

Aptima Combo 2™ Assay

Til *in vitro*-diagnostisk bruk.

Kun til eksport fra USA.

Generell informasjon	2
Tiltent bruk	2
Oppsummering og forklaring av testen	2
Prosedyreprinsipper	3
Advarsler og forholdsregler	4
Reagensoppbevaring og krav til håndtering	6
Prøvetaking og oppbevaring	7
Tolking av tester — Kvalitetskontroll av pasientresultater	22
Begrensninger	25
Aptima Combo 2 forventede verdier	27
Aptima Combo 2 kliniske ytelse	29
Aptima Combo 2 analytisk ytelse	51
Klinisk prøvesamsvar/Tigris DTS-systemet	55
Analytisk ytelse til Tigris DTS-systemet	62
Analytisk ytelse av Panther-systemet	65
Bibliografi	72

Tigris™ DTS™

Tigris DTS-system	9
Reagenser og materialer som følger med	9
Materialer som er nødvendig, men leveres separat	10
Optional Materials	11
Testeprosedyre for Tigris DTS-systemer	11
Prosedyremerknader	14

Panther™

Panther-systemet	15
Reagenser og materialer som følger med	15
Materialer som er nødvendig, men leveres separat	16
Valgfri materialer	17
Testeprosedyre for Panther-systemet	17
Prosedyremerknader	20

Generell informasjon

Tiltenkt bruk

Aptima Combo 2™-analysen er en nukleinsyreamplifikasjonsprobetest som bruker målinnfanging for *in vitro* kvalitativ påvisning og differensiering av ribosomal RNA (rRNA) fra *chlamydia trachomatis* (CT) og/eller *neisseria gonorrhoeae* (GC) som en hjelp ved diagnosen klamydial og/eller gonokokk-sykdom med Tigris™ DTS™-systemet eller Panther™-systemet, som spesifisert. Assayet kan brukes til å teste følgende prøver fra både symptomatiske og asymptomatiske personer: klinisk innsamlet endocervikal, vaginal, mannlig uretral, og både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale, både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver¹ samt kvinnelige og mannlige urinprøver. Analysen er også beregnet til bruk for testing av gynekologiske prøver fra både symptomatiske og asymptomatiske pasienter. Disse cervikale prøvene som er innsamlet i hetteglass med PreservCyt™ Solution kan testes enten før eller etter utstrykbehandling. Testing av prøver etter utstrykbehandling er begrenset til prøver som kun er behandlet med ThinPrep™ 2000-systemet og ThinPrep™ 5000-systemet.

¹ Pasientinnsamlede vaginale vattpinneprøver er et alternativ for screening av kvinner når bekkenundersøkelse ikke ellers er indikert. Prøvetakingssett for Aptima Multitest vattpinneprøver er ikke til hjemmebruk.

Oppsummering og forklaring av testen

Chlamydia trachomatis (CT)- og *neisseria gonorrhoeae* (GC)-infeksjoner er to av de vanligste infeksjonene i verden som overføres seksuelt. Bare USA ble det rapportert 1 758 668 tilfeller av CT-infeksjoner (539,9 per 100 000 populasjon) og 583 405 tilfeller av GC-infeksjoner (179,1 per 100 000 populasjon) til Centers for Disease Control i 2018 (9).

Chlamydiae er ikke-motile, gram-negative, obligate intracellulære bakterier. CT-stammene består av femten serotyper (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 og L3) som kan forårsake sykdom hos mennesker (59). Serotypene D til og med K er hovedårsaken til genitale klamydiale infeksjoner hos menn og kvinner (44). *C. trachomatis* kan medføre ikke-gonokokk uretritt, epididymitt, proktitt, cervicitt, akutt salpingitt og akutt bekkeninfeksjon (PID) (7, 24, 46, 47). *C. trachomatis*-infeksjoner er ofte asymptomatiske hos både menn og kvinner. Barn av infiserte mødre har betydelig høyere risiko for inklusjonskonjunktivitt og klamydial lungebetennelse (1, 17, 45).

Historisk har flere metoder for CT-påvisning blitt brukt i kliniske laboratorier, inkludert cellekultur, direkte fluorescerende antistofftesting og enzymimmunoanalyse. Nyere metoder for CT-påvisning inkluderer direkte DNA-probeanalyser og DNA-probeanalyser med nukleinsyreamplifiseringstest (NAAT). Cellekultur ble tidligere sett på som "gullstandarden" for påvisning av CT. Kultur er ganske spesifikk, men vitenskapelige publikasjoner har vist at NAAT-DNA-probeteknologiene har en høyere klinisk sensitivitet enn kultur (6, 14, 26, 50). På grunn av sin lavere kliniske sensitivitet og varierende ytelse mellom laboratorier, har kultur blitt erstattet i mange laboratorier med direkte DNA-probe og NAAT-er.

N. gonorrhoeae er den utløsende årsaken til gonoré. *N. gonorrhoeae* er ikke-motile, gram-negative diplokokker. De fleste gonoré-infeksjonene er ukompliserte infeksjoner i nedre genitalkanal, og kan være asymptomatiske. Hvis de ikke behandles hos kvinner kan imidlertid infeksjonene trekke seg opp og føre til PID. PID kan manifestere seg som endometritt, salpingitt, bekkenperitonitt og tubo-ovariale absesser. Hos menn kan gonoré kompliseres av epididymitt. I sjeldne tilfeller kan dette føre til infertilitet (5). En mindre

prosentandel av personer med gonokokk-infeksjoner kan utvikle disseminert gonokokk-infeksjon (DGI) (23, 32).

Konvensjonell diagnose av GC-infeksjon krever isolasjon av organismen på selektive medier, eller observasjon av diplokokker i gram-fargede utstryk (25). Kulturmetoder kan ha god klinisk sensitivitet, men er sterkt avhengig av riktig prøvebehandling. Feil prøveoppbevaring og -transport kan føre til tap av organismeviabilitet og gi falske negative resultater. Dessuten kan dårlig oppsamlingsteknikk, toksiske prøvetakingsmaterialer og veksthemming på grunn av komponentene i kroppssekreter også resultere i falske negative resultater (11, 28). Ikke-kulturmetoder for GC-påvisning inkluderer direkte DNA-probetester og NAAT-er.

Første generasjon NAAT-er for CT og GC har teknologiske problemer som har begrenset ytelsen. Disse problemene inkluderer tungvint prøvebehandling og prøvehemming som kan gi falske negative resultater (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). Aptima Combo 2-analyse er en andregenerasjons NAAT som bruker henholdsvis målinnfangings-, transkripsjonsmediert amplifisering (TMA)- og dobbel kinetisk analyse (DKA) -teknologier for å strømlinjeforme prøvebehandlingen, amplifisere mål-rRNA og påvise amplikon. Studier som sammenligner ytelse og prøvehemming av ulike amplifiseringssystemer har vist fordelene ved målinnfangings-, TMA- og DKA-teknologier (12, 18). Aptima Combo 2-assay finner CT- og/eller GC-rRNA i klinisk samlet endocervikal, PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, vaginale, mannlig uretrale, og både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale, både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver samt kvinnelige og mannlige urinprøver fra symptomatiske og asymptomatiske enkeltpersoner.

I 2019 ble nye *C. trachomatis*-varianter oppdaget som inneholder punktmutasjoner som påvirker påvisning med den opprinnelige versjonen av Aptima Combo 2-assayet (22, 27, 42, 43, 55, 56). Varianter av klamydia-stammer med mutasjoner som påvirker diagnostiske testytelse er rapportert tidligere (54) og et naturlig produkt ved mikrobiell evolusjon. Den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assay gir påvisningsdekning av varianter av *C. trachomatis*-stammer som oppstod i 2019.

Prosedyreprinsipper

Aptima Combo 2-analyse kombinerer teknologier med målinnfangning, TMA og DKA. Prøvene blir innsamlet og overført til sine respektive prøvetransportrør. Transportoppløsninger i disse rørene frigjør rRNA-målene og beskytter dem fra nedbryting under oppbevaring. Når Aptima Combo 2-analyse utføres i laboratoriet, blir mål-rRNA-molekylene isolert fra prøvene ved hjelp av innfangingsoligomerer via målinnfangning, som bruker magnetiske mikropartikler. Innfangingsoligomere inneholder sekvenser som er komplementære til spesifikke regioner i mål-molekylene, så vel som en streng med rester av deoksyadenosin. Et separat innfangingsoligomer brukes til hvert mål. Under hybridiseringstrinnet bindes sekvensspesifikke regioner på innfangingsoligomerer til spesifikke regioner på mål-molekylene. Innfangingsoligomermålkomplekset fanges deretter fra løsningen ved å redusere reaksjonens temperatur til romtemperatur. Denne temperaturreduksjonen gjør at det skjer en hybridisering mellom deoksyadenosinområdet på innfangingsoligomeret og polydeoksytymidinmolekylene som er kovalent festet til de magnetiske partiklene. Mikropartikler, inkludert de innfangede mål-molekylene som er bundet til dem, blir trukket til siden på reaksjonskaret med magneter, og supernatanten aspireres. Partiklene blir vasket for å fjerne rester av prøvematriksen som kan inneholde amplifiseringsreaksjonshemmere. Når målinnfangingsstrinnene er fullført, er prøvene klar til amplifisering.

Mål-amplifiseringsanalyser er basert på evnen til de komplementære oligonukleotidprimerne til å spesifikt kunne hybridisere og muliggjøre enzymamplifisering av målnukleinsyretråder.

Aptima Combo 2 assay-replikatene er en spesifikk region på 23S rRNA fra CT og en spesifikk region på 16S rRNA fra GC via DNA-intermediater. Et unikt sett med primere brukes til hvert målmolekyl. Påvisning av rRNA-amplifiseringsproduktsekvenser (amplikon) oppnås med nukleinsyrehybridisering. Enkeltstrengede kjemiluminescerende DNA-prober, som er komplementære til en region på hvert målamplikon, er merket med forskjellige akridiniumestermolekyler. De merkede DNA-probene kombineres med amplikoner for å danne stabile RNA:DNA-hybrider. Utvalgreagensen differensieres hybridisert fra uhybridisert probe og eliminerer genereringen av signal fra uhybridisert probe. Under påvisningstrinnet måles lyset fra de merkede RNA:DNA-hybridene som foton signaler i et luminometer, og rapporteres som relative lysenheter (RLU). I DKA vil forskjeller i kinetiske profiler av CT- og GC-merkede prober legge til rette for differensiering av signal. Kinetiske profiler blir avledet fra målinger av fotonutgang under påvisningsavlesningstiden. Den kjemiluminescerende påvisningsreaksjonen for CT-signalet har svært rask lysemisjonskinetikk ("flasher"). Den kjemiluminescerende påvisningsreaksjonen for GC-signalet har forholdsvis tregere lysemisjonskinetikk ("glower"). Analyseresultatene bestemmes av en cutoff basert på den totale RLU-en og den kinetiske kurvetypen.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- B. Til bruk av fagfolk.
- C. Det finnes ytterligere spesifikke advarsler, forholdsregler og prosedyrer om kontroll av kontaminasjon for Tigris DTS-systemet, se *Brukerhåndboken for Tigris DTS-Systemet*.
- D. Det finnes ytterligere spesifikke advarsler, forholdsregler og prosedyrer om kontroll av kontaminasjon for Panther-systemet, se *Brukerhåndboken for Panther-Systemet*.

Laboratorierelatert

- E. Analysen ble ikke evaluert hos pasientpopulasjoner med lav utbredning av CT-sykdom. Derfor har ytelsen i lavytelsesmiljøer ikke blitt bestemt.
- F. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangs laboratorievarer.
- G. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke spis, drikk eller røyk i anviste arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øynevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og settreagenser. Vask hendene grundig når du har håndtert prøver og settreagenser.
- H. **Advarsel: Irritanter og korrosive midler:** Kontakt mellom Auto Detect 1 og Auto Detect 2 og hud, øyne og slimhinner skal unngås. Vask med vann hvis disse væskene kommer i kontakt med huden eller øynene. Hvis søl av disse væskene forekommer, fortynn med vann før tørking.
- I. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.

Prøverelatert

- J. Assayet kan testes ved bruk av klinisk innsamlede endocervikale, PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, vaginale, mannlig uretrale, og både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale, og både mannlige og

kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver samt kvinnelige og mannlige urinprøver. Ytelsen med prøver som ikke er spesifisert under *Prøvetaking og oppbevaring* har ikke blitt evaluert.




Laboratorier kan validere andre prøvetakingsenheter (33, 36).

Gynekologiske prøver innsamlet for preparering med ThinPrep 2000-systemet eller ThinPrep 5000-systemet skal innsamles ved hjelp av en børstelignende prøvetakingsenhet eller en kombinert endocervikal prøvetakingsenhet med børste/plastspatel.

- K. Utløpsdatoer oppført på innsamlingssettene angir prøvetakingsstedet og ikke testingsinstitusjonen. Prøver som er innsamlet før utløpsdatoen på prøvetakingssettet og transportert og oppbevart i henhold til pakningsvedlegget, er gyldige for testing selv om utløpsdatoen på prøvetakingsrøret er utløpt.
- L. PreservCyt Solution har blitt validert som et alternativt medium for testing med Aptima Combo 2-analysen. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, behandlet med ThinPrep 3000-prosessor eller andre instrumenter, har ikke blitt evaluert for test av *Chlamydia trachomatis* og *Neisseria gonorrhoeae* med Aptima Combo 2-analyse.
- M. Etter at urintransportrøret er tilført urin, skal væsknivået være mellom de to svarte indikatorstrekene på røretiketten. Hvis ikke, skal prøven avvises.
- N. Sørg for tilfredsstillende oppbevaringsforhold under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under prøveforsendelsene, annet enn anbefalt, har ikke blitt evaluert.
- O. Prøvene kan være infeksjøs. Bruk universelle forholdsregler når du utfører denne analysen. Riktige håndterings- og avhendingsmetoder skal opprettes av laboratorielederen. Kun personell med tilfredsstillende opplæring i håndtering av infeksjøs materialer skal ha tillatelse til å utføre denne diagnostiske prosedyren.
- P. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.
- Q. Hvis laboratoriet mottar et transportrør til en vattpinneprøve som ikke har en vattpinne, har to vattpinner, en vattpinne til rengjøring eller en vattpinne som ikke er levert av Hologic, skal prøven avvises. Før du avviser et vattpinnetransportrør uten vattpinne, påse at det ikke er et Aptima™ prøveoverføringsrør, siden dette prøvetransportrøret ikke inneholder vattpinne.
- R. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver skal innsamles i henhold til produsentens instruksjoner. Alikvoter som senere blir fjernet fra PreservCyt-hetteglasset for testing med Aptima Combo 2-analyse, bør behandles kun ved bruk av Aptima-prøveoverføringssettet.
- S. Når det lages et hull, kan det komme væske fra hettene på Aptima-transportrørene under visse forhold. Følg instruksjonene i den aktuelle *Testprosedyren* for å hindre at dette forekommer.

Analyserelatert

- T. Ytelsen til Aptima Combo 2-analyse har ikke blitt validert hos ungdom under 14 år.
- U. Ikke bruk dette settet etter utløpsdatoen.
- V. **Ikke veksle, blande eller kombinere analysereagenser** fra dette settet med andre partinumre. Aptima-kontroller og analysevæsker kan være fra forskjellige partinumre.

	<p>Aptima Oil Reagent Polydimethylsiloxane 100%</p> <p>Advarsel H315 - Irriterer huden H319 - Gir alvorlig øyeirritasjon</p>
	<p>Selection Reagent Boric Acid 1-5% Sodium Hydroxide <1%</p> <p>Advarsel H315 - Irriterer huden H319 - Gir alvorlig øyeirritasjon</p>
	<p>Target Capture Reagent EDTA 1-5%</p> <p>H411 - Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann P273 - Unngå utslipp til miljøet P280 - Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>

Merknad: Farekommunikasjon avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). For informasjon om farekommunikasjon som er spesifikk for din region, se regionspesifikk SDS på HMS-databladbiblioteket på www.hologicsds.com.

Reagensoppbevaring og krav til håndtering

- A. Følgende reagenser er stabile når de oppbevares ved 2 °C til 8 °C (i kjøleanordning):
 - Aptima Combo 2 amplifiseringsreagens
 - Aptima Combo 2 enzymreagens
 - Aptima Combo 2 probereagens
 - Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens B
 - APTIMA positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC
 - APTIMA positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT
- B. Følgende reagenser er stabile når de oppbevares ved 2 °C til 30 °C:
 - Aptima Combo 2 amplifiseringsrekonstitueringsreagens
 - Aptima Combo 2 enzymrekonstitueringsreagens
 - Aptima Combo 2 proberekonstitueringsreagens
 - Aptima Combo 2 utvalgsreagens
- C. Følgende reagenser er stabile når de oppbevares ved 15 °C til 30 °C (i romtemperatur):
 - Målinnfangingsreagens
 - Aptima vaskeoppløsning
 - Aptima buffer for deaktiveringsvæske
 - Aptima oljereagens

- D. wTCR er stabil i 30 dager ved oppbevaring i 15 °C til 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
- E. Etter rekonstituering er enzymreagensen, amplifiseringsreagensen og probereagensen stabile i 30 dager ved oppbevaring i 2 °C til 8 °C.
- F. Kasser eventuelle ubrukte, rekonstituerte reagenser og wTCR etter 30 dager eller etter masterpartiets utløpsdato, det som kommer først gjelder.
- G. Kontroller er stabile til datoen som er angitt på hetteglassene.
- H. Reagenser lagret på Tigris DTS-systemet har 48 timers stabilitet ombord.
- I. Reagenser lagret på Panther-systemet har 72 timers stabilitet ombord.
- J. Probereagens og rekonstituert probereagens er fotosensitiv. Oppbevar reagensene beskyttet mot lys. Den angitte rekonsitusjonsstabiliteten er basert på 12 timers eksponering av rekonstituert probereagens til 60 W fluorescerende pærer med en avstand på 43 cm og temperatur på under 30 °C. Lyseeksponering av den rekonstituerte probereagensen skal begrenses tilsvarende.
- K. Ved oppvarming til romtemperatur kan noen kontroller virke grumset eller ha bunnfall. Grumsethet eller bunnfall knyttet til kontroller innvirker ikke på kontrolllytelsen. Kontrollene kan brukes, enten de er klare eller grumset/har bunnfall. Hvis du ønsker klare kontroller, kan de oppløses ved å inkubere dem i øvre romtemperaturområde (15 °C til 30 °C).
- L. Reagensene skal ikke fryses.**

Prøvetaking og oppbevaring

Aptima Combo 2 assay er utformet for å påvise tilstedeværelsen av CT og GC i følgende prøver: klinisk innsamlede endocervikale, PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, vaginale, mannlig uretrale, og både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale, og både mannlige og kvinnelige hals- og rektale vattpinneprøver samt kvinnelige og mannlige urinprøver. Ytelsen med andre prøver enn de som er innsamlet med følgende prøvetakingssett har ikke blitt evaluert:

- Aptima Unisex-prøvetakingssett med vattpinne som brukes ved endocervikale vattpinneprøver og uretrale vattpinneprøver hos menn
- Aptima Urine-prøvetakingssett til urinprøver hos menn og kvinner
- Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne
- Aptima prøveoverføringssett (til bruk med gynekologiske prøver, innsamlet i PreservCyt Solution)

A. Instruksjoner for innsamling:

Se det aktuelle pakningsvedlegget for prøvetakingssettet for å finne innsamlingsinstruksjoner.

B. Transport og oppbevaring av prøver før testing:

1. Vattpinneprøver:

- a. Etter prøvetaking transporteres og oppbevares vattpinnen i vattpinneprøvens transportrør ved 2 °C til 30 °C til testing. Prøver skal analyseres med Aptima Combo 2 assay innen 60 dager etter innsamling. Hvis lenger oppbevaring er nødvendig, fryses prøvene ved -20 °C til -70 °C i opp til 12 måneder etter innsamling (se *Studier av prøvestabilitet*).

2. Urinprøver:
 - a. Urinprøver som fremdeles er i den primære innsamlingsbeholderen skal transporteres til laboratoriet ved 2 °C til 30 °C. Overfør urinprøvene til Aptima urinprøvetransportrøret innen 24 timer etter innsamling. Oppbevares ved 2 °C til 30 °C og testes innen 30 dager etter innsamling.
 - b. Etter innsamling transporteres de behandlede urinprøvene i Aptima urinprøvetransportrør ved 2 °C til 30 °C og oppbevares ved 2 °C til 30 °C til testing. Behandlede urinprøver skal analyseres med Aptima Combo 2 assay innen 30 dager etter innsamling. Hvis lenger oppbevaring er nødvendig, fryses prøvene ved -20 °C til -70 °C i opp til 12 måneder etter innsamling (se *Studier av prøvestabilitet*).
3. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver:
 - a. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, beregnet på CT- og/eller GC-testing skal behandles for cytologi og/eller overføres til et Aptima prøveoverføringsrør innen 30 dager etter innsamling når de oppbevares ved 2 °C til 30 °C (se *Studier av prøvestabilitet*).
 - b. Hvis det brukes ThinPrep alikvotfjerningsprosedyre, se *Brukerhåndbok for ThinPrep 2000-, ThinPrep 3000- eller ThinPrep 5000 -prosessor—Tillegg* for instruksjoner om alikvotfjerning. Overfør 1 ml av den fjernede alikvoten i et Aptima Specimen Transfer-rør i henhold til instruksjonene i pakningsvedlegget for Aptima Specimen Transfer-sett.
 - c. Hvis prøven testes etter behandling med ThinPrep 2000-prosessoren, prosesseres PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve i henhold til *Brukerhåndboken for ThinPrep 2000 Processor* og pakningsvedlegget for Aptima Specimen Transfer-sett. Hvis prøven testes etter behandling med ThinPrep 5000-prosessoren, prosesseres PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve i henhold til brukerhåndboken for ThinPrep 5000-prosessoren og pakningsvedlegget for Aptima Specimen Transfer-sett. Overfør 1 ml av den gjenværende væsken i PreservCyt Solution-hetteglasset til et Aptima Specimen Transfer-rør i henhold til instruksjonene i pakningsvedlegget for Aptima Specimen Transfer-sett.
 - d. Når PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve er overført til Aptima prøveoverføringsrør, skal prøven analyseres med Aptima Combo 2-analyse innen 30 dager i oppbevaring ved 2 °C til 8 °C eller 14 dager i oppbevaring ved 15 °C til 30 °C. Hvis lenger oppbevaring er nødvendig fryses prøven ved -20 °C til -70 °C i opp til 12 måneder etter overføring (se *Studier av prøvestabilitet*).

C. Oppbevaring av prøver etter testing:

1. Prøver som er analysert, skal oppbevares vertikalt i et stativ.
2. Prøvetransportrørene skal dekkes med ny, ren plastfilm eller foliesperre.
3. Hvis analyserte prøver skal fryses eller sendes, skal den penetrerbare hetten fjernes og nye ikke-penetrerbare hetter settes på prøvetransportrørene. Hvis prøvene skal sendes til et annet laboratorium for å testes, anbefales det at temperaturene opprettholdes. Før du tar hetten av tidligere testede prøver med nye hetter, skal prøvetransportrørene sentrifugeres i 5 minutter ved 420 relativ sentrifugalkraft (RCF) for å presse all væske ned til bunnen av røret. **Unngå væskesprut og krysskontaminering.**

Merknad: Prøver skal sendes i henhold til gjeldende statlige og internasjonale transportvedtekter.

Tigris DTS-system

Reagenser for Aptima Combo 2-analyse for CT og GC er oppført nedenfor for Tigris DTS-systemene. Reagensidentifikasjonssymbolene er også oppført ved siden av reagensnavnet.

Reagenser og materialer som følger med

Aptima Combo 2 Analysesett, 250 tester (2 esker og 1 kontrollsett) (Kat. Nr. PRD-05572 og PRD-05572B)

Aptima Combo 2 nedkjølt eske (Eske 1 av 2)
(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
A	Aptima Combo 2 amplifiseringsreagens <i>Ikke-infeksiøs nukleinsyre tørket i bufret oppløsning som inneholder < 5 % fyllingsmiddel.</i>	1 hetteglass
E	Aptima Combo 2 enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA polymerase tørket i HEPES bufret oppløsning som inneholder < 10 % fyllingsreagens.</i>	1 hetteglass
P	Aptima Combo 2 probereagens <i>Ikke-infeksiøs kjemiluminescerende DNA-prober tørket i tørkemiddel bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 hetteglass
TCR-B	Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens B <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer i bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 x 0,61 ml

Aptima Combo 2 romtemperatur-eske (Eske 2 av 2)
(oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
AR	Aptima Combo 2 amplifiseringsrekonstitueringsreagens <i>Vannholdig løsning som inneholder konserveringsmidler.</i>	1 x 27,7 ml
ER	Aptima Combo 2 enzymrekonstitueringsreagens <i>HEPES bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 x 11,1 ml
PR	Aptima Combo 2 probe-rekonstitueringsoppløsning <i>Tørkemiddel bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 x 35,4 ml
S	Aptima Combo 2 utvalgsreagens <i>600 mM borat bufret oppløsning som inneholder surfaktant.</i>	1 x 108 ml
TCR	Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens <i>Bufret saltoppløsning som inneholder fastfase og innfangingsoligomerer.</i>	1 x 54 ml
	Rekonstitueringskrager	3
	Strekkodeark for masterlot	1 ark

Aptima kontrollsett
(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
PCT/NGC	Aptima positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC <i>Ikke-infeksiøs nukleinsyre i bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel. Hver 400 µl prøve inneholder anslagsvis rRNA tilsvarende 1 CT IFU (5 fg/analyse*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	Aptima positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT <i>Ikke-infeksiøs GC nukleinsyre i bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel. Hver 400 µl prøve inneholder anslagsvis rRNA tilsvarende 50 GC-celler (250 fg/analyse*).</i>	5 x 1,7 ml

* rRNA-ekvivalenter ble beregnet fra genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme.

Materialer som er nødvendig, men leveres separat

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

	Kat. nr.
Tigris DTS-system	105118
Væskesett for Aptima-analyse <i>(Aptima Wash Solution (vaskeløsning), Aptima Buffer for Deactivation Fluid (buffer for deaktiveringsvæske), og Aptima Oil Reagent (oljereagens))</i>	302382
Aptima automatisk detektorsett	301048
Aptima System Fluid Preservative Kit (væskekonserveringssett)	302380
Spisser, 1000 µl ledende, væskeføling	10612513 (Tecan)
Tigris DTS-system, kjøringssett som inneholder	301191
<i>Multi-tube Units (MTU) (flerrørnheter)</i>	104772-02
<i>MTU-Tiplet Waste Bag Kit (avfallsposesett for MTU-spisser)</i>	900907
<i>MTU Waste Deflectors (avfallsdeflektorer)</i>	900931
<i>MTU Waste Covers (avfallstildekning)</i>	105523
Aptima-prøveoverføringssett <i>til bruk med prøver i PreservCyt Solution</i>	301154C
Aptima-prøveoverføringssett — kan trykkes <i>til bruk med prøver i PreservCyt Solution</i>	PRD-05110
Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne	PRD-03546
Aptima Unisex-prøvetakingssett med vattpinne som brukes ved endocervikale vattpinneprøver og uretrale vattpinneprøver hos menn	301041
Aptima urinprøvetakingssett for mannlige og kvinnelige urinprøver	301040
Aptima urinprøvetransportrør for mannlige og kvinnelige urinprøver	105575
Klorin, 5 % til 7 % (0,7 M til 1,0 M) natriumhypoklorittløsning	—
Vann for Tigris DTS-systemet <i>se brukerhåndboken for Tigris DTS-systemet for spesifikasjoner</i>	—

	<u>Kat. nr.</u>
Engangshansker	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima penetrerbare hetter	105668
Ekstra ikke-penetrerbare hetter	103036A
Utskiftingshetter for 250 testsett	—
<i>Rekonstitueringsoppløsninger for amplifisering og probereagens</i>	<i>CL0041 (100 hetter)</i>
<i>Rekonstitueringsoppløsning for enzymreagens</i>	<i>501616 (100 hetter)</i>
<i>TCR og utvalgsreagens</i>	<i>CL0040 (100 hetter)</i>

Optional Materials

	<u>Kat. nr.</u>
Aptima kontrollsett	301110
Hologic-klorinforsterker til rengjøring <i>til rutinemessig rengjøring av overflater og utstyr</i>	302101

Testprosedyre for Tigris DTS-systemer

Merknad: Se brukerhåndboken for Tigris DTS-Systemet for mer prosedyreinformasjon om Tigris DTS-systemet.

A. Klargjøre arbeidsområdet

1. Rengjør arbeidsflatene der reagenser og prøver skal tilberedes. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittoppløsningen komme i kontakt med flatene i minst 1 minutt og følg opp med vannskyling. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn. Dekk til benkeflatene der reagenser og prøver skal tilberedes med rene, absorberende laboratoriebenktrekk med plast-bakside.

B. Reagensrekonstituering/preparering av et nytt sett

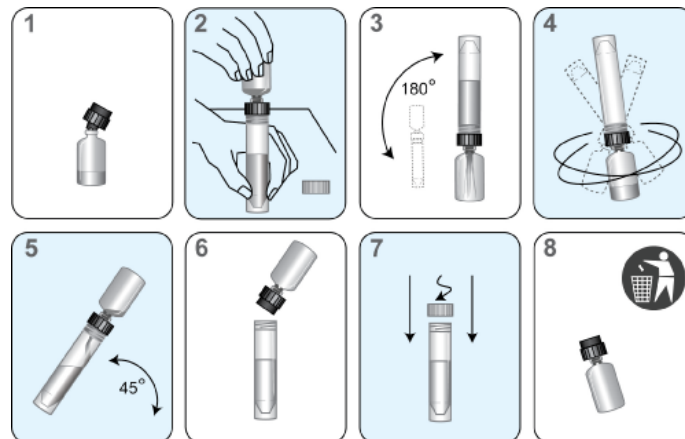
Merknad: Reagensrekonstituering skal utføres før arbeidet på Tigris DTS-systemet begynner.

1. For å rekonstituere amplifiserings-, enzym- og probereagenser, skal flaskene med frysetørket reagens kombineres med rekonstitueringsoppløsningen. Hvis de har vært oppbevart nedkjølt, skal rekonstituerte løsninger nå romtemperatur før de brukes.
 - a. Koble hver rekonstitueringsløsning med sin frysetørkete reagens. Påse at rekonstitueringsoppløsningen og den frysetørkete reagensen har samsvarende etikettfarger før du fester rekonstitueringskragen.
 - b. Kontroller partinumrene på strekkodearket for masterpartiet for å sikre at riktige reagenser blir sammenkoblet.
 - c. Åpne hetteglasset med frysetørket reagens og sett enden på rekonstitueringskragen med spor godt inn i hetteglassåpningen (Figur 1, trinn 1).
 - d. Åpne den samsvarende rekonstitueringsflasken, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.

- e. Sett den andre enden av rekonstitueringskragen godt inn i flaskeåpningen mens du holder flasken med konstitusjonsløsning på benken (Figur 1, trinn 2).
- f. Snu de sammensatte flaskene forsiktig. La løsningen renne fra flasken og inn i glasshetten (Figur 1, trinn 3).
- g. Virvle oppløsningen forsiktig i glasshetten for å blande den. Unngå skumdannelse når ampullen virvles (Figur 1, trinn 4).
- h. Vent til den frysetørkede reagensen er opptatt i løsningen, og inverter deretter desammenmonterte flaskene på nytt. Sett dem i 45° vinkel for å minimere skumming (Figur 1, trinn 5). La all væsken renne tilbake i plastflasken.
- i. Fjern rekonstitueringskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 1, trinn 6).
- j. Sett på igjen hetten på plastflasken. Noter initialene til operatøren og rekonstitueringsdatoen på etiketten (Figur 1, trinn 7).
- k. Kast rekonstitueringskragen og hetteglasset (Figur 1, trinn 8).

Alternativ: tilleggsblanding av amplifiseringsreagens, enzym- og probereagens ved bruk av en rørrister tiltaltes. Reagensene kan blandes ved å plassere plastflasken med ny hette på et rørristersett med 20 omdreininger per minutt i minst 5 minutter.

Advarsel: Unngå å lage skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge nivåfølingen i Tigris DTS-systemet.



Figur 1. Rekonstitueringsprosessen for Tigris DTS-Systemet eller Panther-Systemet

2. Preparer wTCR (Working Target Capture Reagent)
 - a. Sammenkoble de aktuelle flaskene med TCR og TCR-B.
 - b. Kontroller reagenslotnumrene på strekkodearket for masterpartiet for å sikre at riktige reagenser i settet blir sammenkoblet.
 - c. Åpne flasken med TCR, og sett hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - d. Åpne flasken med TCR-B og hell alt innholdet inn i flasken med TCR. Du kan forvente at det er en liten mengde væske igjen i TCR-B-flasken.
 - e. Sett hetten på flasken med TCR, og virvle den forsiktig for å blande innholdet. Unngå at det dannes skum under dette trinnet.
 - f. Noter ned initialene til operatøren og den gjeldende datoen på etiketten.
 - g. Kasser TCR-B-flasken og hetten.
3. Preparere utvalsreagens

- a. Sjekk partinummeret på reagensflasken for å være sikker på at det samsvarer med partinummeret på master-partistrekkemarket.
- b. Noter ned initialene til operatøren og den gjeldende datoen på etiketten.

Merknad: Bland den grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.

C. Reagenstillberedning for tidligere rekonstituerte reagenser

1. Tidligere rekonstituerte amplifiserings-, enzym- og probereagenser skal nårromtemperatur (15 °C til 30 °C) før analysen startes.
2. Hvis probereagensen inneholder bunnfall som ikke går tilbake til oppløsning ved romtemperatur, skal flasken med påsatt hette oppvarmes ved en temperatur som ikke overstiger 62 °C i 1 til 2 minutter. Etter oppvarmingstrinnet kan probereagensen brukes selv om det finnes rester av bunnfall. Bland probereagensen med inversjon og påse at det ikke dannes skum, før du laster den inn i systemet.
3. Bland hver reagens grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.
4. Ikke fyll reagenser helt opp. Tigris DTS-systemet vil gjenkjenne og avvise flasker som har blitt overfylt.

D. Prøvehåndtering

1. La kontrollene og prøvene nå romtemperatur før de tas i bruk.
2. **Ikke virvelblande prøvene.**
3. Se for å bekrefte at hvert prøverør tilfredsstiller ett av følgende kriterier:
 - a. Tilstedeværelse av en enkel blå Aptima-prøvetakingsvattpinne i et Unisex-prøvetransportør.
 - b. Tilstedeværelse av en enkel rosa Aptima-prøvetakingsvattpinne i et multitest- eller vaginal vattpinneprøvetransportør.
 - c. At den endelige mengden urin ligger mellom de svarte påfyllingsstrekene på transportrøret med urinprøve.
 - d. Fravær av en vattpinne i Aptima prøvetransportør for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver.
4. Kontroller prøverørene før de settes inn i stativet:
 - a. Hvis et prøverør har bobler i rommet mellom væsken og hetten, skal røret sentrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF for å fjerne boblene.
 - b. Hvis et prøverør har mindre volum enn det som vanligvis ses når innsamlingsinstruksjonene har blitt fulgt, sentrifugeres røret i 5 minutter ved 420 RCF for å sikre at det ikke er væske i hetten.
 - c. Hvis væsknivået i et urinprøverør ikke er mellom de to svarte indikatorlinjene på etiketten, skal prøven forkastes. Ikke gjennomnuller et overfylt rør.
 - d. Hvis et urinprøverør har bunnfall, kan prøven varmes til 37 °C i opp til 5 minutter. Hvis bunnfallet ikke omgjøres til oppløsning skal du sørge for at bunnfallet ikke hindrer levering av prøven.

Merknad: Hvis man ikke følger trinn 4a-c, kan væske slippes ut gjennom prøverørhetten.

Merknad: Inntil 3 separate alikvoter kan testes for hvert prøverør. Forsøk på å pipettere mer enn 3 alikvoter fra prøverøret kan føre til utilstrekkelig volum-feil.

E. Preparere systemet

Sett opp systemet og arbeidslisten i henhold til instruksjonene i brukerhåndboken for *Tigris DTS-system* og *Prosedyremerknader*.

Prosedyremerknader

A. Kontroller

1. For å arbeide riktig med Tigris Aptima analyseprogramvare, er front- og endekontroller nødvendige. Den positive kontrollen, CT/negativ kontroll, GC skal være i første posisjon og nest siste posisjon på en arbeidsliste. Denne etiketten er rosa. Teksten på etiketten er "CONTROL + CT PCT/CONTROL – GC NGC". Den positive kontrollen, GC/negativ kontroll, CT skal være i første posisjon og nest siste posisjon på en arbeidsliste. Kontrolletiketten er blå-grønn. Teksten på etiketten er "CONTROL + GC PGC/CONTROL – CT NCT".
2. Hver Aptima kontrollrør kan testes én gang. Forsøk på å pipettere mer enn én gang fra prøverøret kan føre til utilstrekkelig volum-feil.

B. Temperatur

Romtemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Hansker

Som ved alle reagenssystemer, kan for mye pulver på noen hansker føre til kontaminasjon av åpnete rør. Pulverfrie hansker anbefales.

D. Laboratorieprotokoll for kontamineringsovervåking av Tigris DTS-systemet

Det er mange laboratoriespesifikke faktorer som kan bidra til kontaminering, inkludert testingsvolum, arbeidsflyt, sykdomsutbredelse og diverse andre laboratorieaktiviteter. Disse faktorene skal tas hensyn til når kontamineringsovervåkingshyppigheten opprettes. Intervallene i kontamineringsovervåkingen skal opprettes med basis i praksis og prosedyrer i hvert laboratorium.

Overvåking av laborierkontaminering kan gjøres med følgende prosedyrer med Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens (Aptima innsamlingssett for unisex vattpinneprøve for endocervikale og mannlige uretrale vattpinneprøver):

1. Merk transportrørene med vattpinner med tall som tilsvarer området som skal testes.
2. Ta prøvetakingsvattpinnen (vattpinne med blått skaft og grønn skrift) ut av pakken, fukt vattpinnen i vattpinnetransportmediet og trekk vattpinnen på det aktuelle området med sirkelbevegelse.
3. Sett vattpinnen umiddelbart inn i transportrøret.
4. Vær nøye med å knekke vattpinnen på stedet som er merket med en strek (rissen). Vær forsiktig slik at innholdet ikke skvetter.
5. Sett hetten fast på transportrøret.
6. Gjenta trinnene 2 til 5 for hvert sted som skal strykes med vattpinnen.

Hvis resultatene er CT- eller GC positiv eller ubestemte, se *Talking av tester — Kvalitetskontroll av pasientresultater*. For mer informasjon om overvåking av kontaminasjon i forbindelse med Tigris DTS se *Brukerhåndboken for Tigris DTS System*.

Panther-systemet

Reagenser for Aptima Combo 2-analyse for CT og GC er oppført nedenfor for Panther-systemene. Reagensidentifikasjonssymbolene er også oppført ved siden av reagensnavnet.

Reagenser og materialer som følger med**Analysesett for Aptima Combo 2**

100 tester (2 esker og 1 kontrollsett) (Kat. nr. PRD-05576)

250 tester (2 esker og 1 kontrollsett) (Kat. nr. PRD-05571)

**Aptima Combo 2 nedkjølt eske (Eske 1 av 2)
(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)**

Symbol	Komponent	Mengde 250 testsett	Mengde 100 testsett
A	Aptima Combo 2 amplifiseringsreagens <i>Ikke-infeksiøs nukleinsyre tørket i bufret oppløsning som inneholder < 5 % fyllingsmiddel.</i>	1 hetteglass	1 hetteglass
E	Aptima Combo 2 enzymreagens <i>Revers transkriptase og RNA polymerase tørket i HEPES bufret oppløsning som inneholder < 10 % fyllingsreagens.</i>	1 hetteglass	1 hetteglass
P	Aptima Combo 2 probereagens <i>Ikke-infeksiøs kjemiluminescerende DNA-prober tørket i tørkemiddel bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 hetteglass	1 hetteglass
TCR-B	Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens B <i>Ikke-infeksiøse nukleinsyrer i bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

**Aptima Combo 2 romtemperatur-eske (Eske 2 av 2)
(oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)**

Symbol	Komponent	Mengde 250 testsett	Mengde 100 testsett
AR	Aptima Combo 2 amplifiseringsrekonstitueringsreagens <i>Vannholdig løsning som inneholder konserveringsmidler.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
ER	Aptima Combo 2 enzymrekonstitueringsreagens <i>HEPES bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
PR	Aptima Combo 2 probe-rekonstitueringsoppløsning <i>Tørkemiddel bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
S	Aptima Combo 2 utvalgsreagens <i>600 mM borat bufret oppløsning som inneholder surfaktant.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

Aptima Combo 2 romtemperatur-eske (Eske 2 av 2)
(oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde 250 testsett	Mengde 100 testsett
TCR	Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens <i>Bufret saltoppløsning som inneholder fastfase og innfangingsoligomerer.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Rekonstitueringskrager	3	3
	Strekkodeark for masterlot	1 ark	1 ark

Aptima kontrollsett
(oppbevares ved 2 °C til 8 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde
PCT/NGC	Aptima positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC <i>Ikke-infeksiøs CT nukleinsyre i bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel. Hver 400 µl prøve inneholder anslagsvis rRNA tilsvarende 1 CT IFU (5 fg/analyse*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	Aptima positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT <i>Ikke-infeksiøs GC nukleinsyre i bufret oppløsning som inneholder < 5 % vaskemiddel. Hver 400 µl prøve inneholder anslagsvis rRNA tilsvarende 50 GC-celler (250 fg/analyse*).</i>	5 x 1,7 ml

* rRNA-ekvivalenter ble beregnet fra genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme.

Materialer som er nødvendig, men leveres separat

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

	<u>Kat. nr.</u>
Panther System	303095
Væskesett for Aptima-analyse <i>(Aptima Wash Solution (vaskeløsning), Aptima Buffer for Deactivation Fluid (buffer for deaktiveringsvæske), og Aptima Oil Reagent (oljereagens))</i>	303014 (1000 tester)
Aptima automatisk detektorsett	303013 (1000 tester)
Multirørenheter (MTU-er)	104772-02
Panther avfallsposesett	902731
Panther avfallsbeholder, deksel	504405
Eller Panther-systemets kjøringssett <i>inneholder multirørenheter, avfallsposer, deksler på avfallsbeholdere, analysevæsker og autosøk</i>	303096 (5000 tester)
Spisser, 1000 µl ledende, væskeføling	10612513 (Tecan)
Aptima-prøveoverføringssett <i>til bruk med prøver i PreservCyt Solution</i>	301154C

Aptima-prøveoverføringssett — kan trykkes <i>til bruk med prøver i PreservCyt Solution</i>	PRD-05110
Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne	PRD-03546
Aptima Unisex-prøvetakingssett med vattpinne som brukes ved endocervikale vattpinneprøver og uretrale vattpinneprøver hos menn	301041
Aptima urinprøvetakingssett for mannlige og kvinnelige urinprøver	301040
Aptima urinprøvetransportrør for mannlige og kvinnelige urinprøver	105575
Klorin, 5 % til 7 % (0,7 M til 1,0 M) natriumhypoklorittløsning	—
Engangshansker	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima penetrerbare hetter	105668
Ekstra ikke-penetrerbare hetter	103036A
Utskiftingshetter for 250 testsett	—
<i>Rekonstitueringsoppløsninger for amplifisering og probereagens</i>	CL0041 (100 hetter)
<i>Rekonstitueringsoppløsning for enzymreagens</i>	501616 (100 hetter)
<i>TCR og utvalgsreagens</i>	CL0040 (100 hetter)
Utskiftingshetter for 100 testsett	—
<i>Rekonstitueringsflasker for amplifiserings-enzym- og probereagenser</i>	CL0041 (100 hetter)
<i>TCR og utvalgsreagens</i>	501604 (100 hetter)

Valgfri materialer

	<u>Kat. nr.</u>
Aptima kontrollsett	301110
Hologic-klorinforsterker til rengjøring <i>til rutinemessig rengjøring av overflater og utstyr</i>	302101

Testeprosedyre for Panther-systemet

Merknad: Se brukerhåndboken for Panther-systemet for mer prosedyreinformasjon om Panther-systemet.

A. Klargjøre arbeidsområdet

1. Rengjør arbeidsflatene der reagenser og prøver skal tilberedes. Tørk av arbeidsflatene med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning. La natriumhypoklorittoppløsningen komme i kontakt med flatene i minst 1 minutt og følg opp med vannskylning. Ikke la natriumhypoklorittløsningen tørke inn. Dekk til benkeflatene der reagenser og prøver skal tilberedes med rene, absorberende laboratoriebenktrekk med plastbakside.

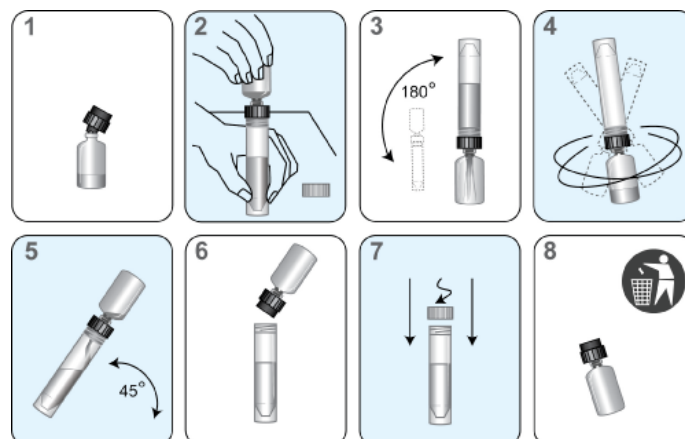
B. Reagensrekonstituering/preparering av et nytt sett

Merknad: Reagensrekonstituering skal utføres før arbeidet på Panther-systemet begynner.

1. For å rekonstituere amplifiserings-, enzym- og probereagenser, skal flaskene med frysetørket reagens kombineres med rekonstitueringsoppløsningen. Hvis de har vært oppbevart nedkjølt, skal rekonstituerte løsninger nå romtemperatur før de brukes.
 - a. Koble hver rekonstitueringsløsning med sin frysetørkede reagens. Påse at rekonstitueringsoppløsningen og reagensen har samsvarende etikettfarger før du fester rekonstitueringskragen.
 - b. Kontroller partinumrene på strekkodearket for masterpartiet for å sikre at riktige reagenser blir sammenkoblet.
 - c. Åpne hetteglasset med frysetørket reagens og sett enden på rekonstitueringskragen med spor godt inn i hetteglassåpningen (Figur 2, trinn 1).
 - d. Åpne den samsvarende rekonstitueringsflasken, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - e. Sett den andre enden av rekonstitueringskragen godt inn i flaskeåpningen mens du holder flasken med konstitusjonsløsning på benken (Figur 2, trinn 2).
 - f. Snu de sammensatte flaskene forsiktig. La løsningen renne fra flasken og inn i glasshetten (Figur 2, trinn 3).
 - g. Virvle løsningen i flasken forsiktig for å blande den. Unngå å danne skum når flasken virvles (Figur 2, trinn 4).
 - h. Vent til den frysetørkede reagensen er opptatt i løsningen, og inverter deretter desammenmonterte flaskene på nytt. Sett dem i 45° vinkel for å minimere skumming (Figur 2, trinn 5). La all væsken renne tilbake i plastflasken.
 - i. Fjern rekonstitueringskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 2, trinn 6).
 - j. Sett på igjen hetten på plastflasken. Oppgi operatørens initialer og rekonstitueringsdatoen på etiketten (Figur 2, trinn 7).
 - k. Kast rekonstitueringskragen og hetteglasset (Figur 2, trinn 8).

Alternativ: tilleggsblanding av amplifiseringsreagens, enzym-og probereagens ved bruk av en rørrister tillattes. Reagensene kan blandes ved å plassere plastflasken med ny hette på et rørristersett med 20 omdreininger per minutt i minst 5 minutter.

Advarsel: Unngå å lage skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge nivåfølingen i Panther-systemet.



Figur 2. Rekonstitueringsprosessen for Tigris DTS-systemet eller Panther-systemet

2. Preparer wTCR (Working Target Capture Reagent)

- a. Sammenkoble de aktuelle flaskene med TCR og TCR-B.
 - b. Kontroller reagenslotnumrene på strekkodearket for masterpartiet for å sikre at riktige reagenser i settet blir sammenkoblet.
 - c. Åpne flasken med TCR, og sett hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - d. Åpne flasken med TCR-B og hell alt innholdet inn i flasken med TCR. Du kan forvente at det er en liten mengde væske igjen i TCR-B-flasken.
 - e. Sett hetten på flasken med TCR, og virvle den forsiktig for å blande innholdet. Unngå at det dannes skum under dette trinnet.
 - f. Noter ned initialene til operatøren og den gjeldende datoen på etiketten.
 - g. Kasser TCR-B-flasken og hetten.
3. Preparere utvalgsreagens
- a. Sjekk partinummeret på reagensflasken for å være sikker på at det samsvarer med partinummeret på masterpartistrekkodearket.
 - b. Noter ned initialene til operatøren og den gjeldende datoen på etiketten.

Merknad: Bland den grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.

C. Reagenstillberedning for tidligere rekonstituerte reagenser

1. Tidligere rekonstituerte amplifiserings-, enzym- og probereagenser skal nårromtemperatur (15 °C til 30 °C) før analysen startes.
2. Hvis probereagensen inneholder bunnfall som ikke går tilbake til oppløsning ved romtemperatur, skal flasken med påsatt hette oppvarmes ved en temperatur som ikke overstiger 62 °C i 1 til 2 minutter. Etter oppvarmingstrinnet kan probereagensen brukes selv om det finnes rester av bunnfall. Bland probereagensen med inversjon og påse at det ikke dannes skum, før du laster den inn i systemet.
3. Bland hver reagens grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus.
4. Ikke fyll reagenser helt opp. Panther system vil gjenkjenne og avvise flasker som er påfylt.

D. Prøvehåndtering

1. La kontrollene og prøvene nå romtemperatur før de tas i bruk.
2. **Ikke virvelblande prøvene.**
3. Se for å bekrefte at hvert prøverør tilfredsstiller ett av følgende kriterier:
 - a. Tilstedeværelse av en enkel blå Aptima-prøvetakingsvattpinne i et Unisex-prøvetransportør.
 - b. Tilstedeværelse av en enkel rosa Aptima-prøvetakingsvattpinne i et multitest- eller vaginal vattpinneprøvetransportør.
 - c. At den endelige mengden urin ligger mellom de svarte påfyllingsstrekene på transportrøret med urinprøve.
 - d. Fravær av en vattpinne i Aptima prøvetransportør for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver.
4. Kontroller prøverørene før de settes inn i stativet:
 - a. Hvis et prøverør har bobler i rommet mellom væsken og hetten, skal røret sentrifugeres i 5 minutter ved 420 RCF for å fjerne boblene.

- b. Hvis et prøverør har mindre volum enn det som vanligvis ses når innsamlingsinstruksjonene har blitt fulgt, sentrifugeres røret i 5 minutter ved 420 RCF for å sikre at det ikke er væske i hetten.
- c. Hvis væsknivået i et urinprøverør ikke er mellom de to svarte indikatorlinjene på etiketten, skal prøven forkastes. Ikke gjennomnuller et overfylt rør.
- d. Hvis et urinprøverør har bunnfall, kan prøven varmes til 37 °C i opp til 5 minutter. Hvis bunnfallet ikke omgjøres til oppløsning skal du sørge for at bunnfallet ikke hindrer levering av prøven.

Merknad: Hvis man ikke følger trinn 4a-c, kan væske slippes ut gjennom prøverørhetten.

Merknad: Inntil 4 separate alikvoter kan testes for hvert prøverør. Forsøk på å pipettere flere enn 4 alikvoter fra prøverøret kan føre til prosesseringsfeil.

E. Preparere systemet

1. Sett opp systemet i henhold til instruksjonene i *Håndbok for Panther-systemet* og *Prosedyremerknader*. Sørg for at det brukes reagensstativ med riktige størrelser og TCR-adaptore.
2. Sett inn prøvene.

Prosedyremerknader

A. Kontroller

1. For å arbeide riktig med Panther Aptima analyseprogramvare, er ett kontrollerpar nødvendig. Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC og positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT-rørene kan lastes i en hvilken som helst stativposisjon eller i hvilken som helst Sample Bay Lane (prøveplassbane) på Panther-systemet. Pasientprøvepipettering vil begynne når en av disse to forholdene er oppfylt:
 - a. Et par kontroller er i ferd med å prosesseres på systemet.
 - b. Gyldige kontrollresultater er registrert på systemet.
2. Når kontrollrørene har blitt pipettert og blir behandlet for et spesifikt reagenssett, kan prøvene kjøres med det tilknyttede settet i opp til 24 timer **med mindre**:
 - a. Kontrollresultatene er ugyldige.
 - b. Det tilknyttede analysereagenssettet er fjernet fra systemet.
 - c. Det tilknyttede analysereagenssettet har overskredet stabilitetsgrensene.
3. Hver Aptima kontrollrør kan testes én gang. Forsøk på å pipettere mer enn én gang fra røret, kan føre til prosesseringsfeil.

B. Temperatur

Romtemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Hansker

Som ved alle reagenssystemer, kan for mye pulver på noen hansker føre til kontaminasjon av åpnede rør. Pulverfrie hansker anbefales.

D. Laboratorieprotokoll for kontamineringsovervåking av Panther-systemet

Det er mange laboratoriespesifikke faktorer som kan bidra til kontaminering, inkludert testingsvolum, arbeidsflyt, sykdomsutbredelse og diverse andre laboratorieaktiviteter. Disse faktorene skal tas hensyn til når kontamineringsovervåkingshyppigheten opprettes.

Intervallene i kontamineringsovervåkingen skal opprettes med basis i praksis og prosedyrer i hvert laboratorium.

Overvåking av laboratoriekontaminering kan gjøres med følgende prosedyrer med Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens (Aptima innsamlingssett for unisex vattpinneprøve for endocervikale og mannlige uretrale vattpinneprøver):

1. Merk transportrørene med vattpinner med tall som tilsvarer området som skal testes.
2. Ta prøvetakingsvattpinnen (vattpinne med blått skaft og grønn skrift) ut av pakken, fukt vattpinnen i vattpinnetransportmediet og trekk vattpinnen på det aktuelle området med sirkelbevegelse.
3. Sett vattpinnen umiddelbart inn i transportrøret.
4. Vær nøye med å knekke vattpinnen på stedet som er merket med en strek (rissen). Vær forsiktig slik at innholdet ikke skvetter.
5. Sett hetten fast på transportrøret.
6. Gjenta trinnene 2 til 5 for hvert sted som skal strykes med vattpinnen.

Hvis resultatene er CT eller GC positiv eller ubestemte, se *Tolking av tester — Kvalitetskontroll av pasientresultater*. For mer informasjon om kontamineringsovervåking som er spesifikk for Panther-systemet, kontakt Hologic teknisk støtteavdeling.

Tolking av tester — Kvalitetskontroll av pasientresultater

A. Tolking av tester

Resultatene av analyseresultater tolkes automatisk av Aptima analyseprogramvaren, som bruker Aptima Combo 2-protokoll, og presenteres som individuelle CT- og GC-testresultater. Et testresultat kan være en negativ, ubestemt, positiv eller ugyldig, bestemt av den kinetiske typen og total RLU i påvisningstrinnet (se nedenfor). Et testresultat kan være ugyldig på grunn av et parameter utenfor de normale, forventede områdene. Innledende ubestemte og ugyldige testresultater bør testes på nytt.

Kinetisk type	Total RLU (x1000) for å gi CT-resultat		
	Negativ	Ubestemt	Positiv
Kun CT	1 til < 25	25 til < 100	100 til < 4 500
CT og GC	1 til < 85	85 til < 250	250 til < 4 500
CT ubestemt	1 til < 85	85 til < 4 500	I/A

Kinetisk type	Total RLU (x1000) for å gi GC-resultat		
	Negativ	Ubestemt	Positiv
Kun GC	1 til < 60	60 til < 150	150 til < 4 500
GC og CT	1 til < 85	85 til < 250	250 til < 4 500
GC ubestemt	1 til < 85	85 til < 4 500	I/A

B. Kvalitetskontrollresultater og akseptabilitet

Den positive kontrollen, CT/negativ kontroll, GC og den positive kontrollen, GC/negativ kontroll, CT, fungerer som kontroller for målinnfangings-, amplifiserings- og påvisningstrinnene i analysen. I samsvar med retningslinjene eller kravene fra lokale, statlige og/eller føderale reguleringer eller akkrediterende organisasjoner, kan ekstra kontroller for cellelysis og RNA-stabilisering være inkludert. Den positive kontrollen, CT/negativ kontroll, GC fungerer som den negative kontrollen for GC-testresultater. Den positive kontrollen, GC/negativ kontroll, CT fungerer som den negative kontrollen for CT-testresultater. Om ønskelig kan en dobbel negativ kontroll, skaffet av brukeren, tillegges for å overvåke analysebakgrunnen. Korrekt preparering av prøver bekreftes visuelt ved nærværet av en enkelt Aptima prøvetakingsvattpinne i et transportrør for vattpinner, et sluttvolum med urin mellom de svarte fyllelinjene i et urinprøvetransportrør eller fraværet av en vattpinne i en Aptima prøveoverføringsrør for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver.

De positive kontrollene skal gi følgende testresultater:

Kontroll	Total RLU (x1000)	CT-resultat	GC-resultat
Positiv kontroll, CT/ Negativ kontroll, GC	≥ 100 og < 3,000	Positiv	Negativ
Positiv kontroll, GC/ Negativ kontroll, CT	≥ 150 og < 3,000	Negativ	Positiv

1. Aptima analyseprogramvaren evaluerer automatisk kontrollene i henhold til de ovennevnte kriteriene og rapporterer kjørestatus som PASS (bestått) hvis kjørekontrollkriteriene er oppfylt, og FAIL (ikke bestått) hvis kjørekontrollkriteriene ikke er oppfylt.
2. Hvis kjørestatus er FAIL (ikke bestått), er alle testresultatene i samme kjøring ugyldige, og skal ikke rapporteres.
3. Hvert laboratorium skal iverksette passende kontrollprosedyrer for å tilfredsstille kravene i CLIA-reglene (avsnitt 493.1256).
4. Et Tigris DTS-systemparameter tillater hvert teststed å spesifisere en “kontrollparentes”-frekvens, der ekstra kontrollsett kan plasseres med definerte intervaller i arbeidslisten. Hvis dette parameteret er angitt, vil Tigris DTS-systemet kreve et kontrollsett som plasseres etter det angitte antallet prøver i kontrollparentesen. Tigris DTS-systemet evaluerer automatisk hver kontroll i arbeidslisten i henhold til ovennevnte kriterier og vil ugyldiggjøre alle prøver i de(n) berørte kontrollparentesen(e) hvis kontrollkriteriene ikke er oppfylt. Se brukerhåndboken for *Tigris DTS-systemet* for flere detaljer.
5. Negative kontroller er kanskje ikke effektive ved overvåking av tilfeldige overføringer (carryover). Se *Analytisk ytelse til Tigris DTS-systemet* for resultater fra en høy-mål analytisk overføringsstudie som ble utført for å demonstrere kontroll over overføring på Tigris DTS-systemet. Se *Analytisk ytelse av Panther-systemet* for resultater fra en høy-mål analytisk overføringsstudie som ble utført for å demonstrere kontroll over overføring på Panther-systemet.

C. Prøveprepareringskontroll (valgfritt)

Den positive kontrollen, CT/negativ kontroll, GC og den positive kontrollen, GC/negativ kontroll, CT, følger med i settet og fungerer som kontroller for målinnfangings-, amplifiserings- og påvisningstrinnene i analysen og skal inkluderes i hver analysekjøring. Hvis det ønskes, kan kontroller for cellelysis og RNA-stabilisering i passende transportmedier (PreservCyt Solution, STM) testes i samsvar med kravene til relevante akkrediteringsorganisasjoner eller individuelle laboratorieprosedyrer. Kjente positive prøver kan tjene som kontroller ved å bli preparert og testet i forbindelse med ukjente prøver. Prøver som brukes som prepareringskontroller skal oppbevares, håndteres og testes i henhold til pakningsvedlegget. Prøveprepareringskontroller skal tolkes på samme måte som det som er beskrevet for pasienttestprøver. Se *Tolking av tester — Kvalitetskontroll av pasientresultater, Pasienttestresultater*.

D. Pasienttestresultater

1. Hvis kontrollene i en kjøring ikke gir forventede resultater, skal testresultatene fra pasientprøver i samme kjøring ikke rapporteres.
2. Vattpinne, PreservCyt Solution væskebasert utstryk, og urinprøverresultater. (Se merknader nedenfor.)
 - a. Innledende resultater

CT Pos	Positiv for CT rRNA.
CT Neg	Antatt negativ for CT rRNA.
CT-ekviv	Prøven skal testes på nytt.
GC Pos	Positiv for GC rRNA.
GC Neg	Antatt negativ for GC rRNA.
GC-ekviv	Prøven skal testes på nytt.
Ugyldig	Prøven skal testes på nytt.

b. Resultater fra ny testing

CT Pos	Positiv for CT rRNA.
CT Neg	Antatt negativ for CT rRNA.
CT-ekviv	Ubestemt, en ny prøve skal samles inn.
GC Pos	Positiv for GC rRNA.
GC Neg	Antatt negativ for GC rRNA.
GC-ekviv	Ubestemt, en ny prøve skal samles inn.
Ugyldig	Ubestemt, en ny prøve skal samles inn.

Merknader:

- Nøye vurdering av ytelsesdata anbefales for tolkning av Aptima Combo 2-analyse resultater fra asymptotiske personer og eventuelle personer fra populasjoner med lav prevalens.
- Det første gyldige resultatet for hver analytt er resultatet som skal rapporteres.
- Et negativt resultat utelukker ikke nærvær av en CT- eller GC-infeksjon, fordi resultatene er avhengig av adekvat prøvetaking, fravær av hemmere og tilstrekkelig rRNA som skal påvises. Testresultatene kan bli påvirket av feil prøvetaking, feil prøveoppbevaring, teknisk feil eller sammenblanding av prøver.
- Som tilfellet er for alle ikke-kulturmetoder, kan en positiv prøve som er oppnådd fra en pasient etter terapeutisk behandling ikke tolkes som å indikere nærvær av levedyktig CT eller GC.
- Som tilfellet er for alle urintestmetoder, vil et negativt urinresultat for en kvinnelig pasient som er klinisk mistenkt for å ha en chlamydial eller gonokokkinfeksjon, ikke utelukke nærvær av CT eller GC i urogenitaltkanalen.
- Vaginal vattpinne anbefales for kvinnelige pasienter som er klinisk mistenkt for å ha en klamydia- eller gonokokkinfeksjon (29, 40).
- Hvis både et utstryk og endocervikal vattpinne innsamles, skal PreservCyt Solution væskebasert utstryk samles inn før den endocervikale vattpinnen.

Begrensninger

- A. Bruk av denne analysen er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis man unnlater å følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget kan dette føre til feil resultater.
- B. Vattpinneprøver ble evaluert i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemet for interferens av blod, gynekologiske smøremidler og bakteriedrepende midler. Urinprøver ble evaluert for interferens av blod, vanlige vitaminer, mineraler og reseptfrie smertestillende midler. Blodforstyrrelser ble vurdert på Tigris DTS-systemet og Panther-systemet. Vattpinneprøver ble også evaluert på Panther-systemet for interferens av forkjølelsessårmedisin, leppebalm, hosteundertrykkende midler, tannkrem, munnvann, hemorroidkrem, avføringsmiddel, anti-diarrémedikamenter, antacida og avføring. Dataene indikerte ingen analyseinterferens fra disse stoffene.
- C. Virkningen av tampongbruk, skylling og prøvetakingsvariabler har ikke blitt vurdert for påvirkningen på påvisning av CT eller GC.
- D. Nræværet av slim i endocervikale prøver interfererer ikke med gjenkjenning av CT eller GC ved Aptima Combo 2-analyse. For å sikre innsamling av celler infisert med CT, bør imidlertid kolonnerende epitelceller som belegg på endocervix bli samlet. Hvis overflødig slim ikke fjernes, er ikke prøvetaking av disse cellene sikret.
- E. Denne analysen er testet ved å bruke bare følgende eksempler:
- Klinisk innsamlet endocervikale, vaginale, mannlig urethrale, hals- og rektale vattpinneprøver.
 - Klinisk innsamlet PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver
 - Pasientinnsamlet vaginal-, hals- og rektalpinneprøver
 - Pasientinnsamlede kvinnelige og mannlige urinprøver
- Ytelsen med andre prøver enn de som er innsamlet med følgende prøvetakingssett har ikke blitt evaluert:
- Aptima Unisex-prøvetakingssett med vattpinne som brukes ved endocervikale vattpinneprøver og uretrale vattpinneprøver hos menn
 - Aptima Urine-prøvetakingssett til urinprøver hos menn og kvinner
 - Aptima Multitest-prøvetakingssett med vattpinne
 - Aptima prøveoverføringssett (til bruk med gynekologiske prøver, innsamlet i PreservCyt Solution)
- F. Urin-, vaginalprøve og PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve er ikke utviklet for å erstatte livmorhalsundersøkelser og endocervikale prøver for diagnostisering av kvinnelige urogenitale infeksjoner. Pasienter kan ha cervicitt, uretritt, urinveisbetennelser eller vaginale infeksjoner som har andre årsaker eller infeksjoner samtidig med andre agens.
- G. Aptima Combo 2 assay er ikke beregnet på evaluering av mistenkt seksuelt misbruk eller for andre medisinsk-juridiske indikasjoner. For de pasientene der et falskt positivt resultat kan ha ugunstig psykososial effekt, anbefaler CDC ny testing. (8).
- H. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking. Fordi transportsystemet som brukes ved denne analysen, ikke tillater mikroskopisk vurdering av prøvens tilstrekkelighet, skal klinikerene ha riktig opplæring i prøvetakingsteknikker. Se pakningsvedlegget for passende Hologic prøvetakingssett.
- I. Terapeutisk svikt eller suksess kan ikke bestemmes med Aptima Combo 2 assay fordi nukleinsyre kan vedvare etter passende antimikrobiell behandling.

- J. Resultatene fra Aptima Combo 2-analyse skal tolkes i sammenheng med andre laboratorie- og kliniske data tilgjengelige for klinikeren.
- K. Et negativt resultat utelukker ikke muligheten for infeksjon fordi resultatene er avhengig av tilstrekkelig prøvetaking. Testresultatene kan påvirkes av feil prøvetaking, teknisk feil, rot med prøvene eller målnivåer som ligger under påvisningsgrensen til analysen.
- L. Aptima Combo 2-analyse gir kvalitative resultater. Derfor kan det ikke trekkes en korrelasjon mellom styrken på det positive analysesignalet og antall organismer i en prøve.
- M. For kliniske studier av de vaginale vattpinne-, endocervikale vattpinne-, mannlige uretrale vattpinne- og urinprøver, er påvisning av CT og GC avledet fra populasjoner med høy prevalens. Positive resultater i populasjoner med lav prevalens bør tolkes nøye med forståelsen at sannsynligheten for en falsk positiv kan være høyere enn en sann positiv.
- N. For kliniske studier med PreservCyt Solution væskebasert utstryk, er Aptima Combo 2-analyse for påvisning av CT og GC hovedsakelig avledet fra lavprevalenspopulasjoner. Ikke desto mindre bør positive resultater i populasjoner med lav prevalens tolkes nøye med forståelsen at sannsynligheten for en falsk positiv kan være høyere enn en sann positiv.
- O. Utførelse av Aptima Specimen Transfer (prøveoverføring)-settet ble ikke evaluert for å teste den samme PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøven både før og etter ThinPrep Pap-behandling.
- P. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver behandlet med andre instrumenter enn ThinPrep 2000- eller ThinPrep 5000-prosessorer har ikke blitt evaluert for bruk i Aptima-analyser.
- Q. Pasientinnsamlede vaginalevattpinneprøver er et alternativ for screening av kvinner når bekkenundersøkelse ikke ellers er indikert.
- R. Pasientinnsamlede vaginal-, hals- og rektale vattpinneprøveapplikasjoner er begrenset til helseinstitusjoner der støtte/rådgivning er tilgjengelig for å forklare prosedyrer og forholdsregler.
- S. Aptima Combo 2-analyse har ikke blitt validert for bruk med prøver innsamlet av pasienten i hjemmet.
- T. Ytelsen til Aptima Combo 2-analyse har ikke blitt validert hos ungdom under 14 år.
- U. Utførelsen av Tigris DTS-systemet har ikke blitt bestemt på høyder over 2240 m. Ytterligere volumetriske verifikasjoner og analysespesifikke studier vil bli utført før, eller som en del av, installasjons- og akseptprosessen i laboratorier over 2240 m høyde.
- V. Utførelsen av Panther-systemet har ikke blitt evaluert i høyder over 2000 m.
- W. Det er ingen beviser på nedbryting av nukleinsyrer i PreservCyt Solution. Hvis en PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve har lite antall CT- og GC-cellemateriale, kan det forekomme ujevn fordeling av dette cellulære materialet. I tillegg, sammenlignet med direkte prøvetaking med Aptima Swab Transport Media (vattpinnetransportmedium), gir det ekstra volumet av PreservCyt Solution resultater i større fortykning av prøvematerialet. Disse faktorene kan påvirke evnen til å oppdage små mengder organismer i det innsamlede materialet. Hvis negative resultater fra prøven ikke passer inn i det kliniske inntrykket, kan det bli nødvendig med ny prøve.
- X. Kunder skal foreta en uavhengig validering av en LIS-overføringsprosess.

Aptima Combo 2 forventede verdier

Merk: Følgende resultater ble generert med den opprinnelige versjonen av Aptima Combo 2-assayet ved bruk av DTS systems.

Prevalens

Prevalensen av CT- og/eller GC-sykdom hos pasientpopulasjoner avhenger av risikofaktorer som alder, kjønn, forekomst av symptomer, type klinikk og testmetode. Et sammendrag av forekomsten av tre CT og GC sykdom utfall som bestemt av Aptima Combo 2 assay vises i Tabeller 1a, 1b, og 1c for tre multisenter kliniske studier ved klinisk teststed og generelt.

Prevalens av *c. trachomatis*- og/eller *n. gonorrhoeae*-sykdom, påvist av Aptima Combo 2-analyseresultater etter klinisk teststed**Tabell 1a: Endocervikale og mannlige uretrale vattpinne- og urinprøver**

Teststed	Endocervikal og mannlige uretral vattpinne						Urin					
	% Prevalens (antall positive/antall testet)						% Prevalens (antall positive/antall testet)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Alle	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

Tabell 1b: Pasientinnsamlet vaginal vattpinne- og klinisk innsamlete vaginale vattpinneprøver

Teststed	Pasientinnsamlet vaginal vattpinne						Pasientinnsamlet vaginal vattpinne					
	% Prevalens (antall positive/antall testet)						% Prevalens (antall positive/antall testet)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Alle	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

Tabell 1c: PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve

Teststed	PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver % Prevalens (antall positive/antall testet)		
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+
1	3,0 (3/100)	13,0 (13/100)	2,0 (2/100)
2	0 (0/124)	3,2 (4/124)	0,8 (1/124)
3	0,4 (2/475)	6,1 (29/475)	0,4 (2/475)
4	0,4 (1/287)	4,2 (12/287)	0 (0/287)
5	0 (0/297)	5,1 (15/297)	1,0 (3/297)
6	0 (0/364)	5,5 (20/364)	0,6 (2/364)
ALLE	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

CT- og GC-prevalensen ble beregnet ved å bruke Aptima Combo 2 analyseresultatene av PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve.

Positive og negative prediktive verdier for hypotetisk prevalenshyppighet i Nord-Amerika

De anslåtte positive og negative prediktive verdiene (PPV og NPV) for ulike forekomsthypigheter ved bruk av Aptima Combo 2 assay vises i Tabeller 2 og 3 for henholdsvis CT og GC. Disse beregningene er basert på en hypotetisk prevalens og den generelle sensitiviteten og spesifisiteten beregnet fra den pasientinfiserte statusen for to multisenter kliniske studier. Den generelle sensitiviteten og spesifisiteten for CT var henholdsvis 96,1 % og 98,0 % (Tabell 2). Den generelle sensitiviteten og spesifisiteten for GC var henholdsvis 97,8 % og 99,2 % (Tabell 3). De faktiske PPV og NPV beregnet med kliniske studiedata vises i Tabeller 6a og 10a (vattpinne- og urinprøver), Tabeller 6b og 10b (vaginale vattpinneprøver) og Tabeller 6c og 10c (PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver).

Tabell 2: Hypotetisk PPV og NPV for CT

Prevalenshyppighet (%)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv prediktiv verdi (%)	Negativ prediktiv verdi (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

Tabell 3: Hypotetisk PPV og NPV for GC

Prevalenshyppighet (%)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv prediktiv verdi (%)	Negativ prediktiv verdi (%)
1	97,8	99,2	55,3	100,0
2	97,8	99,2	71,4	100,0
5	97,8	99,2	86,6	99,9
10	97,8	99,2	93,2	99,7
15	97,8	99,2	95,6	99,6
20	97,8	99,2	96,8	99,4
25	97,8	99,2	97,6	99,2
30	97,8	99,2	98,1	99,0

Aptima Combo 2 kliniske ytelse

Merk: Følgende resultater ble generert med den opprinnelige versjonen av Aptima Combo 2-assayet ved bruk av DTS systems.

Se *Klinisk prøvesamsvar/Tigris DTS-systemet etter Aptima Combo 2 analytisk ytelse* avsnittet om Tigris DTS-system-spesifikk klinisk ytelse.

Resultater fra klinisk studie

Ytelsen for Aptima Combo 2-analyse på DTS-systemene ble etablert i tre multisenter kliniske studier, utført i Nord-Amerika. Den første multisenter-kliniske studien evaluerte klinisk innsamlede endocervikale og mannlige uretrale vattpinner og mannlige og kvinnelige urinprøver fra 1363 mannlige og 1569 kvinnelige deltakere innmeldt på sju geografisk ulike kliniske teststeder. Den andre multisenter kliniske studien evaluerte pasient-innsamlet og klinisk innsamlede vaginale vattpinneprøver fra 1464 kvinnelige deltakere, innmeldt på åtte geografisk ulike kliniske teststeder. Den tredje multisenter kliniske studien evaluerte PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver fra 1647 deltakere innmeldt på seks kliniske teststeder. I ytelsesberegninger basert på symptomstatus ble deltakerne klassifisert som symptomatiske, hvis symptomer som utflod, dysuri og bekkenmerter ble rapportert av deltakeren. Deltakerne ble klassifisert som asymptomatiske hvis deltakeren ikke rapporterte symptomer.

Klinisk studie av endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og urinprøve

I den kliniske multisenter-studien av endocervikale vattpinne, uretral vattpinne og urinprøve, ble 2932 symptomatiske og asymptomatiske mannlige og kvinnelige deltakere fra STD, OB/GYN og familieplanleggingsklinikker innmeldt i studien. Så mange som tre uretrale vattpinner og en urinprøve ble samlet fra mannlige deltakere og fire endocervikale vattpinner og en urinprøve ble innsamlet fra kvinnelige deltakere. For menn som ga én uretral vattpinne, inkluderte testingen kun GC-kultur. For menn som ga tre vattpinner, inkluderte testingen GC-kultur, Aptima Combo 2-analyse, og en kommersielt tilgjengelig NAAT for CT og GC. Testing på endocervikale vattpinner inkluderte Aptima Combo 2-analyse, to kommersielt tilgjengelige NAAT for CT, en kommersielt tilgjengelig NAAT for GC- og GC-kultur. GC-kulturvattpinnen ble innsamlet først, og innsamlingsbestillingen for de gjenværende vattpinnene ble rotert for å minimere innsamlingsforstyrrelser. Urin ble testet med Aptima Combo 2-analyse, to kommersielt tilgjengelige NAAT for CT, og en kommersielt tilgjengelig amplifisert analyse for GC. De kommersielt tilgjengelige amplifiseringsanalysene ble brukt som referanseanalyser i denne kliniske studien Aptima Combo 2-analyse.

Alle ytelsesberegninger ble basert på totalt antall Aptima Combo 2-analyse-basert endocervikal og mannlig uretral vattpinne og mannlige og kvinnelige urinprøver, sammenlignet med en infisert pasient-statusalgoritme for hvert kjønn. I hver kjønnsespesifikke algoritme ble en deltaker betegnet som infisert, ikke infisert eller ufullstendig, basert på de kombinerte resultatene av referanse-NAAT endocervikale og mannlig uretral vattpinne og urinresultater. For CT-infisert status, fastslår et hvilket som helst av to positive referanse-NAAT-resultater fra av en hvilken som helst kombinasjon av vattpinne og urin subjektet som infisert. Hvis alle referanseanalyseresultatene var negative, ble deltakeren betegnet som ikke infisert. Hvis det var kun ett positivt resultat, ble deltakeren betegnet som ubestemt. For GC-infisert status, en positiv kultur, eller positiv vattpinne- og urinresultater av den amplifiserte referanseanalysen, ble deltakeren betegnet som infisert. En negativ kultur og et enkelt positivt resultat av den amplifiserte referanseanalysen, resulterte i ubestemt status. Hvis alle referanseanalyseresultatene var negative, ble deltakeren betegnet som ikke infisert.

Tabeller 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c, og 12 oppsummer frekvensen av testresultater for de to referanse-NAAT og Aptima Combo 2-analyse for kliniske studier.

Aptima Combo 2-analyse er resultatet av klinisk innsamlede endocervikale og mannlige uretrale vattpinner, og mannlige og kvinnelige urinprøver ble sammenlignet med den pasientinfiserte statusalgoritmen for å bestemme sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier. Totalt 15 661 CT- og 14 144 GC-testresultater ble brukt i dataanalysen. Sensitivitet og spesifisitet for CT etter kjønn, prøvetype og symptomstatus vises i Tabell 5a. Tabell 6a viser Aptima Combo 2-analysens sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier for CT sammenlignet med infisert pasient-status for hvert klinisk teststed og totalt. Sensitivitet og spesifisitet for påvisning av GC etter kjønn, prøvetype og symptomstatus vises i Tabell 9a. Tabell 10a viser GC-sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier for Aptima Combo 2-analyse, sammenlignet med infisert pasient-status for hvert klinisk teststed og totalt. Prøver som var Aptima Combo 2-analyse positiv og infisert pasient-status negativ (det vil si tilsynelatende falske positiver) ble testet i Hologic alternative amplifiseringsanalyser for CT og GC. Disse analysene amplifiserer CT- og GC-sekvenser som er forskjellige fra de som er amplifisert i Aptima Combo 2-analyse. Testing ble utført per prøvebasis (det vil si ikke nødvendigvis på sammenkoblede vattpinne- og urinprøver) og resultatene av de alternative amplifiseringsanalysene ble ikke brukt til å endre de opprinnelige pasientkategoriseringene (Tabeller 5a og 9a).

Endocervikale vattpinnep prøver ble evaluert for påvirkningen av blod på CT- og GC-analyseytelse. Av de 2454 prøvene som ble vurdert for CT-ytelse, var 234 (9,5 %) blodige. Av de 2829 prøvene som ble vurdert for GC-ytelse, var 247 (8,7 %) blodige. Verken CT- eller GC-analyseresultatet var statistisk forskjellig for blodige prøver sammenlignet med ikke-blodige prøver. Flere data om blodtesting finnes i *Forstyrrende stoffer*.

Ytelsen av analysen med endocervikal vattpinne og urinprøver fra gravide kvinner ble vurdert i den kliniske studien. For CT var sensitiviteten for endocervikal vattpinne og urinprøver henholdsvis 100 % (8/8) og 100 % (8/8). Spesifisiteten for endocervikal vattpinne og urinprøver henholdsvis 95,8 % (23/24) og 100 % (24/24). For GC var sensitiviteten for endocervikal vattpinne og urinprøver henholdsvis 100 % (8/8) og 100 % (8/8). Spesifisiteten for endocervikal vattpinne og urinprøver henholdsvis 100% (26/26) og 100 % (26/26).

Av 11 406 testresultater av Aptima Combo 2-analyse fra denne multisenter kliniske studien, var tre CT-resultater og ni GC-resultater ubestemte på gjentatt testing og ble ekskludert fra analysen. En prøve var ugyldig for både CT- og GC-resultater og ble ekskludert fra studien.

Klinisk studie av vaginal vattpinnep prøve

I den multisenter kliniske studien av vaginal vattpinne ble 1464 symptomatiske og asymptomatiske kvinnelige deltakere fra STD, OB/GYN og familieplanleggingsklinikker innmeldt i studien. Av de 646 asymptomatiske deltakerne som var innmeldt i studien var to under 16 år, 158 var mellom 16 og 20 år, 231 var mellom 21 og 25 år, og 255 var over 25 år. Av de 818 symptomatiske deltakerne som var innmeldt i studien var 160 mellom 16 og 20 år, 324 var mellom 21 og 25 år, og 334 var over 25 år. Fem prøver ble innsamlet fra hver kvalifiserte deltaker, én urinprøve, én pasientinnsamlet vaginal vattpinne, én klinisk innsamlet vaginal vattpinne og to randomiserte endocervikale vattpinner. Resultatene fra Aptima Combo 2-analyse ble generert fra to vaginale vattpinner, én av de endocervikale vattpinnene og en alikvot av urinprøven. Den andre endocervikale vattpinnen og en andre alikvot av urinprøven ble testet med en annen kommersielt tilgjengelig NAAT for CT og en annen kommersielt tilgjengelig NAAT for GC. Endocervikal vattpinne og urinprøver som ble testet i Aptima Combo 2-analyse og de andre kommersielt tilgjengelig NAAT-ene ble brukt som referanse-NAAT for å bestemme infisert status for hver deltaker i den kliniske studien av

vaginale vattpinneprøver. Prøvetestingen ble utført enten på stedet der deltakeren ble innmeldt, eller på et eksternt teststed.

Alle ytelsesberegninger ble basert på totalt antall Aptima Combo 2-analyse-resultater av pasientinnsamlede og klinisk innsamlede vaginale vattpinne-resultater, sammenlignet med en infisert pasient-statusalgoritme. Totalt 2073 CT og 2073 GC testresultater av vaginal vattpinne ble brukt i dataanalysen. I algoritmen ble betegnelsen av en deltaker som infisert eller ikke infisert med CT eller GC, basert på endocervikal vattpinne- og urinprøveresultater fra kommersielt tilgjengelige Aptima Combo 2-analyse og den andre kommersielt tilgjengelige NAAT-en. Deltakerne ble vurdert som infiserte med CT eller GC hvis to av de fire endocervikale vattpinne- og urinprøvene testet positivt i Aptima Combo 2-analyse og den andre referanse-NAAT-en (en prøve tester positivt i hver NAAT). Deltakerne ble betraktet som ikke-infiserte hvis mindre enn to referanse-NAAT-resultater var positive. Tabeller 7b og 11b oppsummerer antall resultater fra symptomatiske og asymptomatiske deltakere, betegnet som infiserte eller ikke-infiserte med henholdsvis CT eller GC, i henhold til den pasientinfiserte statusalgoritmen. For denne kliniske studien ble to kommersielt tilgjengelige NAAT-er brukt for å bestemme GC-infisert status. Kultur ble ikke brukt som referansetest siden Aptima Combo 2-analyse allerede er evaluert mot kultur for andre prøvetyper (se *Klinisk studie av endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og urinprøve* for detaljer).

Sensitivitet og spesifisitet for CT etter kjønn, prøvetype og symptomstatus vises i Tabell 5b. Tabell 6b viser Aptima Combo 2-analysens sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier for CT sammenlignet med infisert pasient-status for hvert klinisk teststed og totalt. Sensitivitet og spesifisitet for påvisning av GC etter kjønn, prøvetype og symptomstatus vises i Tabell 9b. Tabell 9b viser GC-sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier for Aptima Combo 2-analyse, sammenlignet med infisert pasient-status for hvert klinisk teststed og totalt. Prøver som var Aptima Combo 2-analyse positiv og infisert pasient-status negativ (det vi si tilsynelatende falske positive) ble testet i alternative TMA-analyser for CT og GC. Disse alternative TMA-analysene målretter sekvenser som er unike fra de som er målrettet i Aptima Combo 2-analyse. Resultatene fra de alternative TMA-analysene ble ikke brukt til å endre de opprinnelige pasientkategoriseringene (Tabeller 5b og 9b).

Av de 1464 deltakerne som var innmeldt, var det 13 personer med ukjent CT-infisert pasient-status og 14 personer med ukjent GC-infisert pasient-status. Deltakerne ble utpekt med en ukjent infisert pasient-status hvis resultater manglet som forhindret avgjørende bestemmelse av infisert status. Disse deltakerresultatene var ikke inkludert i noen ytelsesberegninger. Av de 5782 Aptima Combo 2-analyse vaginale vattpinneresultater fra multisenter-klinisk studie, var det en liten prosentandel (28, 0,5 %) vaginale vattpinneprøver som i utgangspunktet ble testet ugyldig eller ubestemt for CT eller GC. Ved gjentatt testing var bare tre CT-resultater og to GC-resultater ubestemt og ble utelatt fra analysen. Ingen prøver testet ugyldig ved gjentatt testing.

Klinisk studie av PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver

En prospektiv multisenter klinisk studie ble utført for å evaluere bruken av PreservCyt Solution (en komponent i ThinPrep 2000-systemet) som et alternativt medium for gynekologiske prøver for påvisning av CT og GC. Ett tusen seks hundre og førtisju (1647) symptomatiske og asymptomatiske kvinnelige personer som deltok i OB/GYN, familieplanlegging, folkehelse, kvinne- og SID-klinikker ble evaluert i den kliniske studien. Av de 1647 tilgjengelige deltakerne var 1288 asymptomatiske deltakere og 359 var symptomatiske deltakere. Deltakere ble innmeldt fra steder med CT-prevalens som varierte fra 3,2 % til 14,0 % og GC-prevalens som varierte fra 0 % til 5,0 %. To prøver ble samlet fra hver kvalifisert deltaker: en PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve og en endocervikal vattpinne. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver ble behandlet i

overensstemmelse med brukerhåndboken for ThinPrep 2000-prosessor og Aptima Sample Transfer Kit (prøveoverføringssett)-pakken. Etter behandling av PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve med ThinPrep 2000-prosessoren, ble prøven overført til Aptima-prøveoverføringssettet for testing med Aptima Combo 2-analyse. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver og endocervikale vattpinneprøver ble testet med Aptima Combo 2-analyse.

Sensitivitet og spesifisitet for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver ble beregnet ved å sammenligne resultatene med en infisert pasient-statusalgoritme. I algoritmen ble betegnelsen av en deltaker som infisert eller ikke infisert med CT eller GC, basert på endocervikale vattpinneprøveresultater fra to kommersielt tilgjengelige NAAT-er (Tabeller 7c og 11c). For CT inkluderte referanse-NAAT-ene Aptima Combo 2-analyse og Aptima CT-analysen. For GC inkluderte referanse-NAAT-ene Aptima Combo 2-analyse og Aptima GC-analysen. Positive resultater fra begge referanse NAAT-er nødvendige for å etablere en *infisert* pasient. En *ikke-infisert* pasient ble etablert hvis resultatene fra de to referanse-NAAT-ene ikke samsvarte eller var negative.

Sensitivitet og spesifisitet for CT i PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver som ble testet i Aptima Combo 2-analyse, etter symptomstatus og generelt, presenteres i Tabell 5c. For CT var total sensitivitet 96,7 % (87/90). Hos symptomatiske og asymptomatiske pasienter var sensitiviteten henholdsvis 96,7 % (29/30) og 96,7 % (58/60). Samlet spesifisitet for CT PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver var 99,2 % (1545/1557). Hos symptomatiske og asymptomatiske pasienter var spesifisiteten henholdsvis 98,5 % (324/329) og 99,4 % (1221/1228). Tabell 6c viser Aptima Combo 2-analysens sensitivitets- og spesifisitetsverdier for CT i PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver på klinisk teststed og generelt. For CT varierte sensitiviteten fra 92,9 % til 100 %. Spesifisiteten varierte fra 97,7 % til 100 %.

Sensitivitet og spesifisitet for GC i PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver som ble testet i Aptima Combo 2-analyse, etter symptomstatus og generelt, presenteres i Tabell 9c. For GC var total sensitivitet 92,3 % (12/13). Hos symptomatiske og asymptomatiske pasienter var sensitiviteten henholdsvis 100 % (7/7) og 83,3 % (5/6). Samlet spesifisitet for GC PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver var 99,8 % (1630/1634). Hos symptomatiske og asymptomatiske pasienter var spesifisiteten henholdsvis 100 % (352/352) og 99,7 % (1278/1282). Tabell 10c viser Aptima Combo 2-analysens sensitivitets- og spesifisitetsverdier for GC i PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver på klinisk teststed og generelt. For GC varierte sensitiviteten fra 80,0 % til 100 %. Spesifisiteten varierte fra 99,0 % til 100 %.

Fordelingen av cervikale prøvetakingenheter som brukes i denne kliniske studien i henhold til klinisk område er oppsummert i Tabell 4.

Tabell 4: Oppsummering av cervikale prøvetakingenheter, brukt i studien av PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver

Cervikal prøvetakingenhet	Klinisk prøvetakingssted						Samlet
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/cytobørste	0	124	475	287	57	364	1307
Børstetypeenhet	100	0	0	0	240	0	340

Chlamydia trachomatis Ytelsestabeller**C. trachomatis** - sensitivitet og spesifisitet**Tabell 5a: Aptima Combo 2-analyse - prøver kontra infisert pasient-status**

Prøve	Symptomstatus	N	TP	FP ^a	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	
Mann/ mannlig	Vattpinne	Sympt	676	190	15 ^a	464	7	96,4 % (92,8-98,6)	96,9 % (94,9-98,2)
		Asympt	388	70	5 ^b	309	4	94,6 % (86,7-98,5)	98,4 % (96,3-99,5)
		Alle ¹	1065	260	20 ^c	774	11	95,9 % (92,9-98,0)	97,5 % (96,1-98,5)
	Urin	Sympt	694	199	8 ^d	484	3	98,5 % (95,7-99,7)	98,4 % (96,8-99,3)
		Asympt	400	77	4 ^e	316	3	96,3 % (89,4-99,2)	98,8 % (96,8-99,7)
		Alle ¹	1095	276	12 ^f	801	6	97,9 % (95,4-99,2)	98,5 % (97,4-99,2)
Kvinne/ kvinnelig	Vattpinne	Sympt	819	133	22 ^g	653	11	92,4 % (86,7-96,1)	96,7 % (95,1-97,9)
		Asympt	569	61	6 ^h	501	1	98,4 % (91,3-100)	98,8 % (97,4-99,6)
		Alle ²	1389	195	28 ⁱ	1154	12	94,2 % (90,1-97,0)	97,6 % (96,6-98,4)
	Urin	Sympt	821	136	8 ^j	668	9	93,8 % (88,5-97,1)	98,8 % (97,7-99,5)
		Asympt	569	60	5 ^k	502	2	96,8 % (88,8-99,6)	99,0 % (97,7-99,7)
		Alle ²	1391	197	13 ^l	1170	11	94,7 % (90,7-97,3)	98,9 % (98,1-99,4)
Samlet	Vattpinne	Sympt	1495	323	37 ^m	1117	18	94,7 % (91,8-96,8)	96,8 % (95,6-97,7)
		Asympt	957	131	11 ⁿ	810	5	96,3 % (91,6-98,8)	98,7 % (97,6-99,3)
		Alle ³	2454	455	48 ^o	1928	23	95,2 % (92,9-96,9)	97,6 % (96,8-98,2)
	Urin	Sympt	1515	335	16 ^p	1152	12	96,5 % (94,0-98,2)	98,6 % (97,8-99,2)
		Asympt	969	137	9 ^q	818	5	96,5 % (92,0-98,8)	98,9 % (97,9-99,5)
		Alle ³	2486	473	25 ^r	1971	17	96,5 % (94,5-98,0)	98,7 % (98,2-99,2)

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

¹ Inkluderer 1 mannlig deltaker der symptomene ikke ble rapportert.

² Inkluderer 1 kvinnelig deltaker der symptomene ikke ble rapportert.

³ Inkluderer 1 mannlig og 1 kvinnelig deltaker der symptomene ikke ble rapportert.

⁴ CT alternativ TMA-resultater viser antall positive resultater/antall prøver testet: a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4; f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13; m: 29/36; n: 7/11; o: 36/47; p: 6/16; q: 1/9; og r: 7/25.

Tabell 5b: Aptima Combo 2-analyse/vaginale vattpinneprøver kontra infisert pasient-status

Prøve	Symptomstatus	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	
Pasientinns amlet	Vaginal vattpinne	Asympt	628	60	18 ^a	549	1	98,4 % (91,2 - 100)	96,8 % (95,0 - 98,1)
Klinisk innsamlet	Vaginal vattpinne	Sympt	809	111	25 ^b	669	4	96,5 % (91,3 - 99,0)	96,4 % (94,7 - 97,7)
		Asympt	636	59	16 ^c	559	2	96,7 % (88,7 - 99,6)	97,2 % (95,5 - 98,4)
		Alle	1445	170	41 ^d	1228	6	96,6 % (92,7 - 98,7)	96,8 % (95,6 - 97,7)

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

¹ CT TMA alternative amplifiseringsresultater viser antall positive resultater/antall prøver testet: a: 15/18; b: 17/25; c: 15/16; og d: 32/41.

Tabell 5c: Aptima Combo 2-analyse - PreservCyt-prøver kontra infisert pasient-status

Symptomstatus	AC2/CT PreservCyt- resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)
Asympt	Positiv	58	1	0	6	96,7 % (88,5 - 99,6)	99,4 % (98,8 - 99,8)
	Negativ	2	1	12	1208		
	Samlet	60	2	12	1214		
Sympt	Positiv	29	0	0	5	96,7 % (82,8 - 99,9)	98,5 % (96,5 - 99,5)
	Negativ	1	3	4	317		
	Samlet	30	3	4	322		
Alle	Positiv	87	1	0	11	96,7 % (90,6 - 99,3)	99,2 % (98,7 - 99,6)
	Negativ	3	4	16	1525		
	Samlet	90	5	16	1536		

+/+ = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

+/- = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

-/+ = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

-/- = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

C. trachomatis Ytelse etter klinisk teststed**Tabell 6a: Aptima Combo 2-analyse - prøver kontra infisert pasient-status**

Prøve	Teststed	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Vattpinne	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5 - 99,9)	95,0 % (89,5 - 98,2)	85,4	99,1
	2	93	19	2	72	0	20,4	100 % (82,4 - 100)	97,3 % (90,6 - 99,7)	90,5	100
	3	248	76	5	165	2	31,5	97,4 % (91,0 - 99,7)	97,1 % (93,3 - 99,0)	93,8	98,8
	4	51	12	1	38	0	23,5	100 % (73,5 - 100)	97,4 % (86,5 - 99,9)	92,3	100
	5	138	24	0	113	1	18,1	96,0 % (79,6 - 99,9)	100 % (96,8 - 100)	100	99,1
	6	353	74	6	268	5	22,4	93,7 % (85,8 - 97,9)	97,8 % (95,3 - 99,2)	92,5	98,2
	7	25	20	0	3	2	88,0*	90,9 % (70,8 - 98,9)	100 % (29,2 - 100)	100	60,0
Mann/ mannlig	ALLE	1065	260	20	774	11	25,4	95,9 % (92,9 - 98,0)	97,5 % (96,1 - 98,5)	92,9	98,6
Urin	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5 - 99,9)	95,0 % (89,5 - 98,2)	85,4	99,1
	2	96	22	1	73	0	22,9	100 % (84,6 - 100)	98,6 % (92,7 - 100)	95,7	100
	3	249	78	2	169	0	31,3	100 % (95,4 - 100)	100 % (95,8 - 99,9)	97,5	100
	4	51	12	0	39	0	23,5	100 % (73,5 - 100)	98,8 % (91,0 - 100)	100	100
	5	162	31	2	129	0	19,1	100 % (88,8 - 100)	98,5 % (94,6 - 99,8)	93,9	100
	6	353	74	1	273	5	22,4	93,7 % (85,8 - 97,9)	99,6 % (98,0 - 100)	98,7	98,2
	7	27	24	0	3	0	88,9*	100 % (85,8 - 100)	100 % (29,2 - 100)	100	100
	ALLE	1095	276	12	801	6	25,8	97,9 % (95,4 - 99,2)	98,5 % (97,4 - 99,2)	95,8	99,3
Vattpinne	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3 - 99,3)	96,5 % (91,3 - 99,0)	89,5	98,2
	2	81	11	1	68	1	14,8	91,7 % (61,5 - 99,8)	98,6 % (92,2 - 100)	91,7	98,6
	3	184	51	13	114	6	31,0	89,5 % (78,5 - 96,0)	89,8 % (83,1 - 94,4)	79,7	95,0
	4	196	27	2	167	0	13,8	100 % (87,2 - 100)	98,8 % (95,8 - 99,9)	93,1	100
	5	370	27	1	341	1	7,6	96,4 % (81,7 - 99,9)	99,7 % (98,4 - 100)	96,4	99,7
	6	274	35	7	230	2	13,5	94,6 % (81,8 - 99,3)	97,0 % (94,0 - 98,8)	83,3	99,1
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2 - 100)	100 % (97,1 - 100)	100	100
Kvinne/ kvinnelig	ALLE	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2 % (90,1 - 97,0)	97,6 % (96,6 - 98,4)	87,4	99,0
Urin	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3 - 99,3)	96,5 % (91,3 - 99,0)	89,5	98,2
	2	81	12	1	68	0	14,8	100 % (73,5 - 100)	98,6 % (92,2 - 100)	92,3	100
	3	185	54	3	125	3	30,8	94,7 % (85,4 - 98,9)	97,7 % (93,3 - 99,5)	94,7	97,7
	4	196	24	2	167	3	13,8	88,9 % (70,8 - 97,6)	98,8 % (95,8 - 99,9)	92,3	98,2
	5	369	28	2	338	1	7,9	96,6 % (82,2 - 99,9)	99,4 % (97,9 - 99,9)	93,3	99,7
	6	276	35	1	238	2	13,4	94,6 % (81,8 - 99,3)	99,6 % (97,7 - 100)	97,2	99,2
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2 - 100)	100 % (97,1 - 100)	100	100
	ALLE	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7 % (90,7 - 97,3)	98,9 % (98,1 - 99,4)	93,8	99,1

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

* Overvurdert prevalens grunnet innledende prøvetaking er begrenset til screening for symptomatiske deltakere.

Tabell 6b: Aptima Combo 2-analyse/vaginale vattpinneprøver kontra infisert pasient-status

Prøve	Teststed	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Pasientinnsamlet Vaginal vattpinne	1	70	14	3	53	0	20,0	100 % (76,8 - 100)	94,6 % (85,1 - 98,9)	82,4	100
	2	45	13	3	29	0	28,9	100 % (75,3 - 100)	90,6 % (75,0 - 98,0)	81,3	100
	3	45	4	2	39	0	8,9	100 % (39,8 - 100)	95,1 % (83,5 - 99,4)	66,7	100
	4	152	6	3	142	1	4,6	85,7 % (42,1 - 99,6)	99,7 % (94,1 - 99,6)	66,7	99,3
	5	130	7	3	120	0	5,4	100 % (59,0 - 100)	97,6 % (93,0 - 99,5)	70,0	100
	6	75	8	2	65	0	10,7	100 % (63,1 - 100)	97,0 % (89,6 - 99,6)	80,0	100
	7	68	5	1	62	0	7,4	100 % (47,8 - 100)	98,4 % (91,5 - 100)	83,3	100
	8	43	3	1	39	0	7,0	100 % (29,2 - 100)	97,5 % (86,8 - 99,9)	75,0	100
	ALLE	628	60	18	549	1	9,7	98,4 % (91,2 - 100)	96,8 % (95,0 - 98,1)	76,9	99,8
Klinisk innsamlet Vaginal vattpinne	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4 % (81,3 - 99,3)	95,3 % (91,2 - 97,8)	79,1	98,9
	2	196	50	5	139	2	26,5	96,2 % (86,8 - 99,5)	96,5 % (92,1 - 98,9)	90,9	98,6
	3	113	9	3	101	0	8,0	100 % (66,4 - 100)	97,1 % (91,8 - 99,4)	75,0	100
	4	262	19	11	231	1	7,6	95,0 % (75,1 - 99,9)	95,5 % (92,0 - 97,7)	63,3	99,6
	5	199	13	2	184	0	6,5	100 % (75,3 - 100)	98,9 % (96,2 - 99,9)	86,7	100
	6	296	33	9	254	0	11,1	100 % (89,4 - 100)	96,6 % (93,6 - 98,4)	78,6	100
	7	102	9	1	91	1	9,8	90,0 % (55,5 - 99,7)	98,9 % (94,1 - 100)	90,0	98,9
	8	50	3	1	46	0	6,0	100 % (29,2 - 100)	97,9 % (88,7 - 99,9)	75,0	100
	ALLE	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6 % (92,7 - 98,7)	96,8 % (95,6 - 97,7)	80,6	99,5

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

Tabell 6c: Aptima Combo 2-analyse - PreservCyt-prøver kontra infisert pasient-status

Teststed	AC2/CT PreservCyt- resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positiv	14	0	0	2	14,0	100 % (76,8 - 100)	97,7 % (91,9 - 99,7)	87,5	100
	Negativ	0	0	1	83					
	Samlet	14	0	1	85					
2	Positiv	4	0	0	0	3,2	100 % (39,8 - 100)	100 % (97,0 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	2	118					
	Samlet	4	0	2	118					
3	Positiv	29	0	0	2	6,5	93,5 % (78,6 - 99,2)	99,5 % (98,4 - 99,9)	93,5	99,5
	Negativ	2	0	2	440					
	Samlet	31	0	2	442					
4	Positiv	8	1	0	4	2,8	100 % (63,1 - 100)	98,2 % (95,9 - 99,4)	61,5	100
	Negativ	0	2	1	271					
	Samlet	8	3	1	275					
5	Positiv	13	0	0	2	4,7	92,9 % (66,1 - 99,8)	99,3 % (97,5 - 99,9)	86,7	99,6
	Negativ	1	1	4	276					
	Samlet	14	1	4	278					
6	Positiv	19	0	0	1	5,2	100 % (82,4 - 100)	99,7 % (98,4 - 100)	95,0	100
	Negativ	0	1	6	337					
	Samlet	19	1	6	338					
Alle	Positiv	87	1	0	11	5,5	96,7 % (90,6 - 99,3)	99,2 % (98,7 - 99,6)	87,9	99,8
	Negativ	3	4	16	1525					
	Samlet	90	5	16	1536					

+/+ = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

+/- = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

-/+ = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

-/- = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i ACT-analysen.

Chlamydia trachomatis* Analyse for kvinnelig infisert pasient-status*Tabell 7a: Endocervikal vattpinne- og urinprøve**

infisert pasient-status	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2-analyse		Symptomstatus	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt	Asympt
Infisert	IA	IA	+	+	+	+	1	0
Infisert	IA	+	IA	+	+	+	1	0
Infisert	IA	+	+	+	-	+	0	1
Infisert	-	+	IA	+	-	+	1	0
Infisert	-	+	-	+	-	+	4	0
Infisert	-	+	-	+	+	+	6	1
Infisert	-	+	+	+	-	+	1	0
Infisert	-	+	+	+	+	+	7	3
Infisert	+	IA	+	+	+	+	1	0
Infisert	+	-	IA	+	+	-	1	0
Infisert	+	-	+	-	-	-	1	0
Infisert	+	-	+	-	+	-	7	1
Infisert	+	-	+	-	+	+	2	1
Infisert	+	-	+	+	+	-	1	0
Infisert	+	-	+	+	+	+	3	3
Infisert	+	+	IA	+	+	+	6	2
Infisert	+	+	-	IA	+	+	1	0
Infisert	+	+	-	+	+	+	7	3
Infisert	+	+	+	IA	+	+	1	0
Infisert	+	+	+	-	+	+	2	2
Infisert	+	+	+	+	-	-	1	0
Infisert	+	+	+	+	-	+	1	1
Infisert	+	+	+	+	+	IA	1	0
Infisert	+	+	+	+	+	+	88	44
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	-	1	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	IA	2	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	-	648	497
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	+	18	4
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	-	4	3
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	+	4	2
Samlet							822	570

FU = Kvinnelig urin, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne.

"IA" angir prøver som ikke er innsamlet eller tilgjengelig for testing.

Tabell 7b: Pasientinnsamlet og klinisk innsamlet vaginal vattpinneprøve

Infisert pasient-status	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2- analyse		Symptomstatus		Samlet
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Infisert	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infisert	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infisert	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infisert	+	+	+	+	IA	-	1	0	1
Infisert	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infisert	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infisert	+	-	+	+	IA	+	1	0	1
Infisert	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infisert	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infisert	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infisert	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infisert	-	IA	+	+	+	+	1	0	1
Infisert	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infisert	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infisert	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infisert	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infisert	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infisert	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infisert	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Ikke-infisert	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Ikke-infisert	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Ikke-infisert	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Ikke-infisert	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Ikke-infisert	-	-	+	-	IA	+	1	0	1
Ikke-infisert	-	-	+	-	IA	-	1	0	1
Ikke-infisert	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Ikke-infisert	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Ikke-infisert	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Ikke-infisert	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Ikke-infisert	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	IA	0	2	2
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	+	0	1	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	-	11	8	19
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	IA	1	0	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	=	0	1	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Ikke-infisert	-	IA	-	-	-	-	2	2	4
Ikke-infisert	-	IA	-	-	IA	-	0	1	1
Ikke-infisert	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Ikke-infisert	-	=	-	-	-	IA	0	1	1
Ikke-infisert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ikke-infisert	-	-	-	IA	-	-	0	1	1
Ikke-infisert	-	-	IA	-	-	-	5	4	9
Ikke-infisert	-	-	=	-	-	+	1	0	1

Tabell 7b: Pasientinnsamlet og klinisk innsamlet vaginal vattpinneprøve (forts.)

Infisert pasient-status	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2-analyse		Symptomstatus		Samlet
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Ikke-infisert	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Samlet							811	640	1451

FS = Kvinnelig endocervikal vattpinne, FU = Kvinnelig urin PVS = Asymptomatisk pasientinnsamlet vaginal vattpinne, CVS = Klinisk innsamlet vaginal vattpinne. "IA" angir prøver som ikke er innsamlet eller tilgjengelig for testing. Likhetsstegnet (=) angir ubestemt ved gjentatt testing.

**Tabell 7c: PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøve/
Klinisk studiepasient infisert status-resultater for C trachomatis**

Infisert pasient-status	Endocervikalt vattpinneresultat		Symptomstatus	
	AC2	ACT	Symp	Asymp
Infisert	+	+	30	60
Ikke-infisert	-	+	4	12
Ikke-infisert	+	-	3	2
Ikke-infisert	-	-	322	1214
Samlet			359	1288

C. trachomatis/Analyse for mannlig infisert pasient-status**Tabell 8: C. trachomatis/Uretral vattpinne- og urinprøveanalyse for mannlig infisert pasient-status**

Infisert pasient-status	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2-analyse		Symptomstatus	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sympt	Asympt
Infisert	IA	+	+	+	+	2	0
Infisert	-	+	+	+	+	10	4
Infisert	+	IA	+	+	IA	4	6
Infisert	+	IA	+	+	-	2	0
Infisert	+	IA	+	+	+	21	1
Infisert	+	-	+	+	-	3	3
Infisert	+	-	+	+	+	4	3
Infisert	+	+	IA	-	+	1	0
Infisert	+	+	IA	+	+	8	2
Infisert	+	+	-	+	+	12	4
Infisert	+	+	+	-	-	1	0
Infisert	+	+	+	-	+	1	3
Infisert	+	+	+	+	IA	1	0
Infisert	+	+	+	+	-	1	1
Infisert	+	+	+	+	+	131	53
Ikke-infisert	-	-	-	IA	-	0	2
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	13	8
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	461	303
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	10	5
Ikke-infisert	-	-	-	+	-	3	4
Ikke-infisert	-	-	-	+	+	5	0
Samlet						694	402

MU = Mannlig urin, MS = Mannlig uretral vattpinne.

"IA" angir prøver som ikke er innsamlet eller tilgjengelig for testing.

Neisseria gonorrhoeae Ytelsestabeller**N. gonorrhoeae - sensitivitet og spesifisitet****Tabell 9a: Aptima Combo 2-analyse - prøver kontra infisert pasient-status**

Prøve	Symptomer	N	TP	FP ^a	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	
Mann/ mannlig	Vattpinne	Sympt	724	304	5 ^a	412	3	99,0 % (97,2–99,8)	98,8 % (97,2–99,6)
		Asympt	378	15	12 ^b	351	0	100 % (78,2–100)	96,7 % (94,3–98,3)
		Alle ^c	1103	319	17 ^c	764	3	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)
	Urin	Sympt	750	311	1 ^d	433	5	98,4 % (96,3–99,5)	99,8 % (98,7–100)
		Asympt	383	13	2 ^e	368	0	100 % (75,3–100)	99,5 % (98,1–99,9)
		Alle ^c	1134	324	3 ^f	802	5	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)
Kvinne/ kvinnelig	Vattpinne	Sympt	881	94	15 ^g	772	0	100 % (96,2–100)	98,1 % (96,9–98,9)
		Asympt	596	31	2 ^h	562	1	96,9 % (83,8–99,9)	99,6 % (98,7–100)
		Alle ⁱ	1479	126	17 ⁱ	1335	1	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)
	Urin	Sympt	883	87	7 ^j	782	7	92,6 % (85,3–97,0)	99,1 % (98,2–99,6)
		Asympt	599	28	3 ^k	564	4	87,5 % (71,0–96,5)	99,5 % (98,5–99,9)
		Alle ⁱ	1484	116	10 ^l	1347	11	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)
Samlet	Vattpinne	Sympt	1605	398	20 ^m	1184	3	99,3 % (97,8–99,8)	98,3 % (97,4–99,0)
		Asympt	974	46	14 ⁿ	913	1	97,9 % (88,7–99,9)	98,5 % (97,5–99,2)
		Alle ^o	2582	445	34 ^o	2099	4	99,1 % (97,7–99,8)	98,4 % (97,8–98,9)
	Urin	Sympt	1633	398	8 ^p	1215	12	97,1 % (94,9–98,5)	99,3 % (98,7–99,7)
		Asympt	982	41	5 ^q	932	4	91,1 % (78,8–97,5)	99,5 % (98,8–99,8)
		Alle ^o	2618	440	13 ^r	2149	16	96,5 % (94,4–98,0)	99,4 % (99,0–99,7)

TP = Sann positiv FP = Falsk positiv TN = Sann negativ FN = Falsk negativ.

¹ Inkluderer 1 mannlig deltaker der symptomene ikke ble rapportert.

² Inkluderer 1 kvinne der symptomene ikke ble rapportert.

³ Inkluderer 1 mannlig og 1 kvinnelig deltaker der symptomene ikke ble rapportert.

⁴ GC alternative TMA-resultater viser antall positive resultater/antall prøver testet: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4, og r: 6/12.

Tabell 9b: Aptima Combo 2-analyse/vaginale vattpinneprøver kontra infisert pasient-status

Prøve	Symptomstatus	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	
Pasientinnsamlet	Vaginal vattpinne	Asympt	629	21	3 ^a	605	0	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)
Klinisk innsamlet	Vaginal vattpinne	Sympt	807	51	7 ^b	747	2	96,2 % (87,0–99,5)	99,1 % (98,1–99,6)
		Asympt	637	21	4 ^c	611	1	95,5 % (77,2–99,9)	99,3 % (98,3–99,8)
		Alle	1444	72	11 ^d	1358	3	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

¹ GC TMA alternative amplifiseringsresultater viser antall positive resultater/antall prøver testet: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4, og d: 9/11.

Tabell 9c: Aptima Combo 2-analyse - PreservCyt-prøver kontra infisert pasient-status

Symptomstatus	AC2/GC PreservCyt-resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)
Asympt	Positiv	5	0	1 ¹	3	83,3% (35,9 - 99,6)	99,7 % (99,2 - 99,9)
	Negativ	1	0	5	1273		
	Samlet	6	0	6	1276		
Sympt	Positiv	7	0	0	0	100% (59,0 - 100)	100 % (99,0 - 100)
	Negativ	0	0	0	352		
	Samlet	7	0	0	352		
Alle	Positiv	12	0	1	3	92,3% (64,0 - 99,8)	99,8 % (99,4 - 99,9)
	Negativ	1	0	5	1625		
	Samlet	13	0	6	1628		

¹ En prøve hadde uoverensstemmende resultat: Ubestemt endocervikal vattpinneprøve resulterer i Aptima Combo 2-analyse/ positiv endocervikal vattpinneprøve i APTIMA GC-analysen.

+/+ = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positiv endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

+/- = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

-/+ = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

-/- = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

Neisseria gonorrhoeae Ytelse etter klinisk teststed

Tabell 10a: Aptima Combo 2-analyse/prøver kontra infisert pasient-status

Prøve	Teststed	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Mann/ mannlig	Vattpinne	1	159	56	1	101	1	35,8	98,2 % (90,6–100)	99,0 % (94,7–100)	98,2	99,0
		2	97	13	0	84	0	13,4	100 % (75,3–100)	100 % (95,7–100)	100	100
		3	264	71	6	187	0	26,9	100 % (94,9–100)	96,9 % (93,4–98,9)	92,2	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
		5	139	12	0	127	0	8,6	100 % (73,5–100)	100 % (97,1–100)	100	100
		6	336	94	10	231	1	28,3	98,9 % (94,3–100)	95,9 % (92,5–98,0)	90,4	99,6
		7	55	53	0	1	1	98,2*	98,1 % (90,1–100)	100 % (2,5–100)	100	50,0
		ALLE	1103	319	17	764	3	29,2	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)	94,9	99,6
Kvinne/ kvinnelig	Vattpinne	1	196	30	2	164	0	15,3	100 % (88,4–100)	98,8 % (95,7–99,9)	93,8	100
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
		3	191	31	2	158	0	16,2	100 % (88,8–100)	98,8 % (95,6–99,8)	93,9	100
		4	215	7	0	208	0	3,3	100 % (59,0–100)	100 % (98,2–100)	100	100
		5	382	8	1	373	0	2,1	100 % (63,1–100)	99,7 % (98,5–100)	88,9	100
		6	278	36	8	234	0	12,9	100 % (90,3–100)	96,7 % (93,6–98,6)	81,8	100
		7	134	5	3	126	0	3,7	100 % (47,8–100)	97,7 % (93,4–99,5)	62,5	100
		ALLE	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)	88,1	99,9
Mann/ mannlig	Urin	1	161	57	0	103	1	36,0	98,3 % (90,8–100)	100 % (96,5–100)	100	99,0
		2	104	19	0	85	0	18,3	100 % (82,4–100)	100 % (95,8–100)	100	100
		3	265	71	2	192	0	26,8	100 % (94,9–100)	99,0 % (96,3–99,9)	97,3	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
		5	160	14	0	146	0	8,8	100 % (76,8–100)	100 % (97,5–100)	100	100
		6	335	89	1	241	4	27,8	95,7 % (89,4–98,8)	99,6 % (97,7–100)	98,9	98,4
		7	56	54	0	2	0	96,4*	100 % (93,4–100)	100 % (15,8–100)	100	100
		ALLE	1134	324	3	802	5	29,0	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)	99,1	99,4
Kvinne/ kvinnelig	Urin	1	196	24	2	164	6	15,3	80,0 % (61,4–92,3)	98,8 % (95,7–99,9)	92,3	96,5
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
		3	191	30	2	158	1	16,2	96,8 % (83,3–99,9)	98,8 % (95,6–99,8)	93,8	99,4
		4	215	5	2	206	2	3,3	71,4 % (29,0–96,3)	99,0 % (96,6–99,9)	71,4	99,0
		5	383	8	0	375	0	2,1	100 % (63,1–100)	100 % (99,0–100)	100	100
		6	282	35	2	244	1	12,8	97,2 % (85,5–99,9)	99,2 % (97,1–99,9)	94,6	99,6
		7	134	5	1	128	0	3,7	100 % (47,8–100)	99,2 % (95,8–100)	83,3	100
		ALLE	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

* Overvurdert prevalens grunnet innledende prøvetaking er begrenset til screening for symptomatiske deltakere.

Tabell 10b: Aptima Combo 2-analyse/vaginale vattpinneprøver kontra infisert pasient-status

Prøve	Teststed	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Pasientinnsamlet	Vaginal vattpinne	1	70	5	1	65	0	7,1	100 % (47,8 - 100)	98,5 % (91,7 - 100)	83,3	100
		2	46	7	0	39	0	15,2	100 % (59,0 - 100)	100 % (91,0 - 100)	100	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100 % (15,8 - 100)	100 % (91,8 - 100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100 % (2,5 - 100)	100 % (97,6 - 100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100 % (2,5 - 100)	100 % (97,2 - 100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100 % (47,8 - 100)	97,1 % (90,1 - 99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	I/A	100 % (94,7 - 100)	I/A	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	I/A	100 % (91,8 - 100)	I/A	100
		ALLE	629	21	3	605	0	3,3	100 % (83,9 - 100)	99,5 % (98,6 - 99,9)	87,5	100
Klinisk innsamlet	Vaginal vattpinne	1	227	12	3	212	0	5,3	100 % (73,5 - 100)	98,6 % (96,0 - 99,7)	80,0	100
		2	196	31	2	163	0	15,8	100 % (88,8 - 100)	98,8 % (95,7 - 99,9)	93,9	100
		3	113	3	0	109	1	3,5	75,0 % (19,4 - 99,4)	100 % (96,7 - 100)	100	99,1
		4	262	5	2	255	0	1,9	100 % (47,8 - 100)	99,2 % (97,2 - 99,9)	71,4	100
		5	198	2	0	196	0	1,0	100 % (15,8 - 100)	100 % (98,1 - 100)	100	100
		6	296	18	4	272	2	6,8	90,0 % (68,3 - 98,8)	98,6 % (96,3 - 99,6)	81,8	99,3
		7	102	0	0	102	0	0,0	I/A	100 % (96,4 - 100)	I/A	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 % (2,5 - 100)	100 % (92,7 - 100)	100	100
		ALLE	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0 % (88,8 - 99,2)	99,2 % (98,6 - 99,6)	86,7	99,8

TP = True Positive (Sann positiv) FP = False Positive (Falsk positiv) TN = True Negative (Sann negativ) FN = False Negative (Falsk negativ).

Tabell 10c: Aptima Combo 2-analyse - PreservCyt-prøver kontra infisert pasient-status

Teststed	AC2/GC PreservCyt- resultat	AC2/GC				Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
		+/+	+/-	-/+	-/-					
1	Positiv	5	0	0	0	5,0	100 % (47,8 - 100)	100 % (96,2 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	0	95					
	Samlet	5	0	0	95					
2	Positiv	1	0	0	0	0,8	100 % (2,5 - 100)	100 % (97,0 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	0	123					
	Samlet	1	0	0	123					
3	Positiv	4	0	0	0	1,1	80,0 % (28,4 - 99,5)	100 % (99,2 - 100)	100	99,8
	Negativ	1	0	0	470					
	Samlet	5	0	0	470					
4	Positiv	1	0	0	0	0,3	100 % (2,5 - 100)	100 % (98,7 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	3	283					
	Samlet	1	0	3	283					
5	Positiv	0	0	0	3	0,0	I/A	99,0 % (97,1 - 99,8)	0,0	100
	Negativ	0	0	0	294					
	Samlet	0	0	0	297					
6	Positiv	1	0	1 ¹	0	0,3	100 % (2,5 - 100)	99,7 % (98,5 - 100)	50,0	100
	Negativ	0	0	2	360					
	Samlet	1	0	3	360					
Alle	Positiv	12	0	1	3	0,8	92,3 % (64,0 - 99,8)	99,8 % (99,4 - 99,9)	75,0	99,9
	Negativ	1	0	5	1625					
	Samlet	13	0	6	1628					

¹ En prøve hadde uoverensstemmende resultat: Ubestemt endocervikal vattpinneprøve resulterer i Aptima Combo 2-analyse/ positiv endocervikal vattpinneprøve i APTIMA GC-analysen.

+/+ = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positiv endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

+/- = Positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

-/+ = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

-/- = Negativt endocervikal vattpinneprøveresultat i AC2-analysen/positivt endocervikal vattpinneprøveresultat i AGC-analysen.

Neisseria gonorrhoeae* Analyse for kvinnelig infisert pasient-status*Tabell 11a: Endocervikal vattpinne- og urinprøve**

Infisert pasient-status	NAAT		Kultur	Aptima Combo 2-analyse		Symptomstatus	
	FU	FS	FS	FU	FS	Symp	Asymp
Infisert	IA	+	+	+	+	1	1
Infisert	-	-	+	-	-	0	1
Infisert	-	+	+	-	+	5	2
Infisert	-	+	+	+	+	9	2
Infisert	+	IA	+	+	+	1	0
Infisert	+	-	+	+	+	3	1
Infisert	+	+	IA	+	+	0	1
Infisert	+	+	-	+	+	11	2
Infisert	+	+	+	-	+	2	1
Infisert	+	+	+	+	+	62	21
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	2	3
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	768	559
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	12	2
Ikke-infisert	-	-	-	+	-	4	3
Ikke-infisert	-	-	-	+	+	3	0
Samlet						883	599

FU = Kvinnelig urin, **FS** = kvinnelig endocervikal vattpinne
 "IA" angir prøver som ikke er innsamlet eller tilgjengelig for testing.

Tabell 11b: Pasientinnsamlet og klinisk innsamlet vaginal vattpinneanalyse

infisert pasient-status	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2-analyse		Symptomstatus		Samlet
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Infisert	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infisert	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infisert	+	+	+	+	IA	+	0	1	1
Infisert	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infisert	+	IA	+	+	+	+	1	0	1
Infisert	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infisert	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infisert	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infisert	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infisert	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infisert	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infisert	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infisert	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infisert	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Ikke-infisert	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Ikke-infisert	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Ikke-infisert	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Ikke-infisert	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Ikke-infisert	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Ikke-infisert	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	IA	0	2	2
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	-	15	9	24
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	IA	1	0	1
Ikke-infisert	-	IA	-	-	-	-	2	2	4
Ikke-infisert	-	IA	-	-	IA	-	0	1	1
Ikke-infisert	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Ikke-infisert	-	=	-	-	-	IA	0	1	1
Ikke-infisert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ikke-infisert	-	-	-	IA	-	-	0	1	1
Ikke-infisert	-	-	IA	-	-	-	5	4	9
Ikke-infisert	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Samlet							810	640	1450

FS = Kvinnelig endocervikal vattpinne, **FU** = Kvinnelig urin **PVS** = Asymptomatisk pasientinnsamlet vaginal vattpinne, **CVS** = Klinisk innsamlet vaginal vattpinne, "IA" angir prøver som ikke er innsamlet eller tilgjengelig for testing. Likhets-tegnet (=) angir ubestemt ved gjentatt testing.

***Neisseria gonorrhoeae*/Analyse for kvinnelig infisert pasient-status**
Tabell 11c: PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøve/Klinisk studiepasient infisert status-resultater for *N. gonorrhoeae*

Infisert pasient-status	Endocervikalt vattpinneresultat		Symptomstatus	
	AC2	AGC	Symp	Asymp
Infisert	+	+	7	6
Ikke-infisert	=	+	0	1
Ikke-infisert	-	+	0	5
Ikke-infisert	-	-	352	1276
Samlet			359	1288

***Neisseria gonorrhoeae*/Analyse for mannlig infisert pasient-status**

Tabell 12: Uretral vattpinne- og urinprøve

Infisert pasient-status	NAAT 1		Kultur	Aptima Combo 2-analyse		Symptomstatus	
	MU	MS	MS	MU	MS	Symp	Asymp
Infisert	IA	+	+	+	+	1	0
Infisert	-	IA	+	IA	+	0	1
Infisert	-	IA	+	+	+	1	0
Infisert	-	-	+	-	-	1	0
Infisert	-	+	+	+	+	4	1
Infisert	+	IA	+	IA	+	0	1
Infisert	+	IA	+	+	IA	8	0
Infisert	+	IA	+	+	-	1	0
Infisert	+	IA	+	+	+	50	1
Infisert	+	-	+	+	+	4	1
Infisert	+	+	IA	+	+	1	0
Infisert	+	+	-	+	+	11	1
Infisert	+	+	+	-	-	1	0
Infisert	+	+	+	-	+	3	0
Infisert	+	+	+	+	IA	1	0
Infisert	+	+	+	+	+	229	9
Ikke-infisert	-	-	-	IA	-	0	1
Ikke-infisert	-	-	-	IA	+	0	1
Ikke-infisert	-	-	-	-	IA	17	9
Ikke-infisert	-	-	-	-	-	411	349
Ikke-infisert	-	-	-	-	+	5	10
Ikke-infisert	-	-	-	+	-	1	1
Ikke-infisert	-	-	-	+	+	0	1
Samlet						750	387

MU = Mannlig urin, **MS** = Mannlig uretral vattpinne, **IA** = Prøver ikke innsamlet eller tilgjengelig for testing.

RLU-distribusjon av Aptima-kontroller

Fordelingen av RLUene for Aptima positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT og Aptima positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC fra alle Aptima Combo 2-analyse-kjøringer utført under kliniske prøve-studier som er presentert i Tabell 13.

Tabell 13: Fordeling av total RLU av Aptima Combo 2-analyse-kontroller

Kontroll	Statistikker	Total RLU (x 1000)		
		Klinisk studie av endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og urinprøve	Klinisk studie av vaginal vattpinneprøve	Klinisk studie av PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver
Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC	Maksimum	1572	1996	1747
	75. persentil	1160	1279	1264
	Median	1063	1135	1165
	25. persentil	996	933	1024
	Minimum	274	174	494
Positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT	Maksimum	1359	1420	1438
	75. persentil	1202	1255	1288
	Median	1093	1169	1201
	25. persentil	989	1084	1099
	Minimum	167	249	166

Presisjonsstudie

Presisjonstesting ble utført på tre steder for å oppnå mål på repeterbarhet og reproducerbarhet. Presisjonsstudier ble gjennomført som en del av den kliniske studien av endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og urinprøve, og den kliniske studien av PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve. I den tidligere studien fikk hvert teststed tre identiske paneler med 13 prøver som inneholdt 0 til 500 fg med CT rRNA, 0 til 25 000 fg av GC rRNA, eller kombinasjoner av både CT og GC rRNA. Testingen ble utført over tre dager med ulike analysesettpartier hver dag. Den totale RLU, innen kjøring-, mellom kjøring- og mellom teststed-beskrivende statistikk er oppsummert i Tabell 14a.

I den sistnevnte presisjonsstudien ble reproducerbarheten opprettet med et 12-del panel, generert ved å tilføre PreservCyt Solution med 0 til 2000 fg/analyse med CT og 0 til 5000 fg/analyse med GC rRNA og alikvotering av 1,0 ml inn i prøvetakingsrøret i Aptima Specimen Transfer Kit (prøveoverføringssett). To (2) operatører på hver av de tre nettstedene utførte en kjøring per dag på hver av tre dager, totalt tre gyldige kjøring per operatør. Testingen ble utført med ett analysesettparti. Resultatene av denne presisjonsstudien er oppsummert i Tabell 14b.

For begge studiene ble reproducerbarheten etablert ved å tilsette det passende transportmediet (STM, PreservCyt Solution) med rRNA. Reproducerbarheten ved testing av vattpinne-, urin- eller PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøver som inneholder målorganisme, har ikke blitt fastslått.

Tabell 14a: Transportmedium for vattpinne

Paneldel	N	Gjennomsnittlig RLU (x1000)	Innen kjøring		Mellom kjøring		Mellom teststed		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
High (Høy)	CT-vattpinne	54	1 055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Dobbel vattpinne*	54	2 338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Dobbel urin*	54	2 281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
	GC-vattpinne	54	1 265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
Mid	CT-vattpinne	54	1 001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Dobbel vattpinne*	54	2 241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
	GC-vattpinne	54	1 249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
Low (Lav)	CT-vattpinne	54	1 013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Dobbel vattpinne*	54	2 085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
	Dobbel urin*	54	2 201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
	GC-vattpinne	54	1 177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
Negativ	Vattpinne	54	7	1 301	18,3	2 311	32,5	1 901	26,8
	Urin	54	7	861	12,0	2 299	32,1	1 994	27,9

* Doble positive paneldeler inneholdt både CT og GC rRNA.

Tabell 14b: PreservCyt Solution

Konsentrasjon (fg/analyse)		N	Samsvar	Gjennomsnittlig RLU (x1000)	Innen-kjøring		Mellom kjøring		Mellom teststed		Mellom operatør	
CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	162	97,5 %	9,7	31,6	I/A	3,4	I/A	6,4	I/A	4,7	I/A
0	5 000	54	96,3 %	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2 000	0	54	100 %	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2 000	5 000	54	100 %	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100 %	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100 %	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1 000	2 500	54	100 %	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1 %	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5 000	54	100 %	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2 000	250	54	96,3 %	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU = Relative lys-enheter, SD = Standardavvik, CV = Variasjonskoeffisient, I/A angir prøver som ikke gjelder for negative paneldeler.

Prøver med uoverstemmende og ubestemte resultater ble inkludert i signalvariasjonsanalysen.

For CV- og SD-verdier som er lik 0,0, er variasjonen fra denne kilden svært liten i forhold til andre variasjonskilder.

Aptima Combo 2 analytisk ytelse

Merk: Følgende resultater ble generert med den opprinnelige versjonen av Aptima Combo 2-assayet ved bruk av DTS systems.

Se *Tigris DTS System Analytical Performance* etter avsnittet *Tigris DTS system Clinical Specimen Agreement* for Tigris DTS system-spesifikk analytisk ytelse.

Se *Panther System Analytical Performance* for Panther-systemets spesifikke analytiske ytelse.

Analytisk sensitivitet

Chlamydia trachomatis analytiske sensitivitet (påvisningsgrenser) ble bestemt ved direkte sammenligning av fortyntinger av CT-organismer i cellekultur og i analysen. Det analytiske sensitivitetspåstanden for analysen er én Inclusion-Forming Unit (IFU) per analyse (7,25 IFU/vattpinne, 5,0 IFU/ml urin, 9,75 IFU/ml PreservCyt Solution væskebasert utstryk) for alle 15 CT serovarer (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 og L3). Fortyntinger på under 1,0 IFU/analyse av alle serovarer testet imidlertid positiv i Aptima Combo 2-analyse.

Analytisk sensitivitet for *Neisseria gonorrhoeae* ble bestemt ved direkte sammenligning av fortyntinger av 57 forskjellige kliniske isolater i kultur og i Aptima Combo 2-analyse med vattpinne- og urinprøver og 20 kliniske isolater med PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver. Det analytiske sensitivitetspåstanden for analysen er 50 celler/analyser (362 celler/vattpinne, 250 cells/ml urin, 488 celler/ml PreservCyt Solution væskebasert utstryk). Alle stammer var imidlertid positive ved mindre enn 50 celler/analyser.

Analytisk spesifisitet

Totalt 198 organismer ble evaluert ved hjelp av Aptima Combo 2-analyse i to studier. En innledende studie omfattet 154 kultur-isolater som inneholdt 86 organismer som kan isoleres fra urogenitalkanalen og 68 ytterligere organismer som utgjør et fylogenetisk tverrsnitt av organismer. En tilleggsstudie for ekstragenitale prøver, inkluderte 44 mikrober som kan finnes på ekstragenital-vattpinnen. De testede organismene omfattet bakterier, sopp, gjær, parasitter og virus.

I den innledende studiene ble alle organismer, unntatt *C. psittaci*, *C. pneumoniae* og virusene testet med $1,0 \times 10^6$ celler/analyse i både vattpinne- og urintransportmedium. Chlamydia- og neisseria-organismene ble testet i PreservCyt Solution-mediet. *C. psittaci* og *C. pneumoniae* ble testet med $1,0 \times 10^5$ IFU/analyse. Virusene ble testet slik: (a) herpes simplex-viruser I og II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/analyse, (b) humant papilloma-virus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA kopier/analyse og (c) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ infisert cellekultur-celler/analyse.

I den andre studien ble alle organismene testet i STM. Alle ikke-virale isolater ble testet ved $1,0 \times 10^6$ CFU/ml, unntatt *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* og *Peptostreptococcus micros*, som ble testet med $1,0 \times 10^6$ RNA-kopier/ml. Virusene ble testet ved $1,0 \times 10^5$ TCID₅₀/ml, unntatt Norovirus-gruppe II: $1,0 \times 10^6$ TCID₅₀/ml, Enterovirus-type 68: $1,0 \times 10^4$ TCID₅₀/ml og influensavirus som ble testet med $2,0 \times 10^3$ TCID₅₀/ml. Kun CT- og GC-prøver ga positive resultater i Aptima Combo 2-analyse. Listen over organismer testet i den første studien vises i Tabell 15 og organismer testet i den andre studien vises i Tabell 16.

Tabell 15: Analytisk spesifisitet

Organisme	Organisme	Organisme
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Herpes simplex virus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes simplex virus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Human papilloma-virus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> Serogroup B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

“(n)” angir antallet stammer som ble testet.

Alle organismer som ble testet ga et negativt resultat i Aptima Combo 2-analyse, basert på kinetisk profiltype og RLU.

Tabell 16: Kryssreaktivitet mikroorganismer for hals- og rektalprøver

Organisme	Organisme	Organisme
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumo-virus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epstein-Barr-virus	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Respiratory syncytial-virus
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Hepatitis B-virus	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Hepatitis C-virus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Human influensavirus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Human influensavirus B	<i>Streptococcus anginosus group</i>
Coxsackie-virus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echo-virus	<i>Legionella micdadei</i>	

Forstyrrende stoffer

Følgende forstyrrende stoffer ble individuelt forsterket i vattpinne og PreservCyt Solution fytende utstrykprøver: 10 % blod, prevensjonsgel, bakteriedrepende middel, fuktighetsmiddel, hemoroideanestesi, kroppsolje, pulver, antifungal krem, vaginale smøremidler, feminin spray og leukocytter ($1,0 \times 10^6$ celler/ml). Følgende forstyrrende stoffer ble individuelt forsterket i urinprøver: 30 % blod, urinanalytter, protein, glucose, ketoner, bilirubin, nitrat, urobilinogen, pH 4 (acidic), pH 9 (alkalin), leukocytter ($1,0 \times 10^6$ celler/ml), celleavfall, vitaminer, mineraler, acetaminofen, aspirin og ibuprofen. Alle ble testet for mulig analyseinterferens i fravær og nærvær av CT og GC ved anslått rRNA-ekvivalent på 1,0 CT IFU/analyse (5 fg/analyse) og 50 GC celler/analyse (250 fg/analyse). rRNA-ekvivalenter ble beregnet, basert på genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme.

Ingen interferens ble observert med noen av de testede stoffene. Ingen amplifiseringshemmere ble observert i Aptima Combo 2-analyse.

Gjenvinning

Escherichia coli og *Gardnerella vaginalis* ($2,4 \times 10^5$ celler/analyse) og *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* og *Staphylococcus epidermis* ($1,0 \times 10^8$ celler/analyse) ble tilsatt prøver som inneholdt rRNA-ekvivalens på omtrent 1,0 CT IFU (5 fg) og 50 GC celler (250 fg). Disse tilsetningene forstyrret ikke amplifiseringen og påvisningen av CT eller GC rRNA ved bruk av Aptima Combo 2-analyse.

Studier av prøvestabilitet

A. Endocervikale vattpinneprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og oppbevaringsforholdene for endocervikale vattpinneprøver ble generert med sammenslåtte negative vattpinneprøver. Fem sammenslåtte prøver ble forsterket med CT- og GC i endelige konsentrasjoner på henholdsvis 10 IFU og 100 CFU per reaksjon. De forsterkede prøvene ble holdt ved -70 °C , -20 °C , 4 °C og 30 °C . Prøvene ble testet i duplikat på dag 0, 20, 35, 60 og 90. Alle testforholdene var positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

B. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og lagringsbetingelsene for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver ble generert med samlede negative PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver. Fire sammenslåtte prøver ble forsterket med CT- og GC i endelige konsentrasjoner på henholdsvis 10 IFU og 100 CFU per reaksjon. PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver ble satt på 30 °C i 7 dager, deretter ble 1,0 ml av prøven tilsatt et Aptima overføringsrør. De forsterkede prøvene ble holdt ved 4 °C, 10 °C og 30 °C. Prøvene som ble oppbevart ved 4 °C og 10 °C ble testet i duplikat på dag 0, 6, 13, 26, 30 og 36. Prøver som ble oppbevart ved 30 °C ble testet i duplikat på dag 0, 5, 8, 14 og 17. Fire forsterkede PreservCyt Solution væskebaserte, sammenslåtte utstrykprøver ble tilsatt Aptima overføringsrør og satt på 30 °C i 14 dager før de ble oppbevart ved enten -20 °C eller -70 °C. Prøvene på -20 °C og -70 °C ble testet i duplikat etter 0, 30, 60, 90 og 106 dagers oppbevaring. Alle testforholdene var positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

C. Vaginale vattpinneprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og lagringsbetingelsene for vaginale vattpinneprøver ble generert med samlede negative vattpinneprøver. Femten vaginale vattpinne-pooler ble forsterket med CT- og GC i endelige konsentrasjoner på henholdsvis 1,0 IFU og 50 CFU per reaksjon. De forsterkede prøvene ble holdt ved -70 °C, -20 °C, 4 °C og 30 °C. Prøvene ble testet med én alikvot på dag 0, 20, 36, 73 og 114. Alle testforholdene var positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

D. Urinprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og lagringsbetingelsene for urinprøver ble generert med ti kvinnelige og ti mannlige negative urinprøver. Urinprøvene ble forsterket med CT- og GC i endelige konsentrasjoner på henholdsvis 10 IFU og 100 CFU per reaksjon. To sett med forsterkede urinprøver ble holdt ved 4 °C og 30 °C i 24 timer før de ble tilføyd Urine Transport Media (UTM). De to settene med UTM-prøver ble holdt ved 4 °C og 30 °C, og testet i triplikat på dag 0, 1, 5, 20 og 35. Alle prøvene var positive for både CT og GC når urinprøver ble holdt ved 4 °C før tilsetning av UTM. Når urinprøvene ble holdt til 30 °C før tilsetningen av UTM, var alle prøvene positive for CT og 95 % av prøvene var positive for GC på dag 35. Disse samme prøvene ble testet etter 116 dagers oppbevaring ved -20 °C og -70 °C. Alle prøvene var positive for både CT og GC ved begge oppbevaringsbetingelser.

E. Ekstra frosset (ved -20 °C) i prøvestabilitetsstudien

Data som underbygger den anbefalte oppbevaringstilstanden til -20 °C i endocervikale vattpinne-, uretrale vattpinne-, vaginal vattpinne-, kvinnelig urin-, mannlige urin-, og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøvene ble generert ved hjelp av 90 prøver for hver type med negativt resultat, der 30 prøver ble forsterket med henholdsvis CT og GC til 1,0 IFU og 50 CFU per reaksjon, 30 prøver ble forsterket ved henholdsvis 0,1 IFU og 5 CFU per reaksjon, og 30 prøver var ikke forsterket. Prøvene ble oppbevart ved -20 °C og ble testet på dag 0, 200, og 400. Alle forsterkede prøver oppfylte godkjenningsskriteriene på 95 % samsvar med forventede resultater.

Klinisk prøvesamsvar/Tigris DTS-systemet

Samsvar Tigris DTS-system

Samsvar mellom Aptima Combo 2 assay-resultater generert på det helautomatiske Tigris DTS-systemet og halvautomatiske DTS-systemet ble evaluert ved å teste endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne, kvinnelig og mannlig urin, vaginal vattpinne og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver. Hver av de kliniske prøvene ble testet individuelt med Aptima Combo 2 assay på både Tigris DTS-systemet og DTS-systemene hos Hologic.

Studie av klinisk prøvesamsvar - endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og kvinnelige og mannlige urinprøver

Mannlige og kvinnelige deltakere som besøkte SID-, øyeblikkelig hjelp-, offentlig helse- og familieplanleggingsklinikker ble registrert i sju geografisk ulike kliniske områder med lav til høy forekomst av CT og GC. Den kliniske prøvesamsvarstudien evaluerer samsvaret mellom de to systemene som bruker vattpinne- og urinprøver fra 485 mannlige og 576 kvinnelige deltakere. Av de 1991 prøvene som ble testet, var det en liten prosentandel som først testet ugyldig eller ubestemt for CT eller GC med Tigris DTS-systemet (20, 1,0 %) og på DTS-systemer (14, 0,7 %). Ved gjentatt testing var det to (2) kliniske prøver med ubestemte GC-resultater på Tigris DTS-systemet, som ikke er inkludert i ekvivalensberegninger. Totalt prosentvis samsvar og prosentvise positive og negative samvar ble beregnet. Prøver som gir uoverensstemmende resultater mellom DTS-systemet og Tigris DTS-systemet ble undersøkt i vekslende TMA amplifiseringsanalyser for CT og GC, som er nukleinsyreamplifiseringstester (NAAT-er) som målsetter CT- eller GC-rRNA-sekvenser som avviker fra de som er målsatte i Aptima Combo 2 assay. Aptima Combo 2 assay gjentatt testing på DTS-systemer ble også utført på prøver som gir uoverstemmende Tigris DTS-system- og DTS-systemer-resultater.

Tabeller 17 og 18 viser de totale prosentvise samsvarene for alle parvise testresultater innhentet på Tigris DTS-systemet og DTS-systemer for henholdsvis vattpinne- og urinprøver. Totale samsvar var var 98,3 % for vattpinneprøver og 99,2 % for urinprøver. Se ytelsesestimer Tabeller 5a og 9a for Aptima Combo 2 for endocervikale vattpinne-, mannlige uretrale vattpinne-, og kvinnelige og mannlige urinprøver testet på DTS-systemet. Kliniske resultatestimater for Tigris DTS-systemet med endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinn og kvinnelige og mannlige urinprøver kan forventes å være like, tatt i betraktning samsvarsfunnene.

Studie av klinisk prøvesamsvar — vaginal vattpinne og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver

Kvinnelige besøkende i SID-, folkehelse- og OB/GYN-klinikker ga vaginal vattpinne- og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver. Vaginalprøver ble overført direkte til Hologic for testing, mens PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver ble behandlet av 2 cytopatologilaboratorier før de ble overført. Hos Hologic ble vaginal vattpinne- og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver først screenet med Aptima Combo 2 assay på DTS-systemene. Prøver med endelige ugyldige eller ubestemte DTS-systemresultater ble ikke valgt for videre testing med Tigris DTS-systemet. Aptima Combo 2 assay positive prøver og et undersett av Aptima Combo 2 assay negative prøver ble valgt for sammenligningstesting på Tigris DTS-systemet. Ett hundre og sytti (170) vaginale vattpinne- og 170 PreservCyt Solution utstrykprøver fra 181 kvinnelige deltakere ble testet på begge systemene. De fleste av prøvene (110 vaginale vattpinne- og 107 PreservCyt Solution flytende utstrykprøver) som ble valgt for sammenligningstesting var fra symptomatiske kvinner. Sytten (17) arbeidslister

ble initiert: 13 (76,5 %) var gyldig og 4 (23,5 %) ble gjort ugyldig fordi instrumentet detekterte høy bakgrunn med luminometeret. Instrumentet hadde løse Detect 1- og 2-beslag som kunne la luft komme inn i slangene eller la uriktige mengder av påviste reagenser bli injisert. Disse arbeidslistene var gyldige da de ble testet på nytt. Av de 340 prøvene som ble testet, hadde ingen ugyldige eller ubestemte resultater på Tigris DTS-systemet.

Tabeller 19 og 20 viser det samlede prosentvis samsvaret for CT- og GC-påvisning for alle parvise testresultater oppnådd på Tigris DTS- og DTS-systemene for henholdsvis vaginal vattpinne- og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver. Totalt samsvar var 98,2 % for vaginale vattpinneprøver og 98,2 % for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver. Se Tabeller 5b, 5c, 9b, og 9c for Aptima Combo 2 assayytelsesestimater for vaginal vattpinne- og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver testet på DTS-systemene. Kliniske ytelsesestimater for Tigris DTS-systemet med endocervikal vattpinne-, mannlig uretral vattpinne-, og kvinnelige og mannlige urinprøver kan forventes å være like, tatt i betraktning samsvarsfunnene.

Studie av CT/GC klinisk panelsamsvar - endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og kvinnelige og mannlige urinprøver

Studien av CT/GC klinisk panelsamsvar evaluerte ekvivalensen mellom de to systemene med 13 CT/GC kliniske paneler, preparert av Hologic, som inneholdt 0 til 2500 Inclusion Forming Units (IFU)/ml med CT og/eller 0 til 125.000 Colony Forming Units (CFU)/ml med GC. CT/GC kliniske paneler ble opprettet fra vattpinne- og urinprøver, innsamlet fra 222 mannlige og 117 kvinnelige deltakere som ble fastslått å være ikke-infiserte, basert på negative Aptima Combo 2 assay vattpinne- og urinprøverresultater med DTS-systemer. Hver av de 13 CT/GC-panelene bestod av 5 replkater av hver prøvetype (endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne, kvinnelig urin, mannlig urin) med totalt 20 replkater per panel.

Tabell 21 viser prosentvis samsvar med forventede CT- og GC-resultater for Tigris DTS-systemet og for DTS-systemer for hvert av de 13 CT/GC-panelene. Konsentrasjonene varierte fra 10 ganger under til 1000 ganger over Aptima Combo 2 assay de analytiske kravgrensene på 1 IFU/analyse for CT og 50 CFU/analyse for GC. Også vist i Tabell 21 er det generelle prosentvise samsvaret (99,3 %) mellom CT/GC panelresultater fra Tigris DTS-systemet og fra DTS-systemer. Positive og negative samsvar vises i Tabeller 22 og 23 for henholdsvis CT- og GC panelresultater. For vattpinne- og urinpaneler var positive samsvar henholdsvis 100 % og 96,2 % for CT, og var begge 100 % for GC. Negative samsvar for vattpinne og urin var henholdsvis 100 % og 98,0 % for CT, og var begge 100 % for GC. Tre av 5 kvinnelige urinpanelreplikater, som var én log under det Aptima Combo 2 assay analytiske sensitivetskravet på 1 IFU/analyse for CT, var CT- på Tigris-systemet. Ett av 5 kvinnelige urinpanelreplikater fra et separat panel var CT- på DTS-systemer.

Tabell 17: Samsvarstudie for klinisk prøve: Endocervikale og mannlige uretrale vattpinneprøveresultater¹

Tigris DTS-system	DTS-systemer				Samlet
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	30	0	0	0	30
CT+/GC-	0	108	0	2 ⁵	110
CT-/GC+	1 ²	0	67	0	68
CT-/GC-	0	12 ³	2 ⁴	796	810
Samlet	31	120	69	798	1018
Prosentvis samsvar (95 % KI)	96,8 % (83,3-99,9)	90,0 % (83,2-94,7)	97,1 % (89,9-99,6)	99,7 % (99,1-100)	I/A
Totalt prosentvis samsvar (95 % KI): 98,3 % (97,3-99,0)					

+ betegner Positiv, - betegner Negativ, I/A = Ikke aktuelt.

¹ Data ikke vist: To prøver testet CT-/GC ubestemt på både Tigris og DTS-systemer. En prøve testet CT-/GC- på Tigris DTS-systemet, men CT-/GC ubestemt på DTS-systemer. Ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer, testet denne prøven CT-/GC-. Prøven testet også GC- i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

² 1/1 var CT+/GC+ ved ny testing på DTS-systemer og var CT+ i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

³ 11/12 ble testet på nytt. 11/11 var CT-/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer. 9/11 var CT- ved testing i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen og 2/11 var CT+.

⁴ 2/2 var CT-/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer og var GC- i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

⁵ 2/2 var CT-/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer og var CT- i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

Tabell 18: Samsvarstudie for klinisk prøve: Resultater fra kvinnelig og mannlig urinprøve

Tigris DTS-system	DTS-systemer				Samlet
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	32	0	0	0	32
CT+/GC-	0	100	0	1 ³	101
CT-/GC+	0	0	52	0	52
CT-/GC-	0	8 ¹	1 ²	776	785
Samlet	32	108	53	777	970
Prosentvis samsvar (95 % KI)	100 % (89,1-100)	92,6 % (85,9-96,7)	98,1 % (89,9-100)	99,9 % (99,3-100)	I/A
Totalt prosentvis samsvar (95 % KI): 99,2 % (98,1-99,5)					

+ betegner Positiv, - betegner Negativ, I/A = Ikke aktuelt.

¹ 7/8 var CT-/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer og var CT- i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

1/8 var CT+/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer og var CT+ i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

² 1/1 var CT-/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer og var GC- i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

³ 1/1 var CT-/GC- ved ny testing i Aptima Combo 2 assay på DTS-systemer og var CT+ i den alternative TMA-amplifiseringsanalysen.

Tabell 19: Samsvarstudie for klinisk prøve: Prøveresultater av vaginal vattpinne

Tigris DTS-system	DTS-systemer				Samlet
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Samlet	26	44	25	75	170
Prosentvis samsvar (95 % KI)	100 % (86,8-100)	100 % (92,0-100)	96,0 % (79,6-99,9)	97,3 % (90,7-99,7)	I/A
Totalt prosentvis samsvar (95 % KI): 98,2 % (94,9-99,6)					

+ betegner Positiv, - betegner Negativ, I/A = Ikke aktuelt.

Tabell 20: Samsvarstudie for klinisk prøve: Resultater for PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver

Tigris DTS-system	DTS-systemer				Samlet
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	1	45
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	1	1	73	75
Samlet	26	45	25	74	170
Prosentvis samsvar (95 % KI)	100 % (86,8-100)	97,8 % (88,2-99,9)	96,0 % (79,6-99,9)	98,6 % (92,7-100)	I/A
Totalt prosentvis samsvar (95 % KI): 98,2 % (94,9-99,6)					

+ betegner Positiv, - betegner Negativ, I/A = Ikke aktuelt.

Tabell 21: Samsvarstudie for CT/GC klinisk panel: Samsvar med forventede CT- og GC-resultater for endocervikal vattpinne, mannlig uretral vattpinne og kvinnelige og mannlige urinpaneler

Paneldel CT/GC	Paneldelkonsentrasjon ¹		Replicates (Replikater)	CT		GC	
	CT IFU/ml	GC CFU/ml		Tigris %Samsvar	DTS %Samsvar	Tigris %Samsvar	DTS %Samsvar
Lav/Lav	2,5	125	20	100	100	100	100
Lav/Høy	2,5	125 000	20	100	95 ³	100	100
Høy/Lav	2 500	125	20	100	100	100	100
Høy/Høy	2 500	125 000	20	100	100	100	100
Svært lav/Neg	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Lav/Neg	2,5	0	20	100	100	100	100
Medium/Neg	25	0	20	100	100	100	100
Høy/Neg	2 500	0	20	100	100	100	100
Neg/Svært lav	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg/Lav	0	125	20	100	100	100	100
Neg/Medium	0	1 250	19	100	100	100	100
Neg/Høy	0	125 000	20	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	20	100	100	100	100
Totalt prosentamsvar mellom Tigris og DTS (95 % KI): 99,3 % (98,3-99,8)							

IFU = Inclusion Forming Units, CFU = Colony Forming Units, Tigris %Agrmt = Samsvar mellom Tigris med forventede resultater, DTS %Agrmt = Samsvar mellom DTS med forventede resultater.

¹ Et prøvetakingsrør som inneholder omtrent 2,9 ml transportmedium for vattpinneprøver og 4,0 ml transportmedium/urinblanding for urinprøver.

² CT-konsentrasjonen i denne CT/GC kliniske paneldelen er en log under det Aptima Combo 2 assay analytiske sensitivitetskravet på 1 IFU/analyse (7,25 IFU/vattpine, 5 IFU/ml urin).

³ Ett av 5 kvinnelige urinpanelreplikater CT- på DTS-systemer.

⁴ Tre av 5 kvinnelige urinpanelreplikater var CT- på Tigris-systemet.

Tabell 22: Samsvarstudie for CT/GC klinisk panel: CT-resultater for endocervikale og mannlige uretrale vattpinner og kvinnelige og mannlige urinpaneler

Prøve	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positivt samsvar (95 % KI)	Negativt samsvar (95 % KI)
Vattpinne	129	80	0	0	49	100 (95,5-100)	100 (92,7-100)
Urin	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3-99,2)	98,0 (89,6-100)

+ betegner Positiv, - betegner Negativ, KI = konfidensintervall

¹ Tre av 5 kvinnelige urinpanelreplikater, som var en log under det Aptima Combo 2 assay analytiske sensitivitetskravet på 1 IFU/analyse for CT, var CT- på Tigris-systemet.

² Ett av 5 kvinnelige urinpanelreplikater CT- på DTS-systemer.

Tabell 23: Samsvarstudie for CT/GC klinisk panel: GC-resultater for endocervikale og mannlige uretrale vattpinner og kvinnelige og mannlige urinpaneler

Prøve	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positivt samsvar (95 % KI)	Negativt samsvar (95 % KI)
Vattpinne	129	79	0	0	50	100 (95,4-100)	100 (92,9-100)
Urin	130	80	0	0	50	100 (95,5-100)	100 (92,9-100)

+ betegner Positiv, - betegner Negativ, KI = Konfidensintervall, Tigris = Tigris DTS.

Presisjonsstudie

Tigris DTS-system-presisjon (dvs. reproduserbarhet) ble evaluert på et eksternt klinisk sted og på Hologic. Aptima Combo 2-assaypresisjon ble evaluert på tvers av tre Tigris-DTS-systemer, to studiesteder, to Aptima Combo 2-assaysettpartier og fire operatører. Tabell 24 viser presisjons RLU-data for gjennomsnitt, standardavvik, variasjonskoeffisient (VK), prosentvis samsvar med forventede resultater av beregninger av mellom teststed-, mellom operatør-, mellom parti-, mellom kjøring- og innen kjøring-variabilitet.

På det eksterne teststedet utførte to operatører tre arbeidslister (det vil si kjøring) per Aptima Combo 2 assay settparti på ett Tigris DTS-system, og fullførte totalt 6 arbeidslister hver. På Hologic utførte to operatører tre arbeidslister per Aptima Combo 2 assay settparti på to Tigris DTS-systemer og fullførte totalt 12 arbeidslister hver. Totalt 36 arbeidslister ble fullført. Hver arbeidsliste besto av seks identiske, 12-delers presisjonspaneler som inneholdt 0 til 2000 fg/analyser av CT rRNA og/eller 0 til 2433 fg/analyser av GC rRNA. Hver arbeidsliste besto av seks identiske, 12-delers presisjonspaneler som inneholdt 0 til 2000 fg/analyser av CT rRNA og/eller 0 til 5 000 fg/analyser av GC rRNA. Paneldelene som inneholdt CT og GC var kategorisert som lave (5 eller 100 fg/analyse), mellomstore (1000 fg/analyse), eller høye (≥ 2000 fg/analyse) konsentrasjoner av CT og som lave (≤ 250 fg/analyse), mellomstore (omtrent 2400 fg/analyse), eller høye (5000 fg/analyse) konsentrasjoner av GC. Reproduserbarheten ble etablert ved å tilsette vattpinnetransportmedium med rRNA. Reproduserbarheten ved testing av vattpinne- og urinprøver som inneholder målorganisme har ikke blitt fastslått. Presisjonen ble anslått i henhold til NCCLS-retningslinjene EP5-A (35).

Tabell 24: Presisjonsdata for Tigris DTS-systemet

Kons.		N	Gjennomsnitt RLU (x1000)	% Samsvar	Innen kjøring		Mellom teststed		Mellom parti		Mellom operatør		Mellom kjøring	
CT	GC				SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)
Neg	Neg	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg	High (Høy)	215	1 216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
High (Høy)	Neg	216	1 266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
High (Høy)	High (Høy)	210	2 445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg	Lav ¹	217	1 132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Lav ¹	Neg	214	1 053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Mid	Mid	214	2 429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Lav ¹	Lav ¹	216	2 112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Lav ¹	High (Høy)	216	2 282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
High (Høy)	Lav ¹	215	2 318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = Standardavvik, % KV = Prosent koeffisientvariasjon, % Samsvar. = Prosent samsvar, kons. = Konsentrasjon.

Merknad: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negative, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene er svært liten. Når dette skjer, er variabiliteten målt med standardavvik og % KV satt til 0. Se de NCCLS-godkjente retningslinjene EP5-A (35).

¹ Lave paneldele ble forsterket ved de foreliggende analytiske sensitivitetene i analysen (5 fg CT rRNA/analyse, 250 fg GC rRNA/analyse, eller begge for den doble positive paneldelen). For CT er målnivået som blir testet ekvivalent til omtrent 36 fg/vattpinne og 25 fg/ml urin. For GC er målnivået som blir testet ekvivalent til omtrent 1800 fg/vattpinne og 1250 fg/ml urin. Basert på genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme, er 5 fg ekvivalenten til 1 IFU CT og 250 fg er ekvivalenten til 50 celler GC.

Analytisk ytelse til Tigris DTS-systemet

Se *Panther System Analytical Performance* for Panther-systemets spesifikke analytiske ytelse.

Ekvivalensstudie av analytisk sensitivitet

Fortynninger av tre CT-serovarer (E, F, G) assosiert med urogenitale sykdommer ble testet på tre Tigris DTS-systeminstrumenter og parallelt på DTS-systemer. CT-serovarene ble fortynnet i vattpinnetransportmedier og en pool av behandlet urinprøve. Konsentrasjonene varierte fra 3 Inclusion-Forming Units (IFU) per analyse til 0,1 IFU per analyse, som er én log under den analytiske sensitiviteten som foreligger for analysen av én IFU per analyse (7,25 IFU/vattpinne, 5 IFU/ml urin). Prosent positivitet mellom Tigris DTS og DTS-systemer var tilsvarende 95 % konfidens for alle tre serovarene ned til det analytiske krav-nivået. Fortynninger under nivået testet også positive på begge plattformer. Generelt sett ble sammenlignbar sensitivitet vist på et påvisningsnivå på én IFU per analyse mellom Tigris DTS og DTS-systemer.

Ett sensitivitetspanel i vaginal prøve-poolen og ett sensitivitetspanel i etterprosessert PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve-pool ble tilberedt ved CT 5 fg rRNA og testet 60 replikater på Tigris DTS-systemet. Prosentvis positivitet (95 % KI) på Tigris DTS-systemet for vaginal vattpinneprøve var 100 % (95,1–100) og etterprosessert PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøve var 100 % (95,1–100).

Den analytiske sensitiviteten til den finske varianten av *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) ble bestemt ved å teste fortynninger av *in vitro* transkript i negative urinprøver, negative ThinPrep-prøver og simulert vattpinne-matriseprøver. Tretti replikater av hver fortynning ble testet på Tigris DTS-systemet med hvert av de tre reagenspartiene til det oppdaterte Aptima Combo 2-assayet som gir totalt 90 replikater per prøvetype. Den analytiske sensitiviteten ble fastslått til å være mindre enn ett IFU per assay i urin, ThinPrep og simulerte vattpinne-matriseprøver. Påvisningskapasitetene til den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ble bekreftet til tvers av flere CT-varianter.

Fortynninger av tre GC kliniske isolater ble testet på tre Tigris DTS-systemer og parallelt på DTS-systemer. GC-isolatene ble fortynnet i vattpinnetransportmedier og en pool av behandlet urinprøve. Konsentrasjonene varierte fra 150 celler per analyse til 5 celler per analyse, som er én log under analytisk sensitivitets-krav for analysen på 50 celler/analyse (362 celler/vattpinne, 250 celler/ml urin). Prosent positivitet mellom Tigris DTS og DTS-systemer var tilsvarende 95 % konfidens for alle tre isolatene ned til det analytiske krav-nivået. Fortynninger under nivået testet også positive på begge plattformer. Generelt sett ble sammenlignbar sensitivitet vist på et påvisningsnivå på 50 celler per analyse mellom Tigris DTS og DTS-systemer.

Ett sensitivitetspanel i vaginal prøve-poolen og ett sensitivitetspanel i etterprosessert PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve-pool ble tilberedt ved GC 250 fg rRNA og testet 60 replikater på Tigris DTS-systemet. Prosentvis positivitet (95 % KI) på Tigris DTS-systemet for vaginal vattpinneprøve var 100 % (95,1–100) og etterprosessert PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøve var 100 % (95,1–100).

Studie av CT/GC rRNA-forsterket klinisk panel — Vaginal vattpinne og PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver

CT/GC rRNA-forsterket klinisk panelstudie, evaluerte samsvar mellom de to systemene med to Hologic-preparerte CT/GC kliniske paneler, forsterket med 0 til 5000 fg rRNA/analyse av CT og/eller 0 til 250 000 fg rRNA/analyse av GC. CT/GC kliniske paneler ble opprettet fra vaginal vattpinne og PreservCyt Solution væskebasert utstrykprøve, tatt fra 309 kvinnelige deltakere med prøver som hadde negative Aptima Combo 2 assay resultater på DTS-systemene ved testing ved Hologic. Negative prøver ble samlet etter prøvetype, forsterket eller ikke forsterket med CT og/eller GC rRNA, og alikvoterte som replikater av hver paneldel. Replikater av hver av 13 paneldeler med forskjellige forsterkede rRNA-nivåer ble kombinert for å opprette ett klinisk panel for hver prøvetype. Hvert panel inneholdt totalt 132 replikater.

Ett vaginalt vattpinnerepliket fra den svært lave CT-konsentrasjonspaneldelen (0,05 fg rRNA/analyse) hadde et ubestemt CT-resultat på DTS-systemer.

Tabell 25 viste prosentvis samsvar for hvert nivå av rRNA i henholdsvis vaginal vattpinne og PreservCyt Solution væskebaserte utstryk-paneler, med forventede CT- og GC-resultater for Tigris DTS-systemet og for DTS-systemene. Konsentrasjonene varierte fra 1 log under, til 3 logger over 5 fg rRNA/analyse for CT og 250 fg rRNA/analyse for GC. I Tabell 25 vises også totalt prosentvis samsvar (99,2 % for vaginalt vattpinnepanel og 100 % for PreservCyt Solution væskebasert utstryk-panel).

Tabell 25: Samsvarsstudie CT/GC rRNA-forsterket klinisk panel: Samsvar med forventede CT- og GC-resultater for vaginalt vattpinne-panel og PreservCyt Solution fyttende utstryk-panel

Paneldel CT/GC	Konsentrasjon (fg rRNA/analyse)		Replicates (Replikater)	Vaginalt vattpinnepanel				PreservCyt Solution væskebasert utstrykpanel			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris %Samsvar	DTS %Samsvar	Tigris %Samsvar	DTS %Samsvar	Tigris %Samsvar	DTS %Samsvar	Tigris %Samsvar	DTS %Samsvar
Lav/Lav	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Lav/Høy	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Høy/Lav	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Høy/Høy	5000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Svært lav/Neg	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Lav/Neg	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Medium/Neg	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Høy/Neg	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Svært lav	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Lav	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Medium	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Høy	0	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				Totalt prosentvis samsvar mellom Tigris og DTS (95 % KI): 99,2 % (95,8-100)				Totalt prosentvis samsvar mellom Tigris og DTS (95 % KI): 100 % (97,2-100)			

DTS % Samsvar = Samsvar mellom DTS og forventede resultater, Tigris % Samsvar = Samsvar mellom Tigris DTS og forventede resultater.

¹ 1/10 replikater hadde ubestemte CT-resultater på DTS-systemer og ble ekskludert fra denne analysen. 8/9 samsvarte med forventede resultater. 1/9 var CT- på DTS-systemer. CT-konsentrasjonen for denne paneldelen er 1 log under 5 fg rRNA/analyse.

Ekvivalensstudie av analytisk spesifisitet

For en nukleinsyreampifiseringsanalyse bestemmes analytisk spesifisitet med hensyn til individuelle organismer i stor grad av kjemien til analysen (for eksempel

oligonukleotidsekvenser) i stedet for av plattformen. Fordi reagensene for Aptima Combo 2 assay er identiske for Tigris DTS-systemet og DTS-systemer, ble analytiske spesifisiteteksperimentet på Tigris DTS-systemet utarbeidet for å fokusere på de mest utfordrende kulturisolatene. Disse organismene inkluderte de som var kjent for å kryssreagere i andre amplifiseringsanalyser. Tjuefire (24) kulturisolater ble valgt fra panelet med organismer i Tabell 15, inkludert 3 organismer som er nærmest relatert til CT og 17 organismer som er nærmest relatert til GC. Alle organismene som var testet produserte negative resultater på Tigris DTS-systemet.

Ekvivalensstudie av interfererende stoffer

Blod som vanligvis finnes i urogenitale prøver kan interferere i enkelte amplifiseringsanalyser. Fullblod ble brukt til å fastslå graden av blodinterferens på Tigris DTS og ekvivalens mellom Tigris DTS-systemet og DTS-systemer med hensyn til denne potensielle interferenten. Ferskt blod ble tilsatt klinisk vattpinne, vaginal vattpinne, etterprosessert PreservCyt Solution væskebasert utstryk og urinprøvepool, og deretter testet for mulig analyseinterferens i nærvær og fravær av CT- og GC-mål. De anslåtte rRNA-ekvivalentene til en CT IFU/analyse (5 fg/analyse) og 50 GC-celler/analyse (250 fg/analyse) ble brukt som målkonsentrasjoner, fordi disse utgjør den analytiske sensitiviteten til analysen. rRNA-ekvivalenter ble beregnet, basert på genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme. Prøver ble testet på to Tigris DTS-systemer. Alle prøver som inneholder målnukleinsyre var positive ved testing på et nivå på 10 % (vol/vol) blod i vattpinneprøver, vaginale vattpinneprøver, etterprosessert PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver og 30 % (vol/vol) blod i urinprøver. Alle prøver som ikke inneholdt målet ble riktig identifisert som negative for både CT og GC. Disse resultatene er identiske med de som ble vist i DTS-systemene når de ble forsterket med de samme blodmengdene.

Blod tilsatt vattpinne-, vaginal vattpinne-, etterprosessert PreservCyt væskebaserte utstrykprøver og urinprøver på nivåer som var mye høyere enn forventet med normal prøvetaking, interfererte ikke med resultatene på Tigris DTS-systemet.

Overføringsstudie (carryover studies) for Tigris DTS-systemet

For å fastslå at Tigris DTS-systemet minimerer risikoen for falske positive resultater som skyldes overføringsforurensning, ble det gjennomført en flerdagars analytisk studie ved hjelp av forsterkede paneler på tre Tigris DTS-systemer. Studien brukte 20 % høymåls GC-prøver som inneholdt $1,0 \times 10^9$ celler/reaksjon, som var tilfeldig plassert blant 80 % negative prøver som inneholdt vattpinne-transportmedium. I løpet av studien ble 1372 høymålprøver og 5516 negative prøver testet over de tre Tigris DTS-systemene. Den samlede overføringshastigheten, inkludert både falske positive og ubestemte resultater, var i gjennomsnitt 0,3 % (18/5491). Totalt 25 negative prøver ble rapportert som ugyldige og ble ekskludert fra beregningen. En egen analyse ble utført på en delmengde av studiepopulasjonen bestående av de negative prøvene som umiddelbart fulgte en høymål positiv. Overføringshastigheten (carryover rate) for denne delmengden av befolkningen, inkludert både falske positive og uavhengige resultater, var i gjennomsnitt 1,1 % (12/1097). For falske positive i denne delmengden varierte overføringshastigheten fra 0 % til 1,1 % over de tre Tigris DTS-systemene. For ubestemte i denne delmengden varierte overføringshastigheten fra 0 % til 0,9 % over de tre Tigris DTS-systemene. Disse resultatene viser at overføringskontaminering minimeres på Tigris DTS-systemet.

Analytisk ytelse av Panther-systemet**Samsvarsstudie av forsterket klinisk panel**

Individuelle negative urinprøver ble forsterket med CT-serovar G, GC, eller en kombinasjon av CT og GC for å opprette et panel med 120 CT-positiver, 120 GC-positiver og 120 doble positive paneldeler. CT-positive paneldeler ble forsterket med organismer ved 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml eller 25 IFU/ml (0,5 fg/analyse, 5 fg/analyse eller 50 fg/analyse). GC-positive paneldeler ble forsterket med organismer ved 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml eller 1 250 CFU/ml (25 fg/analyse, 250 fg/analyse eller 2 500 fg/analyse). Doble positiver ble forsterket med CT-organismer ved 2,5 IFU/ml (5 fg/analyse) og GC-organismer ved 2 500 000 CFU/ml (5 000 000 fg/analyse) eller CT ved 25 IFU/ml (50 fg/analyse) og GC ved 1 250 CFU/ml (2 500 fg/analyse) eller CT ved 25 000 IFU/ml (50 000 fg/analyse) og GC ved 125 CFU/ml (250 fg/analyse) eller CT ved 2,5 IFU/ml (5 fg/analyse) og GC ved 125 CFU/ml (250 fg/analyse). I tillegg ble det innsamlet 120 CT og GC negative urinprøver. De positive og negative panelene ble testet på tre Panther-systemer og tre Tigris DTS-systemer. Positivt prosentvis samsvar mellom Panther-systemet og Tigris DTS-systemet var 100 % med et lavere 95 % konfidensintervall på 99,5 for CT og GC. Positivt prosentvis samsvar mellom Panther-systemet og Tigris DTS-systemet var 99,9 % med et lavere 95 % konfidensintervall på 99,5. Resultatene av studien vises i Tabell 26.

Tabell 26: Samsvarsstudie av forsterket klinisk panel: Samsvar mellom forventede CT- og GC-resultater

Paneldel	Konsentrasjon (IFU eller CFU/ml)		Konsentrasjon (fg/analyse)		Replicates (Replikater)	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris %Samsvar	Panther %Samsvar	Tigris %Samsvar	Panther %Samsvar
CT/GC-paneler^{1,2}									
Lav/Lav	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Middels/middels	25	1 250	50	2 500	90	100	100	100	100
Lav/Høy	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Høy/Lav	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
GC-paneler^{2,3}									
Neg/Svært lav	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg/Lav	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg/Medium	0	1 250	0	2 500	120	100	99,2	100	100
CT-paneler^{1,3}									
Svært lav/Neg	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Lav/Neg	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Medium/Neg	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negative paneler³									
Neg/Neg	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

* En paneldel var feil fremstilt og ble ekskludert fra analysen.

¹ Total CT positivt prosentvis samsvar mellom Tigris og Panther (95 % KI): 100 % (99,5–100).

² Total GC positivt prosentvis samsvar mellom Tigris og Panther (95 % KI): 100 % (99,5–100).

³ Totalt negativt prosentvis samsvar mellom Tigris og Panther (95 % KI): 99,9 % (99,5–100).

Samsvarsstudien for det kliniske panelet evaluerer ekvivalensen mellom den opprinnelige og den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ved bruk av 20 preparerte CT/GC-kliniske paneler som inneholder 0 til 2500 IFU/ml villtype CT, 0 til 500 IFU/ml av FI-nvCT og 0 til 125 000 CFU/ml GC i urinprøver. Hvert av de 20 panelene ble testet i triplikat i to

kjøringer per dag på tre Panther systems av to operatører ved bruk av tre reagenspartier i løpet av seks dager. Tabell 27 Viser prosentandel samsvar med forventede CT- og GC-resultater til de to versjonene av Aptima Combo 2-assayet.

Tabell 27: Samsvarsstudie til opprinnelig og oppdatert versjon av det kliniske panelet til Aptima Combo 2 assay CT/GC

Paneldekkingskonsentrasjon			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Opprinnelig AC2 Forventet resultat	Opprinnelig AC2 % Samsvar	Oppdatert AC2 Forventet resultat	Oppdatert AC2% samsvar	Opprinnelig AC2 Forventet resultat	Opprinnelig AC2 % Samsvar	Oppdatert AC2 Forventet resultat	Oppdatert AC2% samsvar
0	0	0	Neg	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0	12,5	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0	125	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0	1250	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0	125 000	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0,25	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
2,5	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
25	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
2500	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0,02	0	Neg	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0,05	0	Neg	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0,2	0	Neg	98,2%	Pos	100 %	Neg	99,1%	Neg	100 %
0	500	0	Neg	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
2,5	0	125	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
25	0	1250	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
2500	0	125	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
2,5	0	125 000	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	500	125	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0,05	125 000	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
2500	500	125	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %

*IFU-ekvivalentene ble beregnet basert på genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme.

Studie av analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet for Aptima Combo 2-analyse ble testet med tre representative prøvematriser. Disse var urinbehandlet med Urine Transport Medium (UTM), PreservCytSolution væskebasert utstrykoppløsning, fortynnet med Swab Transport Medium (STM) og STM. CT og GC rRNA ble forsterket i pooler med disse tre matrisene med følgende konsentrasjoner ved RNA-ekvivalente konsentrasjoner 0,5 fg/analyse, 5 fg/analyse og 50 fg/analyse (rRNA-ekvivalenter for 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml, eller 25 IFU/ml) for CT eller 25 fg/analyse, 250 fg/analyse eller 2500 fg/analyse for GC (rRNA-ekvivalenter med 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml eller 1250 CFU/ml). rRNA-ekvivalenter ble beregnet, basert på genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme. Disse panelene ble testet på tre Panther-systemer med tre reagenspartier i replikater på 96. Samsvaret med forventet resultat ble beregnet. Samsvaret med forventede resultater var 100 % (95 % KI 96,1–100 %) for alle urinpaneler, 100 % (95 % KI 96,0–100 %) for alle PreservCyt Solution væskebaserte utstrykpaneler og 100 % (95 % KI 96,1–100 %) for alle STM-paneler. Den analytiske sensitiviteten for analysen er 2,5 IFU/ml for CT og 125 CFU/ml for GC.

Den analytiske sensitiviteten til FI-nvCT ble bestemt ved å teste fortynninger av *in vitro* transkript i negative urinprøver, negative ThinPrep-prøver og simulert vattpinne-matriseprøver. Tretti replikater av hver fortynning ble testet på Panther system med hvert av de tre reagenspartiene til det oppdaterte Aptima Combo 2-assayet som gir totalt 90 replikater per prøvetype. Den analytiske sensitiviteten ble fastslått til å være mindre enn ett IFU per assay i urin, ThinPrep og simulerte vattpinne-matriseprøver. Påvisningskapasitetene til den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ble bekreftet til tvers av flere CT-varianter.

Reproduserbarhetsstudie

Presisjonen ved Aptima Combo 2-analyse ble evaluert på tvers av tre Panther-systemer og tre Aptima Combo 2-analyse-settpartier over en periode på 24 dager. Panelene ble dannet ved å toppe CT og/eller GC rRNA inn i STM med konsentrasjoner som vises i Tabell 28. Operatører utførte to kjøring per dag og kjørte hver paneldel i replikater på to per kjøring. Samsvaret med de forventede resultatene ble beregnet og presisjonen ble anslått i henhold til NCCLSs retningslinjer EP5-A2 (37). Totalt antall replikater for hvert panel = 96. Tabell 28 viser presis RLU-data for gjennomsnitt, standardavvik, variasjonskoeffisient (VK), prosentvis samsvar med forventede resultater og beregninger av mellom instrument, mellom parti, mellom kjøring og innen kjøring-variabilitet, samt total variabilitet.

Tabell 28: Panther-presisjon for Aptima Combo 2-analyse

Matrise	CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)	N*	Gj.snitt RLU (x1000)	% Samsvar	Mellom instrument		Mellom parti		Mellom kjøring		Innen kjøring		Samlet	
						SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
						(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96	1309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96	2509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1000	2500	96	2496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
Urin	0	0	94	6	100	0,2	3,2	0,66	10,8	0,36	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95	863	100	70,73	8,2	165,65	19,2	47,97	5,6	132,27	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95	1129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96	1252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95	2290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
PreservCyt	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96	1113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1250	95	1239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95	2333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5

Merknad: Variabiliteten fra noen faktorer kan være numerisk negative, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som skyldes disse faktorene er svært liten. Når dette skjer, SD=0 og CV=0 %.

* Totalt antall replikater for hvert panel = 96. I utvalgte kjøring ble individuelle ugyldige replikater ikke testet på nytt.

Studie av analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten til den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ble evaluert ved bruk av et delsett med mikroorganismer som står oppført i Tabell 15 og Tabell 16. De 86 mikroorganismene som ble testet, bestod hovedsaklig av virale, bakteriale og gjærstammer. Det ble funnet at ingen av mikroorganismene som ble testet, hadde innvirkning på ytelsen eller analytisk spesifisitet til den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet.

Ekvivalensstudie av interfererende stoffer

Blod som vanligvis finnes i urogenitale prøver kan interferere i enkelte amplifiseringsanalyser. Fullblod ble brukt til å opprette graden av blodinterferens på Panther-systemet med henblikk på denne potensielle interferenten. Ferskt blod ble tilsatt kliniske pooler med vaginale vattpinneprøver, etterprosesserte PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, eller urinprøver og deretter testet for mulig analyseinterferens i nærvær og fravær av CT- og GC-

mål. De anslåtte rRNA-ekvivalentene til en CT IFU/analyse (5 fg/analyse) og 50 GC-celler/analyse (250 fg/analyse) ble brukt som målkonsentrasjoner, fordi disse utgjør den analytiske sensitiviteten til analysen. Prøver ble testet på Panther-systemet. Alle prøver som inneholder målnukleinsyre var positive ved testing på et nivå av 10 % (vol/vol) blod i vattpinne eller PreservCyt Solution væskebaserte utstrykprøver, eller 30 % (vol/vol) blod i urinprøver. Alle prøver som ikke inneholdt målet ble riktig identifisert som negative for både CT og GC. Disse resultatene er identiske med de som ble vist i Tigris DTS-systemet når de ble forsterket med de samme blodmengdene. Blod tilsatt vattpinne-, PreservCyt- og urinprøver på nivåer som var mye høyere enn forventet med normal prøvetaking, interfererte ikke med resultatene på Panther-systemet.

Overføringsstudie for Panther-systemet

For å fastslå at Panther-systemet minimerer risikoen for falske positive resultater som skyldes overføringsforurensning, ble det gjennomført en flerkjørings analytisk studie ved hjelp av forsterkede paneller på tre Panther-systemer. Overføring ble vurdert med omtrent 20 % høyere titer GC-prøver fordelt mellom negative prøver. Kjøringene omfattet klynger av høy positive prøver med klynger av negative prøver, samt enkelte høye positive spredt i et bestemt mønster i kjøringen. Prøver med høy titer ble laget med GC rRNA forsterket i STM for å oppnå en endelig konsentrasjon på 5×10^5 fg rRNA/reaksjon (rRNA-ekvivalent på $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Testing ble utført med 5 kjøringene på hver av de tre Panther-systemene med totalt 2936 negative prøver. Den totale overføringsfrekvensen var 0 % med 95 % konfidensintervall på 0-0,1 %. Fire negative prøver ble rapportert som ugyldige og ble ekskludert fra beregningen.

Samsvarstudie for klinisk prøve

Det klinisk prøvesamsvaret mellom den opprinnelig og den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ble evaluert ved bruk av rester av vattpinneprøver innsamlet fra pasienter som gjennomgår *Chlamydia trachomatis* (CT)- og/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC)-screening. Et enkelt replikat av hver prøve ble testet med både den opprinnelig versjonen og den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet på Panther system. Tabell 29 og Tabell 30 viser det CT- og GC-positive, -negative og samlet prosentandel samsvaret til de 325 prøvene som ble evaluert.

Tabell 29: Samsvarstudie for klinisk *Chlamydia trachomatis*-prøve

		Opprinnelig versjon av AC2-assayet	
		CT-positiv	CT-negativ
Oppdatert versjon av AC2-assayet	CT-positiv	49	3
	CT-negativ	0	273
Prosentvis positivt samsvar (95 % KI): 100 % (92,7 %–100 %)			
Prosentvis negativt samsvar (95 % KI): 98,9 % (96,9 %–99,6 %)			
Totalt prosentvis samsvar (95 % KI): 99,1 % (97,3 %–99,7 %)			

Tabell 30: Samsvarstudie for klinisk *Neisseria gonorrhoeae*-prøve

		Opprinnelig versjon av AC2-assayet	
		GC-positiv	GC-negativ
Oppdatert versjon av AC2-assayet	GC-positiv	47	1
	GC-negativ	0	275
Prosentvis positivt samsvar (95 % KI): 100 % (92,4%–100 %)			
Prosentvis negativt samsvar (95 % KI): 99,6 % (98,0 %–99,9 %)			
Totalt prosentvis samsvar (95 % KI): 99,7 % (98,3 %–99,9 %)			

To prøver med GC ekvivalente resultater ble utelatt fra denne analysen.

Ekstragenitale prøvetyper (hals- og rektale vattpinneprøver)

Sammendrag

Samlet støtter de analytiske og kliniske dataene som er angitt nedenfor bruken av Aptima Combo 2-assay for å teste hals- og rektalvattpinneprøver for kvalitativ påvisning og differensiering av ribosomalt RNA (rRNA) fra *Chlamydia trachomatis* (CT) og/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC) for å hjelpe til med diagnostisering av klamydia- og/eller gonokokk-sykdom.

Studie av analytisk sensitivitet

Påvisningsgrensen på 95 % for ekstragenitalvattpinnen med Aptima Combo 2-analyse ble bestemt for hals- og rektale vattpinner. To CT serovarer (E og G) og to kliniske GC-isolater ble forsterket i pooler med disse vattpinnene. Panelene ble testet på to Panther-systemer med et reagensparti i replikater på minst 20 over åtte dager.

95 %-grensen for halsvattpinner er 0,005 IFU/ml (95 % CI 0,003 - 0,020) for CT for 0,10 CFU/ml (95 % CI 0,09 - 0,13) for GC. 95 %-grensen for rektale vattpinner er 0,007 IFU/ml (95 % CI 0,005 - 0,023) for CT for 0,10 CFU/ml (95 % CI 0,09 - 0,12) for GC.

Data om klinisk ytelse

Kliniske ytelsesdata ble evaluert fra 15 artikler med vitenskapelige litteratur (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53), hver av disse rapporterte bruk av Aptima Combo 2-analyse ved testing av ekstragenitale prøver.

For CT halsvattpinneprøver rapporterte studiene punktestimater på 100 % for sensitivitet og 100 % for spesifisitet (38). For CT rektale vattpinneprøver rapporterte studiene sensitivitetspunktestimater som varierte fra 71 % til 100 % og spesifisitetspunktestimater fra 95,6 % til 100 % (1, 2, 3, 13, 34, 38).

For GC halsvattpinneprøver rapporterte studiene sensitivitetspunktestimater som varierte fra 88,2 % til 100 % og spesifisitetspunktestimater fra 87,8 % til 100 % (2, 38). For GC rektale vattpinneprøver rapporterte studiene sensitivitetspunktestimater som varierte fra 75 % til 100 % og spesifisitetspunktestimater fra 87,9 % til 100 % (3, 13, 21, 34, 38, 48).

Kryssreaktivitet av mikroorganismer

For en liste over mikroorganismer som ble testet for kryssreaktivitet på hals- og rektale vattpinner, se Tabell 16.

Potensielt forstyrrende stoffer

Følgende forstyrrende stoffer som kan oppdages på ekstragenitale vattpinner ble individuelt forsterket i STM: forkjølelsesmedikament, leppebalsam, hemorroidekrem, human avføring, hosteundertrykkende middel, tannkrem, munnvann, avføringsmidler, anti-diarémedisin og antacid. Alle ble testet for mulig analyseinterferens i fravær og nærvær av CT og GC ved 3X 95 %-grensen for påvisning av prøvetypen. Prøvene forsterket med CT og GC viste minst 95 % positivitet i nærvær av stoffene. Stoffer som ikke var forsterket med CT eller GC ga ikke positivt resultat for verken CT eller GC.

Prøvehåndtering og stabilitet

Data som støtter de anbefalte oppbevaringsbetingelsene for ekstragenitale vattpinneprøver ble generert med sammenslåtte negative vattpinneprøver. Halspooler og rektalepooler ble forsterket med CT og GC ved konsentrasjoner på 2X 95 %-grensen for påvisning per hver prøvetype. De forsterkede prøvene ble oppbevart ved -70 °C, -20 °C, 4 °C og 30 °C. Prøvene ble testet på dag 0, 8, 15, 23, 36 og 60. Alle testforholdene var minst 95 % positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

Bibliografi

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Jul 83(4):327-9. Epub 2007 May 2.
2. **Alexander S et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. Sex Transm Infect. Nov 84(6):488-92.
3. **Bachmann LH et al.** 2010. Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* Rectal Infections. J. Clin. Microbiol. 48(5):1827.
4. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. NEJM 296:306-310.
5. **Berger R, Alexander E, Harnisch J et al.** 1979. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 121(6), 750-754.
6. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J. Clin. Microbiol. 34:2395-2400.
7. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164:1771-1781.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. 51 (RR-15).
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. DOI: 10.15620/cdc.79370.
10. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. Mol. Cell. Probes. 11:243-249.
11. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. J. Clin. Microbiol. 33:3111-3114.
12. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. 41:778-782.
13. **Cosentino LA et al.** 2012. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. J Clin Microbiol. Jun 50(6): 2005-2008.
14. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. J. Clin. Microbiol. 36:391-394.
15. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. 37:386-390.
16. **Freeman AH et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. Sex Transm Dis. Nov 38(11):1036-1039.
17. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics 95:28-32.
18. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. J. Clin. Microbiol. 41:304-309.
19. **Geiger R et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Int J STD AIDS. August.
20. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. J. Clin. Microbiol. 35:2628-2633.
21. **Harryman L et al.** 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. Sex Transm Infect. Feb 88(1):27-31.
22. **Hokynar K, et al.** The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. Microorganisms 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
23. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. 74:979-993.
24. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. NEJM 292:1199-1205.
25. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. In K. Holmes et al. (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
26. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol. 31:1209-1212.

27. **Johansen TB, et al.** The 'Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
28. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **4**:288-295.
29. **Lanjouw E, et al.** *Int J STD AIDS.* 2015. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/Chlamydia2015.pdf>.
30. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* **36**:3122-3126.
31. **Mahto M., Mallinson H.** 2012. Response to 'Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect. Apr;* **88**(3):211.
32. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
33. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory.* February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
34. **Moncada J et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun **47**(6): 1657-62.
35. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
36. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
37. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
38. **Ota KV et al.** 2009. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Hologic Aptima Combo 2 Assay and culture. *Sex Transm Infect.* Jun **85**(3):182-6.
39. **Papp JR et al.** 2007. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Nov **59**(3):259-264. Epub 2007 Jul 26.
40. **Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
41. **Peterson E. M., V. Darrow, J. Blanding, S. Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test. *J. Clin. Microbiol.* **35**:957-959.
42. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
43. **Roberts DJ, et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
44. **Schachter, J.** 1985. *Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group)*, p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
45. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
46. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
47. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123**:753-757.
48. **Schachter J et al.** 2008. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Jul **35**(7):637-642.
49. **Sexton ME et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb **62**(2):70-78.
50. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2666-2670.
51. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2356-2358.
52. **Turner AN et al.** HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhoeae in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a Midwestern US city. *Sex Transm Dis.* Jun **40**(6):433-438.
53. **Turra M et al.** 2015. Detection and Confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* Infections in Genital and Extragenital Samples using Aptima Assays on the Panther™ Instrument. *Microbiol Pathol.* **1**(2): 018.
54. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.

55. **Unemo M, et al.** Letter to the editor: Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. Euro Surveill. 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
56. **Unemo M, et al.** Finnish new variant of Chlamydia trachomatis escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. Euro Surveill. 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
57. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. J. Clin. Microbiol. **34**:3072-3074.
58. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J. Clin. Microbiol. **3**:74-80.
59. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Kundestøtte: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Teknisk støtte: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

For mer kontaktinformasjon, gå til www.hologic.com.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, ThinPrep og Tigris er registrerte varemerker for Hologic, Inc. og/eller deres datterselskaper i USA og/eller andre land.

eppendorf (stilisert) og REPEATER er varemerker for Eppendorf AG.
TECAN og FREEDOM EVO er varemerker for Tecan Group AG.

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

Dette produktet kan være dekket av ett eller flere patenter i USA, som identifiseres på www.hologic.com/patents.

©2001–2020 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-19693-1801 rev. 001
2020-04