1.865.251.0101  
F 1.865.251.0108  
www.bvblue.com



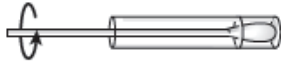
Winckels Medical Devices Expertise  
Bergerweg 18  
6085 AT Horn  
The Netherlands, Europe  
T +31 (0)475 582285  
F +31 (0)475 582278  
www.wmde.nl





# Diagnosit® BVBLUE® Test BVB25E

①

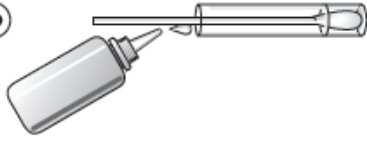


②

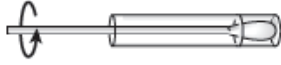


10 min.  
17°–37°C  
(62.6°–98.6°F)

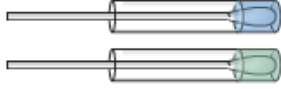
③



④



⑤



+

-