

Aptima™ HPV-assay (Panther™ System)

Gebruiksaanwijzing
Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik
Alleen voor Amerikaanse export

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Principes van de procedure	3
Samenvatting van veiligheid en prestaties	4
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Vereisten voor opslag en hantering van reagentia	6
Monstername en -opslag	7
Panther System	9
Geleverde reagentia en materialen	9
Benodigde, maar apart geleverde materialen	10
Optionele materialen	11
Testprocedure Panther System	11
Procedurele opmerkingen	13
Kwaliteitsbeheerprocedures	15
Testinterpretatie	16
Beperkingen	17
Verwachte resultaten Panther System: Prevalentie van hoog-risico HPV-mRNA	19
ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: klinische prestaties van Aptima HPV Assay	22
Bibliografie	50
Contactgegevens en overzicht van wijzigingen	52

Algemene informatie

Beoogd gebruik

Het Aptima HPV assay (Aptima-HPV-assay) is een test met amplificatie van doelnucleïnezuren voor de kwalitatieve *in-vitro* detectie van E6/E7 viraal messenger-RNA (mRNA) van 14 hoog-risico typen van humaan papillomavirus (HPV) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Het Aptima HPV assay maakt geen onderscheid tussen de 14 hoog-risicotypen.

- Het Aptima HPV assay is geïndiceerd voor gebruik bij het screenen van patiënten met atypische plaveiselcellen van onbepaald belang (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) als resultaat bij papuitstrijkjes om de nood voor verwijzing naar colposcopie te bepalen. De resultaten van deze test zijn niet bedoeld om te voorkomen dat vrouwen doorgaan voor een colposcopie.
- Het Aptima HPV assay kan gebruikt worden in combinatie met cervicale cytologie om daarnaast te screenen (co-test) voor het beoordelen van de aanwezigheid of afwezigheid van HPVtypes met hoog risico. Deze informatie, samen met de beoordeling van cytologische voorgeschiedenis door de arts, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan gebruikt worden om patiëntenbeheer te begeleiden.
- Het Aptima HPV assay kan gebruikt worden als eerstelijns primaire screeningstest, met of zonder cervicale cytologie, om vrouwen te identificeren die verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van cervicale kanker of die bekend zijn met de aanwezigheid van een hooggradig letsel. Deze informatie, samen met de beoordeling van de cytologische voorgeschiedenis door de arts, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan gebruikt worden om uw patiëntenbeheer te managen.

De Aptima HPV-assay kan worden gebruikt om de volgende soorten specimens op het Panther-systeem te testen: cervicale specimens verzameld in ThinPrep™ Pap Test-flacons met PreservCyt™-oplossing pre- of post-Pap-verwerking, cervicale specimens die zijn afgenomen met de Aptima-set voor afname en transport van cervicale specimens, of cervicale specimens die zijn afgenomen in SurePath-conserveringsvloeistof.

Samenvatting en uitleg van de test

Baarmoederhalskanker is een van de meest voorkomende kankervormen bij vrouwen ter wereld. HPV is de etiologische oorzaak van meer dan 99% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.^{1, 2, 3} HPV is een algemeen seksueel overdraagbaar DNA-virus met meer dan 100 genotypen.¹

Het viraal genoom van HPV is een dubbelstrengs, cirkelvormig DNA van circa 7.900 baseparen lengte. Het genoom heeft acht overlappende open leesframes. Er zijn zes vroege (E) genen, twee late (L) genen en één ongetransleerd lang controlegebied. De L1- en L2-genen coderen voor de grote en kleine capsid-eiwitten. De vroege genen reguleren de virale replicatie van HPV. De E6- en E7-genen van hoogrisico-HPV-genotypen zijn bekende oncogenen. Eiwitten van expressie van polycistronisch E6/E7-mRNA veranderen de functies van cellulair p53 en retinoblastoma-eiwit, wat leidt tot verstoring van controle van de celcyclus en tot instabiliteit van het celgenoom.^{6, 5}

Veertien HPV-genotypen worden gezien als pathogeen of met een hoog risico op baarmoederhalskanker.⁵ Meerdere onderzoeken hebben genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68 gekoppeld aan ziekteprogressie.^{2,6,7} Vrouwen met een aanhoudende infectie met een van deze typen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige dysplasie of cervicaal carcinoom.^{5,8}

HPV-infecties zijn zeer algemeen, en bij de meeste vrouwen gaan deze binnen 6 tot 12 maanden over.^{42, 12} De aanwezigheid van HPV-nucleïne-zuren betekent niet dat er cervicale dysplasie of baarmoederhalskanker aanwezig is. Een effectieve benadering voor de detectie van cervicale aandoeningen is echter het richten op die oncogene elementen van HPV die voor persisterende virale infectie en celtransformatie zorgen.³

Klinische prestaties van het Aptima HPV assay bij primaire screening voor cervicale kanker

De klinische prestaties van de Aptima HPV-assay bij gebruik in een primaire screeningsmodaliteit zijn in meerdere onderzoeken door onafhankelijke onderzoekers onderzocht. Minstens 25 peer-reviewed publicaties¹¹⁻³⁵ uit 15 afzonderlijke klinische onderzoeken rapporteren de prestaties van Aptima HPV bij primaire screening bij vrouwen die deelnamen in elf landen (China, Canada, Frankrijk, Mexico, Engeland, Denemarken, Nederland, de Verenigde Staten, Duitsland, Zweden en Thailand). De gegevens van deze onderzoeken tonen aan dat Aptima HPV vergelijkbare klinische prestaties levert in vergelijking met andere klinisch gevalideerde HPV-testen bij gebruik voor primaire screening op het voorstadium van baarmoederhalskanker en kanker.

Principes van de procedure

Het Aptima HPV assay bestaat uit drie hoofdstappen die in één reageerbuis plaatsvinden: zuivering, amplificatie door transcriptiegemedieerde amplificatie (Transcription-Mediated Amplification, TMA)⁴² en detectie van de amplificatieproducten (amplicon) met het hybridisatieprotectieassay (Hybridization Protection Assay, HPA).⁴³ Het assay bevat een interne controle (IC) voor het volgen van zuivering, amplificatie en detectie van nucleïne-zuren, en van fouten van bediener of instrument.

De monsters worden verzameld in of overgebracht naar een reageerbuis met monstertransportmedium (Specimen Transport Media, STM) dat de cellen lyseert, het mRNA vrijmaakt en dit tegen afbraak tijdens opslag beschermt. Als het Aptima HPV assay is uitgevoerd, wordt het doel-mRNA van het monster geïsoleerd met zuiveringsoligomeren die aan magnetische microdeeltjes zijn gekoppeld. De zuiveringsoligomeren bevatten basenvolgorde die complementair zijn aan specifieke gebieden van de HPV-mRNA-doelmoleculen, gekoppeld aan een deoxyadenosinereeks. Tijdens de hybridisatiestap binden de basenvolgorde-specifieke gebieden van de zuiveringsoligomeren aan specifieke gebieden van het HPV-mRNA-doelmolecuul. Het complex van zuiveringsoligomeer en doelmolecuul wordt vervolgens uit de oplossing gewonnen door de temperatuur van de reactie tot kamertemperatuur te laten dalen. Door deze temperatuurverlaging kan hybridisatie optreden tussen het deoxyadenosinegebied op de zuiveringsoligomeer en de poly-deoxythymidinemoleculen die covalent aan de magnetische deeltjes zijn gebonden. De microdeeltjes worden, samen met de hieraan gebonden HPV-mRNA-doelmoleculen, met magneten naar de kant van de reageerbuis getrokken, en het supernatant wordt weggezogen. De deeltjes worden gewassen voor het verwijderen van resten van de monstermatrix die stoffen kunnen bevatten die de amplificatie remmen.

Nadat de zuivering voltooid is, wordt het HPV-mRNA met TMA geamplificeerd. TMA is een transcriptiegebaseerde methode voor amplificatie van nucleïne-zuren, die van twee enzymen gebruik maakt: MMLV reverse transcriptase en T7 RNA-polymerase. Het reverse transcriptase wordt gebruikt voor het maken van een DNA-kopie van de mRNA-doelsequentie met een promotorsequentie voor T7 RNA-polymerase. Door het T7 RNA-polymerase worden meerdere kopieën RNA-amplicon van het DNA-kopiesjabloon gemaakt.

Het amplicon wordt met HPA gedetecteerd met enkelstrengs-nucleïne-zuurprobes met chemoluminescente labels die complementair zijn aan het amplicon. De gelabelde

nucleïnezuurprobes hybridiseren specifiek met het amplicon. Het selectiereagens maakt onderscheid tussen gehybridiseerde en ongehybridiseerde probes door het label op ongehybridiseerde probes te inactiveren. Tijdens de detectiestap wordt licht van de gelabelde RNA:DNA-hybriden gemeten als fotonsignalen in een luminometer (relatieve lichteenheden of Relative Light Units (RLU) genoemd). De uiteindelijke assayresultaten worden geïnterpreteerd op basis van de signal-to-cutoff (S/CO) van de analyt.

De interne controle (IC) wordt via het zuiveringsreagens aan elke reactie toegevoegd. Met de IC worden de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen van het assay gecontroleerd. Het IC-sigitaal in elke reactie wordt van het HPV-sigitaal onderscheiden door de verschillende kinetiek van de lichtemissie van probes met verschillende labels.⁴⁴ IC-specifiek amplicon wordt gedetecteerd met een probe met een snelle lichtemissie (flitser). Amplicon specifiek voor HPV wordt gedetecteerd met probes met een relatief langzamere kinetiek van lichtemissie (gloeier). De dubbele-kinetiekassay (Dual Kinetic Assay, DKA) is een methode voor het van elkaar onderscheiden van de signalen van flits- en gloeilabels.⁴⁴

Samenvatting van veiligheid en prestaties

De SSP (Summary of Safety and Performance [Samenvatting van veiligheid en prestaties]) is beschikbaar in de Europese database voor medische hulpmiddelen (Eudamed), waar deze is gekoppeld aan de unieke identificatiecode voor medische hulpmiddelen (Basic UDI-DI). Om de SSP voor Aptima HPV te vinden, raadpleegt u de volgende Basic Unique Device Identifier (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Bestemd voor *in-vitro* diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Raadpleeg de gebruikershandleidingen van het Panther-/Panther Fusion-systeem voor aanvullende specifieke waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

Met betrekking op het laboratorium

- D. Gebruik alleen de geleverde of aangegeven wegwerp-laboratoriumartikelen.
- E. Gebruik de normale laboratoriumvoorzorgsmaatregelen. Eet, drink of rook niet in de aangegeven werkgebieden. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en labjassen tijdens het hanteren van monsters en pakketreagentia. Was de handen grondig na het hanteren van monsters en pakketreagentia.
- F. **Waarschuwing: Irriterende en bijtende stoffen:** Voorkom contact van Auto Detect 2 met huid, ogen en slijmvliezen. Als deze vloeistof met huid of ogen in contact komt, wast u het getroffen gebied met water. Als deze vloeistof wordt gemorst, moet het gemorste materiaal met water worden verdund voordat het droog wordt geveegd.
- G. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Raadpleeg *Testprocedure Panther System* voor meer informatie.


Met betrekking op monsters

- H. Zorg voor de juiste transport- en opslagtemperatuur, zodat het monster goed blijft. De stabiliteit van monsters is niet beoordeeld onder andere transport- en opslagomstandigheden dan de aanbevolen omstandigheden.
- I. De uiterste gebruiksdatum op verzamelings- en overdrachtpakketten en reageerbuizen voor monsters hebben betrekking op de locatie voor verzameling en overdracht, en niet op de testfaciliteit. Monsters die voorafgaand aan deze uiterste gebruiksdatums zijn verzameld/overgebracht, kunnen worden getest indien deze volgens de toepasselijke bijsluiter zijn getransporteerd en opgeslagen, ook als deze uiterste gebruiksdatums verlopen zijn.
- J. De monsters kunnen besmettelijk zijn. Gebruik tijdens het uitvoeren van dit assay universele voorzorgsmaatregelen. Er moet door de laboratoriumdirecteur worden vastgelegd wat de juiste methoden voor hanteren en afvoeren zijn. Deze procedure mag alleen worden uitgevoerd door personeel dat voldoende is getraind in het omgaan met besmettelijke materialen.
- K. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin het monster wordt gehanteerd. Zorg ervoor dat monstercontainers niet met elkaar in contact komen en werp gebruikte materialen weg zonder over open containers te gaan. Vervang uw handschoenen als deze met monster in contact komen.
- L. Bij het doorprikken kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de buisdoppen lopen. Raadpleeg *Testprocedure Panther System* voor meer informatie.
- M. Monsters van ThinPrep-vloeistofcytologie en baarmoedermonsternamen en -transport (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) moeten worden afgekeurd als er een monsternamen-instrument in het monsterbuisje is achtergebleven.
- N. Monsters van SurePath-vloeistofcytologie moeten worden afgekeurd als er geen monsternamen-instrument in het monsterbuisje aanwezig is.

Met betrekking op assays

- O. Sla reagentia op de aangegeven temperaturen op. De prestaties van het assay kunnen afwijken door het gebruik van verkeerd opgeslagen reagentia.
- P. Voorkom vervuiling van reagentia door micro-organismen en ribonuclease.
- Q. Gebruik het pakket niet na de uiterste gebruiksdatum.
- R. Verwissel, meng of combineer assayreagentia of kalibratiemiddelen van pakketten met verschillende partijnummers niet.
- S. Aptima-assayvloeistoffen en Aptima Auto Detect-reagentia maken geen deel uit van de hoofdpartij; elke partij kan worden gebruikt.
- T. Voor nauwkeurige assayresultaten moeten de assayreagentia goed worden gemengd.
- U. Er moeten punten met hydrofobe afsluitingen worden gebruikt.
- V. Sommige reagentia van dit pakket zijn voorzien van risico- en veiligheidssymbolen.

Opmerking: Gevarencommunicatie volgt de classificaties in veiligheidsinformatiebladen (SDS) van de EU. Informatie over gevarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in het regio-specifieke VIB in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologic.com. Voor meer informatie over de symbolen, zie de symboollegenda op <https://www.hologic.com/package-inserts>.

EU-gevareninformatie	
	<p>Selectiereagens BOORZUUR 1– 5%</p> <p>WAARSCHUWING H315 – Veroorzaakt huidirritatie H319 – Veroorzaakt ernstige oogirritatie</p>
—	<p>Zuiveringsreagens HEPES 5 – 10% EDTA 1 – 5% Lithiumhydroxide, monohydraat 1 – 5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>
—	<p>Amplificatiereagens HEPES 25 - 30%</p> <p>—</p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming</p>
—	<p>Enzymreagens HEPES 1 - 5%</p> <p>—</p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming.</p>
—	<p>Sondereagens LAURYL SULFAAT LITHIUMZOUT 35 - 40% SUCCINAATZUUR 10 - 15% LITHIUMHYDROXIDE-MONOHYDRAAT 10 - 15%</p> <p>—</p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Draag oogbescherming/gelaatsbescherming</p>

Vereisten voor opslag en hantering van reagentia

Gebruik reagentia niet na de uiterste gebruiksdatum op de flesjes. Zie hieronder voor aanvullende opslagaanwijzingen.

- A. De volgende reagentia worden na ontvangst bij 2 tot 8 °C (gekoeld) bewaard:
- HPV-amplificatiereagens.
 - HPV-enzymreagens.
 - HPV-probereagens.
 - Interne-controlereagens HPV.
 - Positieve en negatieve kalibratiemiddelen HPV.

- B. De volgende reagentia worden bij 15 tot 30 °C (kamertemperatuur) bewaard:
- HPV-amplificatiereconstitutieoplossing.
 - HPV-enzymreconstitutieoplossing.
 - HPV-probereconstitutieoplossing.
 - HPV-zuiveringsreagens.
 - HPV-selectiereagens.
- C. Na reconstitutie zijn de volgende reagentia 30 dagen stabiel als deze bij 2 tot 8 °C worden bewaard:
- HPV-amplificatiereagens.
 - HPV-enzymreagens.
 - HPV-probereagens.
- D. Werkzuiveringsreagens (working Target Capture Reagent, wTCR) is 30 dagen stabiel inden bewaard bij 15 tot 30 °C. Niet koelen.
- E. Werp ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR weg na 30 dagen of na de uiterste gebruiksdatum van de hoofdpartij (wat het eerst is).
- F. De Aptima HPV-assayreagentia zijn cumulatief 72 uur stabiel wanneer ze op het Panther-systeem worden bewaard.
- G. De probereagens en gereconstitueerde probereagens zijn lichtgevoelig. Sla de reagentia beschermd tegen licht op.
- H. **Bevries de reagentia niet.**

Monsternamen en -opslag

- A. Monsternamen en -verwerking.

ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters:

1. Gebruik hulpmiddelen van het type bezem of cytoborstel/spatel voor het afnemen van cervicale specimina in ThinPrep Pap-testflacons met PreservCyt-oplossing volgens de instructies van de fabrikant.
2. Vóór of na verwerking met de ThinPrep 2000-processor, ThinPrep 5000-processor, ThinPrep 5000-processor met autoloader of ThinPrep Genesis-processor, hevelt u 1 mL van het ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen over in een Aptima-specimenoverdrachtbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-specimenoverdrachtkit en de Aptima-overdrachtoplossing.

SurePath-vloeistofcytologiespecimens

1. Neem een SurePath-vloeistofcytologiespecimen af volgens de gebruiksaanwijzing van het SurePath Pap-test- en/of PrepStain-systeem.
2. Hevel het SurePath-vloeistofcytologiespecimen over in een Aptima-specimenoverdrachtbuis volgens de instructies in de Aptima-specimenoverdrachtkit en de bijsluiters van de Aptima-overdrachtoplossing.

Monsters Aptima-pakket voor verzameling en transport van baarmoedermonsters.

Verzamel het monster volgens de gebruiksaanwijzing van het Aptima CSCT-pakket.

B. Transport en opslag voorafgaand aan testen.

ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters:

1. Transporteer de ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 30 °C.
2. Monsters moeten binnen 105 dagen na afname in een Aptima-monsteroverdrachtbuis worden overgebracht.
3. Voorafgaand aan overdracht moeten ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 30 °C worden bewaard, met niet meer dan 30 dagen bij een temperatuur boven 8 °C.
4. ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters die in een Aptima-monsteroverdrachtbuis zijn overgebracht, kunnen maximaal 60 dagen bij 2 tot 30 °C worden bewaard.
5. Als langer bewaren nodig is, kan het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster of het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster verdund in de monsteroverdrachtbuis maximaal 24 maanden bij - 20 °C of kouder worden bewaard.

SurePath-vloeistofcytologiemonsters:

1. Transporteer de SurePath-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 25 °C.
2. Monsters moeten binnen 7 dagen na afname in een Aptima-monsteroverdrachtbuis worden overgebracht.
3. Voorafgaand aan verzending moeten SurePath-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 25 °C worden bewaard.
4. SurePath-vloeistofcytologiemonsters die in een Aptima-monsteroverdrachtbuis zijn overgebracht, kunnen maximaal 7 dagen bij 2 tot 25 °C worden bewaard.

Monsters Aptima-pakket voor verzameling en transport van baarmoedermonsters:

1. Transporteer en bewaar monsters maximaal 60 dagen bij 2 tot 30 °C.
2. Als langer bewaren nodig is, kunnen transportpakketmonsters maximaal 24 maanden bij - 20 °C of kouder worden bewaard.

C. Behandeling van SurePath-vloeistofcytologiemonsters:

Opmerking: *SurePath-vloeistofcytologiemonsters moeten worden behandeld met de Aptima-overdracht oplossing voordat ze worden getest met het Aptima HPV assay.*

1. Aptima-overdracht oplossing

Behandelde specimens kunnen maximaal 17 dagen bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard voordat ze met de Aptima HPV-assay worden getest. Raadpleeg de bijsluiters van de Aptima-specimenoverdrachtkit en Aptima-overdracht oplossing voor meer informatie.

D. Monsteropslag na testen:

1. Monsters waarop het assay is uitgevoerd, moeten rechttop in een rek worden bewaard.
2. Monsterbuizen moeten met een nieuwe, schone plastic of folieafsluiting worden afgedekt.
3. Als monsters waarop het assay is uitgevoerd bevroren of verzonden moeten worden, verwijdert u de doorprikbare dop en brengt u nieuwe, ondoordringbare doppen op de monsterbuizen aan. Als monsters voor testen naar een andere faciliteit moeten worden verzonden, moeten de aangegeven temperaturen worden aangehouden. Voordat u eerder geteste en opnieuw afgesloten monsters opent, centrifugeert u de monsterbuizen 5 minuten bij 420 RCF (Relative Centrifugal Force) om alle vloeistof onderin de buis te brengen.

Opmerking: *Monsters moeten volgens de van toepassing zijnde nationale en internationale transportregelgeving worden vervoerd.*

Panther System

Hieronder vindt u een overzicht van de reagentia voor het Aptima HPV assay voor het Panther System. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

Geleverde reagentia en materialen

Aptima HPV assay, 250 tests, cat. nr. 303093 (3 dozen).

Aptima HPV assay, 100 tests, cat. nr. 302929 (3 dozen).

Kalibratiemiddelen zijn afzonderlijk verkrijgbaar. Zie de afzonderlijke catalogusnummers hieronder.

Aptima HPV gekoelde doos (na ontvangst bewaren bij 2 tot 8 °C)

Symbol	Onderdeel	Hoeveelheid
A	HPV-amplificatiereagens <i>Niet-infectueuze nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met < 5% vulstof.</i>	1 flesje
E	HPV-enzymreagens <i>Reverse transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in HEPES-gebufferde oplossing met < 10% vulstof.</i>	1 flesje
P	HPV-probereagens <i>Niet-infectueuze chemoluminescente DNA-probes (< 500 ng/flesje) gedroogd in succinaatgebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flesje
IC	Interne-controlereagens HPV <i>Niet-infectueus RNA-transcript in gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flesje

Aptima HPV-kamertemperatuurdoos (na ontvangst bewaren bij kamertemperatuur, 15 tot 30 °C)

Symbol	Onderdeel	Hoeveelheid
AR	HPV-amplificatiereconstitutieoplossing <i>Oplossing in water met conserveringsmiddelen.</i>	1
ER	HPV-enzymreconstitutieoplossing <i>HEPES-gebufferde oplossing met een surfactant en glycerol.</i>	1
PR	HPV-probereconstitutieoplossing <i>Succinaatgebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1
S	HPV-selectiereagens <i>600 mM boraatgebufferde oplossing met surfactant.</i>	1
TCR	HPV-zuiveringsreagens <i>Gebufferde oplossing met vaste-fase- en capture-oligomeren (< 0,5 mg/mL).</i>	1
	Reconstitutiekragen	3
	Streepjescodeblad hoofdpartij	1 blad

Aptima HPV-kalibratiemiddelendoos (cat. nr. 302554)
(na ontvangst bewaren bij 2 tot 8 °C)

Symbol	Onderdeel	Hoeveelheid
PCAL	Positief kalibratiemiddel HPV <i>Niet-infectueus HPV 16 in-vitro transcript in 1.000 kopieën/ml in een succinaatgebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	5 flesjes
NCAL	Negatief kalibratiemiddel HPV <i>Gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	5 flesjes

Benodigde, maar apart geleverde materialen

Opmerking: Voor materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer opgenomen, tenzij anders aangegeven.

Materiaal	Cat. nr.
Panther-systeem	303095
Continu vloeistof en afval van het Panther-systeem (Panther Plus)	PRD-06067
Panther-runkit	303096
<i>Aptima-assayvloeistofpakket</i>	303014
<i>(Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof, en Aptima-oliereagens)</i>	
<i>Aptima Auto Detect-kit</i>	303013
<i>Uit meerdere buisjes bestaande eenheden (MTU's)</i>	104772-02
<i>Panther-afvalzakpakket</i>	902731
<i>Panther-afvalbakdeksel</i>	504405
Tips, 1000 µL gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie, en voor eenmalig gebruik	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima-specimenoverdrachtkit	301154C
Aptima-specimenoverdrachtkit – afdrukbaar	PRD-05110
Aptima Cervix-specimenafname- en transportkit	302657
Aptima doorprikbare doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Reservedoppen voor kits van 250 tests:	—
<i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatiereagens en sondereagens</i>	CL0041
<i>Enzymreagens-reconstitutieoplossing</i>	501616
<i>TCR en selectiereagens</i>	CL0040
Reservedoppen voor kits van 100 tests:	—
<i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatiereagens en sondereagens</i>	CL0041
<i>Enzymreagens-reconstitutieoplossing</i>	CL0041
<i>TCR en selectiereagens</i>	501604
Bleekmiddel, 5,0% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Wegwerphandschoenen	—
Aptima-overdrachtoplossingskit (alleen voor SurePath-specimens)	303658

Optionele materialen

Materiaal	Cat. nr.
Bleekversterker voor reiniging	302101

Testprocedure Panther System

Opmerking: Raadpleeg de gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion-systeem voor aanvullende informatie over procedures met het Panther-systeem.

A. Voorbereiding werkgebied.

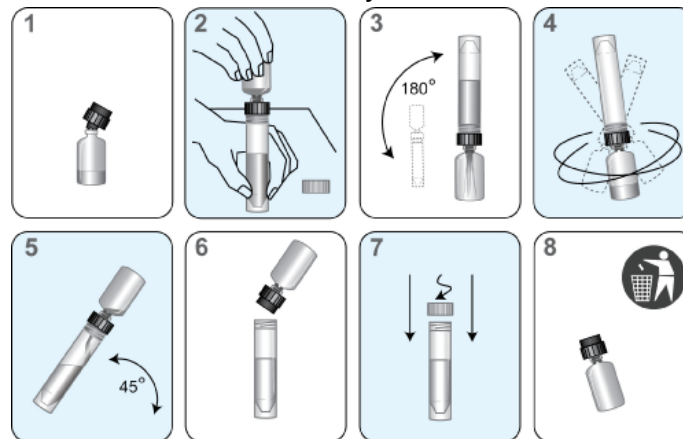
Reinig de werkoppervlakken waar reagentia en monsters worden voorbereid. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5 tot 3,5% (0,35 tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut in contact met de oppervlakken en was vervolgens met water. Laat de natriumhypochlorietoplossing niet opdrogen. Bedek het tafelloppervlak waarop de reagentia en monsters worden voorbereid met schone, absorberende laboratoriumtafelafdekking met een plastic achterkant.

B. Reagensvoorbereiding van een nieuw pakket.

Opmerking: Reagensrestitutie moet worden uitgevoerd voordat u met het Panther System gaat werken.

1. Voor het reconstitueren van de amplificatie-, enzym- en probereagentia, voegt u de flessen gevriesdroogd reagens samen met de reconstitutieoplossing. Indien gekoeld, laat u de reconstitutieoplossingen op kamertemperatuur komen voordat u deze gebruikt.
 - a. Voeg elke reconstitutieoplossing bij de bijbehorende gevriesdroogde reagens. Verzekert u ervan dat de etiketkleur van de reconstitutieoplossing en het reagens overeenkomen, voordat u de reconstitutie kraag aanbrengt.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia bij elkaar worden gebruikt.
 - c. Open het flesje gevriesdroogd reagens en breng het uiteinde van de reconstitutie kraag met de inkeping in de opening van het flesje (Afbeelding 1, Stap 1).
 - d. Open de bijbehorende reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - e. Houd de oplossingsfles op de tafel en breng het andere uiteinde van de reconstitutie kraag stevig in de fles (Afbeelding 1, Stap 2).
 - f. Keer de gekoppelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles in het glazen flesje lopen (Afbeelding 1, Stap 3).
 - g. Zwenk de oplossing rustig in de fles om grondig te mengen. Voorkom schuimvorming bij het zwenken van de fles (Afbeelding 1, Stap 4).
 - h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens oplost en draai vervolgens de flessen weer om met een hoek van 45° om schuimvorming te minimaliseren (Afbeelding 1, Stap 5). Laat alle vloeistof terug in de plastic fles lopen.
 - i. Verwijder de reconstitutie kraag en het glazen flesje (Afbeelding 1, Stap 6).
 - j. Sluit de plastic fles opnieuw af. Noteer de initialen van de bediener en de reconstitutedatum op alle flesjes gereconstitueerd reagens (Afbeelding 1, Stap 7).
 - k. Werp de reconstitutie kraag en het flesje weg (Afbeelding 1, Stap 8).

Waarschuwing: Voorkom schuimvorming bij het reconstituëren van reagentia. Schuim stoort de niveaudetectie in het Panther System.



Afbeelding 1. Reconstitutieproces Panther System

2. Bereid het werkzuiveringsreagens (wTCR) voor:
 - a. Plaats de bij elkaar horende flessen TCR en IC bij elkaar.
 - b. Controleer de reagenspartijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia van het pakket bij elkaar worden gebruikt.
 - c. Open de TCR-fles en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de IC-fles en giet de hele inhoud ervan in de TCR-fles. Er kan een kleine hoeveelheid vloeistof in de IC-fles achterblijven.
 - e. Doe de dop op de TCR-fles en zwenk de oplossing rustig om de inhoud te mengen. Voorkom schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de bediener en de huidige datum op het etiket.
 - g. Werp de IC-fles en -dop weg.
 - h. Er kan zich precipitaat vormen in de wTCR, wat foutieve resultaten kan geven vanwege volumeverificatiefouten. U kunt het precipitaat oplossen door de wTCR maximaal 90 minuten op te warmen bij 42 tot 60 °C. Laat de wTCR vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat aanwezig blijft.
3. Maak het selectiereagens klaar:
 - a. Controleer het reagenspartijnummer op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat het bij het pakket hoort.
 - b. Als het selectiereagens precipitaat bevat, verwarmt u het selectiereagens maximaal 45 minuten bij 60 ± 1 °C om het oplossen van het precipitaat te vergemakkelijken. Meng de fles elke 5 tot 10 minuten voorzichtig. Laat het selectiereagens voor gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig blijft.

Opmerking: Meng grondig door alle reagentia rustig te kantelen, voordat u deze in het systeem laadt. Voorkom schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

C. Reagensvoorbereiding voor eerder gereconstitueerde reagentia:

1. Eerder gereconstitueerd amplificatie-, enzym- of probereagens moet op kamertemperatuur (15 tot 30 °C) komen, voordat u met het assay begint.
2. Als gereconstitueerd probereagens precipitaat bevat dat niet bij kamertemperatuur weer oplost, verwarmt u dit 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet boven de 60 °C komt. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig is.
3. Als de wTCR precipitaat bevat, verwarmt u deze maximaal 90 minuten bij 42 tot 60 °C. Laat de wTCR vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat aanwezig blijft.
4. Als het selectiereagens precipitaat bevat, verwarmt u het selectiereagens maximaal 45 minuten bij 60 ± 1 °C om het oplossen van het precipitaat te vergemakkelijken. Meng de fles elke 5 tot 10 minuten voorzichtig. Laat het selectiereagens voor gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig blijft.
5. Meng elk reagens grondig door voorafgaand aan laden in het systeem rustig om te keren. Voorkom schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.
6. Vul reagensflessen niet af. Aangevulde flessen worden door het Panther System herkend en afgekeurd.

D. Omgaan met monsters:

1. Laat de monsters (kalibratiemiddelen en weefselmonsters) op kamertemperatuur komen voordat u deze verwerkt.
2. **Meng de monsters niet met een vortexmixer.**
3. Inspecteer monsterbuisjes voordat u deze in het rek plaatst. Als een monsterbuisje bellen bevat of een kleiner volume dan doorgaans, centrifugeert u de buis 5 minuten op 420 RCF om ervoor te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.

Opmerking: Als u stap 3 niet opvolgt, kan dit ervoor zorgen dat er vloeistof uit de monsterbuisdop komt.

E. Voorbereiding systeem:

1. Stel het systeem in volgens de aanwijzingen in de *bedieningshandleiding van het Panther System* en de onderstaande paragraaf met *procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.
2. Plaats de monsters.

Procedurele opmerkingen

A. Kalibratiemiddelen:

1. Voor goede werking met de Aptima HPV assay-software op het Panther System zijn drie replicaties van het positieve kalibratiemiddel en drie replicaties van het negatieve kalibratiemiddel vereist. Van elk kalibratiemiddel kan één flesje in elke willekeurige rekplaats in elke monsterrij van het Panther System worden geplaatst. Het pipetteren van monsters begint als aan een van de volgende twee condities is voldaan:
 - a. Er worden op dit moment een positief en negatief kalibratiemiddel door het systeem verwerkt.
 - b. Er zijn geldige resultaten voor de kalibratiemiddelen op het systeem geregistreerd.

2. Nadat de kalibratiebuizen voor een specifiek reagenspakket zijn gepipetteerd en worden verwerkt, kunnen gedurende maximaal 24 uur monsters worden verwerkt met het bijbehorende assayreagenspakket, tenzij:
 - a. Kalibratieresultaten zijn ongeldig.
 - b. Het bijbehorende assayreagenspakket uit het systeem verwijderd is.
 - c. Het bijbehorende assayreagenspakket de stabiliteitsgrenzen heeft overschreden.
 3. Als u meer dan drie replicaties uit een kalibratiebuis probeert te pipetteren, kan dit tot verwerkingsfouten leiden.
- B. Temperatuur.
Kamertemperatuur is gedefinieerd als 15 tot 30 °C.
- C. Handschoenpoeder.
Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen besmetten. Aanbevolen wordt poederloze handschoenen te gebruiken.

Kwaliteitsbeheerprocedures

A. Geldigheidscriteria voor testreeksen.

De geldigheid van testreeksen wordt automatisch door de software bepaald. Door de software wordt een testreeks ongeldig verklaard als een van de volgende condities optreedt:

- Meerdere ongeldige replicaties negatieve kalibratiemiddel.
- Meerdere ongeldige replicaties positieve kalibratiemiddel.

Een testreeks kan door een bediener ongeldig worden verklaard als er tijdens het uitvoeren van het assay technische, bedienings- of instrumentproblemen zijn geconstateerd.

Ongeldige testreeksen moeten worden herhaald. Afgebroken testreeksen moeten worden herhaald.

B. Acceptatiecriteria kalibratiemiddelen.

In de onderstaande tabel worden de RLU-criteria weergegeven voor de negatieve en positieve kalibratiemiddelreplicaties.

Negatief kalibratiemiddel	
Analyt	≥ 0 en ≤ 45.000 RLU
IC	≥ 75.000 en ≤ 400.000 RLU
Positief kalibratiemiddel	
Analyt	≥ 480.000 en $\leq 1.850.000$ RLU
IC	≤ 450.000 RLU

C. Berekening IC-cutoff.

De IC-cutoff wordt bepaald aan de hand van het IC(flits)-signaal van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties.

$$IC-cutoff = 0,5 \times [gemiddelde IC-RLU \text{ van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties}]$$

D. Berekening analyt-cutoff.

De analyt-cutoff wordt bepaald aan de hand van het analyt(gloe)-signaal van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties en van het analytsignaal van de geldige positieve kalibratiemiddelreplicaties

$$Analyt-cutoff = \frac{[gemiddelde analyt-RLU \text{ van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties}] + [0,09 \times gemiddelde analyt-RLU \text{ van de geldige positieve kalibratiemiddelreplicaties}]}{2}$$

E. Berekening signal-to-cutoff (S/CO) van de analyt.

De analyt-S/CO wordt bepaald aan de hand van de analyt-RLU van het testmonster en de analyt-cutoff van de testreeks.

$$Analyt-S/CO = \frac{analyt-RLU \text{ testmonster}}{analyt-cutoff}$$

Testinterpretatie

Assaytestresultaten worden automatisch door de assaysoftware bepaald. Testresultaten kunnen negatief, positief of ongeldig zijn, zoals bepaald door de IC-RLU en de S/CO voor de analyt. Testresultaten kunnen ook ongeldig zijn omdat andere parameters buiten het normale verwachte bereik vallen (abnormale vorm kinetiekgrafiek). In eerste instantie ongeldige testresultaten moeten worden herhaald.

Monsters van het Aptima CSCT-pakket mogen worden verdund tegen mogelijke remmende stoffen. Verdun 1 deel van het ongeldige monster in 8 delen monstertransportmedium (de oplossing in CSCT-pakketbuisen), zoals 560 µl monster in een nieuwe CSCT-pakketbuis met 4,5 ml monstertransportmedium. Meng het verdunde monster door te kantelen. Voorkom schuimvorming. Test het verdunde monster volgens de standaardassayprocedure.

Opmerking: Voor het testen van 1 deel van het monster is een minimumvolume van 1,7 ml nodig. Verdun ongeldige verdunde monsters niet verder. Als een verdund monster een ongeldig resultaat geeft, moet u een nieuw monster van de patiënt verkrijgen.

Aptima HPV Assay-resultaat	Criteria
Negatief	<i>Analyt-S/CO < 0,50 IC ≥ IC-cuttoff IC ≤ 2.000.000 RLU</i>
Positief	<i>Analyt-S/CO ≥ 0,50 IC ≤ 2.000.000 RLU Analyt ≤ 13.000.000 RLU</i>
Ongeldig	<i>IC > 2.000.000 RLU of Analyt-S/CO < 0,50 en IC < IC-cuttoff of Analyt > 13.000.000 RLU</i>

Beperkingen

- A. Andere monstertypen dan in het beoogd gebruik aangegeven, zijn niet beoordeeld.
- B. De prestaties van het Aptima HPV assay zijn niet voor HPV-gevaccineerde vrouwen beoordeeld.
- C. Het Aptima HPV assay is niet beoordeeld voor gevallen van mogelijk seksueel misbruik.
- D. De prevalentie van HPV-infectie in een populatie kan de prestaties beïnvloeden. De positieve voorspellende waarde is kleiner bij testpopulaties met lage prevalentie of bij vrouwen zonder infectierisico.
- E. ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters van minder dan 1 ml na voorbereiding van het ThinPrep-Paptestuutstrijkje worden als onvoldoende voor het Aptima HPV assay beschouwd.
- F. De invloed op het cytologieresultaat van het voorafgaand aan cytologische verwerking verwijderen van 1 ml SurePath-vloeistofcytologiemonster is niet beoordeeld.
- G. De testresultaten kunnen worden beïnvloed door verkeerde monstername, opslag of monsterverwerking.
- H. De interne controle wordt gebruikt voor het controleren van de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen van het assay. Zij is niet bedoeld om te controleren of de monstername van baarmoederhalsmonsters voldoende is.
- I. Een negatief Aptima HPV assay-resultaat sluit de mogelijkheid van cytologische afwijkingen of toekomstige of onderliggende CIN2, CIN3 of kanker niet uit.
- J. Glijmiddelen met polyquaternium 15 kunnen de prestaties van het assay beïnvloeden als deze in testmonsters aanwezig zijn in concentraties groter dan 0,025% (v/v of g/v).
- K. Antischimmelmedicatie met tioconazol kan de prestaties van het assay beïnvloeden als deze in testmonsters aanwezig zijn in concentraties groter dan 0,075% (g/v).
- L. Het Aptima HPV assay geeft kwalitatieve resultaten. Er kan daarom geen verband worden gelegd tussen de sterkte van een positief assaysignaal en het expressieniveau van mRNA in een monster.
- M. Detectie van HPV-mRNA met hoog risico is afhankelijk van het aantal kopieën in het monster en kan door monsternamemethoden, patiëntfactoren, infectiestadium en aanwezigheid van storende stoffen worden beïnvloed.
- N. Infectie met HPV is geen indicator voor cytologische HSIL of onderliggende hoge CIN-waarde en impliceert ook niet dat zich CIN2, CIN3 of kanker zal ontwikkelen. De meeste vrouwen die met een of meer HPV-typen met hoog risico zijn geïnfecteerd, ontwikkelen geen CIN2, CIN3 of kanker.
- O. Het effect van andere potentiële variabelen, zoals vaginale afscheiding, tampongebruik, douchen enz. en van monsternamevariabelen is niet beoordeeld.
- P. Gebruik van dit product moet worden beperkt tot personeel getraind in het gebruik van het Aptima HPV assay.

- Q. Kruisbesmetting van monsters kan fout-positieve resultaten opleveren. Het overdrachtspercentage van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem is in een niet-klinisch onderzoek vastgesteld op 0,7%.
- R. Het Aptima HPV assay moet samen met andere laboratorium- en klinische gegevens worden beoordeeld, die de arts tot zijn beschikking heeft.
- S. In deze test kunnen vals-positieve resultaten optreden. *In-vitro* transcripts van HPV-genotypen met laag risico 26, 67, 70 en 82 vertonen kruisreactiviteit met het Aptima HPV assay.

Verwachte resultaten Panther System: Prevalentie van hoog-risico HPV-mRNA

De prevalentie van infectie met hoog-risico HPV varieert sterk en wordt door meerdere factoren beïnvloed, waarbij leeftijd de grootste invloed heeft.^{36,38} In veel onderzoeken is de prevalentie van HPV onderzocht, zoals bepaald door de detectie van HPV-DNA. Slechts weinig onderzoeken rapporteren echter over de prevalentie op basis van de detectie van oncogeen HPV-mRNA. Vrouwen van verschillende klinische locaties (n = 18) met een grote geografische verdeling en een diverse populatie (10 staten binnen de VS) zijn opgenomen in een prospectief klinisch onderzoek, het CLEAR-onderzoek.³⁸ De prevalentie van HPV mRNA-positieve monsters die is waargenomen in het klinisch onderzoek, zoals vastgesteld door middel van het Aptima HPV assay op het Panther System, is globaal, per leeftijdsgroep en per testlocatie gecategoriseerd. De resultaten worden in Tabel 1 weergegeven voor de ASC-US-populatie (atypische plaveiselcellen van onbepaalde betekenis, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) en de NILM-populatie (negatief voor intra-epitheellaesie of maligniteit, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy).

Tabel 1: Prevalentie hoog-risico HPV-mRNA op leeftijdsgroep, testlocatie en alles gecombineerd

	% positief (x/n)	
	ASC-US-populatie (≥ 21 jaar)	NILM-populatie (≥ 30 jaar)
Alle	42,3 (404/956)	4,7 (512/10.860)
Leeftijdsgroep (jaar)		
21 tot 29	60,0 (251/418)	n.v.t.
30 tot 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4.192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6.668)
Testlocatie		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8.286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1.285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1.289)

n.v.t. = niet van toepassing

Opzet klinisch onderzoek Aptima HPV Assay met ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters

Het Aptima HPV assay op het Panther System werd geëvalueerd aan de hand van overblijvende doorverwijzingsmonsters, afgenomen bij daar toestemming toe verlenende vrouwen tijdens het prospectieve, multicentrische klinisch onderzoek, gekend als het CLEARonderzoek.³⁸

De Aptima HPV-assay werd voor het eerst gelanceerd op het Tigris™ DTS-systeem in 2008. In 2011 werden de indicaties uitgebreid om de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem te gebruiken. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietesten van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

CLEAR-onderzoek – Basislijnevaluatie

Het CLEAR-onderzoek werd uitgevoerd voor het vaststellen van de klinische prestaties van het Aptima HPV op het Tigris DTS-systeem in de detectie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 of ernstiger baarmoederhalsaandoening (\geq CIN2).³⁸ Het CLEAR-onderzoek omvatte een basislijnevaluatie en een 3 jaar durende opvolgingsevaluatie. Op basis van cytologieresultaten uit routinematige screening op baarmoederhalskanker zijn vrouwen in ofwel het ASC-US-onderzoek ofwel het NILM-onderzoek opgenomen. De ASC-US-onderzoekspopulatie omvatte vrouwen van 21 jaar en ouder met ASC-US-cytologieresultaten, en de NILM-onderzoekspopulatie omvatte vrouwen van 30 jaar of ouder met NILM-cytologieresultaten. Het NILM-onderzoek is opgezet voor het ondersteunen van de claim voor aanvullende screening voor vrouwen van 30 jaar en ouder, aangezien vrouwen in dit leeftijdsbereik met cytologieresultaten groter dan ASC-US onafhankelijk van hun HPV-status colposcopie moeten ondergaan.³⁹

Er zijn vrouwen opgenomen uit 18 klinische locaties, vooral verloskundige of gynaecologische klinieken, met een brede geografische verdeling en een diverse populatie. In aanmerking komende vrouwen zijn op basis van hun vloeistofgebaseerde ThinPrep-cytologiemonster in het ASC-US- of het NILM-onderzoek opgenomen. Bij de basislijn werden overgeblevendoorverwijzingsmonsters van vrouwen in het ASC-US-onderzoek en in het NILM-onderzoek eerst zowel met het Aptima HPV assay op het Tigris DTS System als met een commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test getest. Vervolgens zijn de monsters gearchiveerd en bewaard bij -70 °C totdat zij met het Aptima HPV assay op het Panther System zijn getest.

Alle vrouwen in het ASC-US-onderzoek zijn bij de basislijn van het CLEAR-onderzoek (basislijnfase) onafhankelijk van hun HPV-testresultaten doorverwezen naar colposcopie. Er zijn endocervicaal curettage (ECC)- en cervicale punchbiopten (1 biopsie van elk van de 4 kwadranten) genomen. Als er een laesie zichtbaar was, is er een punchbiopt genomen (gerichte methode, 1 biopsie per laesie), en bij kwadranten zonder zichtbare laesie is bij de squamocolumnaire junctie (willekeurige methode) een biopsie uitgevoerd.

In het NILM-onderzoek zijn vrouwen met een positief resultaat van het Aptima HPV assay op het Tigris DTS System en/of de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test, evenals willekeurig geselecteerde vrouwen met voor beide assays een negatief resultaat, voor de basisevaluatie naar colposcopie doorverwezen. De willekeurig geselecteerde vrouwen die voor beide assays negatief waren, zijn opgenomen om te corrigeren voor verificatiebias met bijgestelde prestatieschattingen die met een multi-pele-imputatiemethode zijn gemaakt. Van elke vrouw die colposcopie heeft ondergaan, is een ECC-biopt verkregen. Punch-biopten zijn alleen van zichtbare laesies genomen (gerichte methode, 1 biopt per laesie).

De ziektestatus is bepaald door een consensus-histologiebeoordelingspanel, gebaseerd op overeenstemming tussen ten minste 2 pathologie-experts. De pathologie-experts waren niet op de hoogte van de HPV-status van de vrouw, en ook niet van de cytologiestatus en van elkaars histologiediagnoses. Indien de 3 pathologie-experts niet overeen kwamen, onderzochten alle 3 de experts coupes onder een meerkoppige microscoop om tot consensus te komen. Voor het voorkomen van bias waren de onderzoekers, artsen en vrouwen niet op de hoogte van de HPV-testresultaten tot na het afronden van het colposcopiebezoek.

De klinische prestaties van het Aptima HPV assay voor de detectie van \geq CIN2 en cervicale intraepitheliale neoplasie graad 3 of ernstiger baarmoederhalsaandoening (\geq CIN3), werd beoordeeld ten opzichte van de cervicale ziektestatus, zoals bepaald bij de basislijn. Tevens zijn voor directe vergelijking met de resultaten van het Aptima HPV assay de klinische prestaties van de commercieel beschikbare HPV-DNA-test bepaald.

CLEAR-onderzoek - opvolgingsevaluatie

Vrouwen in het NILM-onderzoek uit 14 klinische centra kwamen in aanmerking voor deelname aan de 3 jaar durende opvolgingsfase van het onderzoek indien: i) ze bij de basislijn een colposcopiebezoek hadden en geen \geq CIN2 hadden, of ii) ze hadden geen colposcopiebezoek bij de basislijn. De opvolgingsfase van het onderzoek bestond uit jaarlijkse bezoeken. Bij deze bezoeken werd voor elke vrouw cervicale monsters afgenomen voor cytologie, en sommige vrouwen werden getest met een commercieel beschikbare HPVtest. Vrouwen met ASC-US of meer ernstige cytologieresultaten tijdens de opvolgingsperiode werden doorverwezen naar colposcopie, gebruikmakend van dezelfde biopsie en histologische onderzoeksprocedures die werden uitgevoerd tijdens de basislijnevaluatie van het NILM-onderzoek. Cervicale ziektestatus tijdens een opvolgingsbezoek werd als 'negatief' beschouwd op basis van NILM-cytologie of, voor vrouwen met afwijkende cytologie, op basis van normale resultaten of resultaten van een CIN1 consensus-histologiebeoordelingspanel. Vrouwen met \geq CIN2, gedetecteerd tijdens de opvolgingsperiode, werden beschouwd als voltooid voor opvolging en woonden geen bezoeken bij nadat \geq CIN2 gedetecteerd was. Vrouwen bij wie geen \geq CIN2 gedetecteerd was tijdens de opvolgingsperiode maar die in opvolgingsjaar 1 en/of opvolgingsjaar 2 een onderzoeksbezoek aflegden en die in opvolgingsjaar 3 een onderzoeksbezoek aflegden, werden beschouwd als voltooid voor opvolging.

De doelstelling van het opvolgingsonderzoek was het vergelijken van het cumulatieve risico na 3 jaar op cervicale ziekte bij vrouwen met positieve Aptima HPV assay-resultaten bij de basislijn met het cumulatieve risico na 3 jaar op cervicale ziekte bij vrouwen met negatieve Aptima HPV assay-resultaten bij de basislijn. De cervicale ziektestatus na 3 jaar werd als volgt bepaald:

- Positieve cervicale ziektestatus (\geq CIN2 en/of \geq CIN3) – vrouwen bij wie \geq CIN2 gedetecteerd werd tijdens basislijn of opvolging.
- Negatieve cervicale ziektestatus ($<$ CIN2) – vrouwen die opvolging voltooid hadden zonder detectie van \geq CIN2 en van wie niet gedacht werd een 'onbepaalde' cervicale ziektestatus te hebben.
- Onbepaalde cervicale ziektestatus – vrouwen die afwijkende resultaten hadden op de cytologietest tijdens opvolging en die geen daaropvolgend consensusresultaat van het histologiebeoordelingspanel, of vrouwen met onvoldoende cytologie tijdens hun laatste bezoek.
- Verloren voor opvolging – vrouwen die opvolging niet voltooiden en van wie men niet dacht dat ze een 'onbepaalde' cervicale ziektestatus hadden.

Klinische prestatie van het Aptima HPV assay voor detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 werd geëvalueerd ten opzichte van de cervicale ziektestatus na 3 jaar.

Prestaties Panther System Assay

ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: klinische prestaties van Aptima HPV Assay

In totaal zijn 1.252 vrouwen van 21 jaar en ouder met ASC-US-cytologieresultaten in het ASC-US-onderzoek opgenomen, hiervan zijn 294 vrouwen teruggetrokken. De overgebleven 958 vrouwen komen in aanmerking voor het testen op het Panther System. Bij twee vrouwen ontbraken monsters en 19 vrouwen hadden een onbepaalde ziektediagnose, zij zijn alle uit de analyse gehouden. De overgebleven 937 beoordeelbare vrouwen waren 21 jaar en ouder, met ASC-US-cytologieresultaten, resultaten van het Aptima HPV assay op het Panther System en een duidelijke ziektestatus. Eenennegentig (91) vrouwen hadden \geq CIN2 en eenenveertig (41) \geq CIN3. De prevalentie van \geq CIN2 en \geq CIN3 in beoordeelbare vrouwen met ASC-US-cytologieresultaten was respectievelijk 9,7% en 4,4%. De resultaten van het Aptima HPV assay per diagnose door het consensus-histologiebeoordelingspanel worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: resultaten van het Aptima HPV Assay per diagnose door consensus-histologiebeoordelingspanel

Aptima HPV Assay-resultaat*	HPV-DNA-test	Diagnose consensus-histologiebeoordelingspanel						
		Onbepaald**	Normaal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	Positief	6	178	110	40	32	1	367
Positief	Negatief	0	5	2	0	2	0	9
Positief	Geen resultaat***	0	15	11	0	2	0	28
Negatief	Positief	0	39	15	3	3	0	60
Negatief	Negatief	10	372	53	7	1	0	443
Negatief	Geen resultaat***	3	39	7	0	0	0	49
Totaal		19	648	198	50	40	1****	956

*Alle monsters hadden uiteindelijk geldige resultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**19 vrouwen gingen naar het colposcopiebezoek, maar kregen geen diagnose gesteld vanwege de volgende redenen: < 5 biopten verkregen, alle met histologieresultaat normaal/CIN1 (n = 15), geen biopten verkregen (n = 3) en bioptglasjes verloren gegaan (n = 1).

***77 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

****Eén proefpersoon had adenocarcinoma in situ (AIS).

In Tabel 3 worden de geschatte klinische prestaties van het Aptima HPV assay, inclusief gevoeligheid, specificiteit, positief voorspellende waarde (Positive Predictive Value, PPV) en negatief voorspellende waarde (Negative Predictive Value, NPV) voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 op basis van beoordeling van alle biopten en van alleen gerichte biopten weergegeven, evenals de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test.

Tabel 3: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3

	Prestaties	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
\geq CIN2	Alle biopten				
	Gevoeligheid (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Specificiteit (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)
	Prevalentie (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	Gerichte biopten**				
	Gevoeligheid (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Specificiteit (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)
	Prevalentie (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
\geq CIN3	Alle biopten				
	Gevoeligheid (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Specificiteit (%)	59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)
	PPV (%)	9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)
	NPV (%)	99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)
	Prevalentie (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	Gerichte biopten**				
	Gevoeligheid (%)	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Specificiteit (%)	59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)
	PPV (%)	6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)
	NPV (%)	99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)
	Prevalentie (%)	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

*74 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

**Het consensus-histologieresultaat is alleen afgeleid van resultaten van gerichte biopten. Vrouwen zonder gerichte biopten representeren een normale colposcopie en zijn als niet-ziek (<CIN2 of <CIN3, zoals van toepassing) in de analyses opgenomen. Er werd niet altijd een consensus bereikt als alleen gerichte biopten werden meegenomen.

Bij beoordeling van alle biopten waren de schattingen van de klinische gevoeligheid van het Aptima HPV assay en de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3, waarbij beide assayresultaten beschikbaar waren, vergelijkbaar (het verschil in geschatte gevoeligheid was niet statistisch significant). Het verschil in gevoeligheid voor \geq CIN2 was -4,5% (95% CI: -12,2%, 2,5%). De schattingen van de klinische gevoeligheid van het Aptima HPV assay voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 waren hoger dan die voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (de verschillen in geschatte specificiteit waren statistisch significant). Het verschil in specificiteit voor \geq CIN2 was 6,1% (95% CI: 4,2%, 8,2%). De NPV's waren vergelijkbaar, maar voor de detectie van \geq CIN2 was de PPV voor het Aptima HPV assay licht hoger dan de PPV voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (19,3% tegenover 18,8%).

Van de 91 \geq CIN2-gevallen werden er 60 (65,9%) geïdentificeerd in gerichte biopten en 31 (34,1%) uit willekeurige en/of ECC-biopten (dus niet in gerichte biopten). Deze bevindingen zijn vergelijkbaar met de resultaten van gepubliceerde onderzoeken, waarin circa 25 tot 40% van de gevallen van \geq CIN2 werden geïdentificeerd uit alleen willekeurige en/of ECC-biopten.^{40,41} Met gebruik van alleen gerichte biopten voor het vaststellen van de ziektestatus (aangenomen dat vrouwen zonder gerichte biopten normale histologieresultaten hadden, omdat er geen zichtbare laesies aanwezig waren), was de prevalentie van \geq CIN2 en \geq CIN3 in het onderzoek respectievelijk 6,4% en 3,1%. De schattingen van de klinische gevoeligheid voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 waren voor beide tests hoger met alleen gerichte biopten dan wanneer de schattingen met alle biopten werden berekend. Voor beide assays was de klinische specificiteit met alleen gerichte biopten vergelijkbaar met de specificiteit die met beoordeling van alle biopten werd verkregen. Bij gebruik van alleen gerichte biopten was de specificiteit van het Aptima HPV assay dan ook significant hoger dan die van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test.

De geschatte klinische prestaties van het Aptima HPV assay en van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test worden per leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 4 and Tabel 5 (respectievelijk \geq CIN2 en \geq CIN3, gebaseerd op beoordeling van alle biopten).

Tabel 4: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN2 per leeftijdsgroep

	Prestaties	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
21 tot 29 jaar		N = 415		N = 389	
	Gevoeligheid (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Specificiteit (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Prevalentie (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30 tot 39 jaar		N = 261		N = 238	
	Gevoeligheid (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Specificiteit (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Prevalentie (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 jaar		N = 261		N = 236	
	Gevoeligheid (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Specificiteit (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Prevalentie (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*74 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Tabel 5: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN3 per leeftijdsgroep

	Prestaties	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
21 tot 29 jaar		N = 415		N = 389	
	Gevoeligheid (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Specificiteit (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Prevalentie (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30 tot 39 jaar		N = 261		N = 238	
	Gevoeligheid (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Specificiteit (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Prevalentie (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 jaar		N = 261		N = 236	
	Gevoeligheid (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Specificiteit (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Prevalentie (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

In Tabel 6 worden het absolute ziekterisico (\geq CIN2 en \geq CIN3, gebaseerd op beoordeling van alle biopten) per Aptima HPV assay-resultaat en het relatieve ziekterisico voor positieve versus negatieve Aptima HPV assay-resultaten weergegeven, evenals de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test. Het relatieve risico van \geq CIN2 was 7,4 (95% CI: 4,3, 13,0), wat betekent dat een vrouw die Aptima HPV assay-positief is, 7,4 keer waarschijnlijker \geq CIN2 heeft dan een vrouw die Aptima HPV assay-negatief is. Het relatieve risico van \geq CIN3 was 12,5 (95% CI: 4,5, 34,9)

Tabel 6: ASC-US-populatie van \geq 21 jaar: absolute en relatieve risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test

	Assayresultaat	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
\geq CIN2	Positief	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatief	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prevalentie (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
\geq CIN3	Positief	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatief	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prevalentie (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

*74 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Het geschatte absolute en relatieve ziekterisico (\geq CIN2 en \geq CIN3, gebaseerd op beoordeling van alle biopten) van het Aptima HPV assay en van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test wordt per leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7: ASC-US-populatie van \geq 21 jaar: absolute en relatieve risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test per leeftijdsgroep

	Leeftijd	Assayresultaat	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
			Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
\geq CIN2	21 tot 29 jaar		N = 415		N = 389	
		Positief	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Negatief	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Prevalentie (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30 tot 39 jaar		N = 261		N = 238	
		Positief	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Negatief	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Prevalentie (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	\geq 40 jaar		N = 261		N = 236	
Positief		11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)	
Negatief		1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)		
Prevalentie (%)		3,8 (10/261)		4,2 (10/236)		
\geq CIN3	21 tot 29 jaar		N = 415		N = 389	
		Positief	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Niet berekenbaar
		Negatief	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Prevalentie (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30 tot 39 jaar		N = 261		N = 238	
		Positief	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Negatief	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Prevalentie (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	\geq 40 jaar		N = 261		N = 236	
Positief		5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)	
Negatief		1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)		
Prevalentie (%)		1,9 (5/261)		2,1 (5/236)		

*74 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

NILM-populatie van ≥ 30 jaar: klinische prestaties van Aptima HPV assay met ThinPrep vloeibare cytologiemonsters bij de basislijn

In totaal zijn 11.644 vrouwen met NILM-cytologieresultaten in het NILM-onderzoek opgenomen, hiervan zijn 773 vrouwen teruggetrokken. De overgebleven 10.871 vrouwen komen in aanmerking voor het testen op het Panther System. Bij elf vrouwen ontbraken monsters en zij werden uit de basislijnevaluatie van het Aptima HPV assay op het Panther System gehouden. De overgebleven 10.860 beoordeelbare vrouwen waren 30 jaar en ouder, met NILM-cytologieresultaten en resultaten van het Aptima HPV assay op het Panther System. Van de 512 vrouwen met positieve Aptima HPV assay-resultaten op het Panther System ondergingen er 284 colposcopie bij de basislijn. Van de 10.348 vrouwen met negatieve Aptima HPV assay-resultaten ondergingen er 580 colposcopie bij de basislijn. Twintig (20) vrouwen hadden \geq CIN2 en elf (11) \geq CIN3. 798 Vrouwen hadden normale/CIN1-histologie en 46 vrouwen hadden een onbepaalde ziektestatus. De resultaten van het Aptima HPV assay op het Panther System per diagnose bij de basislijn door het consensus-histologiebeoordelingspanel worden weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test per diagnose door consensus-histologiebeoordelingspanel bij de basislijn

Aptima HPV Assay-resultaat*	HPV-DNA-test	Diagnose consensus-histologiebeoordelingspanel						
		Onbepaald**	Normaal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	Positief	11	211	12	4	7	2	247
Positief	Negatief	2	19	0	0	0	1	22
Positief	Geen resultaat***	2	12	1	0	0	0	15
Negatief	Positief	10	170	7	2	1	0	190
Negatief	Negatief	20	353	9	2	0	0	384
Negatief	Geen resultaat***	1	4	0	1	0	0	6
Totaal		46	769	29	9	8	3****	864

*Alle monsters hadden uiteindelijk geldige resultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**46 vrouwen gingen naar het colposcopiebezoek, maar kregen geen diagnose gesteld vanwege de volgende redenen: er werd vastgesteld dat de biopten niet voldeden (n = 29), geen biopten verkregen (n = 15) en bioptglaasjes verloren gegaan (n = 2).

***21 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

****Drie vrouwen hadden adenocarcinoma in situ (AIS).

In totaal hadden 10.042 vrouwen een ongeverifieerde (inclusief onbepaalde) ziektestatus bij de basislijn (Tabel 9). Omdat alleen willekeurig geselecteerde vrouwen met negatieve resultaten voor zowel het Aptima HPV assay op het Tigris DTS System als de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test voor colposcopie zijn doorverwezen, is het aandeel van vrouwen met ongeverifieerde ziektestatus in deze groep hoog (96,6%). Voor het corrigeren voor deze verificatiebias is een multi-pele-imputatiemethode gebruikt voor het schatten van het aantal vrouwen met ziekte die zouden zijn geïdentificeerd als alle vrouwen colposcopie hadden ondergaan. Zowel voor verificatiebias gecorrigeerde als ongecorrigeerde prestatieschattingen op basis van de 818 vrouwen met geverifieerde ziektestatus bij de basislijn zijn weergegeven.

Tabel 9: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: classificatie van beoordeelbare NILM-vrouwen op resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test, ziektestatus (\geq CIN2 en \geq CIN3) en ziekteverificatiestatus

Aptima HPV Assay- resultaat*		HPV-DNA- test	Totaal aantal vrouwen	Geverifieerde ziektestatus: \geq CIN2		Geverifieerde ziektestatus: \geq CIN3		Ongeverifieerde ziektestatus
Panther System	Tigris DTS System			Zieke vrouwen (\geq CIN2)	Niet-zieke vrouwen ($<$ CIN2)	Zieke vrouwen (\geq CIN3)	Niet-zieke vrouwen ($<$ CIN3)	Vrouwen met onbekende ziektestatus (% onbekend)
Positief	Positief	Positief	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Positief	Positief	Negatief	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Positief	Positief	Geen resultaat**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Positief	Negatief	Positief	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Positief	Negatief	Negatief	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Positief	Negatief	Geen resultaat**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Negatief	Positief	Positief	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Negatief	Positief	Negatief	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Negatief	Positief	Geen resultaat**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Negatief	Negatief	Positief	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Negatief	Negatief	Negatief	9.354	1	321	0	322	9.032 (96,6%)
Negatief	Negatief	Geen resultaat**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Totaal			10.860	20	798	11	807	10.042 (92,5%)

*Alle monsters hadden eindresultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**631 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

De gecorrigeerde prevalentie van \geq CIN2 en \geq CIN3 in vrouwen met NILM-cytologieresultaten was respectievelijk 0,9% en 0,4%. Het gecorrigeerde, geschatte absolute en relatieve risico van detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 bij de basislijn wordt in Tabel 10 weergegeven. Het gecorrigeerde relatieve risico van \geq CIN2 was 7,5 (95% CI: 2,1, 26,3), wat betekent dat een vrouw die Aptima HPV assay-positief is, 7,5 keer waarschijnlijker \geq CIN2 heeft dan een vrouw die Aptima HPV assay-negatief is. Het gecorrigeerde relatieve risico van \geq CIN3 was 24,9 (95% CI: 2,0, 307,0). Het ongecorrigeerde absolute en relatieve risico van detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 bij de basislijn wordt in totaal in Tabel 11 en per leeftijdsgroep in Tabel 12 weergegeven.

Tabel 10: NILM-populatie van \geq 30 jaar: het absolute en relatieve risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (voor verificatiebias gecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Assayresultaat	Aptima HPV Assay		HPV-DNA-test	
		Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
\geq CIN2	Positief	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatief	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prevalentie (%)	0,9		0,9	
\geq CIN3	Positief	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatief	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prevalentie (%)	0,4		0,4	

Tabel 11: NILM-populatie van \geq 30 jaar: het absolute en relatieve risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Assayresultaat	Aptima HPV Assay N = 818		HPV-DNA-test N = 800*	
		Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
\geq CIN2	Positief	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatief	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prevalentie (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
\geq CIN3	Positief	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatief	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prevalentie (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*18 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Tabel 12: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: het absolute en relatieve risico op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test per leeftijdsgroep (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Leeftijd	Assayresultaat	Aptima HPV Assay N = 818		HPV-DNA-test N = 800*	
			Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
\geq CIN2	30 tot 39 jaar		N = 383		N = 376	
		Positief	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatief	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Prevalentie (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 Jaar		N = 435		N = 424	
		Positief	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatief	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Prevalentie (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
\geq CIN3	30 tot 39 jaar		N = 383		N = 376	
		Positief	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Negatief	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Prevalentie (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	≥ 40 jaar		N = 435		N = 424	
		Positief	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Niet berekenbaar	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Niet berekenbaar
		Negatief	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Prevalentie (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

*18 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

In Tabel 13 worden de gecorrigeerde geschatte klinische prestaties van het Aptima HPV assay, inclusief gevoeligheid, specificiteit, PPV en NPV voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 bij de basislijn weergegeven, evenals de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test. Ongecorrigeerde schattingen van de klinische prestaties worden weergegeven in Tabel 14. De gevoeligheid van het Aptima HPV assay en van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test waren vergelijkbaar, terwijl de specificiteit significant hoger was voor het Aptima HPV assay (niet-overlappende 95% CI's). De schattingen voor de voorspellende waarde van het Aptima HPV assay waren klinisch relevant en vergelijkbaar met de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test. De NPV's waren vergelijkbaar, maar voor de detectie van \geq CIN2 was de PPV voor het Aptima HPV assay licht hoger dan de PPV voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (4,5% tegenover 3,7%).

Tabel 13: NILM-populatie van \geq 30 jaar: Prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 (voor verificatiebias gecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Prestaties	Aptima HPV Assay		HPV-DNA-test	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
\geq CIN2	Gevoeligheid (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Specificiteit (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prevalentie (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
\geq CIN3	Gevoeligheid (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Specificiteit (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prevalentie (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tabel 14: NLM-populatie van ≥ 30 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Prestaties	Aptima HPV Assay N = 818		HPV-DNA-test N = 800*	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
\geq CIN2	Gevoeligheid (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Specificiteit (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Prevalentie (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
\geq CIN3	Gevoeligheid (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Specificiteit (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Prevalentie (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*18 vrouwen met Aptima HPV assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Een directe vergelijking van het Aptima HPV assay op het Panther System met de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test laat een vergelijkbare gevoeligheid zien en een statistisch significant verbeterde specificiteit van het Aptima HPV assay ten opzichte van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test voor detectie van \geq CIN2, zoals blijkt uit de verhoudingen tussen de relatieve hoeveelheden van echt- en vals-positieven (respectievelijk Tabel 15 en Tabel 16).

Tabel 15: NILM-populatie van \geq 30 jaar: verhouding tussen relatieve hoeveelheden echt-positieven (Aptima HPV Assay HPV-DNA-test) voor vrouwen met \geq CIN2 (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

		HPV-DNA-test		Totaal
		Positief	Negatief	
Aptima HPV Assay	Positief	13	1	14 (73,7%)
	Negatief	3	2	5
	Totaal	16 (84,2%)	3	19
Verhouding tussen relatieve hoeveelheden echt-positieven = 0,88 (14/16) (95% CI: 0,65, 1,10)				

Tabel 16: NILM-populatie van \geq 30 jaar: Verhouding tussen relatieve hoeveelheden vals-positieven (Aptima HPV Assay HPV-DNA-test) voor vrouwen met $<$ CIN2 (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

		HPV-DNA-test		Totaal
		Positief	Negatief	
Aptima HPV Assay	Positief	223	19	242 (31,0%)
	Negatief	177	362	539
	Totaal	400 (51,2%)	381	781
Verhouding tussen relatieve hoeveelheden van vals-positieven = 0,61 (242/400) (95% CI: 0,55, 0,66)				

NILM-populatie \geq 30 jaar: Aptima HPV assay op het Panther System klinische prestatie na 3 jaar opvolging

Er waren 10.843 evalueerbare vrouwen van 30 jaar of ouder met NILM cytologieresultaten en geldige Aptima HPV assay-resultaten bij de basislijn die in aanmerking kwamen voor de opvolgingsfase. Van de vrouwen zonder \geq CIN2, voltooidde 67,0% (7247/10.823) van de vrouwen na 1 jaar opvolging een papuitstrijkbezoek, 60,3% (6.517/10.814) na jaar 2, en 58,7% (6339/10.807) na jaar 3. In het algemeen voltooidde 58,8% (6375/10.843) van de vrouwen het onderzoek (hadden \geq CIN2 bij de basislijn of of tijdens opvolging, en/of voltooiden vereiste bezoeken).

Van de 10.843 vrouwen hadden 511 (4,7%) positieve Aptima HPV assay testresultaten. Van deze 511 vrouwen hadden 255 (49,9%) ofwel positieve of negatieve ziektestatus na 3 jaar op basis van cytologie of colposcopie-/biopsieresultaten. De resterende 10.332 vrouwen waren

negatief voor Aptima HPV assay-resultaten bij de basislijn. Van deze 10.332 vrouwen hadden 5946 (57,5%) ofwel positieve of negatieve ziektestatus na 3 jaar. Van de 6201 vrouwen met ziektestatus na 3 jaar, hadden 47 vrouwen \geq CIN2, inclusief 23 \geq CIN3; 6154 vrouwen hadden normale/CIN1, bepaald door het Consensus-histologiebeoordelingspanel. De basislijnresultaten van de Aptima HPV assay en een commercieel beschikbaar HPV DNAarray, en de ziektestatus na 3 jaar (inclusief basislijn en opvolgingsevaluatie), bepaald door het consensus-histologiebeoordelingspanel, worden in Tabel 17 weergegeven.

Tabel 17: NILM-populatie \geq 30 jaar: classificatie van vrouwen die in aanmerking komen voor de opvolgingsfase volgens de basislijnresultaten op de Aptima HPV assay, de Aptima HPV assay-resultaten, basislijn HPV DNA-testresultaten en ziektestatus (\geq CIN2, \geq CIN3, niet geverifieerd) zoals bepaald in de basislijn en opvolgingsfasen.

Resultado no Aptima HPV Assay	Teste de DNA do HPV	Total de Mulheres	Estado de Doença Verificado: \geq CIN2		Estado de Doença Verificado: \geq CIN3		Estado de Doença Não Verificado	
			Mulheres Doentes (\geq CIN2)	Mulheres Não Doentes (<CIN2)	Mulheres Doentes (\geq CIN3)	Mulheres Não Doentes (<CIN3)	Perdidas para Acompanhamento	Indeterminado*
Positivo	Positivo	382	23	171	16	178	167	21
Positivo	Negativo	97	1	48	1	48	44	4
Positivo	Sem Resultado**	32	2	10	1	11	17	3
Negativo	Positivo	281	5	129	2	132	130	17
Negativo	Negativo	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Negativo	Sem Resultado**	599	1	320	0	321	264	14
Total		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

*Vrouwen die afwijkende cytologietestresultaten hebben tijdens opvolging en die geen daaropvolgend consensusresultaat van het histologiebeoordelingspanel, en vrouwen met onvoldoende cytologie bij hun laatste bezoek. 174 vrouwen met onbepaalde ziektestatus voltooiden de opvolging volgens het protocol.

**631 vrouwen met Aptima HPV testresultaten hadden geen HPV DNA-testresultaten, voornamelijk omwille van onvoldoende volume cytologisch monstermateriaal.

Het cumulatief ziekterisico na 3 jaar (\geq CIN2 en \geq CIN3) is gebaseerd op een Kaplan-Meierschatting (tabelonderzoek) en omvat ziekte die gedetecteerd is bij de basislijn of tijdens opvolging. Vrouwen die enige ziekte-indicatie toonden (ASC-US of meer ernstige cytologieresultaten) maar zonder consensusresultaat van het histologiebeoordelingspanel werden opgenomen in de analyse door een methode met meervoudige berekening om het aantal vrouwen te voorspellen met ziekte die geïdentificeerd zouden geweest zijn moesten de vrouwen een colposcopie ondergaan hebben.

De cumulatieve absolute en relatieve risicoschattingen voor detectie van \geq CIN2 en \geq CIN3 worden in Tabel 18 getoond.

Tabel 18: NILM-populatie = 30 jaar: cumulatieve absolute en relatieve risico's* na 3 jaar op \geq CIN2 en \geq CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV assay en een HPV DNA-test bij de basislijn

	Resultado do Ensaio	Aptima HPV Assay		Teste de ADN HPV	
		Risco Absoluto (95% CI)	Risco Relativo (95% CI)	Risco Absoluto (95% CI)	Risco Relativo (95% CI)
\geq CIN2	Positivo	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negativo	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prevalência (%)	0,68		0,68	
\geq CIN3	Positivo	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negativo	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prevalência (%)	0,34		0,35	

*De cumulatieve risico's na 3 jaar, aangepast voor andere mogelijke vertekeningen, waren gelijkaardig aan de risico's in deze tabel. Omwille van verwachte verschillen in risico's na 1 jaar en na 2 jaar voor de twee groepen vrouwen in het opvolgingsonderzoek (deze met colposcopie bij de basislijn en deze zonder colposcopie bij de basislijn), werd enkel het cumulatieve risico na 3 jaar gemeld voor de gecombineerde groepen.

Het cumulatief voorkomen na 3 jaar van \geq CIN2 en \geq CIN3 bij vrouwen met NILM cytologieresultaten bedroeg respectievelijk 0,68% en 0,34%. Het relatieve risico op \geq CIN2 bedroeg 24,45 (95% BI: 13,85; 43,15), wat aangeeft dat een vrouw die positief is voor het Aptima HPV assay 24,45 maal meer kans heeft om \geq CIN2 dan een vrouw die negatief is voor het Aptima HPV assay. Het relatieve risico op \geq CIN3 be 57.11 (95% CI: 21.09, 154.62).

Klinische prestaties van Aptima HPV Assay met SurePath-vloeistofcytologiemonsters

Er werden SurePath-vloeistofcytologiemonsters afgenomen bij Canadese vrouwen (n = 558) die vanwege één of meer afwijkende Pap-tests, een HPV-infectie of een andere reden waren doorverwezen voor vervolgonderzoek. Van elk monster werd een aliquot (0,5 ml) overgebracht in een Aptima-monsterverdrachtbuis en vervolgens behandeld met de Aptima-overdrachttoplossing. Elk monster werd in enkelvoud getest met het Aptima HPV assay. Van elk monster werd een afzonderlijk aliquot (1 ml) genomen voor evaluatie met een commercieel verkrijgbare HPV-PCR-test. De klinische gevoeligheid wat betreft de detectie van ziekte, gedefinieerd als een histologische uitslag \geq CIN3, werd berekend voor zowel het Aptima HPV assay als de HPV-PCR-test, zoals weergegeven in Tabel 19, met de positief en negatief voorspellende waarden.

Tabel 19: Prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van \geq CIN3

Prestaties	Aptima HPV Assay N = 558		HPV PCR-test N = 558	
	Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
Gevoeligheid (%)	89,3 (25/28)	(72,8 - 96,3)	89,3 (25/28)	(72,8 - 96,3)
Specificiteit (%)	58,7 (311/530)	(54,4 - 62,8)	49,1 (260/530)	(44,8 - 53,3)
PPV (%)	10,2 (25/244)	(8,4 - 11,7)	8,5 (25/295)	(7,0 - 9,5)
NPV (%)	99,0 (311/314)	(97,6 - 99,8)	98,9 (260/263)	(97,2 - 99,7)
Prevalentie (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

Prestaties van de Aptima HPV-assay met afname en transport van cervicale specimens

Bij 735 proefpersonen werden gekoppelde ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens en Aptima CSCT-kitspecimens verzameld. Eén milliliter (1,0 mL) van elk ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen werd verdund in 2,9 mL Aptima-specimentransportmedium en een enkele replicaat werd getest met de Aptima HPV-assay op het Tigris DTS-systeem. Eén replicaat van elk CSCT-specimen werd ook getest met de Aptima HPV-assay. Het percentage overeenkomst van het Aptima HPV-assay tussen het ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen en het CSCT-specimen werd bepaald en de resultaten staan in Tabel 20.

Het percentage positieve overeenkomst was 95,9% (95% BI: 92,6-97,8); het percentage negatieve overeenkomst was 95,5% (95% BI: 93,3-97,0); en de algehele overeenkomst was 95,6% (95% BI: 93,9-96,9). Er werd een sterke correlatie waargenomen tussen de vloeistofcytologie en specimens uit de transportkit (kappa = 0,90).

Tabel 20: Algehele overeenkomst tussen Aptima HPV-assayresultaten van ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens en Aptima-specimens voor afname en transport van cervicaal specimen, getest op het Tigris DTS-systeem

		ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen		Totaal
		Positief	Negatief	
Aptima CSCT Kit-specimen	Positief	234	22	256
	Negatief	10	469	479
	Totaal	244	491	735

Positieve overeenkomst = 95,9% (92,6-97,8)
 Negatieve overeenkomst = 95,5% (93,3-97,0)
 Algemene overeenkomst = 95,6% (93,9-96,9)
 Kappa-coëfficiënt = 0,90

Hoog-risico HPV-positieve en hoog-risico HPV-negatieve klinische monsters die van zowel de screeningpopulatie (routinebezoek) als de verwijzingspopulatie (colposcopiebezoek) zijn verzameld met het Aptima CSCT-pakket, zijn met twee reagenspartijen met het Aptima HPV assay op het Panther en het Tigris DTS System getest. De overeenkomst tussen het Panther en het Tigris DTS System voor CSCT-monsters wordt in Tabel 21 weergegeven.

Voor CSCT-monsters is de algehele overeenkomst tussen het Panther en het Tigris DTS System > 98%, zoals weergegeven in Tabel 21. Van de 632 geteste klinische monsters waren er 69 CIN2+ en 38 CIN3+. De gevoeligheid van het Aptima HPV assay voor de detectie van CIN2+ was 97,1% (95% CI: 90,0%-99,2%) op het Panther System en 98,6% (95% CI: 92,2-99,7) op het Tigris DTS System. De gevoeligheid voor detectie van CIN3+ was 100% (CI: 90,8%-100%) op zowel het Panther als het Tigris DTS System.

Tabel 21: De overeenkomst tussen Aptima HPV Assay-resultaten van Aptima CSCT-monsters getest op het Panther en het Tigris DTS System

		Tigris DTS System		Totaal
		Positief	Negatief	
Panther System	Positief	490	3	493
	Negatief	9	130	139
	Totaal	499	133	632

Totale overeenkomst = 98,1% (CI 96,7-98,9)
 Positieve overeenkomst = 98,2% (CI 96,6-99,0)
 Negatieve overeenkomst = 97,7% (CI 93,6-99,2)

Gevoeligheid analyse

De detectielimiet (Limit of Detection, LoD) bij de klinische cutoff is de concentratie HPV RNA die in 95% van de gevallen een positief resultaat oplevert (boven de klinische cutoff). De LoD van het Aptima HPV assay is bepaald door middel van het testen van verdunningspanels van *in-vitro* transcripts (IVT) voor alle 14 hoog-risico genotypen en 4 HPV-geïnfecteerde cellijnen: SiHa, HeLa, MS751 en ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). Voor de IVT-panels is aan monstertransportmedium IVT in diverse concentraties toegevoegd en het aldus verkregen medium is vervolgens voorafgaand aan het testen verdund met afzonderlijke negatieve ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters. Voor de HPV-geïnfecteerde celpanels zijn aan gepoolde HPV-negatieve vloeistofcytologiemonsters HPV-geïnfecteerde cellen in diverse concentraties toegevoegd en de aldus verkregen pools zijn vervolgens voorafgaand aan het testen verdund met monstertransportmedium. Met elk van twee reagenspartijen zijn voor een totaal van 60 replicaties dertig replicaties van elk kopieniveau getest. Gedurende 17 dagen werden tests

uitgevoerd, met 1 tot 12 testreeksen per dag, waarbij in elke reeks 5 replicaties van een bepaald genotype en concentratie werden getest. De 95%-detectielimiet is berekend uit de Probit-regressieanalyse van de positieve resultaten voor elke verdunningspanel.

De resultaten van de Probit-analyse, Tabel 22, laten zien dat HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 en 68 95%-detectielimieten van minder dan 100 kopieën/reactie hebben en dat typen 52, 58 en 66 95%-detectielimieten tussen 100 en 500 kopieën/reactie hebben. De vier geteste cellijnen hebben 95%-detectielimieten van minder dan 1 cel/reactie.

Tabel 22: Detectielimiet (Limit of Detection, LOD) bij de klinische cutoff van het Aptima HPV Assay.

Doel	Detectielimiet* (95% CI)
HPV 16	49,4 (37,1 - 73,0)
HPV 18	44,0 (34,4 - 62,1)
HPV 31	32,5 (23,2 - 52,1)
HPV 33	67,5 (48,8 - 106,2)
HPV 35	32,7 (23,6 - 51,4)
HPV 39	20,9 (16,3 - 29,5)
HPV 45	37,1 (27,9 - 54,7)
HPV 51	51,1 (36,3 - 83,9)
HPV 52	410,2 (310,7 - 595,1)
HPV 56	59,4 (46,7 - 81,5)
HPV 58	124,1 (90,7 - 190,1)
HPV 59	81,1 (61,9 - 116,6)
HPV 66	118,5 (83,2 - 202,0)
HPV 68	22,4 (17,1 - 32,4)
SiHa	0,25 (0,19 - 0,36)
HeLa	0,11 (0,09 - 0,14)
ME180	0,10 (0,08 - 0,16)
MS751	0,17 (0,14 - 0,25)

*Kopieën per reactie voor *in-vitro* transcripts en cellen per reactie voor cellijnen

Nauwkeurigheid assay

De nauwkeurigheid van het Aptima HPV assay werd in twee onderzoeken met hetzelfde panel van 20 onderdelen geëvalueerd. Onderzoek 1 werd op 3 locaties uitgevoerd, 2 externe en 1 interne, en onderzoek 2 werd intern uitgevoerd. Het panel bevatte 13 HPV-positieve onderdelen met concentraties op of boven de detectiegrens van het assay (verwachte positiviteit $\geq 95\%$), 3 HPV-positieve onderdelen met concentraties onder de detectiegrens van het assay (verwachte positiviteit $>0\%$ tot $<25\%$) en 4 HPV-negatieve onderdelen. HPV-positieve panelonderdelen werden bereid door toevoeging van *in-vitro* RNA-transcripts (IVT) aan PreservCyt-oplossing die was verdund met monstertransportmedium (STM), of van HPV-geïnfecteerde kweekcellen (SiHa, HeLa en MS751; ATCC, Manassas, Virginia) aan gepoolde negatieve klinische ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters die waren verdund met STM. HPV-negatieve panelonderdelen werden bereid met PreservCyt-oplossing of gepoolde negatieve klinische ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters die waren verdund met STM.

In onderzoek 1 voerden 2 bedieners op elk van de 3 testlocaties (1 instrument per locatie) gedurende 3 dagen 2 Aptima HPV assay-werklijsten per dag (1 met elke reagenspartij) uit. Elke werkljst omvatte 3 replicaties van elk onderdeel van het reproduceerbaarheidspanel. Er zijn voor elk panelonderdeel honderdacht (108) afzonderlijke monsterbuizen getest (3 locaties x 1 instrument x 2 bedieners x 3 partijen x 3 werkljsten x 3 replicaties). In onderzoek 2 vonden de tests intern gedurende 13 dagen plaats, met in totaal 162 reacties voor elk panelonderdeel (1 locatie x 3 instrumenten x 3 bedieners x 3 partijen x 2 werkljsten x 3 replicaties).

De panelonderdelen worden in Tabel 23a (panelonderdelen met verwacht positief resultaat) en Tabel 23b (panelonderdelen met verwacht negatief resultaat) beschreven, met een samenvatting van de overeenkomst met de verwachte resultaten en analyt-S/CO-waarden op de 2,5-, 50- en 97,5-percentielen voor de S/CO-spreiding. De analyt-S/CO-variatie voor de panelonderdelen met verwacht positief resultaat wordt in Tabel 24 weergegeven voor onderzoek 1 en in Tabel 25 voor onderzoek 2.

Tabel 23a: Nauwkeurigheidsonderzoek 1 en 2 Aptima HPV Assay: beschrijving panel, positieve overeenkomst en percentielverdeling van analyt-S/CO-waarden voor panelonderdelen met verwacht positief resultaat

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/ reactie)	Onderzoek 1 (3 testlocaties)				Onderzoek 2 (1 testlocatie)			
	% positieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel			% positieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel		
		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e
HPV hoog-positief klinisch monster 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
HPV hoog-positief klinisch monster 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
HPV 16 IVT (1830 exemplaren)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
HPV 18 IVT (1550 exemplaren)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV laag-positief klinisch monster 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
HPV laag-positief klinisch monster 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
HPV laag-positief klinisch monster 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
HPV laag-positief klinisch monster 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
HPV 16 IVT (183 exemplaren)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
HPV 18 IVT (155 exemplaren)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751-cellen (0,63 cellen)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa-cellen (0,35 cellen)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa-cellen (0,90 cellen)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = in-vitrotranscript

*Verwacht % positieve overeenkomst ~95%; lager waargenomen, mogelijk als gevolg van productievariabiliteit van het panellid.

Tabel 23b: Nauwkeurigheidsonderzoek 1 en 2 Aptima HPV Assay: beschrijving panel, negatieve overeenkomst en percentielverdeling van analyt-S/CO-waarden voor panelonderdelen met verwacht negatief resultaat

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/ reactie)	Onderzoek 1 (3 testlocaties)			Onderzoek 2 (1 testlocatie)				
	% negatieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel			% negatieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel		
		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e
MS751-cellen (0,005 cellen)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
SiHa-cellen (0,008 cellen)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
HeLa-cellen (0,02 cellen)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
HPV-negatief klinisch monster 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
HPV-negatief klinisch monster 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
PreservCyt-oplossing 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
PreservCyt-oplossing 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Tabel 24: Nauwkeurigheidsonderzoek 1 Aptima HPV Assay: signaalvariatie voor panelonderdelen met verwacht positief resultaat

Beschrijving panel (kopieën of cellen/reactie)	n	Gemid- delde S/CO	Tussen instrumenten		Tussen bedieners		Tussen partijen		Tussen werklijsten		Binnen werklijsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV-hoog-positief klinisch monster 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
HPV-hoog-positief klinisch monster 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16-IVT (1.830 kopieën)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18-IVT (1.550 kopieën)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
HPV-laag-positief klinisch monster 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
HPV-laag-positief klinisch monster 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
HPV-laag-positief klinisch monster 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
HPV-laag-positief klinisch monster 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16-IVT (183 kopieën)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18-IVT (155 kopieën)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
MS751-cellen (0,63 cellen)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
HeLa-cellen (0,35 cellen)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
SiHa-cellen (0,90 cellen)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = variatiecoëfficiënt; IVT = in-vitrotranscript; SD = standaarddeviatie

*Twaalf monsters hadden ongeldige Aptima HPV assay-resultaten (1 voor HPV-hoog-positief klinisch monster 1, 1 voor HPV-hoog-positief klinisch monster 2, 1 voor HPV 16 IVT (1.830 kopieën), 1 voor HPV 18 IVT (1.550 kopieën), 1 voor HPV-laag-positief klinisch monster 1, 6 voor HPV 16 IVT (183 kopieën) en 1 voor SiHa-cellen (0,90 cellen)).

Opmerking: De variatie van sommige factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan optreden als de variatie door deze factoren erg klein is. In die gevallen worden de SD en CV als 0 weergegeven.

Tabel 25: Nauwkeurigheidsonderzoek 2 Aptima HPV Assay: signaalvariatie voor panelonderdelen met verwacht positief resultaat

Beschrijving panel (kopieën of cellen/reactie)	n	Gemiddelde S/CO	Tussen instrumenten		Tussen bedieners		Tussen partijen		Tussen werkljsten		Binnen werkljsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV-hoog-positief klinisch monster 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
HPV-hoog-positief klinisch monster 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16-IVT (1.830 kopieën)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18-IVT (1.550 kopieën)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
HPV-laag-positief klinisch monster 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
HPV-laag-positief klinisch monster 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
HPV-laag-positief klinisch monster 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
HPV-laag-positief klinisch monster 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16-IVT (183 kopieën)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18-IVT (155 kopieën)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
MS751-cellen (0,63 cellen)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
HeLa-cellen (0,35 cellen)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
SiHa-cellen (0,90 cellen)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = variatiecoëfficiënt; IVT = in-vitrotranscript; SD = standaarddeviatie

*Zes monsters hadden ongeldige Aptima HPV assay-resultaten (1 voor HPV-hoog-positief klinisch monster 1, 1 voor HPV 16 IVT (1.830 kopieën), 1 voor HPV-laag-positief klinisch monster 3, 3 voor HPV 18 IVT (155 kopieën).

Opmerking: De variatie van sommige factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan optreden als de variatie door deze factoren erg klein is. In die gevallen worden de SD en CV als 0 weergegeven.

Kruisreactiviteit

Opmerking: Het testen met mogelijk kruisreactieve organismen voor de Aptima HPV-assay werd uitgevoerd met behulp van het Tigris DTS-systeem. De Aptima HPV-assay werd voor het eerst gelanceerd op het Tigris DTS-systeem in 2008. In 2011 werden de indicaties uitgebreid om de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem te gebruiken. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietesten van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

De analytische specificiteit van de Aptima HPV-assay werd beoordeeld met PreservCyt-oplossingsmedia 1:2,9 verdund in STM en verrijkt met gekweekte bacteriën, gisten of schimmels; gekweekt virus; of laag-risico HPV *in-vitro*transcripten. De organismen en

testconcentraties staan geïdentificeerd in Tabel 26. De onderzoekscriteria voor het beoordelen van het effect van de aanwezigheid van micro-organismen op de specificiteit van de analyse waren gebaseerd op positiviteit. Er werd kruisreactiviteit waargenomen met laag-risico HPV-genotypen 26, 67, 70 en 82, maar niet met een van de andere geteste organismen.

Tabel 26: Panel voor analytische specificiteit: Organismen en concentratie zonder kruisreactiviteit

Organisme	Test Concentratie met Geen kruisreactiviteit	Organisme	Test Concentratie met Geen kruisreactiviteit
Bacteriën			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ CFU/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae en Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ CFU/mL 2,3x10 ⁸ TCID ₅₀ /mL
<i>Campylobacter foetus-foetus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ CFU/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Fingoldia magna</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL		
Gist/protozoa			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ cellen/mL
Virussen			
Adenovirus 2	1x10 ⁷ vp/mL	Herpes-simplex-virus 1	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL

Tabel 26: Panel voor analytische specificiteit: Organismen en concentratie zonder kruisreactiviteit

Organisme	Test Concentratie met Geen kruisreactiviteit	Organisme	Test Concentratie met Geen kruisreactiviteit
Cytomegalovirus	5,6x10 ² TCID ₅₀ /mL	Herpes-simplex-virus 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Epstein-Barr-virus	4,3x10 ⁶ vp/mL	SV40	1,2x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
HIV-1	1,0x10 ⁶ exemplaren/mL		
Niet-gerichte HPV-genotypen			
HPV 6	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 61	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 67	1 exemplaar/mL
HPV 26	2,5 exemplaren/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 70	1 exemplaar/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 71	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 81	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 82	1 exemplaar/mL
HPV 53	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL
HPV 54	2,5x10 ⁶ exemplaren/mL		

vp = virale deeltjes; CFU = kolonievormende eenheden; TCID₅₀ = weefselkweek infectieuze dosis 50

Opmerking: *Vetgedrukt geeft typen aan waarbij kruisreactiviteit (> 5% positiviteit) werd waargenomen bij testen bij hogere concentraties dan vermeld in de tabel.*

De analytische sensitiviteit van de Aptima HPV-assay in de aanwezigheid van micro-organismen werd beoordeeld met hetzelfde panel als beschreven in Tabel 26, die ook verrijkt was met een lage concentratie HPV-geïnfecteerde SiHa-cellen (1 cel per reactie). De onderzoekscriteria voor het beoordelen van het effect van de aanwezigheid van micro-organismen op de sensitiviteit van de analyse waren gebaseerd op positiviteit. De sensitiviteit van de Aptima HPV-assay werd niet beïnvloed door een van de geteste organismen.

Interferentie

Opmerking: *Testen met mogelijk storende stoffen voor de Aptima HPV-assay zijn uitgevoerd met behulp van het Tigris DTS-systeem. De Aptima HPV-assay werd voor het eerst gelanceerd op het Tigris DTS-systeem in 2008. In 2011 werden de indicaties uitgebreid om de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem te gebruiken. Vergeleken met het Tigris DTS-systeem is het Panther-systeem een alternatief, kleiner instrumentplatform. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietesten van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.*

De substanties beschreven in Tabel 27 werden afzonderlijk toegevoegd aan PreservCyt-oplossing met 1% en 10% v/v of w/v, verdund met STM en vervolgens getest met de Aptima HPV-assay. Alle substanties werden getest in aanwezigheid en afwezigheid van met HPV geïnfecteerde gekweekte cellen (SiHa, 3 cellen/reactie). Er werd interferentie waargenomen met twee van de zeven smeermiddelen die Polyquaternium 15 bevatten, en een van de vijf antischimmelmedicijnen die tioconazol bevatten. Interferentie werd niet waargenomen met een van de andere geteste substanties.

Tabel 27: Substanties die zijn getest op mogelijke interferentie met de Aptima HPV-assay

Productcategorie	Productmerk of -type	Hoogst geteste concentratie* die geen invloed had op de testprestaties
Smeermiddel	KY Sensuele mist	10% v/v
	KY Verwarmende gel	10% w/v
	KY Verwarmingsvloeistof	10% v/v
	Persoonlijk glijmiddel van het merk CVS	10% w/v
	Doelmerk verwarmende massage lotion en glijmiddel	10% v/v
	Astroglide persoonlijk glijmiddel	0,3% w/v (0,075% w/v testmonster)
	Doelmerk glij-/smeermiddel	0,1% v/v (0,025% v/v testmonster)
Zaaddodend middel	Gynol II vaginale anticonceptie originele formule	10% w/v
	Gynol II vaginale anticonceptie extra sterk	10% w/v
	Delfen vaginaal anticonceptieschuim	10% w/v
	Encare vaginale anticonceptie	10% w/v
	Conceptrol vaginale anticonceptie	10% w/v
Schimmelwerend/ Medicijnen tegen jeuk	Vagisil maximale kracht	10% w/v
	Monistat kalmerende verzorging	10% w/v
	Monistat 3 combinatiepakket	10% w/v
	Doelmerk Tioconazol 1	0,3% w/v (0,075% w/v testmonster)
	Doelmerk Miconazol 3	10% w/v
IJsazijn	EMD M/N AX0073-11	10% v/v
Volbloed	Volbloed	10% v/v

*Persoonlijke glijmiddelen die Polyquaternium 15 bevatten.

Pre- en postcytologie ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters verwerkt op ThinPrep 2000-processor

Er zijn testen uitgevoerd om de gelijkwaardigheid aan te tonen van klinische ThinPrep vloeibare Pap-specimens met aliquots die vóór en na verwerking op de ThinPrep 2000-processor zijn verwijderd. Vijftig (50) voor- en nabewerkte paren monsters werden getest met elk van de drie reagenspartijen voor een totaal van 150 monstersets. De algemene overeenkomst tussen de voor- en nabewerkte monsters was 96,0% (BI 95%: 91,6% - 98,2%). De positieve overeenkomst (met nabewerkte monsters als referentie) was 95,6% (BI 95%: 89,2% - 98,3%) en negatieve overeenkomst was 96,6% (BI 95%: 88,5% - 99,1%). De kappa-coëfficiënt was 0,92.

Pre- en postcytologie ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters verwerkt op ThinPrep 5000-processor

Er zijn testen uitgevoerd om de overeenkomst te bepalen van ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters in PreservCyt-oplossing die zijn getest op de Aptima HPV-assay voor en na verwerking op de ThinPrep 5000-processor. In totaal werden 200 bedachte ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters (100 HPV-positief, 100 HPV-negatief) geëvalueerd in de Aptima HPV-assay voor en na verwerking op de ThinPrep 5000-processor. Het onderzoek toonde vergelijkbare prestaties tussen pre- en post-cytologiemonsters bij alle geteste concentraties (Tabel 28).

Tabel 28: Pre- en post-cytologische monsterresultaten

		Pre-cytologie			
		Positieve monsters (boven C95)		Negatieve monsters (onder C95)	
		Verrijkt met HeLa op ~10X LoD (95% BI)	Verrijkt met HeLa bij 1,5-3X LoD (95% BI)	Verrijkt met HeLa bij 0,05X LoD (95% BI)	Niet-verrijkt (95% BI)
Post-cytologie	Percentage positieve Overeenkomst	100,0	98,7	0,0	N.v.t.
		(83,9, 100,0)	(93,2, 99,8)	(0,0, 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Percentage negatieve overeenkomst	N.v.t.	0,0	97,4	100,0
			(0,0, 79,3)	(86,8, 99,5)	(94,0, 100,0)
			0/1	38/39	60/60
Totaal	20	80	40	60	

BI = betrouwbaarheidsinterval

Pre- en postcytologie ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters verwerkt op de Genesis-processor

Er zijn testen uitgevoerd om de gelijkwaardigheid aan te tonen van klinische ThinPrep vloeibare Pap-specimens met aliquots die vóór en na verwerking op de Genesis-processor zijn verwijderd. Van elk voorbereidingsmonster werden twee unieke aliquots getest. Voor monsters waarbij de resultaten van beide aliquots vóór verwerking overeenkwamen, werd vervolgens een samengesteld referentieresultaat vóór verwerking gebruikt om de overeenkomst met een aliquot na verwerking van hetzelfde monster te berekenen. Voor 2.068 monsters met een samengesteld referentieresultaat was de algehele overeenkomst tussen de resultaten voor en na de verwerking 98,2% (95% BI 97,5-98,7%). De positieve overeenkomst was 97,9% (95% BI 94,7-99,2%) en de negatieve overeenkomst was 98,2% (95% BI: 97,5-98,7%).

Bibliografie

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Pauli, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* **73(1)**: 65-70.
9. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64(3)**:211-5.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Ererson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lyng E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;51:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lyng E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;16:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lyng E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;28(5):419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(11):3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;221:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Ga voor landspecifieke technische ondersteuning en klantenservice, e-mailadres en telefoonnummer naar www.hologic.com/support.

Ernstige incidenten met betrekking tot het medische hulpmiddel in de Europese Unie dienen te worden gemeld aan de fabrikant en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de zorgverlener en/of de patiënt gevestigd is.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris en bijbehorende logo's zijn handelsmerken of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of zijn dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

SurePath en PrepStain zijn handelsmerken van TriPath Imaging, Inc.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiter zijn eigendom van de respectieve eigenaars ervan.

Dit product is mogelijk beschermd door een of meer Amerikaanse octrooien vermeld op www.hologic.com/patents.

©2016-2023 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-22202-1501 Versie 001

2023-03

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-22202 Versie 001	maart 2023	<ul style="list-style-type: none"> Aptima™ HPV-assay (Panther™ System)-assay IFU AW-22202 Versie 001 ontwikkeld op basis van AW-14517 Versie 007 voor naleving van de regelgeving met IVDR. Beoogd gebruik bijgewerkt door verwijzing voor gebruik op het Tigris DTS-systeem te verwijderen. Samenvatting van veiligheid en prestaties toegevoegd. Bijgewerkte EU-gevarencinformatie. Bijgewerkte secties van Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, Vereisten voor opslag en hantering van reagentia, Verzameling en opslag van specimens, Geleverde reagentia en materialen, Vereiste maar apart beschikbare materialen, Panther-systeemtestprocedure, Beperkingen, Assayprecisietabellen, Kruisreactiviteit, Interferentie en Bibliografie. Contactgegevens bijgewerkt, waaronder: Erkende vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap, CE-markering, de gegevens van de vertegenwoordiger in Australië, en technische ondersteuning. Diverse aanpassingen aan stijl en opmaak.