

## Aptima™ Neisseria gonorrhoeae Assay

Istruzioni per l'uso

Per uso diagnostico *in vitro*

Solo per l'esportazione dagli U.S.A.

<b>Informazioni generali</b> .....	<b>2</b>
Uso previsto .....	2
Sintesi e spiegazione dell'analisi .....	2
Principi della procedura .....	3
Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica .....	4
Avvertenze e precauzioni .....	4
Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti .....	6
Raccolta e conservazione dei campioni biologici .....	7
<b>Panther System</b> .....	<b>10</b>
Reagenti e materiali forniti .....	10
Materiali richiesti ma disponibili separatamente .....	11
Materiali opzionali .....	12
Procedura di analisi del Panther System .....	12
Note procedurali .....	15
<b>Interpretazione dell'analisi - CQ/Risultati relativi ai pazienti</b> .....	<b>17</b>
<b>Limiti</b> .....	<b>20</b>
<b>Risultati degli studi clinici</b> .....	<b>22</b>
<b>Valori attesi</b> .....	<b>23</b>
<b>Prestazioni cliniche</b> .....	<b>26</b>
<b>Concordanza dei campioni clinici:</b> .....	<b>37</b>
<b>Concordanza dei campioni clinici sul Panther System</b> .....	<b>39</b>
<b>Prestazioni analitiche</b> .....	<b>40</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>48</b>
<b>Recapiti e Cronologia delle revisioni</b> .....	<b>49</b>

## Informazioni generali

### Uso previsto

Il test Aptima™ *Neisseria gonorrhoeae* Assay è un test con sonda di acido nucleico per l'amplificazione del target, che utilizza la cattura del target per il rilevamento qualitativo *in vitro* dell'RNA ribosomiale (rRNA) da *Neisseria gonorrhoeae* (GC), per aiutare nella diagnosi della malattia urogenitale gonococcica mediante l'uso del Panther™ System. Il test può essere usato per analizzare i seguenti campioni derivanti da individui sintomatici: campioni di tamponi endocervicali, vaginali e dell'uretra maschile raccolti da medici, e campioni di urina femminile e maschile. Il test può essere usato per analizzare i seguenti campioni derivanti da individui asintomatici: campioni di tamponi endocervicali e vaginali raccolti da medici, campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente<sup>1</sup> e campioni di urina femminile e maschile. Il test è altresì destinato all'utilizzo con l'analisi di campioni ginecologici derivanti da pazienti sia sintomatiche sia asintomatiche, raccolti in soluzione PreservCyt™.

<sup>1</sup>I campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente rappresentano un'opzione di screening per le pazienti quando non è altrimenti indicato un esame pelvico.

### Sintesi e spiegazione dell'analisi

Le infezioni da *Neisseria gonorrhoeae* sono una delle malattie a trasmissione sessuale più diffuse al mondo. Solo negli Stati Uniti, i Centri per il controllo delle malattie riportano una stima di 616.392 nuovi casi (188 ogni 100.000 abitanti) di infezioni da GC nel 2019 (1).

L'agente eziologico della malattia gonococcica è denominato *N. gonorrhoeae*. Quelli della *Neisseria* sono diplococchi Gram-negativi non mobili. La maggior parte delle infezioni gonococciche non mostrano complicazioni del tratto genitale inferiore e possono essere asintomatiche. Tuttavia, se non trattate nelle donne, le infezioni possono aggravarsi e causare il processo flogistico pelvico (PID). Il PID può manifestarsi come endometrite, salpingite, peritonite pelvica e ascessi salpingo-ovarici. Una più piccola percentuale di persone colpite da infezioni gonococciche può sviluppare l'infezione gonococcica disseminata (Disseminated Gonococcal Infection - DGI) (2, 3).

La diagnosi convenzionale dell'infezione GC richiede l'isolamento dell'organismo su terreni di coltura selettivi o l'osservazione dei diplococchi su vetrini con colorazione di Gram (4). I metodi di coltura possono avere una buona sensibilità clinica, ma sono molto dipendenti dall'adeguata manipolazione dei campioni. Una conservazione e un trasporto inadeguati del campione possono determinare la perdita della vitalità dell'organismo e produrre risultati falsi negativi. Inoltre, una cattiva tecnica di campionamento, materiali di campionamento tossici e l'inibizione della crescita da parte di componenti delle secrezioni corporee possono anch'essi determinare risultati falsi negativi (5, 6). Metodi non basati su coltura comunemente usati per il rilevamento di GC includono le prove dirette del DNA con sonda e i test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT).

I test NAAT di prima generazione per GC presentano problemi tecnologici che hanno limitato le loro prestazioni. Tali problemi includono un trattamento macchinoso dei campioni e l'inibizione del campione che possono produrre risultati falsi negativi (7). Il test Aptima *Neisseria gonorrhoeae* assay (Test Aptima GC Assay) è di tipo NAAT di seconda generazione che utilizza le tecnologie di cattura del target, amplificazione mediata da trascrizione (TMA™) e analisi con protezione dell'ibridizzazione (HPA) per semplificare il trattamento dei campioni, amplificare l'rRNA target e rilevare l'amplicone, rispettivamente. Recenti studi che confrontano le prestazioni e l'inibizione dei campioni di vari sistemi di amplificazione hanno dimostrato i vantaggi delle tecnologie di cattura del target, TMA e HPA (8, 9).

Secondo la "Guidance for the detection of gonorrhoea in England", una guida del 2014 emessa dall'agenzia per la promozione della salute britannica Public Health England, un test per la gonorrea deve fornire un valore predittivo positivo (VPP) minimo del 90% nella realtà locale o nella popolazione di pazienti (10). Se il VPP scende al di sotto di questa soglia, è necessaria un'analisi supplementare che confermi i risultati positivi del test per aumentare il VPP. Le analisi supplementari vengono descritte come un secondo test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) eseguito sullo stesso campione, ma che rileva una diversa sequenza target dell'acido nucleico. Sia il test Aptima GC Assay sia il test Aptima Combo 2™ Assay prendono di mira la subunità dell'RNA ribosomiale (rRNA) 16S per la cattura e il rilevamento. La sonda di cattura è analoga per entrambi i test, ma il test Aptima GC Assay riconosce, per il rilevamento, una regione diversa della subunità dell'rRNA 16S rispetto al test Aptima Combo 2 Assay, e può dunque essere considerato un test supplementare idoneo ad aumentare il VPP dell'analisi Aptima Combo 2, se indicato dalle linee guida sanitarie locali.

## Principi della procedura

Il test Aptima GC Assay unisce le tecnologie di cattura del target, TMA e HPA.

I campioni vengono raccolti e trasferiti nelle rispettive provette di trasporto del campione. La soluzione di trasporto contenuta in queste provette rilascia le molecole di rRNA target e le protegge dalla degradazione durante il magazzinaggio. Quando il test Aptima GC Assay viene eseguito in laboratorio, la molecola di rRNA target viene isolata dai campioni mediante l'uso di un oligomero di cattura, con un metodo di cattura del target che si avvale di microparticelle magnetiche. L'oligomero di cattura contiene una sequenza complementare di una specifica regione della molecola target oltre a un filamento di residui di deossiadenosina. Durante il procedimento di ibridizzazione, la regione specifica della sequenza dell'oligomero di cattura si lega a una regione specifica della molecola target. Il complesso oligomero di cattura target viene quindi catturato fuori dalla soluzione mediante riduzione della temperatura di reazione fino a temperatura ambiente. Questa riduzione della temperatura permette che si verifichi l'ibridizzazione fra la regione della deossiadenosina sull'oligomero di cattura e le molecole di poli-deossitimidina unite con legame covalente alle particelle magnetiche. Le microparticelle, incluse le molecole target catturate ad esse legate, vengono spinte sul lato del contenitore di reazione usando dei magneti e il supernatante viene aspirato. Le particelle vengono sottoposte a lavaggio per rimuovere la residua matrice del campione che potrebbe contenere inibitori della reazione di amplificazione. Una volta completati i procedimenti di cattura del target (target capture), i campioni sono pronti per l'amplificazione.

I test di amplificazione del target si basano sulla capacità dei primer oligonucleotidici complementari di eseguire l'ibridazione specifica e di permettere l'amplificazione enzimatica dei filamenti di acidi nucleici target. La reazione TMA di Hologic® replica una regione specifica dell'rRNA 16S dalla GC attraverso intermedi del DNA. Per ciascuna molecola target viene usata una serie univoca di primer. Il rilevamento delle sequenze di prodotto di amplificazione dell'rRNA (amplicone) viene ottenuto usando l'ibridizzazione dell'acido nucleico. Ogni sonda di DNA chemiluminescente con filamento unico, complementare a una regione dell'amplicone target, viene marcata con una molecola di estere di acridinio. Le sonde di DNA marcate si combinano con l'amplicone per formare ibridi RNA:DNA stabili. Il reagente di selezione (Selection) differenzia la sonda ibridizzata da quella non ibridizzata, eliminando la generazione di segnale dalla seconda. Durante il procedimento di rilevamento, la luce emessa dagli ibridi marcati RNA:DNA viene misurata come segnali fotonici in un luminometro, che vengono riportati come Unità relative di luce (Relative Light Units o RLU).

## Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica

L'SSP (Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica) è disponibile nella banca dati europea dei dispositivi medici (Eudamed), dove è collegato agli identificativi del dispositivo (UDI-DI di base). Per individuare l'SSP relativa al test Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay, fare riferimento al codice di identificazione unica dei dispositivi (Basic Unique Device Identifier - BUDI): **54200455DIAGAPTGCQL**.

## Avvertenze e precauzioni

- A. Per uso diagnostico *in vitro*.
- B. Per uso professionale.
- C. Per ulteriori specifiche avvertenze, precauzioni e procedure per il controllo della contaminazione relative al Panther System, consultare il *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Manuale per l'operatore del Panther/Panther Fusion System).

## Informazioni pertinenti al laboratorio

- D. Utilizzare solo contenitori da laboratorio monouso forniti o indicati in modo specifico come monouso.
- E. Attenersi alle consuete precauzioni di laboratorio. Non mangiare, bere o fumare nelle aree di lavoro. Quando si maneggiano campioni biologici e reagenti del kit, indossare guanti monouso senza talco, occhiali protettivi e camici da laboratorio. Lavarsi accuratamente le mani dopo aver maneggiato campioni e reagenti del kit.
- F. **Avvertenza: irritante e corrosivo.** Evitare il contatto di Auto Detect 2 con pelle, occhi e mucose. Se questo liquido viene a contatto con pelle od occhi, lavare con acqua. In caso di spargimento di questo liquido, diluire il versamento con acqua prima di asciugarlo.
- G. Le superfici di lavoro, le pipette e le altre apparecchiature devono essere decontaminate regolarmente con una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5-3,5% (da 0,35 M a 0,5 M).

## Informazioni pertinenti ai campioni


- H. Questo test è stato verificato usando soltanto campioni di tamponi endocervicali e uretrali maschili, campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, campioni di tampone vaginale e campioni di urina femminile e maschile. Le prestazioni con campioni diversi da quelli specificati nella sezione *Raccolta e conservazione dei campioni biologici* non sono state valutate.
- I. Le date di scadenza indicate nei kit per la raccolta si riferiscono al centro di raccolta e non alla struttura di analisi. I campioni raccolti in qualsiasi momento prima della data di scadenza indicata nel kit di raccolta, e che siano trasportati e conservati seguendo le istruzioni del foglietto illustrativo della confezione, sono validi per l'analisi anche se la data di scadenza sulla provetta di raccolta è passata.
- J. La soluzione PreservCyt è stata convalidata come un mezzo alternativo per l'analisi con il test Aptima GC Assay. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt trattati con strumenti diversi dal processore ThinPrep o con altri strumenti non sono stati valutati per l'utilizzo nel test Aptima GC Assay.
- K. Dopo l'aggiunta dell'urina nell'apposita provetta di trasporto, il livello del liquido deve rientrare fra le due righe nere indicatrici marcate sull'etichetta della provetta. In caso contrario, il campione va rifiutato.

- L. Mantenere le corrette condizioni di conservazione durante la spedizione del campione biologico per assicurarne l'integrità. Infatti, non è stata valutata la stabilità del campione biologico in condizioni di spedizione diverse da quelle raccomandate.
- M. I campioni biologici potrebbero essere infettivi. Nell'eseguire questo test, adottare le precauzioni universali. Metodi adeguati di manipolazione e smaltimento vanno stabiliti dal direttore del laboratorio. L'esecuzione di questa procedura diagnostica deve essere permessa esclusivamente al personale adeguatamente formato nella manipolazione di materiali infettivi.
- N. Evitare la contaminazione crociata durante le fasi di manipolazione dei campioni biologici. I campioni possono contenere livelli di organismi estremamente alti. Assicurarsi che i contenitori dei campioni non vengano in contatto reciproco ed eliminare i materiali usati senza passare sopra i contenitori aperti. Cambiare i guanti se vengono a contatto con i campioni biologici.
- O. Se il laboratorio riceve una provetta di trasporto dei campioni di tampone che non contiene alcun tampone o contiene due tamponi, un tampone di pulizia o un tampone non fornito da Hologic, il campione va rifiutato. Prima di rifiutare una provetta di trasporto del tampone non contenente tampone, verificare che non si tratti di una provetta di trasferimento del campione Aptima. Non è previsto che questa provetta di trasporto del campione contenga un tampone.
- P. Per i campioni per Pap test raccolti in soluzione PreservCyt, raccogliere il campione seguendo le istruzioni del fabbricante. Aliquote rimosse successivamente dalla fiala PreservCyt per l'analisi mediante il test Aptima GC Assay vanno trattate usando solo il kit di trasporto del campione Aptima.
- Q. In certe condizioni, i tappi delle provette di trasporto Aptima possono liberare liquido quando vengono forati. Per evitare che ciò accada, seguire le istruzioni della *Procedura di analisi del Panther System*.

#### Informazioni pertinenti al test

- R. Le prestazioni del test Aptima GC Assay non sono state valutate in adolescenti minori di 15 anni.
- S. Non usare questo kit dopo la data di scadenza.
- T. Non scambiare, mescolare o combinare reagenti del test provenienti da kit con numeri di lotto diversi. I controlli e i fluidi per test Aptima possono avere numeri di lotto diversi.
- U. Evitare la contaminazione microbica e da nucleasi dei reagenti.
- V. Tappare e conservare i reagenti alle temperature specificate. L'uso di reagenti conservati in modo improprio può pregiudicare le prestazioni del test. Consultare *Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti e Procedura di analisi del Panther System* per maggiori informazioni.
- W. Non combinare reagenti o liquidi dell'esame senza istruzioni specifiche. Non rabboccare i flaconi di reagenti o liquidi. Il Panther System verifica i livelli dei reagenti.
- X. Alcuni reagenti di questo kit sono etichettati con simboli di rischio e sicurezza.

**Nota:** le comunicazioni di pericolo utilizzano le classificazioni delle schede di sicurezza (SDS) dell'UE. Per le informazioni sulle comunicazioni di pericolo specifiche della propria regione, fare riferimento alla libreria delle schede di sicurezza (Safety Data Sheet Library) all'indirizzo [www.hologic.com/sds](http://www.hologic.com/sds). Per ulteriori informazioni sui simboli, fare riferimento alla legenda dei simboli alla pagina [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>Informazioni sui rischi UE</b>	
—	<p><b>Amplification Reagent</b>                      HEPES 25 - 30%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata                      P273 - Non disperdere nell'ambiente                      P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>
—	<p><b>Enzyme Reagent</b>                      HEPES 1 - 5%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata                      P273 - Non disperdere nell'ambiente                      P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>
—	<p><b>Probe Reagent</b>                      LAURIL SOLFATO, SALE DI LITIO 35 - 40%                      ACIDO SUCCINICO 10 - 15%                      IDROSSIDO DI LITIO MONOIDRATO 10 - 15%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata                      P273 - Non disperdere nell'ambiente                      P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>
	<p><b>Selection Reagent</b>                      ACIDO BORICO 1 - 5%  <b>AVVERTENZA</b>                      H315 - Provoca irritazione cutanea</p>
—	<p><b>Target Capture Reagent</b>                      HEPES 5 - 10%                      EDTA 1 - 5%                      IDROSSIDO DI LITIO MONOIDRATO 1 - 5%</p> <p>—</p> <p>H412 - Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata                      P273 - Non disperdere nell'ambiente                      P280 - Proteggere gli occhi/il viso</p>

**Requisiti di conservazione e manipolazione dei reagenti**

- A. I seguenti reagenti sono stabili quando vengono conservati a temperature comprese fra 2 °C e 8 °C (refrigerati):
- Reagente di amplificazione GC Aptima
  - Reagente enzimatico Aptima
  - Reagente sonda GC Aptima
  - Reagente di cattura del target B Aptima
  - Controllo positivo, GC/Controllo negativo, CT Aptima
  - Controllo positivo, CT/Controllo negativo, GC Aptima

- B. I seguenti reagenti sono stabili quando vengono conservati a temperature comprese fra 2 °C e 30 °C:
- Soluzione di ricostituzione e amplificazione GC Aptima
  - Soluzione di ricostituzione enzimatica Aptima
  - Soluzione di ricostituzione sonda GC Aptima
  - Reagente di selezione Aptima
- C. I seguenti reagenti sono stabili quando vengono conservati a temperature comprese fra 15 °C e 30 °C (temperatura ambiente): Reagente di cattura del target GC Aptima.
- D. Il reagente di cattura del target di lavoro GC (wTCR GC) è stabile per 60 giorni quando viene conservato a temperature comprese fra 15 °C e 30 °C. Non refrigerare.
- E. Dopo la ricostituzione, il reagente enzimatico, il reagente di amplificazione GC e il reagente sonda GC sono stabili per 60 giorni quando vengono conservati a temperature comprese fra 2 °C e 8 °C.
- F. Smaltire qualsiasi reagente ricostituito inutilizzato e il reagente Target Capture di lavoro (wTCR) dopo 60 giorni o dopo la data di scadenza del Lotto di riferimento, a seconda di quale data cada per prima.
- G. I controlli sono stabili fino alla data indicata sui flaconi.
- H. I reagenti conservati sul Panther System hanno 72 ore di stabilità a bordo.
- I. Il reagente sonda GC e il reagente sonda ricostituito GC sono fotosensibili. Conservare i reagenti al riparo dalla luce.
- J. Dopo che sono state riscaldate fino alla temperatura ambiente, alcune provette di controlli potrebbero apparire torbide o contenere precipitati. Torbidità o precipitazione associate ai controlli non hanno impatto sulle prestazioni dei controlli stessi. I controlli possono essere usati sia quando sono trasparenti che quando sono torbidi o contengono precipitato. Se si desiderano controlli trasparenti, la solubilizzazione può essere sveltita incubandoli alla fascia superiore dell'intervallo di temperatura ambiente (da 15 °C a 30 °C).
- K. **Non congelare i reagenti.**

### Raccolta e conservazione dei campioni biologici

Il test Aptima GC Assay è concepito per rilevare la presenza di GC nei campioni endocervicali, nei campioni di tampone vaginale e dell'uretra maschile raccolti dal medico, nei campioni di tampone vaginale, nei campioni di urina maschile e femminile raccolti dal paziente, e nei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt. Le prestazioni con campioni diversi da quelli raccolti con i seguenti kit di raccolta dei campioni non sono state valutate:

- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens
- Kit di raccolta di urina Aptima per campioni di urina maschili e femminili
- Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit
- Kit di trasferimento dei campioni Aptima (per l'uso con i campioni ginecologici raccolti in soluzione PreservCyt)

## A. Istruzioni per la raccolta:

per le istruzioni per la raccolta, consultare il foglietto illustrativo dell'appropriato kit di raccolta campioni.

## B. Trasporto e conservazione dei campioni prima dell'analisi

## 1. Campioni di tampone

- a. Dopo la raccolta, trasportare e conservare il tampone nella provetta di trasporto dei campioni di tampone a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C fino al momento dell'analisi. L'analisi dei campioni con il test Aptima GC Assay deve avvenire entro 60 giorni dalla raccolta. Laddove fosse necessario un tempo di conservazione più lungo, congelare i campioni urogenitali nella provetta di trasporto dei campioni di tampone entro 7 giorni dalla raccolta, a una temperatura compresa tra -20 °C e -70 °C, per consentirne l'analisi fino a 12 mesi dopo la raccolta (consultare *Studi sulla stabilità dei campioni*).

## 2. Campioni di urina

- a. Dopo la raccolta, mantenere i campioni di urina a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e trasferirli nella provetta di trasporto del campione di urina Aptima entro 24 ore dalla raccolta. Trasferire al laboratorio all'interno di un contenitore di raccolta primario o nella provetta di trasporto, a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C. Conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, quindi analizzare con il test Aptima GC Assay i campioni di urina trattati entro 30 giorni dalla raccolta.
- b. Laddove fosse necessario un tempo di conservazione più lungo, congelare i campioni di urina nella provetta di trasporto dei campioni di urina entro 7 giorni dalla raccolta, a una temperatura compresa tra -20 °C e -70 °C, per consentirne l'analisi fino a 12 mesi dopo la raccolta (consultare *Studi sulla stabilità dei campioni*).

## 3. Campioni per Pap test raccolti in soluzione PreservCyt:

- a. L'esame citologico e/o il trasferimento in una provetta di trasporto del campione Aptima dei campioni per Pap test raccolti in soluzione PreservCyt devono avvenire entro 30 giorni dalla raccolta, se conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C (consultare *Studi sulla stabilità dei campioni*).
- b. Se verrà impiegata la procedura ThinPrep di rimozione dell'aliquota, consultare il *ThinPrep Systems Processor Operator's Manual* (Manuale per l'operatore del processore ThinPrep System) per le relative istruzioni. Trasferire 1 ml dell'aliquota rimossa in una provetta di trasporto del campione Aptima attenendosi alle istruzioni del foglietto illustrativo del kit di trasporto del campione Aptima e della soluzione di trasporto Aptima.
- c. Se dopo il trattamento il campione viene analizzato con il processore ThinPrep System, trattare il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt secondo le istruzioni contenute nel *Manuale per l'operatore del processore ThinPrep System* e nel foglietto illustrativo del kit di trasporto del campione Aptima e della soluzione di trasporto Aptima. Trasferire 1 ml del liquido restante nella fiala di soluzione PreservCyt in una provetta di trasporto del campione Aptima, attenendosi alle istruzioni contenute nel foglietto illustrativo del kit di trasporto del campione Aptima e della soluzione di trasporto Aptima.



- d. Una volta trasferito il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt nella provetta di trasporto dei campioni Aptima, l'analisi del campione con il test Aptima GC Assay deve avvenire entro 30 giorni, se conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, o entro 14 giorni se conservato a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C. Laddove fosse necessario un periodo di conservazione più lungo, congelare il campione entro 7 giorni dal trasferimento nella provetta per il trasporto dei campioni Aptima a una temperatura compresa tra -20 °C e -70 °C, per consentirne l'analisi fino a 12 mesi dopo il trasferimento (consultare *Studi sulla stabilità dei campioni*).

#### C. Conservazione dei campioni dopo l'analisi

1. I campioni analizzati devono essere conservati su una rastrelliera, in posizione verticale.
2. Coprire le provette di trasporto dei campioni con una barriera nuova e pulita di pellicola di plastica o alluminio.
3. Se i campioni dosati devono essere congelati o spediti, rimuovere i tappi penetrabili e sostituirli con nuovi tappi non penetrabili sulle provette di trasporto del campione. Se i campioni devono essere spediti per essere sottoposti ad analisi in un'altra struttura, occorre mantenere le temperature consigliate. Prima di rimuovere i tappi di campioni precedentemente analizzati e con il tappo nuovamente apposto, occorre sottoporre a centrifuga le provette di trasporto del campione per 5 minuti ad una forza centrifuga relativa (RCF) di 420 per portare tutto il liquido verso il basso sul fondo della provetta.

#### **Evitare schizzi e contaminazione crociata.**

**Nota:** la spedizione dei campioni deve essere effettuata in conformità ai regolamenti applicabili relativi al trasporto nazionale e internazionale.

## Panther System

Di seguito sono elencati i reagenti del test Aptima GC Assay per il Panther System. Accanto al nome di ciascun reagente è indicato anche il rispettivo simbolo identificativo.

### Reagenti e materiali forniti

**Kit per test Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay**, 100 test (2 confezioni e 1 kit dei controlli)  
(N. cat. 302927)

**Scatola refrigerata Test Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay (scatola 1 di 2)**  
(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C)

Simbolo	Componente	Quantità
<b>A</b>	<b>Reagente di amplificazione GC Aptima</b> <i>Acidi nucleici non infettivi liofilizzati in soluzione tamponata contenente &lt; 5% di agente strutturante.</i>	1 fiala
<b>E</b>	<b>Reagente enzimatico Aptima GC</b> <i>Trascrittasi inversa e polimerasi dell'RNA liofilizzate in soluzione tamponata HEPES contenente &lt; 10% di reagente strutturante.</i>	1 fiala
<b>P</b>	<b>Reagente sonda GC Aptima</b> <i>Sonde di DNA chemiluminescente non infettivo liofilizzate in soluzione tampone succinato contenente &lt; 5% di detergente.</i>	1 fiala
<b>TCR-B</b>	<b>Reagente di cattura del target B Aptima GC</b> <i>Acidi nucleici non infettivi in soluzione tamponata contenente &lt; 5% di detergente.</i>	1 x 0,30 ml

**Scatola a temperatura ambiente Test Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay (scatola 2 di 2)**  
(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C)

Simbolo	Componente	Quantità
<b>AR</b>	<b>Soluzione di ricostituzione e amplificazione GC Aptima</b> <i>Soluzione acquosa contenente conservanti.</i>	1 x 11,9 ml
<b>ER</b>	<b>Soluzione di ricostituzione enzimatica Aptima GC</b> <i>Soluzione tamponata HEPES contenente un tensioattivo e glicerolo.</i>	1 x 6,3 ml
<b>PR</b>	<b>Soluzione di ricostituzione sonda GC Aptima</b> <i>Soluzione tampone succinato contenente &lt; 5% di detergente.</i>	1 x 15,2 ml
<b>S</b>	<b>Reagente di selezione Aptima GC</b> <i>600 mM di soluzione tampone borato contenente tensioattivo.</i>	1 x 43,0 ml
<b>TCR</b>	<b>Reagente di cattura del target GC Aptima</b> <i>Soluzione tamponata contenente fase solida e oligomeri di cattura.</i>	1 x 26,0 ml
	<b>Collari di ricostituzione</b>	3
	<b>Foglio dei codici a barre dei lotti master</b>	1 foglio

**Kit dei controlli Aptima  
(alla consegna, conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C)**

Simbolo	Componente	Quantità
<b>PGC/NCT</b>	<b>Controllo positivo, GC/Controllo negativo, CT Aptima</b> <i>Acido nucleico di GC non infettivo in soluzione tamponata contenente &lt; 5% di detergente. Ciascun campione di 400 µl contiene l'equivalente stimato di rRNA di 50 cellule di GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
<b>PCT/NGC</b>	<b>Controllo positivo, CT/Controllo negativo, GC Aptima</b> <i>Acido nucleico di CT non infettivo in soluzione tamponata contenente &lt; 5% di detergente. Ogni campione di 400 µl contiene l'equivalente stimato di rRNA pari a 1 IFU CT (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

\*Gli equivalenti di rRNA sono stati calcolati in base alle dimensioni del genoma e al rapporto stimato DNA:RNA/cellula di ciascun organismo.

### Materiali richiesti ma disponibili separatamente

**Nota:** salvo altrimenti specificato, per i materiali resi disponibili da Hologic sono indicati i rispettivi numeri di catalogo.

	<u>N. cat.</u>
Panther System	303095
Kit di liquidi per test Aptima Assay <i>(Soluzione di lavaggio Aptima, tampone per liquido di disattivazione Aptima e reagente dell'olio Aptima)</i>	303014 (1.000 test)
Aptima Auto Detect Kit	303013 (1.000 test)
Unità multiprovetta (MTU)	104772-02
Kit dei sacchetti di rifiuti Panther	902731
Coperchio del contenitore di rifiuti Panther	504405
o kit procedurale Panther <i>contiene unità multiprovette (MTU), sacchetti di scarico, coperchi del contenitore di scarico, liquidi del test e kit di Auto Detect</i>	303096 (5.000 test)
Puntali, 1.000 µl, con filtro, conduttivi, rilevatori di liquido e monouso. Non tutti i prodotti sono disponibili in tutte le regioni geografiche. Contattare il rappresentante locale per informazioni specifiche della regione geografica	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Kit di trasferimento dei campioni Aptima <i>per l'uso con campioni in soluzione PreservCyt</i>	301154C
Kit di trasporto del campione Aptima - stampabile <i>per l'uso con campioni in soluzione PreservCyt</i>	PRD-05110
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit for Male and Female Urine Specimens	301040
Provette di trasporto del campione di urina Aptima per campioni di urina maschili e femminili	105575
Candeggina, soluzione di ipoclorito di sodio al 5% - 8,25% (0,7 M - 1,16 M)	—
Guanti monouso	—

Standard di calibrazione SysCheck	301078
Tappi penetrabili Aptima	105668
Tappi non penetrabili di ricambio	103036A
Tappi di riserva per i kit da 100 test	—
<i>Soluzioni di ricostituzione dei reagenti sonda, enzimatici e di amplificazione</i>	
	CL0041 (100 tappi)
<i>Reagente di selezione e TCR</i>	
	501604 (100 tappi)

## Materiali opzionali

	<u>N. cat.</u>
Kit dei controlli Aptima	301110
Potenziatore di candeggina per pulizia Hologic <i>per la pulizia ordinaria di superfici e attrezzature</i>	302101

## Procedura di analisi del Panther System

**Nota:** per ulteriori informazioni sulla procedura del Panther System, vedere il Manuale per l'operatore del Panther System.

### A. Preparazione dell'area di lavoro

1. Pulire le superfici di lavoro dove verranno preparati i reagenti. Passare sulle superfici di lavoro e sui pipettatori una soluzione di ipoclorito di sodio al 2,5%-3,5% (da 0,35 M a 0,5 M). Lasciare la candeggina a contatto con le superfici per almeno 1 minuto, quindi risciacquare con acqua. Non lasciare asciugare la soluzione di ipoclorito di sodio. Coprire la superficie del banco sul quale verranno preparati i reagenti con teli da banco di laboratorio puliti, assorbenti e plastificati.
2. Pulire una superficie di lavoro separata su cui preparare i campioni. Utilizzare la procedura descritta in precedenza (passaggio A.1).
3. Pulire eventuali pipettatori. Utilizzare la procedura di pulizia descritta in precedenza (passaggio A.1).

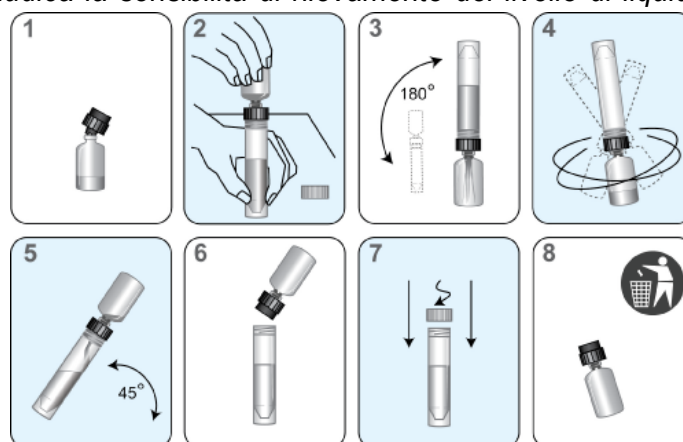
### B. Ricostituzione del reagente/preparazione di un nuovo kit

**Nota:** eseguire la ricostituzione dei reagenti prima di iniziare qualsiasi lavoro sul Panther System.

1. Per ricostituire i reagenti di amplificazione GC, enzimatico GC e sonda GC, unire le bottiglie di reagente liofilizzato alla soluzione di ricostituzione. Se le soluzioni di ricostituzione sono state refrigerate, prima dell'uso lasciare che raggiungano la temperatura ambiente.
  - a. Abbinare ciascuna soluzione di ricostituzione al rispettivo reagente liofilizzato. Prima di collegare il collare di ricostituzione, assicurarsi che le etichette della soluzione di ricostituzione e del reagente siano dello stesso colore.
  - b. Controllare i numeri di lotto sul foglio dei codici a barre dei lotti master per assicurarsi di abbinare i reagenti appropriati.
  - c. Aprire la fiala del reagente liofilizzato e inserire l'estremità indentata del collare di ricostituzione nell'apertura del flacone (Figura 1, Passaggio 1).
  - d. Aprire la bottiglia di soluzione di ricostituzione corrispondente e disporre il tappo su una superficie di lavoro pulita e coperta.
  - e. Tenendo la bottiglia della soluzione di ricostituzione sul banco, inserire con fermezza l'altra estremità del collare di ricostituzione nella bottiglia (Figura 1, Passaggio 2).

- f. Capovolgere lentamente la bottiglia con il flacone collegato. Lasciar drenare la soluzione dalla bottiglia alla fiala di vetro (Figura 1, Passaggio 3).
- g. Miscelare accuratamente la soluzione nel flacone di vetro girando (Figura 1, Passaggio 4).
- h. Attendere che il reagente liofilizzato passi in soluzione, quindi capovolgere di nuovo i due flaconi assemblati, inclinandoli con un angolo di 45° per ridurre al minimo la formazione di schiuma (Figura 1, Passaggio 5). Lasciare che tutto il liquido ritorni nella bottiglia di plastica.
- i. Rimuovere il collare di ricostituzione e la fiala di vetro (Figura 1, Passaggio 6).
- j. Rimettere il tappo sulla bottiglia di plastica. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data di ricostituzione (Figura 1, Passaggio 7).
- k. Smaltire il collare e la fiala (Figura 1, Passaggio 8).

**Avvertenza:** evitare la formazione di schiuma durante la ricostituzione dei reagenti. La schiuma pregiudica la sensibilità di rilevamento del livello di liquido nel Panther System.



**Figura 1. Procedimento di ricostituzione del Panther System**

2. Preparazione del reagente di cattura del target di lavoro GC (wTCR GC).
  - a. Accoppiare i flaconi appropriati di TCR GC e TCR-B.
  - b. Controllare i numeri di lotto dei reagenti sul foglio dei codici a barre dei lotti master per assicurarsi di abbinare i reagenti appropriati nel kit.
  - c. Aprire il flacone di TCR GC e disporre il tappo su una superficie di lavoro pulita e coperta.
  - d. Aprire il flacone di TCR-B e versarne l'intero contenuto nel flacone di TCR GC. È normale che nel flacone di TCR-B resti una piccola quantità di liquido.
  - e. Apporre il tappo al flacone di TCR GC e agitare la soluzione ruotandola delicatamente per miscelare il contenuto. evitare la formazione di schiuma durante questo passaggio.
  - f. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data corrente.
  - g. Smaltire il flacone e il tappo del TCR-B.
3. Preparazione del reagente di selezione
  - a. Controllare il numero di lotto sul flacone di reagente per assicurarsi che corrisponda al numero di lotto riportato sulla scheda dei codici a barre del lotto master.
  - b. Registrare sull'etichetta le iniziali dell'operatore e la data corrente.

**Nota:** *miscelare accuratamente i reagenti di amplificazione GC, enzimatico GC, sonda GC e di selezione GC capovolgendoli delicatamente prima di caricarli nel sistema. Evitare la formazione di schiuma quando si capovolgono i reagenti.*

C. Preparazione di reagenti precedentemente ricostituiti

1. I reagenti sonda, di amplificazione ed enzimatico precedentemente ricostituiti devono essere portati a temperatura ambiente (tra 15 °C e 30 °C) prima di iniziare il test.
2. Se il reagente sonda GC ricostituito contiene precipitato che non rientra in soluzione a temperatura ambiente, riscaldare il flacone chiuso con il tappo ad una temperatura che non superi i 62 °C per un periodo compreso fra 1 e 2 minuti. Dopo questo procedimento di riscaldamento, il reagente sonda GC può essere usato anche se resta del precipitato residuo. Prima di caricarlo sul sistema, miscelare il reagente sonda GC capovolgendolo, facendo attenzione a non produrre schiuma.
3. Miscelare accuratamente ciascun reagente capovolgendolo con attenzione prima di caricarlo sul sistema. Evitare la formazione di schiuma quando si capovolgono i reagenti.
4. Evitare di riempire i flaconi dei reagenti fino all'orlo. Il Panther System riconosce e rifiuta i flaconi rabboccati.

**Avvertenza:** *per ottenere risultati accurati del test, è necessaria una miscelazione adeguata dei reagenti.*

D. Manipolazione dei campioni biologici

1. Prima dell'analisi, lasciare che i controlli e i campioni raggiungano la temperatura ambiente.
2. **Non miscelare i campioni con vortex**
3. Controllare visivamente che tutte le provette dei campioni soddisfino almeno uno dei seguenti criteri:
  - a. La presenza di un singolo tampone di raccolta Aptima blu in una provetta di trasporto dei campioni di tampone unisex.
  - b. La presenza di un singolo tampone di raccolta Aptima rosa in una provetta di trasporto dei campioni di tampone vaginali o multitest.
  - c. Un volume finale di urina compreso tra le linee nere di riempimento di una provetta di trasporto dei campioni di urina.
  - d. L'assenza di un tampone nella provetta di trasporto dei campioni Aptima per campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt.
4. Ispezionare le provette dei campioni prima di caricarle sulla rastrelliera.
  - a. Se una provetta del campione contiene bolle nello spazio tra il liquido e il tappo, centrifugarla per 5 minuti a 420 RCF per eliminare le bolle.
  - b. Se una provetta del campione presenta un volume inferiore a quello tipicamente osservato quando sono state seguite le istruzioni per la raccolta, centrifugare la provetta per 5 minuti a 420 RCF per assicurarsi che non sia presente liquido nel tappo.
  - c. Se il livello del liquido in una provetta di un campione di urina non rientra fra le due righe indicatrici nere dell'etichetta, il campione deve essere rifiutato. Non forare una provetta troppo piena.
  - d. Se una provetta del campione di urina contiene precipitato, riscaldare il campione a 37 °C per un massimo di 5 minuti. Nel caso in cui il precipitato non rientri in soluzione, assicurarsi che il precipitato non impedisca l'erogazione del campione.

**Nota:** la mancata osservanza dei Procedimenti 4a - c potrebbe determinare un versamento di liquido dal tappo della provetta del campione.

**Nota:** da ciascun campione possono essere analizzate fino a 4 aliquote separate. I tentativi di pipettare più di 4 aliquote dalla provetta dei campioni possono causare errori di volume insufficiente.

#### E. Preparazione del sistema

1. Impostare il sistema secondo le istruzioni contenute nel *Manuale per l'operatore del Panther/Panther Fusion System* e nelle *Note procedurali*. Accertarsi che vengano utilizzate rastrelliere per reagenti e adattatori per TCR di dimensioni appropriate.
2. Caricare i campioni

### Note procedurali

#### A. Controlli

1. Per funzionare correttamente con il software del test Aptima per il Panther System, è necessaria una coppia di controlli. Le provette del controllo positivo, CT/controllo negativo, GC e del controllo positivo, GC/controllo negativo, CT possono essere caricate in qualsiasi posizione della rastrelliera o in qualsiasi scomparto dei campioni del Panther System. La pipettazione dei campioni del paziente inizierà dopo che sarà stata soddisfatta una delle seguenti due condizioni:
  - a. Alcuni controlli sono in fase di elaborazione da parte del sistema.
  - b. I risultati validi dei controlli sono stati registrati nel sistema.
2. Dopo che le provette dei controlli saranno state pipettate e sottoposte a trattamento per uno specifico kit di reagenti, i campioni del paziente potranno essere trattati con il kit di reagenti del test associato entro un intervallo massimo di 24 ore **tranne nel caso in cui:**
  - a. I controlli risultino non validi.
  - b. Il kit di reagenti del test associato venga rimosso dal sistema.
  - c. Il kit di reagenti del test associato abbia superato i limiti di stabilità.
3. Ciascuna provetta di controllo Aptima può essere analizzata un'unica volta. I tentativi di pipettare più di una volta dalla provetta possono causare errori di volume insufficiente.

#### B. Temperatura

Per temperatura ambiente si intende un range di temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

#### C. Talco dei guanti

Come in qualsiasi sistema di reazione, il talco eccessivo in alcuni guanti può causare la contaminazione di provette aperte. Si consigliano guanti privi di talco.

#### D. Protocollo del laboratorio per il monitoraggio della contaminazione per il Panther System

Vi sono molti fattori specifici del laboratorio che possono contribuire alla contaminazione, fra cui il volume delle analisi, il flusso di lavoro, la prevalenza delle malattie e varie altre attività di laboratorio. Questi fattori vanno tenuti presenti quando si stabilisce la frequenza del monitoraggio della contaminazione. Gli intervalli relativi al monitoraggio della contaminazione devono essere stabiliti in base alle pratiche e alle procedure di ciascun laboratorio.

Per monitorare la contaminazione del laboratorio, può essere effettuata la seguente procedura utilizzando il kit di raccolta dei campioni biologici di tampone unisex Aptima per campioni di tamponi endocervicali e uretrali maschili:

1. Etichettare le provette di trasporto del tampone con i numeri corrispondenti alle aree da analizzare.
2. Rimuovere il tampone di raccolta del campione (tampone su bastoncino blu con stampa verde) dalla confezione, bagnare il tampone nel terreno di trasporto del campione ed eseguire un tampone dell'area designata con un movimento circolare.
3. Inserire immediatamente il tampone nella sua provetta di trasporto.
4. Spezzare con cautela il bastoncino del tampone in corrispondenza della linea indicatrice, facendo attenzione a evitare di schizzarne il contenuto.
5. Rimettere saldamente il tappo sulla provetta di trasporto del tampone.
6. Ripetere i procedimenti da 2 a 5 per ciascuna area per la quale va eseguito un tampone.

Se i risultati sono GC positivi o dubbi, vedere la sezione *Interpretazione dell'analisi - CQ/ Risultati relativi ai pazienti*. Per ulteriori informazioni sul monitoraggio della contaminazione specifica del Panther System, contattare l'assistenza tecnica Hologic.



## Interpretazione dell'analisi - CQ/Risultati relativi ai pazienti

### A. Interpretazione del test

I risultati dell'analisi del test vengono interpretati automaticamente dal software del test Aptima usando il protocollo GC. Un risultato dell'analisi può essere negativo, dubbio, positivo o non valido, secondo quanto determinato in base alle RLU totali ricavate nel procedimento di rilevamento (vedere sotto). Un risultato dell'analisi può essere non valido a causa di valori RLU che non rientrano negli intervalli normali attesi. Risultati iniziali dell'analisi dubbi e non validi vanno ripetuti.

Interpretazione del test	RLU totali (x1.000)
Negativo	Da 0* a < 50
Equivoco	Da 50 a < 100
Positivi con RLU basse <sup>1,2</sup>	Da 100 a < 2.000
Positivo <sup>1</sup>	Da 2.000 a < 12.000
Non valido	0* oppure > 12.000

\* La presenza di un risultato con RLU pari a zero (0 x 1.000) nel report della sessione analitica indica un valore tra zero e 999 RLU. Valori di RLU 690 sul Panther System saranno riportati come non validi.

<sup>1</sup> Per la distribuzione dei risultati relativi alle RLU, vedere la Tabella 3. Il valore delle RLU non è indicativo del livello degli organismi nel campione.

<sup>2</sup> Nell'intervallo positivo inferiore, i dati suggeriscono che i risultati positivi debbano essere interpretati con cautela, tenendo presente che la possibilità di falsi positivi potrebbe essere più elevata rispetto ai veri positivi.

### B. Risultati di controllo della qualità e accettabilità

Il controllo negativo Aptima per GC, etichettato come "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC" e il controllo positivo Aptima per GC, etichettato come "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT" fungono da controlli per i procedimenti di cattura e amplificazione del target, e rilevamento del test. Secondo le linee guida o i requisiti dei regolamenti locali, statali e/o federali o delle organizzazioni certificanti, possono essere inclusi ulteriori controlli per la lisi cellulare e la stabilizzazione dell'RNA. Il controllo positivo per GC, etichettato come "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT" contiene rRNA di GC non infettivo. Se lo si desidera, i controlli aggiuntivi possono essere ordinati sotto forma di kit. La corretta preparazione dei campioni viene confermata visivamente dalla presenza di un unico tampone di raccolta Aptima in una provetta di trasporto dei campioni di tampone, da un volume finale di urina compreso tra le righe nere di riempimento di una provetta di trasporto del campione di urina o dall'assenza di un tampone in una provetta di trasporto dei campioni Aptima per campioni per Pap test raccolti in liquido.

I controlli positivi devono produrre i seguenti risultati dell'analisi:

Controllo	RLU totali (x1.000)	Risultato GC
Controllo positivo, CT / Controllo negativo, GC	0* e < 50	Negativo
Controllo positivo, GC / Controllo negativo, CT	≥ 100 e < 12.000	Positivo

\* La presenza di un risultato con RLU pari a zero (0 x 1.000) nel report della sessione analitica indica un valore tra zero e 999 RLU. Valori di RLU inferiori a 690 sul Panther System saranno riportati come non validi.

1. Il software del test Aptima Assay valuta automaticamente i controlli rispetto ai criteri indicati sopra e referta lo stato della sessione analitica come PASS (superata) se i criteri di controllo della sessione sono soddisfatti, e come FAIL (non riuscita) se i criteri di controllo della sessione non vengono soddisfatti.
2. Se il Run Status (Stato sessione) è FAIL (non riuscita), tutti i risultati dell'analisi nella stessa sessione sono non validi e non vanno refertati.
3. Ciascun laboratorio deve implementare le appropriate procedure di controllo per soddisfare i requisiti locali.

**Nota:** consultare la sessione *Risoluzione dei problemi o contattare l'assistenza tecnica Hologic per ottenere assistenza per controlli fuori intervallo.*

4. I controlli negativi potrebbero non essere efficaci nel monitoraggio di contaminazione crociata casuale. Consultare *Studi sulla contaminazione crociata per il Panther System* per i risultati di uno studio sulla contaminazione crociata analitica ad alto target svolto per dimostrare il controllo della contaminazione crociata sul Panther System.

#### C. Controllo della preparazione dei campioni (opzionale)

Il controllo negativo Aptima per GC, etichettato come "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC" e il controllo positivo Aptima per GC, etichettato come "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT" fungono da controlli per i procedimenti di cattura e amplificazione del target e rilevamento del test, e devono essere inclusi in ogni sessione analitica del test. Se lo si desidera, i controlli per la lisi cellulare e la stabilizzazione dell'RNA possono essere analizzati secondo i requisiti di appropriate organizzazioni di certificazione o le procedure dei singoli laboratori. Campioni noti positivi possono fungere da controlli preparandoli e analizzandoli insieme a campioni non noti. I campioni usati come controlli della preparazione devono essere conservati, manipolati e analizzati secondo le istruzioni del foglietto illustrativo. I controlli della preparazione dei campioni vanno interpretati nello stesso modo descritto per i campioni di analisi dei pazienti. Vedere la sezione *Interpretazione dell'analisi - CQ/Risultati relativi ai pazienti* e/o *Risultati del test dei pazienti*.

#### D. Risultati del test dei pazienti

1. Se i controlli in qualsiasi sessione non producono i risultati attesi, i risultati dell'analisi sui campioni dei pazienti nella stessa sessione non vanno refertati.
2. Risultati di campioni di tamponi, urina e Pap liquidi in soluzione PreservCyt. Vedere le *Note* sottostanti.
  - a. Risultati iniziali

GC Pos*	Positivo per rRNA di GC.
GC Neg	Presunto negativo per rRNA di GC.
GC dubbio	Il campione va rianalizzato.
Non valido	Il campione va rianalizzato.

##### b. Risultati della ripetizione dell'analisi

GC Pos*	Positivo per rRNA di GC.
GC Neg	Presunto negativo per rRNA di GC.
GC dubbio	Indeterminato; va raccolto un nuovo campione.
Non valido	Indeterminato; va raccolto un nuovo campione.

\*In questa categoria rientrano i risultati dei campioni positivi con RLU basse. Vedere la sezione *Interpretazione dell'analisi - CQ/Risultati relativi ai pazienti* sopra.

*Note*

- Il primo risultato valido, non dubbio, per ciascun analita è il risultato che va refertato.
- Si raccomanda l'attenta considerazione dei dati sulle prestazioni per l'interpretazione dei risultati del test Aptima GC relativi a individui asintomatici o a qualsiasi individuo in popolazioni a bassa prevalenza.
- Un risultato negativo non preclude la presenza di infezione da GC, perché i risultati dipendono da un'adeguata raccolta del campione, dall'assenza di inibitori e da una quantità sufficiente di rRNA da rilevare. I risultati dell'analisi possono essere influenzati da un'inadeguata raccolta dei campioni, da un'inadeguata conservazione dei campioni, da errori tecnici, scambi di campioni o livelli target inferiori al limite di rilevamento del test.
- L'analisi di un campione endocervicale si raccomanda per le pazienti di genere femminile che si sospettano all'analisi clinica affette da infezione da Clamidia o gonococcica. Se si raccolgono sia un tampone endocervicale sia un campione per Pap test, il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt deve essere raccolto prima del campione di tampone endocervicale.

## Limiti

- A. L'uso di questo esame va limitato al personale che è stato addestrato all'esecuzione della procedura. La mancata osservanza delle istruzioni fornite in questo foglietto illustrativo può determinare risultati erranei.
- B. Gli effetti dell'uso di tamponi, di pulizia dell'area vaginale e di variabili nella raccolta dei campioni non sono stati valutati per il loro impatto sul rilevamento di GC.
- C. La presenza di muco nei campioni endocervicali non interferisce con il rilevamento di GC da parte del test Aptima GC Assay. Ad ogni modo, per garantire un corretto prelievo endocervicale, è necessario rimuovere il muco in eccesso.
- D. La raccolta di campioni di urina, di tampone vaginale e campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt non è concepita per sostituire gli esami cervicali e i campioni endocervicali per la diagnosi di infezioni dell'apparato urogenitale femminile. Le pazienti potrebbero essere affette da cervicite, uretrite, infezioni del tratto urinario o infezioni vaginali dovute ad altre cause o a infezioni concomitanti ad altri agenti patogeni.
- E. Il test Aptima GC Assay non è concepito per la valutazione di sospetto abuso sessuale o per altre indicazioni di tipo medico-legale.
- F. Risultati affidabili dipendono da un'appropriate raccolta dei campioni. Poiché il sistema di trasporto impiegato per questo test non permette la valutazione microscopica dell'adeguatezza dei campioni, è necessario addestrare i clinici nelle appropriate tecniche di raccolta dei campioni. Consultare il foglietto illustrativo del relativo kit di raccolta dei campioni Aptima.
- G. Il successo o il fallimento terapeutico non può essere stabilito mediante il test Aptima GC Assay, poiché l'acido nucleico potrebbe persistere dopo la terapia antimicrobica appropriata.
- H. I risultati del test Aptima GC Assay vanno interpretati insieme agli altri dati di laboratorio e clinici a disposizione del medico.
- I. Un risultato negativo non preclude una possibile infezione perché i risultati dipendono da un'appropriate raccolta dei campioni. I risultati dell'analisi possono essere influenzati da un'inadeguata raccolta dei campioni, da errori tecnici, scambi di campioni o livelli target inferiori al limite di rilevamento del test.
- J. Il test Aptima GC Assay offre risultati qualitativi. Non può quindi essere tracciata una correlazione fra l'intensità di un segnale positivo del test e il numero di organismi in un campione.
- K. Per gli studi clinici su campioni di tampone vaginale, tampone endocervicale, tampone uretrale maschile e di urina, le prestazioni per il rilevamento di GC vengono estrapolate da popolazioni ad alta prevalenza. I risultati positivi in popolazioni a bassa prevalenza vanno interpretati con cautela, tenendo presente che la probabilità di un falso positivo potrebbe essere più alta di quella di un vero positivo.
- L. Per gli studi clinici sui campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, le prestazioni del test Aptima GC Assay per il rilevamento di GC vengono estrapolate principalmente da popolazioni a bassa prevalenza. Ciononostante, risultati positivi in popolazioni a bassa prevalenza vanno interpretati con cautela, tenendo presente che la probabilità di un falso positivo potrebbe essere più alta di quella di un vero positivo.

- M. Le prestazioni del kit di trasporto dei campioni Aptima non sono state valutate relativamente all'analisi dello stesso campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt sia prima sia dopo il trattamento del campione per Pap test ThinPrep.
- N. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt trattati con strumenti diversi dal processore ThinPrep 2000 non sono stati valutati per l'utilizzo nei test Aptima.
- O. I campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente rappresentano un'opzione di screening per le pazienti quando non è altrimenti indicato un esame pelvico.
- P. L'applicazione del campione di tampone vaginale raccolto dalla paziente si limita a strutture sanitarie in cui sia disponibile il supporto/la consulenza per spiegare le precauzioni e le procedure da seguire.
- Q. Il test Aptima GC Assay non è stato convalidato per l'uso con campioni di tampone vaginale raccolti dalle pazienti a casa.
- R. Le prestazioni del test Aptima GC Assay non sono state valutate in adolescenti minori di 15 anni.
- S. L'analisi di campioni di tampone uretrali maschili da pazienti asintomatici non è raccomandato a causa del basso valore predittivo di un risultato positivo osservato nello studio clinico.
- T. Le prestazioni del Panther System non sono state valutate ad altitudini superiori a 2.000 m (6.561 piedi).
- U. Non ci sono prove della degradazione degli acidi nucleici nella soluzione PreservCyt. Se il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt presenta piccole quantità di materiale cellulare di GC, potrebbe verificarsi una distribuzione non omogenea di questo materiale cellulare. Inoltre, quando confrontato al campionamento diretto con il terreno di trasporto del tampone Aptima, il volume ulteriore di soluzione PreservCyt determina una maggiore diluizione del materiale campione. Questi fattori possono avere un impatto sulla capacità di rilevare piccoli numeri di organismi nel materiale raccolto. Se i risultati negativi derivanti dal campione non rispecchiano l'impressione clinica, potrebbe essere necessario un nuovo campione.
- V. Ciascun cliente deve convalidare in modo indipendente un processo di trasferimento al LIS (Laboratory Information System/Sistema di informazioni del laboratorio).

## Risultati degli studi clinici

Le caratteristiche delle prestazioni del test Aptima GC Assay sono state stabilite in due studi clinici condotti nel Nord America. La prima indagine clinica ha stabilito la sensibilità, la specificità e i valori predittivi del test Aptima GC Assay usando campioni di tampone endocervicale, vaginale e dell'uretra maschile raccolti da medici, oltre a campioni di tampone vaginale e campioni di urina maschile e femminile raccolti dai pazienti. Nel corso della prima indagine è stata anche valutata la precisione del test Aptima GC Assay in caso di applicazione delle Linee guida NCCLS (11). Durante la seconda indagine clinica sono stati stabiliti la sensibilità, la specificità e i valori predittivi del test Aptima GC Assay usando il terreno di trasporto PreservCyt (componente del ThinPrep 2000 System). I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati anche analizzati in merito alla precisione del test Aptima GC Assay nell'ambito del laboratorio.

Le indagini cliniche iniziali per stabilire la sensibilità, la specificità e i valori predittivi del test Aptima GC Assay sono state portate a termine con l'uso di un sistema DTS™ semi-automatizzato. Il test è stato successivamente trasferito ad un sistema DTS Tigris™ completamente automatizzato (senza alcuna modifica alla formulazione del test), mediante l'uso di studi clinici comparativi. Infine, studi clinici comparativi sono stati impiegati per trasferire il test Aptima GC Assay dal sistema DTS Tigris al sistema correntemente in uso: il Panther System. È possibile mostrare nel presente documento i dati derivanti dagli studi iniziali con i sistemi DTS o DTS Tigris, allo scopo di sostenere la definizione delle prestazioni del test, nonostante l'uso corrente di questi sistemi non sia più supportato dal fabbricante.

## Valori attesi

### Prevalenza

La prevalenza della malattia da GC nelle popolazioni dei pazienti dipende da fattori di rischio come età, genere, presenza di sintomi, tipo di clinica e metodo di analisi. Un riepilogo della prevalenza della malattia da GC nel Nord America, in base al tipo di campione, secondo quanto stabilito dal test Aptima GC Assay con uso del sistema DTS, è illustrato nelle Tabelle 1 e 1a relative alle due indagini cliniche. Consultare le sezioni *Studio clinico sui campioni di tampone endocervicale, uretrale maschile, vaginale e di urina* e lo *Studio clinico sui campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt* nella sezione *Prestazioni cliniche* per una descrizione delle caratteristiche delle prestazioni su diversi campioni clinici.

Tabella 1: Prevalenza di *N. gonorrhoeae* in base al centro clinico e nel complesso, stabilita dai risultati del test Aptima GC Assay

Centro	% (N. positivi / N. analizzati)											
	MS		MU		FS		FU		PVS		CVS	
1	21,4	(54/252)	21,4	(54/252)	6,1	(14/229)	5,7	(13/230)	6,4	(14/219)	6,1	(14/230)
2	26,5	(93/351)	20,1	(71/354)	16,1	(32/199)	15,0	(30/200)	16,2	(32/198)	16,6	(33/199)
3	0,0	(0/4)	0,0	(0/4)	4,4	(5/114)	3,5	(4/113)	3,6	(4/111)	3,5	(4/113)
4	N/P		N/P		2,3	(6/266)	1,9	(5/270)	2,2	(6/267)	3,0	(8/269)
5	5,5	(11/200)	5,5	(11/200)	1,5	(3/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)
6	14,5	(44/304)	13,4	(41/305)	8,2	(24/294)	5,7	(17/296)	8,3	(24/290)	7,5	(22/295)
7	5,8	(12/207)	5,8	(12/207)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)
8	N/P		N/P		2,0	(1/49)	2,0	(1/49)	2,1	(1/48)	2,0	(1/51)
<b>Tutti</b>	<b>16,2</b>	<b>(214/1.318)</b>	<b>14,3</b>	<b>(189/1.322)</b>	<b>5,9</b>	<b>(85/1.452)</b>	<b>4,9</b>	<b>(72/1.459)</b>	<b>5,8</b>	<b>(83/1.434)</b>	<b>5,8</b>	<b>(84/1.458)</b>

**MS** = Tampone di uretra maschile; **MU** = Urina maschile; **FS** = Tampone endocervicale femminile; **FU** = Urina femminile; **PVS** = Tampone vaginale raccolto da paziente; **CVS** = Tampone vaginale raccolto da medico.

Tabella 1a: prevalenza di *N. gonorrhoeae* in base al centro clinico e nel complesso, stabilita dai risultati del test Aptima GC Assay mediante campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

Centro	% (N. positivi / N. analizzati)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
<b>Tutti</b>	<b>1,0</b>	<b>(16/1.647)</b>

### Valori predittivi positivi e negativi per i tassi di prevalenza ipotetici nel Nord America

I valori predittivi positivi e negativi stimati (VPP e VPN) per i diversi tassi di prevalenza ipotetici mediante il test Aptima GC Assay sono presentati nella Tabella 2. Questi calcoli sono basati sui tassi di prevalenza ipotetici e sulla sensibilità e specificità generali desunte dallo stato di infezione dei pazienti. La sensibilità e la specificità complessive per GC sono state rispettivamente del 97,6% e del 99,3% (Tabella 2). I VPP e VPN effettivi per i campioni di tampone endocervicale, vaginale e dell'uretra maschile raccolti dal medico, e quelli per i campioni di tampone vaginale e per i campioni di urina maschile e femminile raccolti dai pazienti sono illustrati nella Tabella 6 per ciascun centro clinico e nel complesso. I VPP e VPN effettivi per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono illustrati nella Tabella 6a.

Tabella 2: Valori predittivi positivi e negativi per i tassi di prevalenza ipotetici nel Nord America

Tasso di prevalenza ipotetico (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

### Distribuzione dei valori di RLU per il test Aptima GC Assay

La Figura 2 illustra la distribuzione dei valori di RLU per il test Aptima GC Assay, riguardo ai seguenti tipi di campioni analizzati nello studio clinico: per i soggetti sintomatici, campioni di tampone endocervicale, vaginale e dell'uretra maschile raccolti dal medico e campioni di urina maschile e femminile raccolti dai pazienti; per i soggetti asintomatici, campioni di tampone endocervicale e vaginale raccolti dal medico e campioni di tampone vaginale e di urina maschile e femminile raccolti dai pazienti. La Tabella 3 riepiloga la distribuzione dei valori di RLU per i risultati positivi e negativi nel complesso, unitamente ai risultati falsi positivi e falsi negativi per questi tipi di campioni, in relazione allo stato di infezione dei pazienti. Per quanto concerne determinati tipi di campioni, si registra una tendenza verso proporzioni crescenti di veri risultati positivi parallelamente all'aumento dei valori delle RLU.

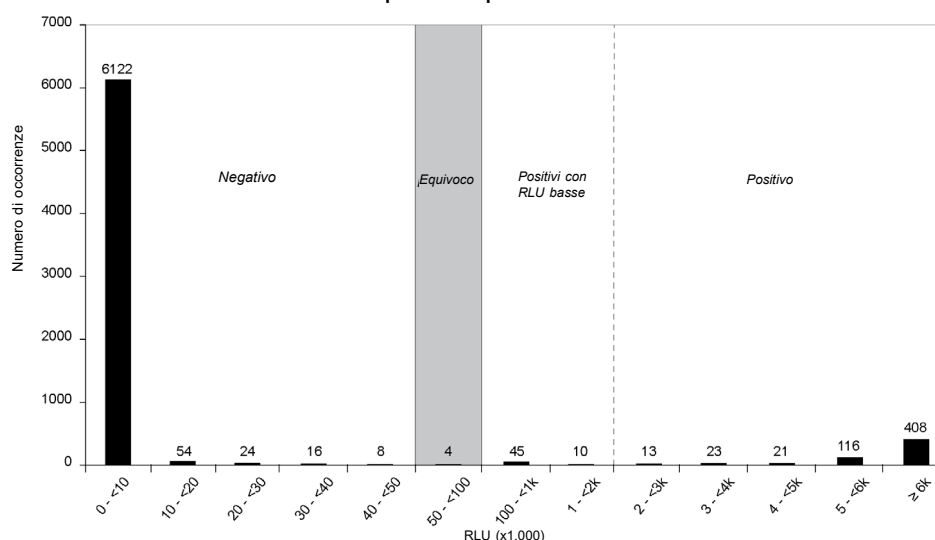


Figura 2. Frequenza di distribuzione dei valori di RLU per il test Aptima GC Assay



Tabella 3: Distribuzione dei valori di RLU per il test Aptima GC Assay

	RLU (x 1.000)												
	0 - < 10	10 - < 20	20 - < 30	30 - < 40	40 - < 50	50 - < 100	100 - < 1.000	1.000 - < 2.000	2.000 - < 3.000	3.000 - < 4.000	4.000 - < 5.000	5.000 - < 6.000	≥ 6.000
<b>Totale positivi</b>	-	-	-	-	-	-	45	10	13	23	21	116	408
<b>Totale falsi positivi</b>	-	-	-	-	-	-	35	6	2	4	0	3	0
<b>CVS</b>	-	-	-	-	-	1	5	3	0	1	0	2	0
<b>PVS</b>	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	1	0
<b>FS</b>	-	-	-	-	-	2	12	1	0	0	0	0	0
<b>MS</b>	-	-	-	-	-	1	9	0	1	0	0	0	0
<b>FU</b>	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	0	0
<b>MU</b>	-	-	-	-	-	0	5	2	1	1	0	0	0
<b>Totale negativi</b>	6122	54	24	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Totale falsi negativi</b>	7	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>CVS</b>	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>PVS</b>	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>FS</b>	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>MS</b>	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>FU</b>	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>MU</b>	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

**CVS** = Tampone vaginale raccolto da un medico; **PVS** = Tampone vaginale raccolto dalla paziente, solo da soggetti asintomatici; **FS** = Tampone endocervicale femminile; **MS** = Tampone uretrale maschile, solo da soggetti sintomatici; **FU** = Urina femminile; **MU** = Urina maschile.

La colonna grigia denota una zona dubbia.

## Prestazioni cliniche

La sensibilità, la specificità e i valori predittivi del test Aptima GC Assay sono stati stabiliti mediante il sistema DTS. Vedere *Concordanza sul sistema Tigris DTS* e *Concordanza dei campioni clinici sul Panther System* per la definizione dell'equivalenza tra i sistemi DTS, Tigris DTS e Panther System. Il test Aptima GC Assay è attualmente destinato all'uso con il Panther System.

### Studio clinico sui campioni di tampone endocervicale, di tampone uretrale maschile, di tampone vaginale e di urina

Campioni di tampone endocervicale, vaginale e dell'uretra maschile raccolti da medici, campioni di tampone vaginale raccolti dalla paziente e campioni di urina maschile e femminile sono stati raccolti da 2.787 soggetti sintomatici e asintomatici, maschili e femminili, frequentatori di cliniche per malattie a trasmissione sessuale, ginecologiche e per il controllo delle nascite in otto centri clinici geograficamente distinti del Nord America. I soggetti sono stati classificati come sintomatici laddove venivano riferiti sintomi quali leucorrea, disuria e dolore pelvico. I pazienti sono stati classificati come asintomatici se non riportavano sintomi. Dei 1.392 pazienti asintomatici iscritti allo studio, 2 avevano meno di 16 anni, 237 avevano un'età compresa fra 16 e 20 anni, 423 avevano un'età compresa fra 21 e 25 anni, e 730 avevano più di 25 anni. Dei 1.395 pazienti sintomatici iscritti allo studio, 211 avevano un'età compresa fra 16 e 20 anni, 494 avevano un'età compresa fra 21 e 25 anni, e 690 avevano più di 25 anni.

Da ciascuno dei 1.322 soggetti maschili idonei sono stati raccolti tre campioni. Cinque campioni sono stati raccolti invece da ciascuno dei 1.465 soggetti femminili idonei. Per i soggetti maschili sono stati raccolti due tamponi di uretra a caso, seguiti da un campione di urina. Per i soggetti femminili, è stato raccolto un campione di urina, seguito da un tampone vaginale raccolto dalla paziente, un tampone vaginale raccolto da un medico e due tamponi endocervicali randomizzati. I risultati GC del test Aptima GC Assay e del test Aptima Combo 2 Assay sono stati generati da due tamponi vaginali, un tampone endocervicale, un tampone uretrale maschile e un'aliquota di urina maschile e femminile. I rimanenti tampone endocervicale, tampone di uretra maschile e aliquota di urina maschile e femminile sono stati analizzati usando un altro test NAAT disponibile in commercio. I campioni di tampone endocervicale e di uretra maschile e i campioni di urina femminile e maschile analizzati nel test Aptima Combo 2 Assay e nell'altro test NAAT disponibile in commercio sono stati usati come NAAT di riferimento per determinare lo stato di infezione di ciascun soggetto. L'analisi dei campioni è stata eseguita al centro di iscrizione delle pazienti o presso un centro di analisi esterno.

Tutti i calcoli sulle prestazioni sono stati basati sul numero totale di risultati del test Aptima GC Assay relativi ai campioni di tampone endocervicale, vaginale e di uretra maschile raccolti dal medico, e ai campioni di urina maschile e femminile rispetto a un algoritmo dello stato di infezione dei pazienti per ciascun genere. Nell'algoritmo, la designazione di un soggetto come infetto o non infetto da GC è stata basata sui risultati dei campioni di tampone e di urina derivanti dal test Aptima Combo 2 Assay disponibile in commercio e dall'altro NAAT disponibile in commercio. I soggetti sono stati considerati infetti da GC se due dei quattro campioni di tampone e di urina avevano dato risultati positivi nel test Aptima Combo 2 Assay e nell'altro NAAT di riferimento (un campione positivo in ciascuna NAAT). Le pazienti sono state considerate non infette se meno di due risultati dei NAAT di riferimento erano positivi. Non è stata usata alcuna coltura come analisi di riferimento.

Per calcolare la sensibilità e la specificità sono stati impiegati in totale 7.653 risultati del test Aptima GC Assay (mediante il sistema DTS). La sensibilità e la specificità per GC in base a genere, tipo di campione e stato sintomatico, secondo il caso, sono illustrate nella Tabella 4.

La Tabella 6 mostra i valori di sensibilità, specificità e predittivi del test Aptima GC Assay confrontati con lo stato di infezione del paziente per ciascun centro clinico e nel complesso. Le Tabelle 7a - 7e riepilogano il numero di risultati derivanti da soggetti sintomatici e asintomatici designati come infetti o non infetti da GC in base all'algoritmo dello stato di infezione del paziente.

Tra i 2.787 soggetti iscritti, c'erano 15 pazienti con stato di infezione GC non noto. Le pazienti sono state designate con uno stato di infezione della paziente non noto se mancavano risultati che impedivano la determinazione conclusiva dello stato di infezione. I risultati relativi a questi soggetti non sono stati inclusi in alcun calcolo sulle prestazioni. Tra i 7.704 risultati del test Aptima GC Assay, 22 campioni (0,29%) hanno inizialmente prodotto risultati non validi o dubbi. Alla ripetizione dell'analisi, 4 campioni sono rimasti dubbi e sono stati esclusi dai calcoli. I rimanenti 18 campioni hanno prodotto risultati validi durante la ripetizione dell'analisi e sono stati inclusi nei calcoli delle prestazioni cliniche.

*Tabella 4: sensibilità e specificità del test Aptima GC Assay rispetto allo stato di infezione dei pazienti in base allo stato sintomatico e nel complesso per tamponi di uretra maschile, urina maschile, tamponi endocervicali femminili, urina femminile, tamponi vaginali raccolti da pazienti asintomatiche e tamponi vaginali raccolti dal medico*

Campione biologico		Stato sintomatico	N	TP	FP	TN	FN	Sensibilità (I.C. del 95%)		Specificità (I.C. del 95%)	
Maschile	Tamponi	Sintomatico	575	171	10 <sup>a</sup>	393	1	99,4	(96,8-100)	97,5	(95,5-98,8)
		Asintomatico	576	171	4 <sup>b</sup>	400	1	99,4	(96,8-100)	99,0	(97,5-99,7)
	Urina	Sintomatico	745	9	5 <sup>c</sup>	730	1	90,0	(55,5-99,7)	99,3	(98,4-99,8)
		Tutti	1321	180	9 <sup>d</sup>	1130	2	98,9	(96,1-99,9)	99,2	(98,5-99,6)
Femminile	Tamponi	Sintomatico	805	52	8 <sup>e</sup>	744	1	98,1	(89,9-100)	98,9	(97,9-99,5)
		Asintomatico	635	20	5 <sup>f</sup>	609	1	95,2	(76,2-99,9)	99,2	(98,1-99,7)
		Tutti	1440	72	13 <sup>g</sup>	1353	2	97,3	(90,6-99,7)	99,0	(98,4-99,5)
	Urina	Sintomatico	810	48	2 <sup>h</sup>	755	5	90,6	(79,3-96,9)	99,7	(99,0-100)
		Asintomatico	639	21	1 <sup>i</sup>	616	1	95,5	(77,2-99,9)	99,8	(99,1-100)
		Tutti	1.449	69	3 <sup>j</sup>	1.371	6	92,0	(83,4-97,0)	99,8	(99,4-100)
Raccolto dalla paziente	Vaginale Tamponi	Asintomatico	629	21	4 <sup>k</sup>	604	0	100	(83,9-100)	99,3	(98,3-99,8)
Raccolto da un medico	Vaginale Tamponi	Sintomatico	809	52	7 <sup>m</sup>	749	1	98,1	(89,9-100)	99,1	(98,1-99,6)
		Asintomatico	637	21	4 <sup>n</sup>	611	1	95,5	(77,2-99,9)	99,3	(98,3-99,8)
		Tutti	1446	73	11 <sup>o</sup>	1360	2	97,3	(90,7-99,7)	99,2	(98,6-99,6)

TP = vero positivo; FP = falso positivo; TN = vero negativo; FN = falso negativo.

Risultati GC per test Aptima Combo 2 Assay: n. risultati positivi / n. campioni analizzati a: 2/10 b: 1/4 c: 1/5 d: 2/9 e: 5/8 f: 2/5 g: 7/13 h: 1/2 i: 1/1 j: 2/3 k: 3/4 l: 8/11 m: 6/7 n: 3/4 o: 9/11.

## Studio clinico relativo ai campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

Uno studio clinico prospettivo multicentrico è stato condotto per valutare l'uso del terreno di trasporto PreservCyt come terreno alternativo per i campioni ginecologici, per il rilevamento di *N. gonorrhoeae* da parte del test Aptima GC Assay. Milleseicentoquarantasette (1.647) pazienti sintomatiche e asintomatiche, frequentatrici di cliniche ginecologiche, per il controllo delle nascite, per la salute pubblica, per donne e per malattie a trasmissione sessuale sono state valutate nello studio clinico. Tra queste, 1.288 erano pazienti asintomatiche e 359 pazienti sintomatiche (Tabella 7e). Le pazienti erano state iscritte da centri con prevalenze di GC comprese tra 0,0% e 5,0% (Tabella 6a).

Da ogni paziente idonea sono stati raccolti due campioni: un campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt e un campione di tampone endocervicale. I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati prelevati mediante l'uso di una spatola ginecologica/spazzolino per citologia o di un dispositivo di raccolta a forma di scopa per il prelievo endocervicale. La Tabella 5 illustra la distribuzione dei dispositivi di prelievo cervicale secondo il centro di raccolta dei campioni e nel complesso.

I campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati trattati secondo le istruzioni contenute nel Manuale per l'operatore del processore ThinPrep 2000 e nel foglietto illustrativo del kit di trasporto dei campioni Aptima e della soluzione di trasporto Aptima. Dopo aver trattato il campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt con il processore ThinPrep 2000, il campione è stato trasferito nel Kit di trasporto dei campioni Aptima per l'analisi con il test Aptima GC Assay.

La sensibilità e la specificità del test Aptima GC Assay per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono state calcolate confrontando i risultati rispetto allo stato di infezione delle pazienti. Nell'algoritmo erano stati inclusi i risultati relativi al test Aptima Combo 2 Assay e al test Aptima GC Assay per i campioni di tampone endocervicale. Per stabilire lo stato di infezione delle pazienti, entrambi i test NAAT di riferimento dovevano essere positivi. Per ritenere una paziente non infetta, almeno uno dei due NAAT di riferimento doveva essere negativo. L'unico risultato dubbio ottenuto da un NAAT di riferimento è stato giudicato contraddittorio rispetto all'analisi investigativa finalizzata al calcolo delle prestazioni, il che ha portato a classificare la paziente come non infetta (n=1). La Tabella 7e riassume la frequenza degli esiti delle analisi per i campioni di tampone endocervicale analizzati con il test Aptima Combo 2 Assay e il test Aptima GC Assay.

La Tabella 5a mostra le sensibilità e le specificità del test Aptima GC Assay in relazione allo stato sintomatico e nel complesso. La sensibilità generale è risultata del 92,3% (12/13). Nelle pazienti sintomatiche e asintomatiche, la sensibilità è stata rispettivamente del 100% (7/7) e dell'83,3% (5/6). La specificità generale è risultata del 99,8% (1630/1634). Nelle pazienti sintomatiche e asintomatiche, la specificità è stata rispettivamente del 99,4% (350/352) e del 99,8% (1.280/1.282).

La Tabella 6a mostra le sensibilità e le specificità del Test Aptima GC Assay in relazione al centro di raccolta dei campioni e nel complesso. La sensibilità è risultata compresa tra l'80,0% e il 100%. La specificità è risultata compresa tra il 99,0% e il 100%.

*Tabella 5: Distribuzione dei dispositivi di campionamento cervicale usati per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt*

Dispositivo di campionamento cervicale usato	Centro clinico di raccolta						Totale
	1	2	3	4	5	6	
Spatola/Spazzola	0	124	475	287	57	364	1307
Spazzolino per prelievo endocervicale	100	0	0	0	240	0	340

Tabella 5a: sensibilità e specificità del test Aptima GC Assay con i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt rispetto allo stato di infezione pazienti per stato sintomatico e nel complesso

Sintomo	Risultato soluzione PreservCyt con Aptima GC	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensibilità (%) (IC al 95%)	Specificità (%) (IC al 95%)
Sintomatico	Positivo	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0-100)	99,4 (350/352) (98,0-99,9)
	Negativo	0	0	0	350		
	Totale	7	0	0	352		
Asintomatico	Positivo	5	0	1 <sup>1</sup>	1	83,3 (5/6) (35,9-99,6)	99,8 (1.280/1.282) (99,4-100)
	Negativo	1	0	5	1275		
	Totale	6	0	6	1276		
Tutti	Positivo	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1.630/1.634) (99,4-99,9)
	Negativo	1	0	5	1625		
	Totale	13	0	6	1628		

+/+ = Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

+/- = Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato negativo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

-/+ = Risultato negativo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

-/- = Risultato negativo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato negativo del campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

<sup>1</sup>Un campione ha prodotto un risultato contraddittorio: risultato dubbio del campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay/risultato positivo del campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

Tabella 6: sensibilità, specificità e valori predittivi del test Aptima GC Assay in relazione allo stato di infezione pazienti in base al centro clinico e nel complesso per tamponi di uretra maschile, urina maschile, tamponi endocervicali femminili, urina femminile, tamponi vaginali raccolti da pazienti asintomatiche e tamponi vaginali raccolti dal medico

Campione biologico	Centro	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità (I.C. del 95%)	Specificità (I.C. del 95%)	VPP (%)	VPN (%)
Tamponi	1	145	49	0	96	0	33,8	100 (92,7-100)	100 (96,2-100)	100	100
	2	177	66	8	102	1	37,9	98,5 (92,0-100)	92,7 (86,2-96,8)	89,2	99,0
	3	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	4	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	5	49	7	1	41	0	14,3	100 (59,0-100)	97,6 (87,4-99,9)	87,5	100
	6	150	37	1	112	0	24,7	100 (90,5-100)	99,1 (95,2-100)	97,4	100
	7	54	12	0	42	0	22,2	100 (73,5-100)	100 (91,6-100)	100	100
	8	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	<b>Tutti</b>	575	171	10	393	1	29,9	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)	94,5	99,7
Maschile	1	252	53	1	198	0	21,0	100 (93,3-100)	99,5 (97,2-100)	98,1	100
	2	353	68	3	280	2	19,8	97,1 (90,1-99,7)	98,9 (96,9-99,8)	95,8	99,3
	3	4	0	0	4	0	0,0	N/P	100 (39,8-100)	N/P	100
	4	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	5	200	8	3	189	0	4,0	100 (63,1-100)	98,4 (95,5-99,7)	72,7	100
	6	305	39	2	264	0	12,8	100 (91,0-100)	99,2 (97,3-99,9)	95,1	100
	7	207	12	0	195	0	5,8	100 (73,5-100)	100 (98,1-100)	100	100
	8	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	<b>Tutti</b>	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)	95,2	99,8
Urina	1	252	53	1	198	0	21,0	100 (93,3-100)	99,5 (97,2-100)	98,1	100
	2	353	68	3	280	2	19,8	97,1 (90,1-99,7)	98,9 (96,9-99,8)	95,8	99,3
	3	4	0	0	4	0	0,0	N/P	100 (39,8-100)	N/P	100
	4	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	5	200	8	3	189	0	4,0	100 (63,1-100)	98,4 (95,5-99,7)	72,7	100
	6	305	39	2	264	0	12,8	100 (91,0-100)	99,2 (97,3-99,9)	95,1	100
	7	207	12	0	195	0	5,8	100 (73,5-100)	100 (98,1-100)	100	100
	8	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
	<b>Tutti</b>	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)	95,2	99,8

Tabella 6: sensibilità, specificità e valori predittivi del test Aptima GC Assay in relazione allo stato di infezione pazienti in base al centro clinico e nel complesso per tamponi di uretra maschile, urina maschile, tamponi endocervicali femminili, urina femminile, tamponi vaginali raccolti da pazienti asintomatiche e tamponi vaginali raccolti dal medico (continua)

Campione biologico		Centro	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilità (I.C. del 95%)		Specificità (I.C. del 95%)		VPP (%)	VPN (%)	
Tamponi	1	226	12	2	212	0	5,3	5,3	100	(73,5-100)	99,1	(96,7-99,9)	85,7	100	
	2	197	29	3	164	1	15,2	15,2	96,7	(82,8-99,9)	98,2	(94,8-99,6)	90,6	99,4	
	3	114	4	1	109	0	3,5	3,5	100	(39,8-100)	99,1	(95,0-100)	80,0	100	
	4	260	5	1	254	0	1,9	1,9	100	(47,8-100)	99,6	(97,8-100)	83,3	100	
	5	199	2	1	196	0	1,0	1,0	100	(15,8-100)	99,5	(97,2-100)	66,7	100	
	6	294	19	5	269	1	6,8	6,8	95,0	(75,1-99,9)	98,2	(95,8-99,4)	79,2	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	0,0	N/P		100	(96,4-100)	N/P	100	
	8	48	1	0	47	0	2,1	2,1	100	(2,5-100)	100	(92,5-100)	100	100	
	Tutti	1440	72	13	1353	2	5,1	5,1	97,3	(90,6-99,7)	99,0	(98,4-99,5)	84,7	99,9	
Femminile	1	227	11	2	213	1	5,3	5,3	91,7	(61,5-99,8)	99,1	(96,7-99,9)	84,6	99,5	
	2	198	30	0	167	1	15,7	15,7	96,8	(83,3-99,9)	100	(97,8-100)	100	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	3,5	100	(39,8-100)	100	(96,7-100)	100	100	
	4	265	5	0	260	0	1,9	1,9	100	(47,8-100)	100	(98,6-100)	100	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	1,0	100	(15,8-100)	100	(98,1-100)	100	100	
	6	296	16	1	275	4	6,8	6,8	80,0	(56,3-94,3)	99,6	(98,0-100)	94,1	98,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	0,0	N/P		100	(96,4-100)	N/P	100	
	8	49	1	0	48	0	2,0	2,0	100	(2,5-100)	100	(92,6-100)	100	100	
	Tutti	1.449	69	3	1.377	6	5,2	5,2	92,0	(83,4-97,0)	99,8	(99,4-100)	95,8	99,6	
Raccolto dalla paziente	Tampone vaginale (asintomatico)	1	70	5	1	64	0	7,1	7,1	100	(47,8-100)	98,5	(91,7-100)	83,3	100
	2	46	7	1	38	0	15,2	15,2	100	(59,0-100)	97,4	(86,5-99,9)	87,5	100	
	3	45	2	0	43	0	4,4	4,4	100	(15,8-100)	100	(91,8-100)	100	100	
	4	152	1	0	151	0	0,7	0,7	100	(2,5-100)	100	(97,6-100)	100	100	
	5	130	1	0	129	0	0,8	0,8	100	(2,5-100)	100	(97,2-100)	100	100	
	6	75	5	2	68	0	6,7	6,7	100	(47,8-100)	97,1	(90,1-99,7)	71,4	100	
	7	68	0	0	68	0	0,0	0,0	N/P		100	(94,7-100)	N/P	100	
	8	43	0	0	43	0	0,0	0,0	N/P		100	(91,8-100)	N/P	100	
	Tutti	629	21	4	604	0	3,3	3,3	100	(83,9-100)	99,3	(98,3-99,8)	84,0	100	
Raccolto da un medico	Tampone vaginale	1	227	12	2	213	0	5,3	5,3	100	(73,5-100)	99,1	(96,7-99,9)	85,7	100
	2	197	30	3	163	1	15,7	15,7	96,8	(83,3-99,9)	98,2	(94,8-99,6)	90,9	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	3,5	100	(39,8-100)	100	(96,7-100)	100	100	
	4	263	5	3	255	0	1,9	1,9	100	(47,8-100)	98,8	(96,6-99,8)	62,5	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	1,0	100	(15,8-100)	100	(98,1-100)	100	100	
	6	295	19	3	272	1	6,8	6,8	95,0	(75,1-99,9)	98,9	(96,8-99,8)	86,4	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	0,0	N/P		100	(96,4-100)	N/P	100	
	8	50	1	0	49	0	2,0	2,0	100	(2,5-100)	100	(92,7-100)	100	100	
	Tutti	1446	73	11	1360	2	5,2	5,2	97,3	(90,7-99,7)	99,2	(98,6-99,6)	86,9	99,9	

TP = vero positivo; FP = falso positivo; TN = vero negativo; FN = falso negativo.

Tabella 6a: sensibilità, specificità e valori predittivi del test Aptima GC Assay in relazione allo stato di infezione dei pazienti in base al centro clinico e nel complesso per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

Centro	Risultato liquido				Prev (%)	Sensibilità (%) (I.C. del 95%)	Specificità (%) (I.C. del 95%)	VPP (%)	VPN (%)	
	PreservCyt Aptima GC	+/+	+/-	-/+						-/-
1	Positivo	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8-100)	100 (95/95) (96,2-100)	100	100
	Negativo	0	0	0	95					
	Totale	5	0	0	95					
2	Positivo	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5-100)	100 (123/123) (97,0-100)	100	100
	Negativo	0	0	0	123					
	Totale	1	0	0	123					
3	Positivo	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4-99,5)	100 (470/470) (99,2-100)	100	99,8
	Negativo	1	0	0	470					
	Totale	5	0	0	470					
4	Positivo	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,0 (283/286) (97,0-99,8)	25,0	100
	Negativo	0	0	3	280					
	Totale	1	0	3	283					
5	Positivo	0	0	0	0	0,0	N/P	100 (297/297) (98,8-100)	N/P	100
	Negativo	0	0	0	297					
	Totale	0	0	0	297					
6	Positivo	1	0	1 <sup>1</sup>	0	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,7 (362/363) (98,5-100)	50,0	100
	Negativo	0	0	2	360					
	Totale	1	0	3	360					
TUTTI	Positivo	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1.630/ 1.634) (99,4-99,9)	75,0	99,9
	Negativo	1	0	5	1625					
	Totale	13	0	6	1628					

N/P = Non pertinente

+/+ = Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

+/- = Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato negativo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

-/+ = Risultato negativo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato positivo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

-/- = Risultato negativo per il campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay / Risultato negativo del campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

<sup>1</sup>Un campione ha prodotto un risultato contraddittorio: risultato dubbio del campione di tampone endocervicale nel test Aptima Combo 2 Assay/risultato positivo del campione di tampone endocervicale nel test Aptima GC Assay.

Tabella 7a: Risultati per il tampone di uretra maschile in soggetti sintomatici, infetti o non infetti da *N. gonorrhoeae* in base allo stato di infezione pazienti

Stato di infezione pazienti	NAAT 1 (test Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay	Totale
	MS	MU	MS	MU	MS	
Infetto	+	+	+	+	+	164
Infetto	+	+	+	+	-	1
Infetto	+	+	+	-	+	3
Infetto	+	+	=	+	+	1
Infetto	+	-	+	+	+	2
Infetto	+	-	+	-	+	1
Non infetto	+	-	-	-	+	2
Non infetto	+	-	-	-	-	1
Non infetto	-	+	-	-	+	1
Non infetto	-	-	+	-	-	1
Non infetto	-	-	-	+	-	2
Non infetto	-	-	-	-	+	3
Non infetto	-	-	-	-	+	2
Non infetto	-	-	-	-	-	386
Non infetto	-	-	-	-	=	1
Non infetto	-	-	-	N/P	-	1
Non infetto	-	-	-	=	-	1
Non infetto	-	-	=	-	-	1
Non infetto	=	-	-	-	+	2
<b>Totale</b>						<b>576</b>

**N/P** = Campione non ottenuto o non disponibile per l'analisi. Il simbolo di uguale (=) indica un risultato dubbio o indeterminato alla ripetizione dell'analisi. **MS** = Tampone di uretra maschile, sintomatico; **MU** = Urina maschile.



Tabella 7b: Risultati per i campioni di urina maschile in soggetti infetti o non infetti da *N. gonorrhoeae* in base allo stato di infezione pazienti

Stato di infezione pazienti	NAAT 1 (test Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay	Stato sintomatico		Totale
	MS	MU	MS	MU	MU	Sintomat.	Asintomat.	
Infetto	+	+	+	+	+	164	8	172
Infetto	+	+	+	+	+	1	0	1
Infetto	+	+	+	-	+	3	1	4
Infetto	+	+	=	+	+	1	0	1
Infetto	+	-	+	+	+	2	0	2
Infetto	+	-	+	-	-	1	1	2
Non infetto	+	+	-	-	+	0	1	1
Non infetto	+	-	-	-	-	2	13	15
Non infetto	+	-	-	-	-	1	0	1
Non infetto	-	+	-	-	+	1	0	1
Non infetto	-	+	-	-	-	0	1	1
Non infetto	-	-	+	-	-	1	1	2
Non infetto	-	-	-	+	-	2	2	4
Non infetto	-	-	-	-	+	3	1	4
Non infetto	-	-	-	-	-	2	1	3
Non infetto	-	-	-	-	+	0	3	3
Non infetto	-	-	-	-	-	386	691	1077
Non infetto	-	-	-	-	-	1	2	3
Non infetto	-	-	-	N/P	-	1	4	5
Non infetto	-	-	-	=	-	1	4	5
Non infetto	-	-	=	-	-	1	1	2
Non infetto	-	=	-	-	-	0	1	1
Non infetto	N/P	-	-	-	-	0	1	1
Non infetto	=	-	-	-	-	2	6	8
Non infetto	=	-	-	-	-	0	2	2
<b>Totale</b>						<b>576</b>	<b>745</b>	<b>1321</b>

**Sintomat.** = Sintomatico; **Asintomat.** = Asintomatico. **N/P** = Campione non ottenuto o non disponibile per l'analisi. Il simbolo di uguale (=) indica un risultato dubbio o indeterminato alla ripetizione dell'analisi. **MS** = Tampone di uretra maschile; **MU** = Urina maschile.

Tabella 7c: Risultati per i campioni di tampone endocervicale e di urina femminile in soggetti infetti o non infetti da *N. gonorrhoeae* in base allo stato di infezione pazienti

Stato di infezione pazienti	NAAT 1 (test Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay		Stato sintomatico		Totale
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Sintomat.	Asintomat.	
Infetto	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Infetto	+	+	+	+	+	-	2	0	2
Infetto	+	+	+	-	+	+	2	1	3
Infetto	+	+	+	-	+	-	0	1	1
Infetto	+	+	+	N/P	+	+	1	0	1
Infetto	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infetto	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infetto	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Infetto	+	-	+	-	+	+	0	1	1
Infetto	+	-	+	-	+	-	2	0	2
Infetto	-	+	+	+	-	+	1	0	1
Infetto	-	+	-	+	-	+	0	1	1
Infetto	-	+	-	+	=	+	0	1	1
Infetto	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Non infetto	+	-	-	-	+	-	4	1	5
Non infetto	+	-	-	-	-	-	1	0	1
Non infetto	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Non infetto	-	-	+	-	+	-	1	0	1
Non infetto	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Non infetto	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Non infetto	-	-	-	-	+	-	1	2	3
Non infetto	-	-	-	-	-	+	1	0	1
Non infetto	-	-	-	-	-	-	718	589	1307
Non infetto	-	-	-	-	=	-	1	0	1
Non infetto	-	-	-	N/P	-	-	2	3	5
Non infetto	-	-	-	=	-	-	11	11	22
Non infetto	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Non infetto	-	N/P	-	-	-	N/P	1	1	2
Non infetto	N/P	-	-	-	N/P	-	5	4	9
Non infetto	=	-	-	-	+	-	1	1	2
<b>Totale</b>							<b>811</b>	<b>640</b>	<b>1451</b>

**Sintomat.** = Sintomatico; **Asintomat.** = Asintomatico. **N/P** = Campione non ottenuto o non disponibile per l'analisi. Il simbolo di uguale (=) indica un risultato dubbio o indeterminato alla ripetizione dell'analisi. **FS** = Tampone endocervicale femminile; **FU** = Urina femminile.

Tabella 7d: Risultati per il tampone vaginale in soggetti infetti o non infetti da *N. gonorrhoeae* in base allo stato di infezione pazienti

Stato di infezione pazienti	NAAT 1 (test Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay		Stato sintomatico		Totale
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sintomat.	Asintomat.	
Infetto	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Infetto	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infetto	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Infetto	+	+	+	+	N/P	+	0	1	1
Infetto	+	+	+	-	+	+	2	2	4
Infetto	+	+	+	N/P	+	+	1	0	1
Infetto	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infetto	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infetto	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Infetto	+	-	+	-	+	+	2	1	3
Infetto	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Infetto	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infetto	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infetto	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Non infetto	+	-	-	-	-	-	5	1	6
Non infetto	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Non infetto	-	-	+	-	+	+	1	0	1
Non infetto	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Non infetto	-	-	-	+	+	+	0	1	1
Non infetto	-	-	-	+	-	-	2	1	3
Non infetto	-	-	-	-	+	+	2	1	3
Non infetto	-	-	-	-	+	-	3	1	4
Non infetto	-	-	-	-	-	+	3	1	4
Non infetto	-	-	-	-	-	-	696	577	1273
Non infetto	-	-	-	-	-	N/P	0	1	1
Non infetto	-	-	-	-	-	=	0	1	1
Non infetto	-	-	-	-	N/P	-	16	9	25
Non infetto	-	-	-	-	N/P	N/P	1	0	1
Non infetto	-	-	-	N/P	-	-	2	2	4
Non infetto	-	-	-	N/P	N/P	-	0	1	1
Non infetto	-	-	-	=	-	-	11	10	21
Non infetto	-	-	-	=	-	N/P	0	1	1
Non infetto	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Non infetto	-	N/P	-	-	-	-	0	1	1
Non infetto	-	N/P	-	-	N/P	N/P	1	0	1
Non infetto	N/P	-	-	-	-	-	5	4	9
Non infetto	=	-	-	-	-	-	1	1	2
<b>Totale</b>							<b>811</b>	<b>640</b>	<b>1451</b>

**Sintomat.** = Sintomatico; **Asintomat.** = Asintomatico. **N/P** = Campione non ottenuto o non disponibile per l'analisi. Il simbolo di uguale (=) indica un risultato dubbio o indeterminato alla ripetizione dell'analisi. **FS** = Tampone endocervicale femminile; **FU** = Urina femminile; **PVS** = Tampone vaginale raccolto dalla paziente; **CVS** = Tampone vaginale raccolto da un medico.

Tabella 7e: Risultati dello stato di infezione pazienti dello studio clinico sui campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt per *N. gonorrhoeae*

Stato di infezione pazienti	Tampone endocervicale		Stato sintomatico	
	Test Aptima Combo 2 Assay	Aptima GC Assay	Sintomatico	Asintomatico
Infetto	Positivo	Positivo	7	6
Non infetto	Negativo	Negativo	352	1276
Non infetto	Negativo	Positivo	0	5
Non infetto	Equivoco	Positivo	0	1
<b>Totale</b>			<b>359</b>	<b>1288</b>

### Distribuzione delle RLU dei controlli Aptima

La distribuzione delle RLU per il Controllo positivo, GC / Controllo negativo, CT Aptima e per il Controllo positivo, CT / Controllo negativo, GC Aptima derivante da tutte le sessioni analitiche sul test Aptima GC Assay eseguite durante gli studi clinici sui campioni è presentata nella Tabella 8.

Tabella 8: Distribuzione delle RLU dei Controlli Aptima durante gli studi clinici sui campioni comprendenti tamponi endocervicali, vaginali e di uretra maschile, e campioni di urina maschile e femminile, e durante gli studi sui campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

Controllo	Statistica	RLU (x1.000)	
		Studio clinico sui campioni di tampone e di urina	Studio clinico relativo ai campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt
Controllo positivo, GC / Controllo negativo, CT	N	193	218
	Media	5048	4561
	DS	1071	1295
	Massimo	6765	6791
	75° percentile	5763	5450
	Mediana	5175	4859
	25° percentile	4645	3804
	Minimo	229	158
Controllo positivo, CT / Controllo negativo, GC	N	193	218
	Media	2,15	2,60
	DS	2,20	2,80
	Massimo	20	29
	75° percentile	2	3
	Mediana	2	2
	25° percentile	1	2
	Minimo	0	1

## Concordanza dei campioni clinici:

### Concordanza sul sistema Tigris DTS

La concordanza fra i risultati del test Aptima GC Assay generati sul sistema Tigris DTS completamente automatizzato e sui sistemi DTS semi-automatizzati è stata valutata analizzando campioni di tampone endocervicale, di tampone di uretra maschile, di urina femminile e maschile, di tampone vaginale e di tampone per Pap test raccolto in liquido PreservCyt. Ciascuno dei campioni clinici è stato analizzato singolarmente con il test Aptima GC Assay sia sul sistema Tigris DTS sia sui sistemi DTS presso Hologic. L'ordine di analisi non è stato randomizzato. I campioni identificati per il trattamento sono stati analizzati sul sistema Tigris DTS e successivamente sui sistemi DTS.

### Studio sulla concordanza dei campioni clinici - Campioni di tampone endocervicale, di tampone di uretra maschile, di urina maschile e femminile, di tampone vaginale e di tamponi per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

Soggetti maschili e femminili, frequentatori di cliniche per malattie a trasmissione sessuale, ginecologiche e per il controllo delle nascite in otto centri clinici geograficamente distinti con prevalenza per GC da bassa ad alta hanno contribuito campioni di tampone endocervicale, tampone di uretra maschile, urina maschile e femminile, tampone vaginale e per campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt. I campioni sono stati trasferiti direttamente in Hologic per l'analisi. In Hologic, i campioni di tampone endocervicale, tampone di uretra maschile e di urina femminile e maschile sono stati dapprima sottoposti a screening con il test Aptima Combo 2 Assay sul sistema Tigris DTS. I campioni di tampone vaginale e per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati sottoposti a screening con il test Aptima Combo 2 Assay sui sistemi DTS. I campioni con risultati finali non validi o dubbi non sono stati selezionati per lo Studio sulla concordanza dei campioni clinici Aptima GC.

Centotrenta tamponi femminili (70 endocervicali e 59 vaginali), 133 tamponi di uretra maschile, 72 campioni di urina femminile, 130 campioni di urina maschile e 51 campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt con risultati positivi e negativi per GC con il test Aptima Combo 2 Assay sono stati selezionati per l'analisi di confronto tra il sistema Tigris DTS e i sistemi DTS per il test Aptima GC Assay. La maggioranza dei campioni (88 tamponi femminili, 93 tamponi maschili, 47 campioni di urina femminile e 70 di urina maschile, e 34 campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt) selezionati per l'analisi di confronto proveniva da individui sintomatici. I campioni con risultati iniziali non validi o dubbi sono stati rianalizzati usando lo stesso sistema che aveva generato i primi risultati. Tre campioni di urina femminile, 1 tampone vaginale e 1 tampone di uretra maschile che avevano dato risultati iniziali dubbi sui sistemi DTS hanno prodotto tutti risultati validi in occasione della nuova analisi. Un campione di urina maschile e uno di urina femminile che avevano dato risultati iniziali non validi sul sistema Tigris DTS, hanno entrambi prodotto risultati validi in occasione della nuova analisi.

La Tabella 9 mostra le concordanze positive, negative e complessive per tutti i risultati abbinati per ciascun tipo di campione in relazione allo stato sintomatico. I campioni di tampone femminile (endocervicale e vaginale combinati) sono sbilanciati quanto a campioni positivi e negativi provenienti da soggetti sintomatici, ma la concordanza complessiva è risultata del 100% per i soggetti sintomatici, del 97,6% (40/41) per i soggetti asintomatici e del 99,2% (128/129) per 'tutti' i soggetti (sintomatici e asintomatici combinati). Per i campioni di tampone di uretra maschile, la concordanza complessiva per i soggetti sintomatici, per quelli asintomatici e per 'tutti' i soggetti nel loro insieme è risultata del 100%. Per i campioni di urina femminile, la concordanza complessiva è risultata del 100% per i soggetti sintomatici, del 96,0% (24/25) per i soggetti asintomatici e del 98,6% (71/72) per "tutti" i soggetti.

Per i campioni di urina maschile, la concordanza complessiva è risultata del 98,6% per i soggetti sintomatici (69/70), del 100% per i soggetti asintomatici e del 99,2% (129/130) per

“tutti” i soggetti. Per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, la concordanza complessiva per i soggetti sintomatici, per quelli asintomatici e per “tutti” i soggetti nel loro insieme è risultata del 100%. Dato il numero relativamente inferiore di campioni provenienti da soggetti asintomatici, le conclusioni non possono essere generalizzabili alle analisi eseguite con il test Aptima GC Assay sul sistema DTS Tigris relativamente ai campioni provenienti da soggetti asintomatici.

Consultare la Tabella 4 per le stime sulle prestazioni del test Aptima GC Assay per i campioni di tampone endocervicale, di tampone vaginale, di tampone di uretra maschile, e di urina maschile e femminile, e la Tabella 5a per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt analizzati sui sistemi DTS. Dati gli esiti di concordanza, ci si aspetterebbe una similitudine tra le stime sulle prestazioni cliniche per il sistema DTS Tigris con campioni di tampone endocervicale, di tampone vaginale, di tampone di uretra maschile, di urina femminile e maschile e per Pap test raccolti in liquido PreservCyt.

Tabella 9: Studio di concordanza del campione biologico: Concordanze positive, negative e complessive in base allo stato sintomatico

Sintomo	Campione biologico	Genere	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Concordanza % positiva (IC del 95%)	Concordanza % negativa (IC del 95%)	Concordanza % complessiva (IC del 95%)
Sintomat.	Tampone	Femminile*	88	55	0	0	33	100 (93,5-100)	100 (89,4-100)	100 (95,9-100)
		Maschile	93	66	0	0	27	100 (94,6-100)	100 (87,2-100)	100 (96,1-100)
	Urina	Femminile	47	24	0	0	23	100 (85,8-100)	100 (85,2-100)	100 (92,5-100)
		Maschile	70	60	1	0	9	98,4 (91,2-100)	100 (66,4-100)	98,6 (92,3-100)
	PreservCyt	Femminile	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
	Asintomat.	Tampone	Femminile*	41	23	0	1 <sup>1</sup>	17	100 (85,2-100)	94,4 (72,7-99,9)
Maschile			40	7	0	0	33	100 (59,0-100)	100 (89,4-100)	100 (91,2-100)
Urina		Femminile	25	9	0	1	15	100 (66,4-100)	93,8 (69,8-99,8)	96,0 (79,6-99,9)
		Maschile	60	5	0	0	55	100 (47,8-100)	100 (93,5-100)	100 (94,0-100)
PreservCyt		Femminile	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)
Tutti		Tampone	Femminile*	129	78	0	1 <sup>1</sup>	50	100 (95,4-100)	98,0 (89,6-100)
	Maschile		133	73	0	0	60	100 (95,1-100)	100 (94,0-100)	100 (97,3-100)
	Urina	Femminile	72	33	0	1	38	100 (89,4-100)	97,4 (86,5-99,9)	98,6 (92,5-100)
		Maschile	130	65	1	0	64	98,5 (91,8-100)	100 (94,4-100)	99,2 (95,8-100)
	PreservCyt	Femminile	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

“+” indica un risultato positivo, “-” indica un risultato negativo, I.C. = Intervallo di confidenza

\*Campioni di tampone endocervicale e vaginale combinati.

<sup>1</sup>Una discordanza tra i tamponi vaginali.

## Concordanza dei campioni clinici sul Panther System

Dal momento che l'urina produce i risultati più variabili tra tutti i tipi di campione destinati all'uso con il test Aptima GC Assay, è stata selezionata come tipo di campione rappresentativo per stabilire l'equivalenza tra il test Aptima GC Assay sul sistema DTS Tigris e sul Panther System. Ne deriva che un alto indice di concordanza tra i campioni di urina indicherebbe la possibilità di un altrettanto alto indice di concordanza per tutti gli altri tipi di campione.

Sono stati creati pannelli con l'impiego di campioni clinici di urina: gli elementi del pannello negativo sono stati generati utilizzando campioni singoli di urina GC-negativi e gli elementi del pannello positivo utilizzando campioni di urina GC-positivi naturalmente infetti, diluiti con campioni di urina abbinati al genere per rispettare gli intervalli target delle RLU. La sessione analitica dei pannelli è stata eseguita presso tre siti di prova (due esterni e uno interno).

Tabella 10: Concordanza tra sistemi Tigris DTS e Panther System con i pannelli di urina

Panther System	Sistema Tigris			
	Negativo	Equivoco	Positivo basso	Positivo
Negativo	360	0	0	0
Equivoco	0	0	0	0
Positivo basso	0	0	120	9
Positivo	0	0	18	198
Totale	360	0	138	207
Concordanza (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
IC al 95%*	(96,9-100)	-	(85,8-95,8)	

\*Calcolato con il metodo Score in base al numero univoco di campioni analizzati.

La concordanza negativa tra il sistema Tigris DTS e il Panther System è stata del 100% per tutti i campioni GC-negativi. Con la classificazione basata sull'intervallo delle RLU, la concordanza positiva è stata del 92,2%; ad ogni modo, il test Aptima GC Assay eseguito sia sul sistema Tigris DTS sia sul Panther System ha correttamente individuato come positivi tutti i membri del pannello GC-positivo. Ne deriva che la concordanza tra il sistema Tigris DTS e il Panther System per il rilevamento qualitativo di GC nei campioni di urina è stata del 100%. Dal momento che il test Aptima GC Assay è destinato all'uso per il rilevamento qualitativo di GC in campioni clinici, si può concludere che la prestazione del test è simile per entrambi i sistemi.

Consultare la Tabella 4 per le stime sulle prestazioni del test Aptima GC Assay per i campioni di tampone endocervicale, di tampone vaginale, di tampone di uretra maschile, e di urina maschile e femminile, e la Tabella 5a per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt analizzati sui sistemi DTS. Le stime sulla prestazione clinica del Panther System con tutti i tipi di campione prevedrebbe risultati simili, basandosi sulle conclusioni relative alla concordanza di entrambi gli studi in merito, condotti sul sistema DTS Tigris e sul Panther System.

## Prestazioni analitiche

### Sensibilità analitica (DTS)

La sensibilità analitica per *N. gonorrhoeae* (limite di rilevamento) è stata stabilita confrontando direttamente diluizioni di 51 diversi isolati clinici in coltura e nel test Aptima GC Assay. La dichiarazione di sensibilità analitica per il test è di 50 CFU/test (362 CFU/tampone, 250 CFU/ml di urina e 487,5 CFU/ml di campione per Pap test raccolto in liquido PreservCyt).

### Studio sull'equivalenza della sensibilità analitica (Tigris)

Pannelli di sensibilità in gruppi di tamponi endocervicali, gruppi di tamponi vaginali, gruppi di campioni di urina e gruppi di campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati preparati con 250 fg GC rRNA/test e 60 replicati sono stati analizzati sul sistema Tigris DTS. La percentuale di positività (IC del 95%) sul sistema Tigris DTS è risultata del 100% (95,1 - 100) per i campioni di tampone endocervicale, del 100% (95,1 - 100) per i campioni di tampone vaginale, del 100% (95,1 - 100) per i campioni di urina e del 100% (95,1 - 100) per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt.

### Studio sul pannello clinico addizionato con rRNA di GC (DTS e Tigris)

Lo studio sul pannello clinico addizionato con rRNA di GC valutava la concordanza tra i due sistemi usando sei pannelli clinici preparati da Hologic, addizionati di una quantità compresa tra 0 e 250.000 fg rRNA/test di GC. I pannelli clinici GC erano stati creati da campioni di tampone endocervicale, tampone vaginale, tampone di uretra, urina maschile, urina femminile e campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, che avevano dato risultati negativi al test Aptima GC Assay sui sistemi DTS durante l'analisi in Hologic. I campioni negativi sono stati raggruppati in base al tipo di campione, addizionati o non addizionati di rRNA di GC e aliquotati come replicati di ciascun elemento del pannello. Replicati di ciascuno dei 6 componenti del pannello con diversi livelli di rRNA addizionato sono stati combinati per creare un pannello clinico per ciascun tipo di campione. Ciascun pannello conteneva un totale di 132 replicati.

I dati iniziali relativi all'urina maschile e femminile mostrano che alcuni elementi del pannello contenenti rRNA a un livello inferiore alla sensibilità analitica dichiarata davano inaspettati risultati negativi sul sistema DTS Tigris. Due studi sono stati successivamente condotti allo scopo di dimostrare e confermare la concordanza con i risultati previsti nei pannelli di urina maschile o femminile addizionati. La struttura dello studio originale combinava campioni negativi in un unico raggruppamento principale. La struttura degli studi di follow-up per i campioni di urina maschile e femminile è stata modificata. I campioni sono stati aliquotati in mini-raggruppamenti dichiaratamente negativi allo scopo di creare pannelli positivi e negativi. Per ogni pannello sono stati creati centotrentotto replicati.

La Tabella 11 mostra la concordanza percentuale con i risultati GC previsti per il sistema DTS Tigris e per i sistemi DTS relativamente a ciascun livello di rRNA nei pannelli di tampone endocervicale, tampone vaginale, tampone di uretra, urina maschile, urina femminile e campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, rispettivamente. La concentrazione variava da 1 registro inferiore a 3 registri superiori ai 250 fg rRNA/test per GC. La Tabella 11 mostra anche le concordanze percentuali complessive dello studio sul pannello clinico tra il sistema DTS Tigris e i sistemi DTS.



Tabella 11: Studio sulla concordanza del pannello clinico addizionato con rRNA di GC

Campione biologico	Elemento del pannello	Concentrazione (fg rRNA/test)	Replicati	Tigris % concor.	DTS % concor.	Concordanza % complessiva tra Tigris e DTS (IC del 95%)
	Endocervicale	Nessun target	0	12	100	100 (97,2-100)
		Molto basso	25	30	100	
		Basso	250	30	100	
		Medio	2.500	30	100	
		Alto	250.000	30	100	
Tampone	Vaginale	Nessun target	0	12	100	100 (97,2-100)
		Molto basso	25	29*	100	
		Basso	250	30	100	
		Medio	2.500	30	100	
		Alto	250.000	30	100	
	Uretrale	Nessun target	0	12	100	100 (97,2-100)
		Molto basso	25	30	100	
		Basso	250	30	100	
		Medio	2.500	30	100	
		Alto	250.000	30	100	
	Studio iniziale	Nessun target	0	12	100	91,7 (85,6-95,8)
		Molto basso	25	30	63,3 (19/30)	
		Basso	250	30	100	
		Medio	2.500	30	100	
		Alto	250.000	30	100	
Urina maschile	Follow-up 1	Nessun target	0	18	100	100 (97,4-100)
		Molto basso	25	30	100	
		Basso	250	30	100	
		Medio	2.500	30	100	
		Alto	250.000	30	100	
	Follow-up 2	Nessun target	0	18	100	100 (97,4-100)
		Molto basso	25	30	100	
		Basso	250	30	100	
		Medio	2.500	30	100	
		Alto	250.000	30	100	

\*Non analizzato su entrambi i sistemi per insufficiente volume del campione

Tabella 11: Studio sulla concordanza del pannello clinico addizionato con rRNA di GC (continua)

Campione biologico	Elemento del pannello	Concentrazione (fg rRNA/test)	Replicati	Tigris % concor.	DTS % concor.	Concordanza % complessiva tra Tigris e DTS (IC del 95%)
Studio iniziale	Nessun target	0	12	100	100	75,8 (67,5-82,8)
	Molto basso	25	30	13,3 (4/30)	100	
	Basso	250	30	80 (24/30)	100	
	Medio	2.500	30	100	100	
	Alto	250.000	30	100	100	
Urina femminile	Nessun target	0	18	100	100	99,3 (96,0-100)
	Molto basso	25	30	96,7 (29/30)	100	
	Basso	250	30	100	100	
	Medio	2.500	30	100	100	
	Alto	250.000	30	100	100	
Follow-up 2	Nessun target	0	18	100	100	97,8 (93,8-99,5)
	Molto basso	25	30	90 (27/30)	100	
	Basso	250	30	100	100	
	Medio	2.500	30	100	100	
	Alto	250.000	30	100	100	
Pap liquido PreservCyt	Nessun target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Molto basso	25	30	100	100	
	Basso	250	30	100	100	
	Medio	2.500	30	100	100	
	Alto	250.000	30	100	100	

\*Non analizzato su entrambi i sistemi per insufficiente volume del campione

## Studio sulla concordanza del pannello clinico addizionato (Tigris e Panther)

Singoli campioni negativi di urina sono stati addizionati di GC allo scopo di creare un pannello di 120 positivi per GC. Gli elementi del pannello GC-positivi sono stati addizionati con organismi a 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml o 1250 CFU/ml (25 fg/test, 250 fg/test o 2.500 fg/test). Sono stati inoltre raccolti 120 campioni di urina negativi per GC. I pannelli positivi e quelli negativi sono stati analizzati su tre Panther System e tre sistemi Tigris DTS. La concordanza percentuale positiva tra il Panther System e il sistema DTS Tigris è risultata del 100% con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% di 98,9. La concordanza percentuale negativa tra il Panther System e il sistema DTS Tigris è risultata del 100% con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% di 98,9. I risultati dello studio sono illustrati nella Tabella 12.

Tabella 12: Studio sulla concordanza del pannello clinico arricchito: Concordanza con i risultati GC attesi

Elemento del pannello	Concentrazione		Replicati	Tigris % concordanza	Panther % concordanza
	CFU/ml	fg/test			
Positivo molto basso	12,5	25	117	100	100
Positivo basso	125	250	120	100	100
Positivo medio	1.250	2500	120	100	100
Negativo	0	0	360	100	100

Concordanza percentuale positiva complessiva tra DTS Tigris e Panther (IC del 95%): 100% (98,9-100).

Concordanza percentuale negativa complessiva tra DTS Tigris e Panther (IC del 95%): 100% (98,9-100).

## Studio sullo sensibilità analitica (Panther)

La sensibilità analitica del test Aptima GC Assay è stata analizzata usando tre tipi di campioni rappresentativi: urina, PreservCyt, tamponi vaginali e STM (come controllo). rRNA di GC alle seguenti concentrazioni è stato aggiunto in gruppi delle suddette tre matrici di campione: 25 fg/test e 250 fg/test (equivalenti di rRNA di 12,5 CFU/ml e 125 CFU/ml). Gli equivalenti di rRNA sono stati calcolati in base alle dimensioni del genoma e al rapporto stimato DNA: RNA/cellula di ciascun organismo. I pannelli sono stati analizzati su tre strumenti Panther, usando due lotti di reagenti in replicati di 60. È stata calcolata la concordanza positiva con i risultati previsti. La concordanza con i risultati previsti è risultata del 100% (IC del 95%, 95,7-100%) per tutti i pannelli di urina, del 100% (IC del 95%, 95,7-100%) per tutti i pannelli di campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, del 100% (IC del 95%, 95,7-100%) per tutti i pannelli di campioni vaginali, e del 100% (IC del 95%, 96,1-100%) per tutti i pannelli di STM. La sensibilità analitica per il test è risultata di 125 CFU/ml.

## Specificità analitica

Un totale di 154 isolati di coltura sono stati valutati usando il test Aptima GC. Questi isolati includevano 86 organismi che potrebbero essere isolati dal tratto urogenitale e 68 ulteriori organismi che rappresentano uno spaccato filogenetico degli organismi. Gli organismi analizzati includevano batteri, funghi, lieviti, parassiti e virus. Tutti gli organismi, ad eccezione di *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* e dei virus, sono stati analizzati a  $1,0 \times 10^6$  cellule/test in terreno di trasporto dell'urina KOVA-Trol, mentre 60 organismi sono stati analizzati in terreno di trasporto del tampone. Gli organismi Chlamydia e Neisseria sono stati analizzati in terreni di coltura con soluzione PreservCyt. *C. psittaci* (VR601) è stato analizzato a  $8,0 \times 10^4$  cellule/test e *C. psittaci* VR125 è stato analizzato a  $1,0 \times 10^5$  cellule/test. *C. pneumoniae* è stato analizzato a  $4,0 \times 10^3$  cellule/test e *U. urealyticum* è stato analizzato a  $6,7 \times 10^6$  cellule/test. I virus sono stati analizzati come indicato di seguito: (a) virus dell'herpes simplex I:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/test, (b) virus dell'herpes simplex II:  $6,0 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/test, (c) papilloma virus umano 16:  $2,9 \times 10^6$  DNA copie/test e (d) citomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  cellule/test. L'elenco degli organismi analizzati è illustrato nella Tabella 13.

Tabella 13: Specificità analitica

Organismo	Organismo	Organismo
<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 lwoffii</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>	Virus dell'Herpes simplex I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus dell'Herpes simplex II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Virus del papilloma umano 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteroides 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 jensenii</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> sierogruppo A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> sierogruppo B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> sierogruppo C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> sierogruppo D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> , sierogruppo Y	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> sierogruppo 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) = numero dei ceppi analizzati.

Tutti gli organismi analizzati hanno dato un risultato negativo nel test Aptima GC Assay.

## Studio sull'equivalenza della specificità analitica

Per un test di amplificazione dell'acido nucleico, la specificità analitica rispetto agli organismi individuali è largamente determinata dalla chimica del test (per es. le sequenze oligonucleotidiche) piuttosto che dalla piattaforma. Poiché i reagenti per il test Aptima GC Assay sono identici fra il Panther System, il sistema DTS Tigris e i sistemi DTS, gli esperimenti di specificità analitica sul Panther System sono stati ideati per concentrarsi sugli isolati di coltura più problematici. Questi organismi includevano alcuni noti per la loro reattività incrociata in altri test di amplificazione. Venticinque (25) isolati di coltura sono stati selezionati dal pannello di organismi nella Tabella 13, comprendente 17 organismi più strettamente correlati alla GC. Tutti gli organismi analizzati hanno prodotto risultati negativi.

## Sostanze interferenti

Le seguenti sostanze interferenti sono state aggiunte singolarmente nei campioni di tampone, nei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, e/o nei campioni di urina: sangue al 10%, gel contraccettivo, spermicida, idratante, anestetico per emorroidi, olio per il corpo, talco, crema antimicotica, lubrificanti vaginali, spray femminili e leucociti ( $1,0 \times 10^6$  cellule/ml). Le seguenti sostanze interferenti sono state aggiunte individualmente nei campioni di urina: sangue al 30%, analiti dell'urina, proteina, glucosio, chetoni, bilirubina, nitrato, urobilinogeno, pH 4 (acido), pH 9 (alcalino), leucociti ( $1,0 \times 10^6$  cellule/ml), detriti cellulari, vitamine, minerali, acetaminofene, aspirina e ibuprofene. Tutte sono state testate per una potenziale interferenza con il test, in assenza e in presenza di GC all'equivalente stimato di rRNA di 50 cellule GC/test (250 fg/test). Gli equivalenti di rRNA sono stati calcolati in base alle dimensioni del genoma e al rapporto stimato DNA:RNA/cellula di ciascun organismo.

Non è stata osservata alcuna interferenza con nessuna delle sostanze analizzate. Non sono stati rilevati inibitori dell'amplificazione nel test Aptima GC Assay.

## Studio sull'equivalenza delle sostanze interferenti

Il sangue incontrato comunemente nei campioni urogenitali potrebbe interferire in alcuni test di amplificazione. Per quanto riguarda le potenziali sostanze interferenti, è stato utilizzato sangue intero per stabilire il livello di interferenza del sangue sul Panther System. È stato aggiunto sangue fresco ai gruppi clinici di campioni di tampone vaginale, ai campioni per Pap post-trattamento raccolti in liquido PreservCyt o ai campioni di urina; il sangue è stato poi analizzato per la potenziale interferenza al test in presenza e in assenza di GC target. L'equivalente stimato di rRNA di 125 CFU/ml (250 fg/test) di GC è stato usato come concentrazione target, in quanto rappresentativa della sensibilità analitica del test. I campioni sono stati analizzati sul Panther System. Tutti i campioni contenenti acido nucleico target sono risultati positivi quando analizzati a un livello del 10% (vol/vol) di sangue nei campioni di tampone o nei campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt, e del 30% (vol/vol) di sangue nei campioni di urina. Tutti i campioni che non contenevano target sono stati identificati correttamente come negativi. Il sangue aggiunto ai campioni di tampone, ai campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt e ai campioni di urina a livelli molto superiori a quelli prevedibili con una normale raccolta di campioni non ha interferito con i risultati sul Panther System.

## Recupero

*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides fragilis*, e *Staphylococcus epidermidis* ( $1,0 \times 10^6$  cellule/test) sono stati aggiunti ai campioni contenenti l'equivalente di rRNA di circa 50 cellule di GC (250 fg). Queste aggiunte non hanno interferito con l'amplificazione e il rilevamento di rRNA di GC durante il test Aptima GC Assay.

## Studi sulla stabilità dei campioni

### A. Campioni di tampone e di urina

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni di tampone endocervicale, di uretra e vaginale sono stati generati con campioni di tamponi negativi raggruppati. I campioni raggruppati sono stati addizionati di GC a concentrazioni finali di circa 50 CFU per reazione. I campioni arricchiti sono conservati a tra 4 °C e 30 °C. I campioni sono stati analizzati in duplicato nei giorni 0, 20, 77 e 117. Tutte le condizioni di analisi sono risultate positive per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni di urina sono stati generati con campioni di urina femminile e maschile negativi. I campioni di urina sono stati addizionati di GC a concentrazioni finali di 100CFU per reazione. I campioni arricchiti sono stati tenuti a 30 °C per 24 ore prima di essere aggiunti al terreno di trasporto dell'urina (UTM). I campioni UTM sono stati quindi tenuti a 4 °C e 30 °C, e analizzati in triplicato nei giorni 1, 14, 32 e 35. Tutti i replicati sono risultati positivi per GC con i campioni UTM tenuti a temperature comprese tra 4 °C e 30°C.

### B. Campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt

I dati a sostegno delle condizioni di spedizione e conservazione raccomandate per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt sono stati generati con campioni per Pap test negativi trattati e non trattati. Per i campioni non trattati, quattro gruppi di campioni in soluzione PreservCyt sono stati analizzati dopo essere stati conservati nella fiala della soluzione PreservCyt. Ogni gruppo di campioni è stato arricchito con 50-100 CFU GC/test, tenuto a 2 °C, 10 °C e 30 °C, e poi analizzato a livello della linea di base e nei giorni 5, 7, 8, 14, 18, 21, 25 e 36. Tutti i campioni arricchiti sono risultati positivi per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

Per i campioni trattati, quattro gruppi di campioni in soluzione PreservCyt sono stati impiegati per determinare la stabilità a temperature comprese tra 2 °C e 30 °C dei campioni trattati. A ciascun gruppo di campioni negativi sono state aggiunte 50-100 CFU GC/test; i gruppi sono quindi stati analizzati a livello della linea di base. Prima del trattamento, i campioni in soluzione PreservCyt sono stati conservati a 30 °C per sette (7) giorni, per simulare l'intervallo di tempo tra la raccolta dei campioni, il trattamento Pap e la spedizione al laboratorio di analisi di microbiologia. Dopo sette giorni a 30 °C, aliquote da 1 ml di ciascun gruppo sono state trasferite in una provetta di trasporto dei campioni Aptima e analizzate a livello della linea di base, prima di essere messe a 2 °C, 10 °C e 30 °C. I campioni trattati sono quindi stati analizzati per 17 giorni, conservati a 30 °C, e per 36 giorni, conservati a temperature comprese tra 2 °C e 10 °C. Tutti i campioni arricchiti sono risultati positivi per GC in tutti i momenti e a tutte le temperature.

### C. Ulteriore studio sulla stabilità dei campioni congelati (a -20 °C)

Le condizioni di conservazione in congelamento raccomandate per i campioni di tampone endocervicale, di tampone di uretra, di tampone vaginale, di urina femminile, di urina maschile e per i campioni per Pap test raccolti in liquido PreservCyt in terreno di trasporto si attestano tra -20 °C e -70 °C, per consentirne l'analisi fino a 12 mesi dopo la raccolta. I dati a sostegno di ciascun tipo di campione sono stati generati mediante l'impiego di 90 campioni negativi. Di questi, 30 campioni sono stati arricchiti con GC a 50 CFU per reazione, 30 campioni sono stati arricchiti a 5 CFU per reazione, e 30 campioni non sono stati arricchiti. I campioni in terreni di trasporto sono stati conservati in congelamento entro 7 giorni dalla raccolta e testati ai giorni 200 e 400. I campioni hanno soddisfatto i criteri di accettabilità della concordanza del 95% con i risultati previsti.

## Studio sulla precisione/riproducibilità

La precisione del test Aptima GC Assay è stata valutata con tre Panther System e due lotti di kit del test Aptima GC Assay in un periodo di 24 giorni. I pannelli sono stati creati aggiungendo rRNA di GC al terreno di trasporto del tampone (STM) nelle concentrazioni illustrate nella Tabella 14. Gli operatori hanno eseguito due sessioni al giorno analizzando per ciascun elemento del pannello due replicati per sessione. È stata calcolata la concordanza con i risultati previsti ed è stata stimata la precisione secondo le Linee guida NCCLS, documento EP5-A2 (12). Per ciascun pannello sono stati usati un totale di 96 replicati. La Tabella 14 presenta i dati RLU di precisione in termini di Media, Deviazione Standard, Coefficiente di Variazione (CV) e concordanza percentuale con i risultati previsti, e i calcoli di variabilità fra diversi strumenti, fra diversi lotti, fra diverse sessioni analitiche e nell'ambito della stessa sessione analitica.

Tabella 14: Precisione del Panther per il test Aptima GC Assay

Matrice	GC (CFU/ml)	N	Media RLU (x 1.000)	% Concor.	Tra strumenti diversi		Tra lotti diversi		Tra diverse sessioni		Nella sessione		Totale	
					DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)	DS (x1.000)	CV (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95*	5839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1.250	96	6207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Urina	0	95*	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1.250	96	6737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
PreservCyt	0	95*	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5.272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1.250	96	5945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

Nota: la variabilità di alcuni fattori potrebbe essere numericamente negativa, cosa che può verificarsi se la variabilità dovuta a quei fattori è molto piccola. Quando questo si verifica, DS = 0 e CV = 0%.

\*Il valore 95 indica la presenza di 1 replicato non valido su 96, che non è stato ripetuto.

## Studi sulla contaminazione crociata per il Panther System

Per stabilire che il Panther System riduce al minimo il rischio di risultati falsi positivi derivanti dalla contaminazione crociata, è stato condotto uno studio analitico di più sessioni utilizzando pannelli arricchiti su tre Panther System. La contaminazione crociata è stata valutata usando circa un 20% di campioni GC ad alto titolo frammisti a campioni negativi. Nelle sessioni sono stati inclusi raggruppamenti di campioni altamente positivi e raggruppamenti di campioni negativi, come pure singoli campioni altamente positivi collocati secondo un pattern specifico nell'ambito della sessione. I campioni ad alto titolo sono stati creati aggiungendo rRNA di GC al terreno di trasporto del tampone (STM), allo scopo di ottenere una concentrazione finale di  $5 \times 10^5$  fg rRNA/reazione (equivalente di rRNA di  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml). La valutazione è stata effettuata eseguendo 5 sessioni analitiche su tre Panther System, con un totale di 2.923 campioni negativi. Il tasso di contaminazione crociata totale è risultato dello 0% con un intervallo di confidenza al 95% di 0-0,1%. Un totale di 17 campioni negativi provenienti dalle sessioni ad alto titolo sono stati riportati come non validi e sono stati esclusi dal calcolo.

## Bibliografia

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. DOI: 10.15620/cdc.79370.
2. **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.
3. **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.
4. **Hook III, E. W. 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, N.Y.
5. **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.
6. **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.
7. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, 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.
9. **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.
10. **Public Health England.** 2014. Guidance for the detection of gonorrhoea in England. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-for-the-detection-of-gonorrhoea-in-england>.
11. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. NCCLS EP12-A. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline for additional guidance on appropriate internal quality control testing practices.
12. **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).



## Recapiti e Cronologia delle revisioni



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



Indirizzo sponsor australiano:

Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



**Hologic BV**  
Da Vinciilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Per l'indirizzo e-mail e il numero di telefono dell'assistenza tecnica e dell'assistenza clienti specifici del Paese, visitare il sito web [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Eventuali incidenti gravi che si verificano in relazione al dispositivo, nell'area dell'Unione europea, devono essere comunicati al fabbricante e alle autorità competenti dello Stato membro di residenza dell'utilizzatore e/o del paziente.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, PreservCyt, ThinPrep, Tigris e TMA sono marchi commerciali e/o marchi commerciali registrati di Hologic, Inc. e/o delle sue sussidiarie negli Stati Uniti e/o in altri Paesi.

TECAN è un marchio commerciale di Tecan Group AG.

Tutti gli altri marchi commerciali che possono apparire in questo foglietto illustrativo appartengono ai rispettivi proprietari.

Questo prodotto potrebbe essere protetto da uno o più brevetti USA identificati nel sito [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2003-2022 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.

AW-22785-701 Rev. 001

2022-11

Cronologia delle revisioni	Data	Descrizione
AW-22785 Rev. 001	Novembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Create IFU AW-22785 Rev. 001 per test APTIMA GC Assay in base alla versione 502185IT Rev. 009 per conformità normativa con l'IVDR (Regolamento sui dispositivi medico-diagnostici in vitro).</li> <li>• Aggiornata la sezione Uso previsto con la l'eliminazione dei riferimenti all'utilizzo sui sistemi DTS e sul sistema DTS Tigris</li> <li>• Aggiunta Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione</li> <li>• Aggiornate le informazioni sui pericoli (UE)</li> <li>• Aggiornata la sezione Puntali, 1.000 µl, posta sotto la tabella Materiali richiesti ma disponibili separatamente</li> <li>• Aggiornate le sezioni Avvertenze e precauzioni, Raccolta e conservazione dei campioni biologici, tabella dei Materiali richiesti ma disponibili separatamente, Panther System, Interpretazione dell'analisi - CQ/Risultati relativi ai pazienti, Limiti, Risultati degli studi clinici, Valori attesi, Prestazioni cliniche, Concordanza dei campioni clinici, Concordanza dei campioni clinici sul Panther System, informazioni sugli studi inerenti alle Prestazioni analitiche, e Bibliografia</li> <li>• Informazioni di contatto aggiornate, tra cui: informazioni relative al rappresentante presso la Comunità europea, al marchio CE, al rappresentante australiano e all'assistenza tecnica</li> <li>• Aggiornamenti vari di stile e formattazione.</li> </ul>