

Aptima Combo 2™ Assay (Panther™ System)

Bruksanvisning
For *in vitro*-diagnostikk
Kun til eksport fra USA

Generell informasjon	2
Bruksområder	2
Oppsummering og forklaring av testen	2
Prosedyrens prinsipper	3
Sammendrag av sikkerhet og ytelse	4
Advarsler og forholdsregler	4
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser	6
Prøvetaking og oppbevaring	7
Panther-system	10
Reagenser og materialer som følger med	10
Materialer som er nødvendig, men leveres separat	11
Valgfri materialer	12
Testprosedyre for Panther-systemet	13
Prosedyremerknader	16
Tolking av tester - kvalitetskontroll-/pasientresultater	17
Begrensninger	19
Forventede verdier	21
Prevalens	21
Positive og negative prediktive verdier for hypotetiske prevalensrater	24
Klinisk ytelse	27
Klinisk studie 1. Klinisk studie med vaginale vattpinne-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks-, endocervikale vattpinneprøver og mannlige uretrale vattpinneprøver	27
Klinisk studie 2. Klinisk studie med urinprøve fra menn	28
Klinisk studie 3. Klinisk studie med urinprøve fra kvinner	29
Klinisk studie 4. Klinisk studie med hals- og rektal vattpinneprøve	30
Klinisk ytelse til pasientinnsamlede hals- og rektale vattpinner	46
RLU-fordeling av Aptima Combo 2-kontroller	46
Analytisk ytelse	48
Studie av analytisk sensitivitet	48
Analytisk spesifisitetsstudie	48
Interfererende stoffer	50
Presisjonsstudie innen laboratoriet	51
Reproduserbarhetsstudier	52
Overføringsstudie for Panther-systemet	54
Samsvarstudie for klinisk prøve	54
Studier av prøvestabilitet	55
Bibliografi	57
Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk	59

Generell informasjon

Bruksområder

Aptima Combo 2™-assayet er en nukleinsyre-amplifikasjonsprobetest som bruker målinnfanging for *in vitro* kvalitativ deteksjon og differensiering av ribosomal RNA (rRNA) fra *Chlamydia trachomatis* (CT) og/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC) som en hjelp ved diagnosen klamydial og/eller gonokokk-sykdom med Panther™-systemet, som spesifisert.

På Panther-systemet kan assayet brukes til å teste følgende enkeltprøver for symptomatiske og asymptomatiske personer: klinisk innsamlede endocervikale prøver, PreservCyt™ Solution væskebaserte utstryksprøver, vaginale, hals-, rektale og mannlige uretrale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale, hals- og rektale vattpinneprøver¹ og urinprøver fra kvinner og menn.

¹Vaginale vattpinner tatt av en pasient er et alternativ for å screene kvinner når en bekkenundersøkelse forøvrig ikke er indikert.

Oppsummering og forklaring av testen

Chlamydia trachomatis (CT)- og *Neisseria gonorrhoeae* (GC)-infeksjoner er to av de vanligste infeksjonene i verden som overføres seksuelt. Bare i USA ble det rapportert tilsammen 1 808 703 tilfeller av CT-infeksjoner (552,8 per 100 000) og 616 392 tilfeller av GC-infeksjoner (188,4 per 100 000) til Centers for Disease Control i 2019 (8). CDC STD Treatment Guidelines inkluderer anbefalt testing og screening av CT og GC og gir veiledning om testmetodologi og -hyppighet samt prøvetyper for bestemte pasientpopulasjoner.

Chlamydia er ikke-motile, gram-negative, obligate intracellulære bakterier. CT-stammene består av minst femten serotyper (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 og L3) som kan forårsake sykdom hos mennesker (43). Serotypene D til og med K er hovedårsaken til genitale klamydiale infeksjoner hos menn og kvinner (34). *C. trachomatis* kan medføre ikke-gonokokk uretritt, epididymitt, proktitt, cervicitt, akutt salpingitt og akutt bekkeninfeksjon (PID) (4, 22, 36, 37). *C. trachomatis*-infeksjoner er ofte asymptomatiske hos både menn og kvinner. Barn av infiserte mødre har betydelig høyere risiko for inklusjonskonjunktivitt og klamydial lungebetennelse (2, 16, 35).

Historisk har flere metoder for CT-deteksjon blitt brukt i kliniske laboratorier, inkludert cellekultur, direkte fluorescerende antistofftesting og enzymimmunoassay. Nyere metoder for CT-deteksjon inkluderer direkte DNA-probeassayer og DNA-probeassayer med nukleinsyre amplifikasjonstest (NAAT). Cellekultur ble tidligere sett på som "gullstandarden" for deteksjon av CT. Kultur er ganske spesifikk, men vitenskapelige publikasjoner har vist at NAAT-DNA-probeteknologiene har en høyere klinisk sensitivitet enn kultur (3, 12, 24, 39).

N. gonorrhoeae er den utløsende årsaken til gonoré. *N. gonorrhoeae* er ikke-motile, gram-negative diplokokker. De fleste gonoré-infeksjonene er ukompliserte infeksjoner i nedre genitalkanal og kan være asymptomatiske. Hvis kvinner imidlertid ikke behandles, kan infeksjoner øke og forårsake PID, som kan manifestere seg som endometritt, salpingitt, betennelse i pelviperitoneum og tuboovariale abscesser. En mindre prosentandel av personer med gonokokk-infeksjoner kan utvikle disseminert gonokokk-infeksjon (DGI) (21, 28). Når menn ikke behandles, kan uretritt inkludert dysuri, epididymitt og skrotalsmerter fortsette. CT- og NG-orofaryngeale infeksjoner kan være tilstede med sår hals selv om de fleste er asymptomatiske. Når rektale infeksjoner er symptomatiske, kan det skje utflod, analkløe, sårhet, blødning og smertefull defekasjon (6, 8).

Konvensjonell diagnose av GC-infeksjon krever isolasjon av organismen på selektive medier eller observasjon av diplokokker i gram-fargede utstryk (23). Kulturmetoder kan ha god klinisk sensitivitet, men er sterkt avhengig av riktig prøvebehandling. Feil prøveoppbevaring og -

transport kan føre til tap av organismeviabilitet og gi falske negative resultater. Dårlig oppsamlingsteknikk, toksiske prøvetakingsmaterialer og veksthemming på grunn av komponentene i kroppssekreter kan også resultere i falske negative resultater (10, 26).

CDC anbefaler bruken av NAAT-er for å detektere CT og GC hos menn og kvinner med og uten symptomer, ikke bare ved urogenitale prøver, men også ved ekstragenitale steder (5).

Første generasjon NAAT-er for CT og GC har teknologiske problemer som har begrenset ytelsen. Disse problemene inkluderer tungvint prøvebehandling og prøvehemming som kan gi falske negative resultater (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). Aptima Combo 2-assayet er en andregenerasjons NAAT som bruker henholdsvis målinnfangings-, transkripsjonsformidlet amplifikasjon (TMA)- og dobbelkinetisk assay (DKA)-teknologier for å strømlinjeforme prøvebehandlingen, amplifisere mål-rRNA og detektere amplikon. Studier som sammenligner ytelse og prøvehemming av ulike amplifikasjonssystemer, har vist fordelene ved målinnfangings-, TMA- og DKA-teknologier (11, 17). Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet detekterer CT og/eller GC rRNA kvalitativt på klinisk innsamlede endocervikale prøver, PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver, vaginale, hals-, rektale og mannlige uretrale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale vattpinneprøver og urinprøver fra kvinner og menn som er symptomatiske og asymptomatiske.

I 2019 ble det oppdaget nye varianter av *C. trachomatis* som inneholder punktmutasjoner som påvirker deteksjon med den opprinnelige versjonen av Aptima Combo 2-assayet (20, 25, 32, 33, 45, 46). Variante stammer av chlamydia med mutasjoner som påvirker resultatet ved diagnostisk testing, er blitt rapportert tidligere (44) og er et naturlig produkt av mikrobiell evolusjon. Den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet gir deteksjonsdekning av variante stammer av *C. trachomatis* som dukket opp i 2019.

Prosedyrens prinsipper

Aptima Combo 2-assayet kombinerer teknologiene målinnfanging, TMA og DKA.

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

Mål-amplifikasjonsassayer er basert på evnen til de komplementære oligonukleotidprimerne til å spesifikt kunne forsterke og muliggjøre enzymamplifikasjon av målnukleinsyretråder. Aptima Combo 2-assayreplikatene er en spesifikk region på 23S rRNA fra CT og en spesifikk region på 16S rRNA fra GC via DNA-intermediater. Et unikt sett med primere brukes til hvert målmolekyl. Deteksjon av rRNA-amplifikasjonsproduktsekvenser (amplikon) oppnås med nukleinsyrehybridisering. Enkeltrådede kjemiluminescerende prober, som er komplementære

med en region på hvert målamplikon, er merket med forskjellige akridiniumestermolekyler. Den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet innlemmer en andre CT-probe som er komplementær med et unikt område til det eksisterende CT-amplikonet. Denne tandemproben gir deteksjonsdekning av varierte stammer av *C. trachomatis* som dukket opp i 2019. De merkede probene kombineres med amplikon for å danne stabile hybrider. Utvalgsreagensen differensieres hybridisert fra uhybridisert probe og eliminerer genereringen av signal fra uhybridisert probe. Under deteksjonstrinnet måles lyset fra de merkede hybridene som måles som foton signaler i et luminometer og rapporteres som relative lysenheter (RLU). I DKA vil forskjeller i kinetiske profiler av CT- og GC-merkede prober legge til rette for differensiering av signal. Kinetiske profiler blir avledet fra målinger av fotonutgang under deteksjonsavlesningstiden. Den kjemiluminescerende deteksjonsreaksjonen for CT-signalet har svært rask lysemisjonskinetikk ("flasher"). Den kjemiluminescerende deteksjonsreaksjonen for GC-signalet har forholdsvis tregere lysemisjonskinetikk ("glower"). Assayresultater bestemmes av en grenseverdi basert på den totale RLU-en og den kinetiske kurvetypen.

Sammendrag av sikkerhet og ytelse

SSP (Sammendrag av sikkerhet og ytelse) er tilgjengelig i den europeiske databasen om medisinsk utstyr (Eudamed), som er koblet til utstyrsidentifikatorene (Basic UDI-DI). Se BUDI (Basic Unique Device Identifier) for å finne SSP (Sammendrag av sikkerhet og ytelse) for Aptima Combo 2-assayet: 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

Advarsler og forholdsregler

- A. Til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- B. Til profesjonell bruk.
- C. Det finnes ytterligere spesifikke advarsler, forholdsregler og prosedyrer om kontroll av kontaminasjon for Panther-systemet, se *Håndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet*.

Laboratorierelatert

- D. Bruk bare medfølgende eller spesifiserte engangslaboratorievarer.
- E. Bruk rutinemessige laboratorieforholdsregler. Ikke spis, drikk eller røyk på bestemte arbeidsområder. Bruk pulverfrie engangshansker, øyevern og laboratoriefrakker når du håndterer prøver og settreagenser. Vask hendene grundig når du har håndtert prøver og settreagenser.
- F. **Advarsel: Irriterende og korroderende:** Unngå at Auto Detect 2 kommer i kontakt med hud, øyne og slimhinner. Vask med vann hvis denne væsken kommer i kontakt med huden eller øynene. Fortynn eventuelt væskesøl med vann før du tørker det opp.
- G. Arbeidsflater, pipetter og annet utstyr skal jevnlig dekontamineres med 2,5 % til 3,5 % (0,35 M til 0,5 M) natriumhypoklorittløsning.

Prøverelatert


- H. Dette assayet ble testet med følgende enkeltprøver på Panther-systemet:
 - Klinisk innsamlede endocervikale, vaginale, hals-, rektale og mannlige uretrale vattpinneprøver
 - Urinprøver fra kvinner og menn
 - Klinisk innsamlet PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver

- Pasientinnsamlede vaginale vattpinnep prøver
- Gynekologiske prøver innsamlet for preparering med ThinPrep™-prosessoren skal innsamles ved hjelp av en børstelignende prøvetakingsenhet eller en kombinert endocervikal prøvetakingsenhet med børste/plastspatel.
- I. Utløpsdatoer oppført på innsamlingssettene angir prøvetakingsstedet og ikke testingsinstitusjonen. Prøver som er innsamlet før utløpsdatoen på prøvetakingssettet og transportert og oppbevart i henhold til pakningsvedlegget, er gyldige for testing selv om utløpsdatoen på prøvetakingsrøret er utløpt.
 - J. PreservCyt Solution har blitt validert som et alternativt medium for testing med Aptima Combo 2-assayet. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver behandlet ved hjelp av andre instrumenter enn ThinPrep-prosessoren, har ikke blitt evaluert for bruk i Aptima-assayer.
 - K. Etter at urintransportrøret er tilført urin, skal væskenivået være mellom de to svarte indikatorstrekene på røretiketten. Hvis ikke, skal prøven avvises.
 - L. Sørg for tilfredsstillende oppbevaringsforhold under prøveforsendelsen for å sikre prøvens kvalitet. Prøvestabiliteten under prøveforsendelsene, annet enn anbefalt, har ikke blitt evaluert.
 - M. Prøvene kan være infeksiose. Bruk globale forholdsregler når dette assayet utføres. Riktig håndtering av avhendingsmetoder skal bestemmes av laboratoriedirektøren. Kun personell med tilfredsstillende opplæring i håndtering av infeksiose materialer skal ha tillatelse til å utføre denne diagnostiske prosedyren.
 - N. Unngå krysskontaminasjon under håndteringen av prøven. Prøver kan inneholde ekstremt høy konsentrasjon av organismer. Sørg for at prøvebeholderne ikke kommer i kontakt med hverandre, og kast brukte materialer uten å føre dem over åpne beholdere. Bytt hansker hvis de kommer i kontakt med prøven.
 - O. Hvis laboratoriet mottar et transportrør til en vattpinnep prøve som ikke har en vattpinne, har to vattpinner, en vattpinne til rengjøring eller en vattpinne som ikke er levert av Hologic, skal prøven avvises. Før du avviser et vattpinnetransportrør uten vattpinne, kontroller det ikke er et Aptima-prøveoverføringsrør, siden dette prøvetransportrøret ikke inneholder vattpinne.
 - P. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver skal innsamles i henhold til produsentens instruksjoner. Alikvoter som senere blir fjernet fra PreservCyt-hetteglasset for testing med Aptima Combo 2-assayet, bør behandles kun ved bruk av Aptima™-prøveoverføringssettet.
 - Q. Når det lages et hull, kan det komme væske fra hettene på Aptima-transportrørene under visse forhold. Følg instruksjonene i *Testprosedyre for Panther-systemet* for å hindre at dette forekommer.

Assayrelatert

- R. Ikke bruk dette settet etter utløpsdatoen.
- S. Ikke veksle, blande eller kombinere assayreagenser fra sett med forskjellige partinumre. Aptima-kontroller og assayvæsker (Panther-system) kan være fra forskjellige partinumre.
- T. Noen reagenser i dette settet er merket med fare- og sikkerhetssymboler.

Merknad: Farekommunikasjon avspeiler klassifikasjonene i EUs sikkerhetsdatablad (SDS). For informasjon om farekommunikasjon som er spesifikk for din region se HMS-databladbiblioteket på www.hologicsds.com. Se symbolforklaringen på www.hologic.com/package-inserts for å finne ytterligere informasjon om symbolene.

EU fareinformasjon	
—	<p>Amplifikasjonsreagens HEPES 25–30 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p>Enzymreagens HEPES 1–5 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
—	<p>Probereagens LAURYSULFATLITIUMSALT 35–40 % RAVSYRE 10–15 % LITIUMHYDROKSID, MONOHYDRAT 10–15 %</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>
	<p>Målinnfangingsreagens BORSYRE 1–5 %</p> <p>ADVARSEL H315 – Irriterer huden</p>
—	<p>Target Capture Reagent HEPES 5–10 % EDTA 1–5 % LITIUMHYDROKSID, MONOHYDRAT 1–5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Skadelig med langtidsvirkning for liv i vann P273 – Unngå utslipp til miljøet P280 – Benytt vernebriller/ansiktsskjerm</p>

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

- A. Følgende reagenser er stabile når de oppbevares ved 2 °C til 8 °C (i kjøleanordning):
- Aptima Combo 2 amplifikasjonsreagens
 - Aptima Combo 2 enzymreagens
 - Aptima Combo 2 probereagens
 - Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens B
 - APTIMA positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC
 - APTIMA positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT

- B. Følgende reagenser er stabile når de oppbevares ved 2 °C til 30 °C:
- Aptima Combo 2 amplifikasjonsrekonstitusjonsoppløsning
 - Aptima Combo 2 enzymrekonstitusjonsoppløsning
 - Aptima Combo 2 proberekonstitusjonsoppløsning
 - Aptima Combo 2 utvalgsreagens
- C. Følgende reagenser er stabile når de oppbevares ved 15 °C til 30 °C (i romtemperatur):
- Aptima Combo 2 målinnfangingsreagens
- D. wTCR (arbeidende målinnfangingsreagens) er stabil i 30 dager ved oppbevaring i 15 °C til 30 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.
- E. Etter rekonstitusjon er enzymreagensen, amplifikasjonsreagensen og probereagensen stabile i 30 dager ved oppbevaring i 2 °C til 8 °C.
- F. Kasser eventuelle ubrukte, rekonstituerte reagenser og wTCR etter 30 dager eller etter hovedpartiets utløpsdato, det som kommer først gjelder.
- G. Kontroller er stabile frem til datoen som står på hetteglassene.
- H. Reagenser lastet på Panther-systemet har 72 timers stabilitet på instrumentet.
- I. Probereagens og rekonstituert probereagens er fotosensitiv. Oppbevar reagensene beskyttet mot lys. Den angitte rekonstitusjonsstabiliteten er basert på 12 timers eksponering av rekonstituert probereagens til to 60 W fluorescerende pærer med en avstand på 43 cm og temperatur på under 30 °C. Lyseksponering av den rekonstituerte probereagensen skal begrenses tilsvarende.
- J. Ved oppvarming til romtemperatur kan noen kontroller virke grumset eller ha bunnfall. Grumsethet eller bunnfall knyttet til kontroller innvirker ikke på kontrolllytelsen. Kontrollene kan brukes, enten de er klare eller grumset / har bunnfall. Hvis du ønsker klare kontroller, kan de oppløses ved å inkubere dem i øvre romtemperaturområde (15 °C til 30 °C).
- K. Reagensene skal ikke fryses.**

Prøvetaking og oppbevaring

Aptima Combo 2-assayet er utformet for å detektere tilstedeværelsen av CT og GT i følgende enkeltprøver: klinisk innsamlede endocervikale prøver, PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver, vaginale, hals-, rektale og mannlige uretrale vattpinneprøver, pasientinnsamlede vaginale, halse- og rektale vattpinneprøver og urinprøver fra kvinner og menn som er symptomatiske og asymptomatiske.

- Aptima™ Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens
- Aptima™ Urine Collection Kit for Male and Female Urine Specimens
- Aptima™ Multitest Swab Specimen Collection Kit (til bruk ved vaginale, hals- og rektale vattpinneprøver)
- Aptima™ Specimen Transfer Kit (til bruk ved gynekologiske prøver tatt i PreservCyt Solution)

A. Instruksjoner for innsamling:

Se det aktuelle pakningsvedlegget for prøvetakingssettet for å finne innsamlingsinstruksjoner.

B. Transport og oppbevaring av prøver før testing:

1. Urogenitale vattpinnep prøver

- a. Etter prøvetaking transporteres og oppbevares vattpinnen i vattpinnep prøvens transportrør ved 2 °C til 30 °C til testing. Prøver må analyseres med Aptima Combo 2-assayet innen 60 dager etter innsamling. Hvis det er behov for lengre oppbevaring, skal urogenitale prøver fryses i transportrøret med vattpinnep prøve innen 7 dager etter innsamling ved -20 °C til -70 °C for å tillate testing i inntil 12 måneder etter innsamling (se *Studier av prøvestabilitet*).

2. Ekstragenitale vattpinnep prøver (hals og rektal)

- a. Etter innsamling transporteres og oppbevares vattpinnen i transportrøret med vattpinnen mellom 4 °C og 30 °C eller -20 °C og -70 °C frem til testing. Prøver må analyseres med Aptima Combo 2-assayet innen 60 dager etter innsamling (se *Studier av ekstragenital prøvestabilitet*).

3. Urinprøver:

- a. Hold urinprøver ved 2 °C til 30 °C etter innsamling, og overfør til Aptima-transportrøret med urinprøven innen 24 timer etter innsamling. Transporter til laboratoriet i en primær innsamlingsbeholder eller i transportrøret ved 2 °C til 30 °C. Oppbevar ved 2 °C til 30 °C, og test de behandlede urinprøvene med Aptima Combo 2-assayet innen 30 dager etter innsamling.
- b. Hvis det er behov for lengre oppbevaring, skal urinprøver fryses i Aptima-transportrøret med vattpinnep prøve innen 7 dager etter innsamling ved -20 °C til -70 °C for å tillate testing i inntil 12 måneder etter innsamling (se *Studier av prøvestabilitet*).

4. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver:

- a. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver beregnet på CT- og/eller GC-testing må behandles for cytologi og/eller overføres til et Aptima-prøveoverføringsrør innen 30 dager etter innsamling når oppbevart ved 2 °C til 30 °C (se *Studier av prøvestabilitet*).
- b. Hvis det brukes ThinPrep-alikvotfjerningsprosedyre, se *Håndbok for ThinPrep-systemenes prosessor* for instruksjoner om alikvotfjerning. Overfør 1 ml av den fjernede alikvoten til Aptima-prøveoverføringsrøret iht. instruksjonene i Aptima prøveoverføringssettet og pakningsvedlegget til Aptima overføringsoppløsningen.
- c. Hvis prøven testes etter behandling med ThinPrep-systemenes prosessor, prosesseres PreservCyt-løsning væskebasert utstryksprøve i henhold til *Håndboken for ThinPrep-systemenes prosessor*, Aptima-prøveoverføringssettet og pakningsvedlegget til Aptima-overføringsløsningen. Overfør 1 ml av den gjenstående væsken i PreservCyt Solution-hetteglasset i et Aptima-prøveoverføringsrør iht. instruksjonene i Aptima prøveoverføringssettet og pakningsvedlegget til Aptima overføringsoppløsningen.
- d. Etter at PreservCyt Solution væskebasert utstryksprøven er overført til Aptima-prøveoverføringsrøret, må prøven analyseres med Aptima Combo 2-assayet innen 30 dager når oppbevart ved 2 °C til 8 °C eller 14 dager når oppbevart ved 15 °C til 30 °C. Hvis det er behov for lengre oppbevaring, må prøven fryses innen 7 dager etter overføring til Aptima-prøveoverføringsrøret ved -20 °C til -70 °C for å tillate testing frem til 12 måneder etter overføring (se *Studier av prøvestabilitet*).

C. Oppbevaring av prøver etter testing:

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

Merknad: Prøver må transporteres i samsvar med gjeldende nasjonale og internasjonale transportforskrifter.

Panther-system

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

Reagenser og materialer som følger med

Aptima Combo 2 Assay Kit

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

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

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

Symbol	Komponent	Mengde 250 testsett	Mengde 100 testsett
A	Aptima Combo 2 Amplification Reagent <i>Ikke-infeksiøs nukleinsyre tørket i bufret løsning som inneholder <5 % fyllingsmiddel.</i>	1 hetteglass	1 hetteglass
E	Aptima Combo 2 Enzyme Reagent <i>Revers transkriptase og RNA polymerase tørket i HEPES bufret løsning som inneholder <10 % fyllingsreagens.</i>	1 hetteglass	1 hetteglass
P	Aptima Combo 2 Probe Reagent <i>Ikke-infeksiøs kjemiluminescerende DNA-prober tørket i tørkemiddel bufret løsning som inneholder <5 % vaskemiddel.</i>	1 hetteglass	1 hetteglass
TCR-B	Aptima Combo 2 Target Capture Reagent B <i>Ikke-infeksiøs nukleinsyre i bufret løsning som inneholder <5 % vaskemiddel.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

Aptima Combo 2 Room Temperature Box (eske 2 av 2) (oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde 250 testsett	Mengde 100 testsett
AR	Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution <i>Vannholdig løsning som inneholder konserveringsmidler.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
ER	Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution <i>HEPES bufret løsning som inneholder surfaktant og glyserol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
PR	Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution <i>Suksinatbufret løsning som inneholder < 5 % vaskemiddel.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
S	Aptima Combo 2 Selection Reagent <i>600 mM borat bufret løsning som inneholder surfaktant.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

Aptima Combo 2 Room Temperature Box (eske 2 av 2) (forts.)
(oppbevares ved 15 °C til 30 °C ved mottak)

Symbol	Komponent	Mengde 250 testsett	Mengde 100 testsett
TCR	Aptima Combo 2 Target Capture Reagent <i>Bufret saltløsning som inneholder fastfase og innfangingsoligomerer.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Rekonstitusjonskrager	3	3
	Strekkodeark for hovedparti	1 ark	1 ark

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

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

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

Materialer som er nødvendig, men leveres separat

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

	<u>Kat. nr.</u>
Panther™ System	303095
Panther Fusion™ System	PRD-04172
Panther™ System, Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima™ Assay Fluids Kit <i>(Aptima vaskeoppløsning, Aptima buffer for deaktiveringsvæske og Aptima oljereagens)</i>	303014 (1000 tester)
Aptima™ Auto Detect Kit	303013 (1000 tester)
Multirørenheter (MTU-er)	104772-02
Panther™ avfallspose-sett	902731
Panther™ avfallsbeholder, deksel	504405
eller Panther Run Kit <i>inneholder MTU-er, avfallspose, deksler på avfallsbeholdere, assayvæsker og autosøk</i>	303096 (5000 tester)

	<u>Kat. nr.</u>
Spisser, 1000 µl, filtrert, ledende, væskefølsomme og til engangsbruk	901121 (10612513 Tecan)
<i>Ikke alle produktene er tilgjengelige i alle regioner. Kontakt representanten din for regionspesifikk informasjon</i>	903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima™ Specimen Transfer Kit	301154C
<i>til bruk med prøver i PreservCyt Solution</i>	
Aptima™ Specimen Transfer Kit - kan kopieres	PRD-05110
<i>til bruk med prøver i PreservCyt Solution</i>	
Aptima™ Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima™ Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens	301041
Aptima™ Urine Specimen Collection Kit for Male and Female Urine Specimens	301040
Aptima™ Urine Specimen Transport Tubes for Male and Female Urine Specimens	105575
Blekemiddel, 5 % til 8,25 % (0,7 M til 1,16 M) natriumhypoklorittløsning	—
Engangshansker	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima™ penetrerbare hetter	105668
Ekstra ikke-penetrerbare hetter	103036A
Utskiftingshetter for 250 testsett	—
<i>Rekonstitusjonsoppløsninger for amplifikasjon og probereagens</i>	
	<i>CL0041 (100 hetter)</i>
<i>Rekonstitusjonsoppløsning for enzymreagens</i>	<i>501616 (100 hetter)</i>
<i>TCR og utvalgsreagens</i>	<i>CL0040 (100 hetter)</i>
Utskiftingshetter for 100 testsett	—
<i>Rekonstitusjonsoppløsninger for amplifikasjons-, enzym- og probereagenser</i>	
	<i>CL0041 (100 hetter)</i>
<i>TCR og utvalgsreagens</i>	<i>501604 (100 hetter)</i>

Valgfri materialer

	<u>Kat. nr.</u>
Aptima™ kontrollsett	301110
Hologic Bleach Enhancer til rengjøring	302101
<i>til rutinemessig rengjøring av overflater og utstyr</i>	
Rørvugge	—

Testprosedyre for Panther-systemet

Merknad: Se Håndbok for Panther-/Panther Fusion-systemet for mer informasjon om Panther System-prosedyren.

A. Preparere arbeidsområdet

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

B. Reagensrekonstitusjon/preparering av et nytt sett

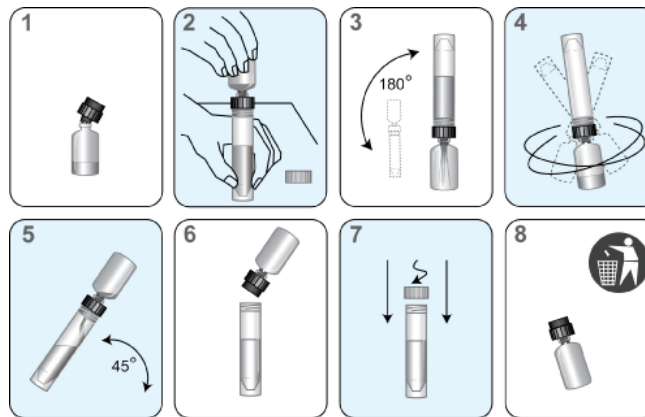
Merknad: Reagensrekonstitusjon skal utføres før arbeidet på Panther-systemet begynner.

1. For å rekonstituere amplifikasjons-, enzym- og probereagenser, skal flaskene med lyofilisert reagens kombineres med rekonstitusjonsoppløsningen. Hvis de har vært oppbevart nedkjølt, skal rekonstituerte løsninger nå romtemperatur før de brukes.
 - a. Koble hver rekonstitusjonsoppløsning med sin lyofilisert reagens. Påse at rekonstitusjonsoppløsningen og reagensen har samsvarende etikettfarger før du fester rekonstitusjonskragen.
 - b. Kontroller partinumrene på strekkodearket for hovedpartiet for å sikre at riktige reagenser blir sammenkoblet.
 - c. Åpne hetteglasset med lyofilisert reagens, og sett enden på rekonstitusjonskragen med spor godt inn i hetteglassåpningen (Figur 1, trinn 1).
 - d. Åpne den samsvarende rekonstitusjonsoppløsningen, og legg hetten på en ren, tildekket arbeidsflate.
 - e. Sett den andre enden av rekonstitusjonskragen godt inn i flaskeåpningen mens du holder flasken med konstitusjonsoppløsning på benken (Figur 1, trinn 2).
 - f. Snu de sammensatte flaskene forsiktig. La løsningen renne fra flasken og inn i hetteglasset (Figur 1, trinn 3).
 - g. Bland løsningen grundig i hetteglasset ved å virvle (Figur 1, trinn 4).
 - h. Vent til den lyofiliserte reagensen er opptatt i oppløsningen, og inverter deretter de sammenmonterte flaskene på nytt. Sett dem i 45° vinkel for å minimere skumming (Figur 1, trinn 5). La all væsken renne tilbake i plastflasken.
 - i. Fjern rekonstitusjonskragen og hetteglasset forsiktig (Figur 1, trinn 6).
 - j. Sett på igjen hetten på plastflasken. Noter initialene til operatøren og rekonstitusjonsdatoen på etiketten (Figur 1, trinn 7).
 - k. Kast rekonstitusjonskragen og hetteglasset (Figur 1, trinn 8).

Alternativ: Tilleggsblanding av amplifikasjonen, enzymet og probereagensene med rørvugge tillates. Reagensene kan blandes ved å plassere plastflasken med ny hette på en rørvugge satt til 20 omdreininger/minutt i minst 5 minutter.

Advarsel: Unngå å lage skum når reagensene rekonstitueres. Skum vil ødelegge Panther-systemets nivåjekkingsfunksjon.

Advarsel: Adekvat blanding av reagensene er nødvendig for å oppnå forventede assayresultater.



Figur 1. Reagensrekonstitusjonsprosess

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

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

C. Reagenspreparat for tidligere rekonstituerte reagenser

1. Tidligere rekonstituerte amplifikasjons-, enzym- og probereagenser skal nå romtemperatur (15 °C til 30 °C) før assayet startes.

Alternativ: Reagensene kan nå romtemperatur ved å plassere den rekonstituerte amplifikasjonen, enzymet og probereagensene på en rørvugge satt til 20 rpm (eller tilsvarende) i minst 25 minutter.

2. Hvis probereagensen inneholder bunnfall som ikke går tilbake til oppløsning ved romtemperatur, skal flasken med påsatt hette oppvarmes ved en temperatur som ikke overstiger 62 °C i 1 til 2 minutter. Etter oppvarmingstrinnet kan probereagensen brukes selv om det finnes rester av bunnfall. Bland probereagensen med inversjon og påse at det ikke dannes skum, før du laster den inn i systemet.

3. Bland hver reagens grundig ved å snu den forsiktig før den settes inn i systemet. Unngå å lage skum når reagensene snus. Dette trinnet kreves hvis reagenser settes inn på systemet direkte etter blanding på rørvuggen.
4. Ikke fyll reagenser helt opp. Panther-systemet vil gjenkjenne og avvise flasker som har blitt overfylt.

Advarsel: *Adekvat blanding av reagensene er nødvendig for å oppnå forventede assayresultater.*

D. Håndtere enkeltprøve

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

Merknad: *Hvis ikke trinnene 4a–c følges, kan det føre til at det strømmer væske fra prøverørshetten.*

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

E. Preparere systemet

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

Prosedyremerknader

A. Kontroller

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

B. Temperatur

Romtemperatur defineres som 15 °C til 30 °C.

C. Hansker

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

D. Protokoll for kontaminasjonsovervåking ved laboratoriet til Panther-systemet.

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

Overvåking av laboratoriekontaminasjon kan gjøres med følgende prosedyrer med Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit for endocervikale og mannlige uretrale vattpinneprøver.

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

Se *Talking av tester - kvalitetskontroll-/pasientresultater* hvis resultatene er CT- eller GC-positive eller ubestemte. For mer informasjon om kontaminasjonsovervåking som er spesifikk for Panther-systemet, kontakt Hologic teknisk støtteavdeling.

Tolking av tester - kvalitetskontroll-/pasientresultater

A. Tolking av tester

Assaytestresultater tolkes automatisk av Aptima-assayprogramvaren ved bruk av Aptima Combo 2-protokoll og vises som individuelle CT- og GC-testresultater. Et testresultat kan være negativt, ubestemt, positivt eller ugyldig, bestemt av den kinetiske typen og total RLU i deteksjonstrinnet (se nedenfor). Et testresultat kan være ugyldig på grunn av et parameter utenfor de normale, forventede områdene. Innledende ubestemte og ugyldige testresultater bør testes på nytt.

Kinetisk type	Total RLU (x1000) for å gi CT-resultat		
	Negativ	Ubestemt	Positiv
Kun CT	1 til < 25	25 til < 100	100 til < 4500
CT og GC	1 til < 85	85 til < 250	250 til < 4500
CT ubestemt	1 til < 85	85 til < 4500	I/R

Kinetisk type	Total RLU (x1000) for å gi GC-resultat		
	Negativ	Ubestemt	Positiv
Kun GC	1 til < 60	60 til < 150	150 til < 4500
GC og CT	1 til < 85	85 til < 250	250 til < 4500
GC ubestemt	1 til < 85	85 til < 4500	I/R

B. Kvalitetskontrollresultater og akseptabilitet

Den positive kontrollen, CT / negativ kontroll, GC og den positive kontrollen, GC / negativ kontroll, CT, fungerer som kontroller for målinnfangings-, amplifikasjons- og deteksjonstrinnene i assayet. I samsvar med retningslinjene eller kravene fra lokale/regionale forskrifter eller akkrediteringsorganisasjoner, kan ekstra kontroller for cellelysis og RNA-stabilisering være inkludert. Den positive kontrollen, CT / negativ kontroll, GC fungerer som den negative kontrollen for GC-testresultater. Den positive kontrollen, GC / negativ kontroll, CT fungerer som den negative kontrollen for CT-testresultater. Om ønskelig kan en dobbel negativ kontroll, skaffet av brukeren, tillegges for å overvåke assaybakgrunnen. Korrekt preparering av prøver bekreftes visuelt ved nærværet av en enkelt Aptima prøvetakingsvattpinne i et transportrør for vattpinner, et sluttvolum med urin mellom de svarte fyllelinjene i et urinprøvetransportrør eller fraværet av en vattpinne i en Aptima prøveoverføringsrør for PreservCyt væskebaserte utstryksprøver.

De positive kontrollene skal gi følgende testresultater:

Kontroll	Total RLU (x1000)	CT-resultat	GC-resultat
Positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC	≥ 100 og < 3000	Positiv	Negativ
Positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT	≥ 150 og < 3000	Negativ	Positiv

1. Aptima-assayprogramvaren evaluerer automatisk kontrollene iht. kriteriene ovenfor, og resultatene vises i resultatrapporten.
2. Hvert laboratorium skal iverksette passende kontrollprosedyrer for å tilfredsstille lokale krav.
3. Negative kontroller er kanskje ikke effektive ved overvåking av tilfeldige overføringer (carryover). Se *Analytisk ytelse* for resultater fra en høy-mål analytisk overføringsstudie som ble utført for å demonstrere kontroll over overføring på Panther-systemet.

C. Prøveprepareringskontroll (valgfritt)

Den positive kontrollen, CT / negativ kontroll, GC og den positive kontrollen, GC / negativ kontroll, CT, følger med i settet og fungerer som kontroller for målinnfangings-, amplifikasjons- og deteksjonstrinnene i assayet og må inkluderes i hver assaykjøring. Hvis det ønskes, kan kontroller for cellelysis og RNA-stabilisering i passende transportmedier (PreservCyt Solution, STM) testes i samsvar med kravene til aktuelle akkrediteringsorganisasjoner eller individuelle laboratorieprosedyrer. Kjente positive prøver kan tjene som kontroller ved å prepareres og testes i forbindelse med ukjente prøver. Prøver som brukes som prepareringskontroller, skal oppbevares, håndteres og testes i henhold til pakningsvedlegget. Prøveprepareringskontroller skal tolkes på samme måte som det som er beskrevet for pasienttestprøver. Se *Tolking av tester - kvalitetskontroll-/pasientresultater*.

D. Pasienttestresultater

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

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

b. Resultater fra ny testing

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

Merknader

- Nøye vurdering av ytelsesdata anbefales for tolking av Aptima Combo 2-assayresultater fra asymptotiske personer eller eventuelle personer fra populasjoner med lav prevalens.
- Det første gyldige resultatet for hver analytt er resultatet som skal rapporteres.
- Et negativt resultat utelukker ikke nærvær av en CT- eller GC-infeksjon, fordi resultatene er avhengig av adekvat prøvetaking, fravær av inhibitorer og tilstrekkelig rRNA som skal detekteres. Testresultatene kan bli påvirket av feil prøvetaking, feil prøveoppbevaring, teknisk feil eller sammenblanding av prøver.
- Som tilfellet er for alle ikke-kulturmetoder, kan en positiv prøve som er oppnådd fra en pasient etter terapeutisk behandling ikke tolkes som å indikere nærvær av levedyktig CT eller GC.
- En vaginal vattpinne er den anbefalte prøvetypen for kvinnelige pasienter som er klinisk mistenkt for å ha en klamydial eller gonokokkinfeksjon (30).
- Hvis både et utstryk og endocervikal vattpinne innsamles, skal PreservCyt Solution væskebasert utstryk samles inn før den endocervikale vattpinnen.

Begrensninger

- A. Bruk av dette assayet er begrenset til personell som har opplæring i prosedyren. Hvis man unnlater å følge instruksjonene i dette pakningsvedlegget, kan dette føre til feil resultater.
- B. Virkningen av tampongbruk, skylling og prøvetakingsvariabler har ikke blitt vurdert for påvirkningen på deteksjon av CT eller GC.
- C. Vaginal vattpinneprobe og PreservCyt Solution væskebasert utstryksprøve er ikke utviklet for å erstatte livmorhalsundersøkelser og endocervikale prøver for diagnostisering av kvinnelige urogenitale infeksjoner. Pasienter kan ha cervicitt, uretritt, urinveisbetennelser eller vaginale infeksjoner som har andre årsaker eller infeksjoner samtidig med andre agens.
- D. Aptima Combo 2-assayet er ikke beregnet på evaluering av mistenkt seksuelt misbruk eller for andre medisinsk-juridiske indikasjoner.
- E. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking. Fordi transportsystemet som brukes ved dette assayet, ikke tillater mikroskopisk vurdering av prøvens tilstrekkelighet, skal klinikerne ha riktig opplæring i prøvetakingsteknikker. Se pakningsvedlegget for passende Hologic prøvetakingssett.
- F. Mislykket eller vellykket behandling kan ikke avgjøres med Aptima Combo 2-assayet fordi nukleinsyre kan vedbli etter egnet antimikrobiell behandling.
- G. Resultatene fra Aptima Combo 2-assayet skal tolkes i sammenheng med andre laboratorie- og kliniske data tilgjengelige for klinikerne.
- H. Et negativt resultat utelukker ikke muligheten for infeksjon fordi resultatene er avhengig av tilstrekkelig prøvetaking. Testresultatene kan påvirkes av feil prøvetaking, teknisk feil, rot med prøvene eller målnivåer som ligger under deteksjonsgrensen til assayet.
- I. Aptima Combo 2-assayet gir kvalitative resultater. Derfor kan det ikke trekkes en korrelasjon mellom styrken på det positive assaysignalet og antall organismer i en prøve.
- J. Utførelse av Aptima Specimen Transfer (prøveoverføring)-settet ble ikke evaluert for å teste den samme PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøven både før og etter ThinPrep Pap-behandling.
- K. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver behandlet ved hjelp av andre instrumenter enn ThinPrep-prosessoren, har ikke blitt evaluert for bruk i Aptima-assayer.
- L. Pasientinnsamlede vaginale vattpinnep prøver er et alternativ for screening av kvinner når bekkenundersøkelse ikke ellers er indikert.
- M. Bruken av pasientinnsamlede vaginale vattpinnep prøver er begrenset til klinikker der støtte/ rådgivning er tilgjengelig for å forklare prosedyrer og forholdsregler.
- N. Aptima Combo 2-assayet har ikke blitt validert for bruk med prøver innsamlet av pasienten i hjemmet.
- O. Utførelsen av Panther-systemet har ikke blitt evaluert i høyder over 2000 m.
- P. Det er ingen beviser på nedbryting av nukleinsyrer i PreservCyt Solution. Hvis en PreservCyt Solution væskebasert utstryksprøve har lite antall CT- og GC-cellemateriale, kan det

forekomme ujevn fordeling av dette cellulære materialet. I tillegg, sammenlignet med direkte prøvetaking med Aptima-prøvetransportmedium, gir det ekstra volumet av PreservCyt Solution-resultater i større fortykning av prøvematerialet. Disse faktorene kan påvirke evnen til å oppdage små mengder organismer i det innsamlede materialet. Hvis negative resultater fra prøven ikke passer inn i det kliniske inntrykket, kan det bli nødvendig med ny prøve.

- Q. Kunder skal foreta en uavhengig validering av en LIS-overføringsprosess.
- R. FCU (first catch urine)-prøver fra kvinner er akseptable, men kan eventuelt detektere 10 % færre CT-/GT-infeksjoner sammenlignet med vaginale og endocervikale vattpinneprøver (5).

Forventede verdier

Prevalens

Prevalensen av CT og GC i pasientpopulasjoner avhenger av risikofaktorer som alder, kjønn, forekomst eller fravær av symptomer, type klinikk og sensitiviteten til testen som brukes for deteksjon av infeksjoner. Et sammendrag av positivitet for tre CT- og GC-sykdomsresultater, bestemt av Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet, vises i tabellene 1, 2, 3 og 4 for fire kliniske steder med multisenterstudier, etter klinisk sted og generelt.

Tabell 1: Klinisk studie 1. Positivitet til CT- og GC-infeksjoner som bestemt med Aptima Combo 2-assayet i mannlige uretrale vattpinneprøver, vaginale vattpinneprøver PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver og endocervikale vattpinneprøver etter klinisk sted

Teststed	Positivitet % (antall positive testet med gyldige resultater)											
	MS			CVS/PVS			PCyt			FS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	0 (-)	0 (-)	0 (-)	9,9 (21/212)	3,3 (7/212)	3,8 (8/212)	8,9 (20/225)	2,7 (6/225)	3,1 (7/225)	10,4 (20/193)	3,1 (6/193)	3,6 (7/193)
2	13,9 (28/202)	5,9 (12/202)	3,0 (6/202)	8,3 (19/230)	3,9 (9/230)	1,3 (3/230)	8,8 (21/239)	4,6 (11/239)	0,8 (2/239)	8,2 (19/231)	4,8 (11/231)	0,9 (2/231)
3	1,3 (1/76)	1,3 (1/76)	0,0 (0/76)	2,7 (6/222)	0,5 (1/222)	0,0 (0/222)	3,1 (7/226)	0,4 (1/226)	0,0 (0/226)	2,7 (6/223)	0,4 (1/223)	0,0 (0/223)
4	24,4 (33/135)	1,5 (2/135)	4,4 (6/135)	11,7 (40/342)	1,5 (5/342)	1,2 (4/342)	10,2 (35/342)	1,5 (5/342)	0,9 (3/342)	11,3 (38/337)	1,8 (6/337)	0,9 (3/337)
5	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4,5 (1/22)	0,0 (0/22)	0,0 (0/22)	4,8 (1/21)	0,0 (0/21)	0,0 (0/21)	4,3 (1/23)	0,0 (0/23)	0,0 (0/23)
6	21,5 (28/130)	5,4 (7/130)	0,8 (1/130)	11,9 (13/109)	3,7 (4/109)	0,9 (1/109)	8,7 (10/115)	1,7 (2/115)	0,9 (1/115)	8,8 (10/114)	1,8 (2/114)	0,9 (1/114)
7	16,7 (1/6)	0,0 (0/6)	0,0 (0/6)	3,2 (5/157)	2,5 (4/157)	0,6 (1/157)	2,5 (4/161)	2,5 (4/161)	0,6 (1/161)	2,6 (4/152)	2,6 (4/152)	0,7 (1/152)
Alle	16,6 (91/549)	4,0 (22/549)	2,4 (13/549)	8,1 (105/1294)	2,3 (30/1294)	1,3 (17/1294)	7,4 (98/1329)	2,2 (29/1329)	1,1 (14/1329)	7,7 (98/1273)	2,4 (30/1273)	1,1 (14/1273)

CVS = klinisk innsamlet vattpinne, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, MS = mannlig uretral vattpinne, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne.

Tabell 2: Klinisk studie 1 og klinisk studie 2. Positivitet ved CT- og GC-infeksjoner som fastslått med Aptima Combo 2-assayet i urinprøver fra menn etter klinisk sted

Teststed	Positivitet % (antall positive testet med gyldige resultater)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	6,0 (6/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
2	3,0 (2/67)	3,0 (2/67)	0,0 (0/67)
3	0,0 (0/109)	0,9 (1/109)	0,0 (0/109)
4	13,0 (13/100)	3,0 (3/100)	1,0 (1/100)
5	13,6 (17/125)	5,6 (7/125)	0,0 (0/125)
6	15,1 (43/284)	7,0 (20/284)	2,1 (6/284)
7	1,4 (3/212)	0,9 (2/212)	0,0 (0/212)
8	1,3 (1/75)	0,0 (0/75)	0,0 (0/75)
9	16,7 (42/251)	5,2 (13/251)	3,2 (8/251)
10	20,5 (17/83)	1,2 (1/83)	0,0 (0/83)
11	4,1 (6/146)	0,7 (1/146)	0,7 (1/146)
12	14,3 (16/112)	4,5 (5/112)	2,7 (3/112)
13	8,9 (10/112)	2,7 (3/112)	2,7 (3/112)
14	7,7 (2/26)	0,0 (0/26)	0,0 (0/26)
Alle	9,9 (178/1802)	3,2 (58/1802)	1,2 (22/1802)

Merknad. CT- og GC-positivitet ble anslått med symptomatisk urinprøver fra menn ved klinisk studie 2 og asymptomatiske urinprøver fra menn ved begge stedene.

Tabell 3: Klinisk studie 3. Positivitet ved CT- og GC-infeksjoner som fastslått med Aptima Combo 2-assayet i urinprøver fra kvinner etter klinisk sted

Teststed	Positivitet % (antall positive testet med gyldige resultater)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	14,8 (23/155)	3,2 (5/155)	1,9 (3/155)
2	2,5 (5/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
3	2,0 (4/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
4	6,3 (5/79)	0,0 (0/79)	0,0 (0/79)
5	5,1 (5/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
6	9,8 (15/153)	2,0 (3/153)	2,0 (3/153)
7	7,3 (18/247)	0,0 (0/247)	0,0 (0/247)
8	7,4 (14/189)	1,1 (2/189)	0,0 (0/189)
9	6,7 (6/90)	0,0 (0/90)	1,1 (1/90)
10	6,1 (6/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
11	3,2 (3/93)	0,0 (0/93)	0,0 (0/93)
12	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)
13	8,7 (26/299)	1,0 (3/299)	0,3 (1/299)
14	4,6 (9/196)	0,0 (0/196)	0,0 (0/196)
15	5,0 (5/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
16	8,8 (23/261)	1,5 (4/261)	0,8 (2/261)
17	20,0 (5/25)	4,0 (1/25)	0,0 (0/25)
Alle	6,7 (172/2580)	0,7 (18/2580)	0,4 (10/2580)

Tabell 4: Klinisk studie 4. Positivitet ved CT- og GC-infeksjoner som fastslått med Aptima Combo 2-assayet i rektale og halsvattpinneprøver menn etter klinisk sted

Teststed	Positivitet % (antall positive testet med gyldige resultater)					
	RS			TS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	10,6 (15/141)	6,4 (9/141)	2,1 (3/141)	2,8 (4/143)	9,8 (14/143)	0,0 (0/143)
2	6,3 (14/223)	1,3 (3/223)	0,4 (1/223)	0,4 (1/225)	1,3 (3/225)	0,0 (0/225)
3	4,5 (16/357)	4,5 (16/357)	3,4 (12/357)	0,8 (3/363)	5,5 (20/363)	0,3 (1/363)
4	1,8 (2/110)	0,9 (1/110)	0,0 (0/110)	0,9 (1/112)	1,8 (2/112)	0,0 (0/112)
5	4,2 (14/332)	3,6 (12/332)	2,4 (8/332)	1,5 (5/333)	4,5 (15/333)	0,6 (2/333)
6	2,5 (10/395)	5,8 (23/395)	0,8 (3/395)	1,0 (4/398)	7,8 (31/398)	0,3 (1/398)
7	5,5 (16/290)	5,5 (16/290)	3,4 (10/290)	1,7 (5/288)	9,7 (28/288)	0,3 (1/288)
8	10,9 (40/366)	6,3 (23/366)	1,6 (6/366)	4,1 (15/367)	10,4 (38/367)	0,3 (1/367)
9	9,8 (34/348)	12,9 (45/348)	4,6 (16/348)	1,7 (6/355)	17,2 (61/355)	0,8 (3/355)
Alle	6,3 (161/2562)	5,8 (148/2562)	2,3 (59/2562)	1,7 (44/2584)	8,2 (212/2584)	0,3 (9/2584)

RS = rektal vattpinne, TS = hals-vattpinne

Merknad. CT- og GC-positivitet ble anslått med rektal vattpinne- og hals-vattpinneprøver fra symptomatiske og asymptomatiske deltakere fra klinisk studie 4.

Positive og negative prediktive verdier for hypotetiske prevalensrater

De anslåtte positive og negative prediktive verdiene (PPV og NPV) til Aptima Combo 2-assayet for ulike hypotetiske prevalensrater vises for hver prøvetype i Tabell 5. For hver prøvetype blir PPV og NPV hentet for ulike hypotetiske prevalensrater ved å bruke sensitivitets- og spesifisitetsestimater fra de tre kliniske multisenterstudiene (se tabell 6, 8, 12 og 14).

Tabell 5: Positive og negative prediktive verdier for hypotetiske prevalensrater etter prøvetype

Prøvetype	Hypotetisk Prevalens (%)	CT-deteksjon		GC-deteksjon	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Klinisk innsamlede vaginal vattpinne / Pasientinnsamlet vaginal vattpinne	1	38,9	100	70,6	100
	2	56,3	99,9	82,9	100
	5	76,8	99,9	92,6	99,9
	10	87,5	99,7	96,3	99,7
	15	91,7	99,5	97,7	99,6
	20	94,0	99,3	98,3	99,4
	25	95,5	99,1	98,8	99,2
PreservCyt Solution væskebasert utstryk	1	100	100	100	100
	2	100	100	100	100
	5	100	99,9	100	100
	10	100	99,8	100	100
	15	100	99,7	100	100
	20	100	99,6	100	100
	25	100	99,4	100	100
Endocervikal vattpinne for kvinner	1	58,5	100	85,8	100
	2	74,0	99,9	92,4	100
	5	88,0	99,9	96,9	100
	10	93,9	99,7	98,5	100
	15	96,1	99,5	99,1	100
	20	97,2	99,3	99,3	100
	25	97,9	99,1	99,5	100
Uretral-vattpinne fra mann	1	53,1	100	100	100
	2	69,6	100	100	100
	5	85,5	100	100	100
	10	92,6	100	100	100
	15	95,2	100	100	100
	20	96,6	100	100	100
	25	97,4	100	100	100
Urin fra mann	1	83,6	100	77,4	100
	2	91,2	99,9	87,4	100
	5	96,4	99,7	94,7	99,9
	10	98,2	99,5	97,4	99,9
	15	98,9	99,2	98,4	99,8
	20	99,2	98,8	98,8	99,7
	25	99,4	98,4	99,1	99,6
Rektal vattpinne	1	46,5	99,9	64,2	100
	2	63,7	99,8	78,4	99,9
	5	81,9	99,6	90,3	99,9
	10	90,5	99,1	95,2	99,7
	15	93,8	98,5	96,9	99,6
	20	95,6	97,9	97,8	99,4
	25	96,6	97,3	98,3	99,2

Tabell 5: Positive og negative prediktive verdier for hypotetiske prevalensrater etter prøvetype (forts.)

Prøvetype	Hypotetisk Prevalens (%)	CT-deteksjon		GC-deteksjon	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hals-vattpinne	1	73,8	99,9	48,0	100
	2	85,1	99,8	65,1	99,9
	5	93,6	99,4	82,8	99,8
	10	96,9	98,7	91,0	99,6
	15	98,0	98,0	94,2	99,3
	20	98,6	97,1	95,8	99,0
	25	98,9	96,2	96,8	98,7

Merknad. Aptima Combo 2-assaytelse ble anslått med vaginal vattpinneprøve, PreservCyt Solution væskebasert utstryksprøve, kvinnelige endocervikal vattpinne- og mannlige uretrale vattpinneprøveresultater fra klinisk studie 1, symptomatiske urinprøveresultater fra menn fra klinisk studie 2, asymptomatiske urinprøveresultater fra menn fra klinisk studie 1 og 2 resultater fra rektale og hals-vattpinneprøver fra klinisk studie 4.

Klinisk ytelse

De første undersøkelsene for å fastslå sensitiviteten, spesifisiteten og prediktive verdier til Aptima Combo 2-assayet ble fullført med et semiautomatisk DTS-system. Deretter ble assayet integrert i et helautomatisk Tigris DTS-system og til slutt flyttet til det helautomatiske Panther-systemet.

En multisenter klinisk studie (17) ble utført med DTS-systemet for å undersøke assaysensitivitet og spesifisitet med endocervikale vattpinner og urinprøver tatt fra kvinnelige pasienter. Aptima Combo 2-testresultater ble sammenlignet med en pasientinfisert status for 1391 pasienter for CT-deteksjon, og 1484 pasienter for GC-deteksjon.

Ved deteksjon av CT, var sensitiviteten og spesifisiteten med endocervikale vattpinner henholdsvis 94,2 % (95 % KI: 90,1–97,0 %) og 97,6 % (95 % KI: 96,6–98,4 %). Sammenlignet var sensitiviteten og spesifisiteten ved urinprøver 94,7 % (95 % KI: 90,7–97,3 %) og 98,9 % (95 % KI: 98,1–99,4 %).

Ved deteksjon av GC, var sensitiviteten og spesifisiteten med endocervikale vattpinner henholdsvis 99,2 % (95 % KI: 95,7–100 %) og 98,7 % (95 % KI: 98,0–99,3 %). Sammenlignet var sensitiviteten og spesifisiteten ved urinprøver 91,3 % (95 % KI: 85,0–95,6 %) og 99,3 % (95 % KI: 98,6–99,6 %).

Påfølgende kliniske studier for å undersøke ytelsen til Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet beskrives i detalj nedenfor.

Det ble utført fire kliniske studier. Den kliniske ytelsen til Aptima Combo 2-assayet ble anslått med mannlige uretrale vattpinne-, vaginale vattpinne-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og endocervikale vattpinneprøver i klinisk studie 1, med urinprøver fra menn i klinisk studie 2, med urinprøver fra kvinner i klinisk studie 3 og med rektale vattpinne- og halsvattpinneprøver i klinisk studie 4.

Klinisk studie 1. Klinisk studie med vaginale vattpinne-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks-, endocervikale vattpinneprøver og mannlige uretrale vattpinneprøver²

En prospektiv, klinisk multisenterstudie ble utført for å fastslå ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet. Prøvene ble tatt fra symptomatiske og asymptomatiske menn (n=580) og kvinner (n=1332) innmeldt ved 7 forskjellige geografiske og etniske kliniske steder i USA, inkludert obstetriske og gynekologiske, familieplanleggings- og STD-klinikker. Deltakerne ble klassifisert som symptomatiske hvis symptomer ble rapportert av pasienten. Deltakerne ble klassifisert som asymptomatiske hvis deltakeren ikke rapporterte symptomer. Av de 580 mannlige deltakerne var ingen under 18 år, 72 var fra 18 til 20 år gammel, 201 var fra 21 til 25 år gammel og 307 var mer enn 25 år gammel. Av de 1332 kvinnelige deltakerne var 11 fra 14 til 15 år gammel, 59 var 16 til 17 år gammel, 319 var fra 18 til 20 år gammel, 401 var fra 21 til 25 år gammel og 542 var mer enn 25 år gammel.

Inntil 2 prøver ble tatt fra hver mannlige deltaker (1 uretral vattpinne og 1 FCU (first-catch urine), i den rekkefølge) og inntil 4 prøver med tatt fra hver kvinnelig deltaker (1 FCU (first-catch urine), 1 vaginal vattpinne, 1 PreservCyt Solution væskebasert utstryksprøve og 1 endocervikal vattpinne, i den rekkefølgen). Alle prøvene var klinisk innsamlede unntatt urinprøver og omtrent halvdelen av de vaginale vattpinneprøvene, som ble tatt av deltakeren, skjedde ved klinikken. Omtrent halvdelen av PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøvene ble tatt med en kostlignende anordning med en spatel og cytobørste. Prøver ble preparert for Aptima-testing iht. de aktuelle instruksjonene i pakningsvedlegget i Aptima-prøvetakingssettet.

2 Denne studien inkluderte testing av urinprøver fra menn med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet som ikke ble tatt med i de opprinnelige ytelsesresultatene pga. lav prevalens av GC i studiepopulasjonen.

Alle evaluerbare prøver (567 mannlige uretrale vattpinne-, 580 mannlige urin-, 1319 vaginale vattpinne-, 1330 PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og 1310 endocervikal vattpinneprøver) ble testet med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet iht. instruksjonene i pakningsvedlegget. Prøvene ble delt blant tre laboratorier (to eksterne laboratorier og på stedet), Enkeltprøver med ugyldige innledende, ubestemte eller feil resultater ble testet på nytt. Atten (18) mannlige uretrale vattpinne-, 25 vaginale vattpinne-, 1 PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og 37 endocervikale vattpinneprøver hadde endelige ugyldige resultater og ble utelatt fra analysene. De fleste ugyldige resultatene var forårsaket av utilstrekkelig prøvevolum. Én vaginal vattpinne og 1 endocervikal vattpinne hadde endelige ubestemte CT-resultater og 1 PreservCyt Solution væskebasert utstryksprøve og 1 endocervikal vattpinne hadde endelige ubestemte GC-resultater og ble utelatt fra analysene.

Mannlige uretrale vattpinne-, mannlige og kvinnelige urin- og PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver ble testet med CE-merkede nukleinsyre amplifikasjonstester (NAAT-er) for å bestemme den infiserte statusen. Algoritmen for infeksjonsstatus brukte resultater fra to prøvetyper og to referanse-NAAT-er. Deltakere ble kategorisert som infisert hvis et positivt resultat skjedde i begge referanse-NAAT-ene. Hvis de positive NAAT-resultatene hos kvinnelige deltakere bare skjedde i urinprøvene og ikke i PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøvene, ble deltakeren kategorisert som infisert. Ved evalueringen av andre typer prøver enn urinprøve ble imidlertid prøvene regnet som ikke-infisert. Deltakere som ikke kunne kategoriseres som infisert eller ikke infisert, ble utelukket fra ytelsesanalysene.

I tillegg ble urinprøver fra menn testet med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet utelukket fra ytelsesanalysene pga. den lave prevalensen av GC i studiepopulasjonen, spesielt hos de asymptomatiske deltakerne.

Klinisk studie 2. Klinisk studie med urinprøve fra menn

En prospektiv, klinisk multisenterstudie ble utført for å fastslå ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet ved urinprøver fra menn. Prøvene ble tatt fra symptomatiske og asymptomatiske menn (n=1492) innmeldt ved 13 forskjellige geografiske og etniske kliniske steder i USA, og familieplanleggings-, folkehelse-, mannshelse- og STD-klinikker. Deltakerne ble klassifisert som symptomatiske hvis symptomer ble rapportert av pasienten. Deltakerne ble klassifisert som asymptomatiske hvis deltakeren ikke rapporterte symptomer. Av de 1492 personene som ble innmeldt, ble 14 trukket.

To prøver ble tatt fra hver deltaker (1 uretral vattpinneprøve og 1 FCU (first-catch urine)-prøve, i den rekkefølgen). De uretrale vattpinneprøvene ble klinisk innsamlet, og urinprøver ble innsamlet av deltakeren ved klinikken. Urinprøver fra hver deltaker ble prosessert i flere prøver for CT-/GC-testing med forskjellige NAAT-er iht. instruksjonene i det aktuelle pakningsvedlegget til prøvetakingssettet. Urinprøver fra menn til Aptima Combo 2-assaytesting på Panther-systemet ble delt mellom tre eksterne laboratorier.

Alle 1478 urinprøver fra menn fra deltakere som ikke ble utelukket, ble testet med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet iht. pakningsvedlegget til Aptima Combo 2-assayet. Enkeltprøver med ugyldige innledende, ubestemte eller feil resultater ble testet på nytt. Én mannlige urinprøve hadde et endelig ugyldig resultat og ble utelukket fra analysene. Det ugyldige resultatet var forårsaket av utilstrekkelig prøvevolum. Av de 1477 mannlige evaluerbare deltakerne var 46 fra 16 til 17 år gammel, 155 var 18 til 20 år gammel, 524 var fra 21 til 30 år gammel, 279 var fra 31 til 40 år gammel og 473 var mer enn 40 år gammel.

Mannlige uretrale vattpinne- og urinprøver ble testet med klarerte NAAT-er for å bestemme den infiserte statusen. Algoritmen for infeksjonsstatus brukte uretrale vattpinne- og

urinprøveresultater fra én referanse-CT og GC-NAAT og urinprøveresultater fra to ekstra referanse CT- og GC-NAAT-er for å generere fire referanseresultater fra hver analytt. Deltakere ble kategorisert som infisert hvis et positivt resultat skjedde i minst to av referanse-NAAT-ene. Deltakere som ikke kunne kategoriseres som infisert eller ikke infisert, ble utelukket fra ytelsesanalysene. 1 deltaker hadde en ubestemt CT-infisert status og ble utelukket fra ytelsesanalysene for deteksjon av CT.

Klinisk studie 3. Klinisk studie med urinprøve fra kvinner

En retrospektiv studie som brukte resultater og rester av urinprøver fra kvinner fra en tidligere fullført prospektiv, klinisk multisenterstudie, ble utført for å fastslå ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet i urinprøver fra kvinner. Prøvene ble tatt fra symptomatiske og asymptomatiske kvinner (n=2640) innmeldt ved 17 forskjellige geografiske og etniske kliniske steder i USA, inkludert familieplanleggings-, akademiske og folkehelse-klinikker. Deltakerne ble klassifisert som symptomatiske hvis symptomer ble rapportert av pasienten. Deltakerne ble klassifisert som asymptomatiske hvis deltakeren ikke rapporterte symptomer. Av de 2640 personene som ble innmeldt, ble 42 trukket.

Tre prøver ble brukt for hver deltaker (1 FCU (first-catch urine)-vattpinne og 2 vaginale vattpinner, i den rekkefølgen). Urinprøvene ble tatt av deltakerne ved klinikken og de vaginale vattpinneprøvene ble innsamlet ved klikken. Urinprøver fra hver deltaker ble prosessert i flere prøver for CT-/GC-testing med forskjellige NAAT-er iht. instruksjonene i det aktuelle pakningsvedlegget til prøvetakingssettet. Urinprøver fra kvinner til Aptima Combo 2-assaytesting på Panther-systemet ble delt mellom tre eksterne laboratorier.

Urinprøver fra kvinner ble testet med klarerte NAAT-er for å bestemme et sammensatt komparatoralgoritme (CCA)-resultat. CCA brukte prøveresultater fra inntil tre referanse-CT-er og GC NAAT-er for å generere referanseresultater for hver analytt. Deltakere ble kategorisert som positive hvis 2 av de 3 referanse-NAAT-resultatene var positive og som negative hvis 2 av de 3 referanse-NAAT-resultatene var negative. Deltakere som ikke kunne kategoriseres som CCA-positive eller CCA-negative, ble utelukket fra ytelsesanalysene.

Av de 2598 deltakerne som ikke ble utelukket, ble 2581 urinprøver testet med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet iht. pakningsvedlegget til Aptima Combo 2-assayet. Sytten deltakere hadde urinprøver som ble utelukket eller ikke tatt (manglet både CT- og GC-Aptima Combo 2-assay (Panther-system)-resultater). Enkeltprøver med ugyldige innledende, ubestemte eller feil resultater ble testet på nytt. Alle 2581 prøvene hadde endelige gyldige resultater etter påkrevd ny testing. Én prøve hadde et gjentatt ubestemt CT-resultat og én test hadde et gjentatt ubestemt GC-resultat.

Av de 2581 deltakerne som hadde gyldige Aptima Combo 2-assay (Panther-system)-resultater, hadde 2580 deltakere en bestemt CT- og/eller GC-sammensatt komparatorstatus og kunne evalueres for ytelse. Én deltaker hadde ukjent sammensatt komparatorstatus ved både CT og GC og kunne ikke evalueres. Én evaluerbar deltaker hadde et endelig ubestemt CT-resultat (negativt GC-resultat), og én evaluerbar deltaker hadde et endelig ubestemt GC-resultat (negativt CT-resultat). Av de 2580 evaluerbare deltakerne var 47 fra 16 til 17 år gammel, 346 var 18 til 20 år gammel, 1350 var fra 21 til 30 år gammel, 550 var fra 31 til 40 år gammel og 287 var mer enn 40 år gammel.

Av de 2580 evaluerbare deltakerne var 2572 evaluerbare for ytelsesanalyser for CT-deteksjon (inkludert én med et endelig ubestemt resultat). De resterende 8 deltakerne hadde ukjent sammensatt komparatorstatus for CT. Av de 2580 evaluerbare deltakerne var 2579 evaluerbare for ytelsesanalyser for GC-deteksjon (inkludert én med et endelig ubestemt resultat). De

resterende deltakerne hadde ukjent sammensatt komparatorstatus for GC. Prøver med endelige ubestemte resultater ble kategorisert som falsk negative i forhold til CCA-resultatet (47).

I tillegg detekterte urin fra kvinner 8,3 % færre CT-infeksjoner enn vaginale og endocervikale vattpinneprøver og 12,9 % færre GC-infeksjoner enn vaginale vattpinneprøver og 15,2 % færre GC-infeksjoner enn endocervikale vattpinneprøver sammenlignet med bruken av pasientinfisert status (PIS)-algoritme.

Klinisk studie 4. Klinisk studie med hals- og rektal vattpinneprøve

En prospektiv, klinisk multisenterstudie ble utført for å fastslå ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet ved hals- og rektale vattpinneprøver. Prøver ble tatt fra symptomatiske og asymptomatiske kvinner og menn innmeldt på 9 forskjellige geografiske og etniske kliniske steder i USA, inkludert STI-screening og håndtering, familieplanleggings-, studenthelse-, kvinnehelse- og HIV-håndteringsklinikker, og klinikker som fokuserer på den lesbiske, homofile, biseksuelle og transgender (LGBT) populasjonen. Deltakere ble klassifisert som symptomatisk på hals- og/eller det rektale anatomiske stedet hvis deltakeren rapporterte anatomiske symptomer som var stedsspesifikke. Av de 2767 innmeldte deltakerne, fullførte 8 ikke prøvetakingsbesøket og ingen prøver ble sendt til testing, 167 fikk prøver testet, men ble utelukket pga. temperaturutslag som kompromitterte prøvens integritet, og 1 hadde ingen prøver som ble testet ved en feil.

Av de 2591 deltakerne som ikke ble utelukket og der minst én prøvetype ble testet, var 181 fra 18 til 20 år gammel, 565 var fra 21 til 25 år gammel og 1845 var mer enn 25 år gammel.

Inntil åtte prøver ble innsamlet av klinikken fra hver deltaker: 4 hals- og 4 rektale vattpinneprøver, samlet i randomisert rekkefølge. Prøvene ble prosessert for CT-/GC-testing med Aptima Combo 2-assayet og forskjellige NAAT-er iht. de aktuelle instruksjoner på pakningsvedlegget til prøvetakingssettet.

Resultater fra inntil tre referanse-NAAT-er som ble klarert for deteksjonen av urogenital CT-/GC-infeksjon og validert for bruk i hals- og rektale vattpinneprøver, ble brukt for å bestemme en anatomisk stedinfisert status (ASIS) på hvert anatomisk sted for hver deltaker. ASIS ble bestemt basert på resultater fra testing av samme prøvetype. Deltakere ble kategorisert som infisert hvis det skjedde et positivt resultat i minst to referanse-NAAT-er og som ikke infisert hvis minst to av referanseresultatene var negative. Den tredje (tiebreaker) referansen var kun påkrevd hvis de to første resultatene var ubestemt.

Tilsammen 5500 prøver ble testet med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet, inkludert prøver fra 167 personer med resultater som ble utelukket pga. temperaturutslag. Prøvene var delt mellom to eksterne laboratorier. Teststeder fikk beskjed om å teste prøver som ved førstegangstesting ga ugyldige, ubestemte eller feil resultater, på nytt. Av de 5500 prøvene som ble testet, var de første resultatene ugyldige hos 2 (0,04 %) og hos 30 (0,55 %) var de første resultatene ubestemte for enten CT eller GC. Begge prøvene der de første resultatene var ugyldige, ble testet på nytt. Én av prøvene var negativ for CT og GC på den nye testen og den andre var ugyldig på den nye testen. Av de 30 prøvene der de første resultatene var ubestemt, ble 5 ikke testet på nytt, 14 hadde ubestemte resultater ved ny test, 5 hadde negative tester ved ny test, 5 hadde positive resultater ved ny test og 1 var ugyldig ved ny test.

Av de 2591 personene som ikke ble utelukket og som hadde minst én prøvetype som ble testet, ble følgende prøver utelukket fra ytelsesanalyser: 6 halsprøver ble utelukket fra evalueringer av CT-ytelse (4 ikke testet med Aptima Combo 2-assayet og 2 med ugyldig/ubestemt ASIS). 12 halsprøver ble utelukket fra evalueringer av GC-ytelse (4 uten resultat fra Aptima Combo 2-assayet, 3 med endelige ubestemte Aptima Combo 2-assayresultater og 5 med ugyldig/ubestemt ASIS).

29 rektalprøver ble utelukket fra evalueringer av CT-ytelse (2 prøver ble ikke samlet inn, 1 med ugyldige resultater for Aptima Combo 2-assayet, 9 ble ikke testet med Aptima Combo 2-assayet, 12 med endelige ubestemte Aptima Combo 2-assayresultater (2 av disse hadde ubestemt ASIS) og 5 med ugyldig/ubestemt ASIS), og 22 rektale vattpinneprøver med utelukket fra evalueringer av GC-ytelse (2 prøver ble ikke samlet inn, 1 med ugyldige resultater for Aptima Combo 2-assayet, 9 ikke testet med Aptima Combo 2-assayet, 5 med endelige ubestemte Aptima Combo 2-assayresultater og 5 med ugyldig/ubestemt ASIS).

***Chlamydia trachomatis* Ytelsesresultater**

Ytelseegenskaper til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon ble anslått for hver prøvetype og vises i tabell 6, 7 og 8, inkludert data fra fire kliniske studier. Algoritmen for infeksjonsstatus var forskjellig blant de fire kliniske stedene (se tabell 18 til 23 for de CT-infiserte statusalgoritmene). Tabell 6 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon og prevalensen av CT (basert på den infiserte statusen) i urinprøver fra menn og uretrale vattpinneprøver og i kvinnelige vaginale vattpinne-, endocervikale vattpinne- og PCyt-prøver.

Tabell 7 viser det positive prosentvise samsvaret (PPA) og negativt prosentvist samsvar (NPA) til Aptima Combo 2-assayet for CT-deteksjon basert på CCA i urinprøver fra kvinner.

Tabell 8 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon og prevalensen av CT basert på ASIS i halsvattpinne- og rektale vattpinneprøver.

Tabell 6: Ytelseegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon ved prøver fra kvinner og menn

Prøvetype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	1274	104	18	1149	3	8,4	97,2 (92,1–99,0)	98,5 (97,6–99,0)	85,2 (78,8–90,5)	99,7 (99,3–99,9)
PCyt	1311	112	0	1197	2	8,7	98,2 (93,8–99,5)	100 (99,7–100)	100 (96,9–100)	99,8 (99,4–100)
FS	1254	104	8	1139	3	8,5	97,2 (92,1–99,0)	99,3 (98,6–99,6)	92,9 (87,1–96,7)	99,7 (99,3–99,9)
MS	549	100	4	445	0	18,2	100 (96,3–100)	99,1 (97,7–99,7)	96,2 (90,8–98,9)	100 (99,2–100)
MU	1799	197	3	1589	10	11,5	95,2 (91,3–97,4)	99,8 (99,4–99,9)	98,5 (95,8–99,7)	99,4 (98,9–99,7)

KI = konfidensintervall, CVS = klinisk innsamlet vaginal vattpinne, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra mann, NPV = negativ prediktiv verdi, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne, TN = sann negativ, TP = sann positiv.

¹ Resultater fra mannlige uretrale-, vaginale-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og endocervikale vattpinneprøver er fra klinisk studie 1. Resultater av symptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 2, og resultater av asymptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 1 og 2.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Tabell 7: Ytelseegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon ved urinprøver fra kvinner

Prøvetype ¹	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	2572	174	5	2391	2	98,9 (96,0–99,7)	99,8 (99,5–99,9)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, CCA = sammensatt komparatorialgoritme, KI = konfidensintervall, FU = kvinnelig urin, NPA = negativt prosentvist samsvar, PPA = positivt prosentvist samsvar

¹ Symptomatiske og asymptomatiske urinprøver fra kvinner er fra klinisk studie 3.

² Inkludert ubestemte resultater fra Panther AC2-testing. Ubestemte resultater fra AC2-testing regnes som ubestemt. Det bør taes en ny prøve.

³ Score KI.

Tabell 8: Ytelseegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon ved rektale- og hals-vattpinneprøver

Prøvetype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	2562	197	25	2322	18	8,4	91,6 ⁴ (87,2–94,6)	98,9 ⁴ (98,4–99,3)	88,7 (84,4–92,3)	99,2 (98,8–99,5)
TS	2585	45	8	2526	6	2,0	88,2 (76,6–94,5)	99,7 (99,4–99,8)	84,9 (74,5–92,5)	99,8 (99,5–99,9)

KI = konfidensintervall, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, NPV = negativ prediktiv verdi, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, RS = rektal vattpinne, TN = sann negativ, TP = sann positiv, TS = hals-vattpinne.

¹ Resultater fra rektale vattpinne- og hals-vattpinneprøver er fra klinisk studie 4.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

⁴ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,4 % (10/2572). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 89,5 % (197/220), 95 % KI: 84,8 %–92,9 % og spesifisitet = 98,7 % (2322/2352), 95 % KI: 98,2 %–99,1).

Tabell 9 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon og prevalensen av CT (basert på den infiserte statusen) i urinprøver fra menn og uretrale vattpinneprøver og i kvinnelige vaginale vattpinne-, endocervikale vattpinne- og PCyt-prøver etter symptomstatus. CT-prevalens var høyere hos symptomatiske menn og kvinner sammenlignet med asymptomatiske deltakere.

Tabell 10 viser PPA og NPA til Aptima Combo 2-assayet for CT-deteksjon basert på CCA i urinprøver fra kvinner etter symptomstatus.

Tabell 11 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet for CT basert på ASIS i halsvattpinne- og rektale vattpinneprøver etter symptomstatus. CT-prevalens er høyere hos symptomatiske deltakere sammenlignet med asymptomatiske deltakere.

Tabell 9: Ytelseegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon etter symptomstatus hos kvinner og menn

Prøvetype ¹	Symptom status	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	Sym	810	73	8	729	0	9,0	100 (95,0–100)	98,9 (97,9–99,4)	90,1 (82,3–95,5)	100 (99,5–100)
	Asym	464	31	10	420	3	7,3	91,2 (77,0–97,0)	97,7 (95,8–98,7)	75,6 (63,1–86,2)	99,3 (98,1–99,8)
PCyt	Sym	838	76	0	762	0	9,1	100 (95,2–100)	100 (99,5–100)	100 (95,4–100)	100 (99,5–100)
	Asym	473	36	0	435	2	8,0	94,7 (82,7–98,5)	100 (99,1–100)	100 (91,1–100)	99,5 (98,5–99,9)
FS	Sym	794	71	5	718	0	8,9	100 (94,9–100)	99,3 (98,4–99,7)	93,4 (85,9–97,8)	100 (99,5–100)
	Asym	460	33	3	421	3	7,8	91,7 (78,2–97,1)	99,3 (97,9–99,8)	91,7 (79,9–98,0)	99,3 (98,1–99,8)
MS	Sym	238	59	1	178	0	24,8	100 (93,9–100)	99,4 (96,9–99,9)	98,3 (91,5–100)	100 (98,0–100)
	Asym	311	41	3	267	0	13,2	100 (91,4–100)	98,9 (96,8–99,6)	93,2 (82,5–98,5)	100 (98,7–100)
MU	Sym	497	85	1	406	5	18,1	94,4 (87,6–97,6)	99,8 (98,6–100)	98,8 (94,1–100)	98,8 (97,3–99,6)
	Asym	1302	112	2	1183	5	9,0	95,7 (90,4–98,2)	99,8 (99,4–100)	98,2 (94,1–99,8)	99,6 (99,1–99,9)

Asym = asymptomatisk, KI = konfidensintervall, CVS = klinisk innsamlet vaginal vattpinne, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra = mann, NPV = negativ prediktiv verdi, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne, Sym = symptomatisk, TN = sann negativ, TP = sann positiv.

¹ Resultater fra mannlige uretrale-, vaginale-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og endocervikale vattpinneprøver er fra klinisk studie 1. Resultater av symptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 2, og resultater av asymptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 1 og 2.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Tabell 10: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon etter symptomstatus ved urinprøver fra kvinner

Prøvetype ¹	Symptom status	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	Sym	1379	109	2 ⁴	1267 ⁵	1	99,1 (95,0–99,8)	99,8 (99,4–100)
	Asym	1193	65	3 ⁶	1124 ⁷	1 ²	98,5 (91,9–99,7)	99,7 (99,2–99,9)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, Asym = asymptomatisk, CCA = sammensatt komparatoralgoritme, KI = konfidensintervall, FU = kvinnelig urin, NPA = negativt prosentvist samsvar, PPA = positivt prosentvist samsvar, Sym = symptomatisk.

¹ Symptomatiske og asymptomatiske urinprøver fra kvinner er fra klinisk studie 3.

² Inkludert ubestemte resultater fra Panther AC2-testing. Ubestemte resultater fra AC2-testing regnes som ubestemt. Det bør taes en ny prøve.

³ Score KI.

⁴ 2/2 deltakere hadde positive resultater med CT-vaginale vattpinneprøver i begge referanse-NAAT-ene.

⁵ 38/1267 deltakere hadde minst ett positivt resultat med CT-vaginal vattpinneprøve etter en referanse-NAAT. Ett eller flere referanserresultater med vaginale vattpinneprøver var ikke tilgjengelige for 11/1267 deltakere. 1218/1267 deltakere hadde negative referanserresultater med vaginale vattpinneprøver.

⁶ 1/3 deltaker hadde positive resultater med CT-vaginale vattpinneprøver i begge referanse-NAAT-ene. 2/3 deltakere hadde negative referanserresultater med vaginale vattpinneprøver.

⁷ 20/1124 deltakere hadde minst ett positivt resultat med CT-vaginal vattpinneprøve etter en referanse-NAAT. Ett eller flere referanserresultater med vaginale vattpinneprøver var ikke tilgjengelige for 11/1124 deltakere. 1093/1124 deltakere hadde negative referanserresultater med vaginale vattpinneprøver.

Tabell 11: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved CT-deteksjon etter symptomstatus ved rektale- og hals-vattpinneprøver

Prøvetype ¹	Symptom Status	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	Sym	190	23	2	164	1	12,6	95,8 ⁴ (79,8–99,3)	98,8 ⁴ (95,7–99,7)	92,0 (77,0–98,8)	99,4 (97,0–100)
	Asym	2372	174	23	2158	17	8,1	91,1 ⁵ (86,2–94,4)	98,9 ⁵ (98,4–99,3)	88,3 (83,6–92,1)	99,2 (98,8–99,5)
TS	Sym	306	9	1	296	0	2,9	100 (70,1–100)	99,7 (98,1–99,9)	90,0 (61,9–99,7)	100 (99,0–100)
	Asym	2279	36	7	2230	6	1,8	85,7 (72,2–93,3)	99,7 (99,4–99,8)	83,7 (71,9–92,4)	99,7 (99,5–99,9)

KI = konfidensintervall, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, NPV = negativ prediktiv verdi, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, RS = rektal vattpinne, Sym = symptomatisk, TN = sann negativ, TP = sann positiv, TS = halsvattpinne.

¹ Resultater fra rektale vattpinne- og hals-vattpinneprøver er fra klinisk studie 4.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

⁴ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,5 % (1/191). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 95,8 % (23/24), 95 % KI: 79,8 %–99,3 % og spesifisitet = 98,2 % (164/167), 95 % KI: 94,9 %–99,4 %.

⁵ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,4 % (9/2381). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 88,8 % (174/196), 95 % KI: 83,6 %–92,5 % og spesifisitet = 98,8 (2158/2185), 95 % KI: 98,2 %–99,1 %.

Neisseria gonorrhoeae Ytelsesresultater

Ytelsesegenskaper til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon be anslått for hver prøvetype og vises i tabell 12, 13 og 14, inkludert data fra fire kliniske studier. Algoritmen for infeksjonsstatus var forskjellig blant de fire kliniske stedene (se tabell 24 til 29 for de GC-infiserte statusalgoritmene). Tabell 12 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon og prevalensen av GC (basert på den infiserte statusen) i urinprøver fra menn og uretrale vattpinneprøver og i kvinnelige vaginale vattpinne-, endocervikale vattpinne- og PCyt-prøver.

Tabell 13 viser PPA og NPA til Aptima Combo 2-assayet for CT-deteksjon basert på CCA i urinprøver fra kvinner.

Tabell 14 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon og prevalensen av GC basert på ASIS i rektale og halsvattpinneprøver.

Tabell 12: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon i prøver fra kvinner og menn

Prøvetype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	1258	42	5	1210	1	3,4	97,7 (87,9–99,6)	99,6 (99,0–99,8)	89,4 (78,6–96,1)	99,9 (99,6–100)
PCyt	1293	43	0	1250	0	3,3	100 (91,8–100)	100 (99,7–100)	100 (92,1–100)	100 (99,7–100)
FS	1238	42	2	1194	0	3,4	100 (91,6–100)	99,8 (99,4–100)	95,5 (85,4–99,4)	100 (99,7–100)
MS	546	34	0	512	0	6,2	100 (89,8–100)	100 (99,3–100)	100 (90,2–100)	100 (99,3–100)
MU	1797	75	5	1716	1	4,2	98,7 (92,9–99,8)	99,7 (99,3–99,9)	93,8 (86,7–97,8)	99,9 (99,7–100)

KI = konfidensintervall, CVS = klinisk innsamlet vaginal vattpinne, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra mann, NPV = negativ prediktiv verdi, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne, TN = sann negativ, TP = sann positiv.

¹ Vaginal vattpinne, PreservCyt Solution væskebasert utstryk, endocervikal vattpinne og resultater fra mannlige uretrale vattpinneprøver er fra klinisk studie 1. Resultater av symptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 2, og resultater av asymptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 1 og 2.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Tabell 13: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon ved urinprøver fra kvinner

Prøvetype ¹	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	2579	28	0	2550	1	96,6 (82,8–99,4)	100 (99,8–100)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, CCA = sammensatt komparatorialgoritme, KI = konfidensintervall, FU = kvinnelig urin, NPA = negativt prosentvist samsvar, PPA = positivt prosentvist samsvar

¹ Symptomatiske og asymptomatiske urinprøver fra kvinner er fra klinisk studie 3.

² Inkludert ubestemte resultater fra Panther AC2-testing. Ubestemte resultater fra AC2-testing regnes som ubestemt. Det bør taes en ny prøve.

³ Score KI.

Tabell 14: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon ved rektale- og hals-vattpinneprøver

Prøvetype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	2569	192	13	2359	5	7,7	97,5 ⁴ (94,2–98,9)	99,5 ⁴ (99,1–99,7)	93,7 (89,8–96,4)	99,8 (99,5–99,9)
TS	2579	195	25	2351	8	7,9	96,1 ⁵ (92,4–98,0)	98,9 ⁵ (98,5–99,3)	88,6 (84,2–92,2)	99,7 (99,3–99,9)

KI = konfidensintervall, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, NPV = negativ prediktiv verdi, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, RS = rektal vattpinne, TN = sann negativ, TP = sann positiv, TS = halsvattpinne.

¹ Resultater fra rektale vattpinne- og hals-vattpinneprøver er fra klinisk studie 4.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

⁴ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,2 % (5/2574). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 96,5 % (192/199), 95 % KI: 92,9 %–98,3 % og spesifisitet = 99,3 % (2359/2375), 95 % KI: 98,9 %–99,6 %.

⁵ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,1 % (3/2582). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 96,1 % (195/203), 95 % KI: 92,4 %–98,0 % og spesifisitet = 98,8 % (2351/2379), 95 % KI: 98,3 %–99,2 %.

Tabell 15 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon og prevalensen av GC (basert på den infiserte statusen) i urinprøver fra menn og uretrale vattpinneprøver og i kvinnelige vaginale vattpinne-, endocervikale vattpinne- og PCyt-prøver etter symptomstatus. GC-prevalens var høyere hos symptomatiske menn, men lignende hos symptomatiske og asymptomatiske kvinner.

Tabell 16 viser PPA og NPA til Aptima Combo 2-assayet for CT-deteksjon basert på CCA i urinprøver fra kvinner etter symptomstatus.

Tabell 17 viser sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon og prevalensen av GC basert på ASIS i halsvattpinne- og rektale vattpinneprøver etter symptomstatus. GC-prevalens er høyere hos symptomatiske deltakere sammenlignet med asymptomatiske deltakere.

Tabell 15: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon etter symptomstatus hos kvinner og menn

Prøvetype ¹	Symptom-status	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	Sym	802	27	4	771	0	3,4	100 (87,5–100)	99,5 (98,7–99,8)	87,1 (72,6–96,1)	100 (99,6–100)
	Asym	456	15	1	439	1	3,5	93,8 (71,7–98,9)	99,8 (98,7–100)	93,8 (74,0–99,8)	99,8 (98,9–100)
PCyt	Sym	829	27	0	802	0	3,3	100 (87,5–100)	100 (99,5–100)	100 (88,0–100)	100 (99,6–100)
	Asym	464	16	0	448	0	3,4	100 (80,6–100)	100 (99,1–100)	100 (81,3–100)	100 (99,3–100)
FS	Sym	785	26	1	758	0	3,3	100 (87,1–100)	99,9 (99,3–100)	96,3 (82,4–99,9)	100 (99,5–100)
	Asym	453	16	1	436	0	3,5	100 (80,6–100)	99,8 (98,7–100)	94,1 (74,3–99,8)	100 (99,3–100)
MS	Sym	236	31	0	205	0	13,1	100 (89,0–100)	100 (98,2–100)	100 (89,5–100)	100 (98,3–100)
	Asym	310	3	0	307	0	1,0	100 (43,9–100)	100 (98,8–100)	100 (44,4–100)	100 (99,3–100)
MU	Sym	497	66	1	430	0	13,3	100 (94,5–100)	99,8 (98,7–100)	98,5 (92,3–100)	100 (99,2–100)
	Asym	1300	9	4	1286	1	0,8	90,0 (59,6–98,2)	99,7 (99,2–99,9)	69,2 (45,6–91,7)	99,9 (99,7–100)

Asym = asymptomatisk, KI = konfidensintervall, CVS = klinisk innsamlet vaginal vattpinne, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra = mann, NPV = negativ prediktiv verdi, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne, Sym = symptomatisk, TN = sann negativ, TP = sann positiv.

¹ Vaginal vattpinne, PreservCyt Solution væskebasert utstryk, endocervikal vattpinne og resultater fra mannlige uretrale vattpinneprøver er fra klinisk studie 1. Resultater av symptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 2, og resultater av asymptomatiske urinprøver fra menn er fra klinisk studie 1 og 2.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

Tabell 16: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon etter symptomstatus ved urinprøver fra kvinner

Prøvetype ¹	Symptom status	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	Sym	1383	19	0	1363 ⁴	1	95,0 (76,4–99,1)	100 (99,7–100)
	Asym	1196	9	0	1187 ⁵	0	100 (70,1–100)	100 (99,7–100)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, Asym = asymptomatisk, CCA = sammensatt komparatoralgoritme, KI = konfidensintervall, FU = kvinnelig urin, NPA = negativt prosentvist samsvar, PPA = positivt prosentvist samsvar, Sym = symptomatisk.

¹ Symptomatiske og asymptomatiske urinprøver fra kvinner er fra klinisk studie 3.

² Inkludert ubestemte resultater fra Panther AC2-testing. Ubestemte resultater fra AC2-testing regnes som ubestemt. Det bør taes en ny prøve.

³ Score KI.

⁴ 5/1363 deltakere hadde minst ett positivt resultat med GC-vaginal vattpinneprøve etter en referanse-NAAT. Ett eller flere referanserresultater med vaginale vattpinneprøver var ikke tilgjengelige for 11/1363 deltakere. 1347/1363 deltakere hadde negative referanserresultater med vaginale vattpinneprøver.

⁵ 6/1187 deltakere hadde minst ett positivt resultat med GC-vaginal vattpinneprøve etter en referanse-NAAT. Ett eller flere referanserresultater med vaginale vattpinneprøver var ikke tilgjengelige for 11/1187 deltakere. 1170/1187 asymptomatiske deltakere hadde negative referanserresultater med vaginale vattpinneprøver.

Tabell 17: Ytelsesegenskapene til Aptima Combo 2-assayet ved GC-deteksjon etter symptomstatus ved rektale- og halsvattpinneprøver

Prøvetype ¹	Symptom Status	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitivitet % (95 % KI) ²	Spesifisitet % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	Sym	192	38	0	154	0	19,8	100 ⁴ (90,8–100)	100 ⁴ (97,6–100)	100 (91,2–100)	100 (97,8–100)
	Asym	2377	154	13	2205	5	6,7	96,9 ⁵ (92,9–98,6)	99,4 ⁵ (99,0–99,7)	92,2 (87,6–95,6)	99,8 (99,5–99,9)
TS	Sym	303	39	2	262	0	12,9	100 ⁶ (91,0–100)	99,2 ⁶ (97,3–99,8)	95,1 (84,5–99,4)	100 (98,7–100)
	Asym	2276	156	23	2089	8	7,2	95,1 ⁷ (90,7–97,5)	98,9 ⁷ (98,4–99,3)	87,2 (82,1–91,4)	99,6 (99,3–99,8)

KI = konfidensintervall, FN = falskt negativt, FP = falskt positivt, NPV = negativ prediktiv verdi, PPV = positiv prediktiv verdi, Prev = prevalens, RS = rektal vattpinne, Sym = symptomatisk, TN = sann negativ, TP = sann positiv, TS = halsvattpinne.

¹ Resultater fra rektale vattpinne- og halsvattpinneprøver er fra klinisk studie 4.

² Score KI.

³ PPV 95 % KI ble beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det positive sannsynlighetsforholdet, NPV 95 % KI beregnet fra nøyaktig 95 % KI for det negative sannsynlighetsforholdet.

⁴ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,5 % (1/193). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 97,4 % (38/39), 95 % KI: 86,8 %–99,5 % og spesifisitet = 100 % (154/154), 95 % KI: 97,6 %–100 %.

⁵ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,2 % (4/2381). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 96,3 % (154/160), 95 % KI: 92,1 %–98,3 % og spesifisitet = 99,3 % (2205/2221), 95 % KI: 98,8 %–99,6 %.

⁶ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,7 % (2/305). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 100 % (39/39), 95 % KI: 91,0 %–100 % og spesifisitet = 98,5 % (262/266), 95 % KI: 96,2 %–99,4 %.

⁷ Ubestemte resultater utelukket. Prosentandel ubestemte resultater er 0,04 % (1/2277). Hvis alle ubestemte resultater regnes som uoverensstemmende resultater (f.eks. falskt positivt eller falskt negativt), sensitivitet = 95,1 % (156/164), 95 % KI: 90,7 %–97,5 % og spesifisitet = 98,9 % (2089/2113), 95 % KI: 98,3 %–99,2 %.

Chlamydia trachomatis Tabeller med infisert status

I tabellene 18 til 23 finnes et sammendrag av hyppigheten av testresultater fra referanse-NAAT og undersøkende Panther-systemtesting for CT.

Tabell 18: Klinisk studie 1. CT-infisert status ved ytelseevaluering av kvinnelig vaginale vattpinne-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og endocervikale vattpinneprøver

CT-infisert status	Assayresultater							Symptomstatus	
	AC2 Tigris		ACT Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infisert	+	+	+	+	+	+	+	62	26
Infisert	+	+	+	+	+	+	-	0	1
Infisert	+	+	+	+	+	+	IR	3	0
Infisert	+	+	+	+	+	-	+	0	2
Infisert	+	+	+	+	-	+	+	0	1
Infisert	+	+	+	+	IR	+	+	1	1
Infisert	+	+	+	+	IR	+	IR	2	1
Infisert	+	-	+	+	+	+	+	4	1
Infisert	+	-	+	+	IR	+	IR	0	1
Infisert	+	-	+	-	+	+	+	4	0
Infisert	+	-	+	-	-	+	-	0	1
Infisert	+	-	+	-	IR	+	+	0	1
Infisert	+	IR	+	IR	+	+	+	0	1
Infisert	+	IR	+	IR	-	+	-	0	1
Infisert ¹	-	+	-	+	+	-	+	1	0
Infisert ¹	-	+	-	+	+	-	-	2	0
Infisert ¹	-	+	-	+	-	-	-	1	1
Ikke infisert	+	-	-	-	-	-	-	0	2
Ikke infisert	-	+	-	-	-	-	-	1	0
Ikke infisert	-	-	+	-	+	-	+	0	1
Ikke infisert	-	-	+	-	-	-	-	5	0
Ikke infisert	-	-	-	+	+	-	-	0	1
Ikke infisert	-	-	-	+	+	-	IR	0	1
Ikke infisert	-	-	-	+	-	-	-	1	3
Ikke infisert	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Ikke infisert	-	-	-	-	+	-	-	2	7
Ikke infisert	-	-	-	-	+	-	IR	2	0
Ikke infisert	-	-	-	-	-	-	+	2	2
Ikke infisert	-	-	-	-	-	-	-	680	396
Ikke infisert	-	-	-	-	-	-	IR	29	8
Ikke infisert	-	-	-	-	-	IR	-	1	0
Ikke infisert	-	-	-	-	IR	-	-	17	4
Ikke infisert	-	-	-	-	IR	-	IR	8	1
Ikke infisert	-	IR	-	-	-	-	-	8	6
Ikke infisert	-	IR	-	-	-	-	IR	0	1
Ikke infisert	IR	-	-	-	-	-	-	0	1
Ikke infisert	IR	-	-	-	-	-	IR	1	0
Ikke infisert	IR	-	-	-	IR	-	+	1	0

AC2 = Aptima Combo 2-assay, ACT = Aptima CT-assay, Asym = asymptomatisk, CVS = klinisk innsamlet vaginal vattpinne, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, FU = urin fra kvinner, IT = resultat er ikke tilgjengelig, Panther = Panther-system, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne, Sym = symptomatisk, Tigris = Tigris DTS-system.

¹ Ved evaluering av andre typer prøver enn urinprøve, ble prøvene ansett som ikke-infisert.

Tabell 19: Klinisk studie 1. CT-infisert status ved ytelseevaluering ved mannlig uretrale vattpinneprøver

CT-infisert status	Assayresultater					Symptomstatus	
	AC2 DTS		ACT Tigris		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infisert	+	+	+	+	+	50	37
Infisert	+	+	+	+	IR	4	1
Infisert	+	+	+	-	+	2	0
Infisert	+	-	+	+	+	4	2
Infisert	+	-	+	-	+	3	2
Ikke infisert	+	+	-	-	-	0	1
Ikke infisert	+	-	-	-	+	0	1
Ikke infisert	+	-	-	-	-	1	1
Ikke infisert	-	-	+	-	-	3	2
Ikke infisert	-	-	-	+	-	1	1
Ikke infisert	-	-	-	-	+	1	2
Ikke infisert	-	-	-	-	-	173	262
Ikke infisert	-	-	-	-	IR	10	9
Ikke infisert	IR	-	-	-	IR	1	2

AC2 = Aptima Combo 2-assay, ACT = Aptima CT-assay, Asym = asymptomatisk, DTS = DTS-systemer, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra menn, IT = resultat er ikke tilgjengelig, Panther = Panther-system, Sym = symptomatisk, Tigris = Tigris DTS-system.

Tabell 20: Klinisk studie 1 og klinisk studie 2. CT-infisert status ved ytelseevaluering ved urinprøver fra menn

CT-infisert status	Assayresultater						Symptomstatus		
	AC2 ¹		ACT Tigris		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Klinisk studie 1									
Infisert	+	+	+	+			+		38
Infisert	+	-	+	+			+		2
Infisert	+	-	+	-			-		2
Klinisk studie 2									
Infisert	+	+			+	+	+	73	66
Infisert	+	+			+	+	-	2	1
Infisert	+	+			+	-	+	0	1
Infisert	+	+			+	IR	+	0	1
Infisert	+	+			-	+	+	3	0
Infisert	+	+			-	+	-	0	1
Infisert	+	-			+	+	+	4	0
Infisert	+	-			+	+	-	3	0
Infisert	+	=			-	+	-	0	1
Infisert	-	+			+	+	+	5	4
Klinisk studie 1									
Ikke infisert	+	+	-	-			-		1
Ikke infisert	+	-	-	-			-		2
Ikke infisert	-	-	+	-			-		2
Ikke infisert	-	-	-	+			+		1
Ikke infisert	-	-	-	-			-		273

Tabell 20: Klinisk studie 1 og klinisk studie 2. CT-infisert status ved ytelseevaluering ved urinprøver fra menn (forts.)

CT-infisert status	Assayresultater						Symptomstatus		
	AC2 ¹		ACT Tigris		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Ikke infisert	IR	-	-	-					2
Klinisk studie 2									
Ikke infisert	+	-			-	-	-	1	6
Ikke infisert	-	+			-	-	+	0	1
Ikke infisert	-	-			+	-	+	1	0
Ikke infisert	-	-			+	-	-	0	2
Ikke infisert	-	-			-	-	-	388	874
Ikke infisert	-	-			-	=	-	0	1
Ikke infisert	-	-			-	IR	-	10	18
Ikke infisert	-	-			IR	-	-	1	2
Ikke infisert	-	IR			-	-	-	2	0
Ikke infisert	IR	-			-	-	-	4	0

AC2 = Aptima Combo 2-assay, ACT = Aptima CT-assay, Asym = asymptomatisk-systemer, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra menn, IT = resultat er ikke tilgjengelig, Panther = Panther-system, Sym = symptomatisk, Tigris = Tigris DTS-system. Likhetsstegnet (=) representerer et ubestemt resultat.

¹ Mannlige uretrale vattpinneprøver og urinprøver fra menn ble testet med Aptima Combo 2-assayet på DTS-systemene i klinisk studie 1 og på Tigris DTS-systemet i klinisk studie 2.

² Mannlige uretrale vattpinneprøver og urinprøver fra menn ble testet med Aptima CT-assayet på Tigris DTS-systemet i klinisk studie 1.

³ Urinprøver fra menn ble testet med to FDA-klarerte CT NAAT-er i klinisk studie 2.

Merknad. Data fra asymptomatiske menn i klinisk studie 1 ble kombinert med data fra klinisk studie 2.

Tabell 21: Klinisk studie 3. CT-sammensatt komparatorstatus ved ytelseevaluering ved urinprøver fra kvinner

Sammensatt komparatorstatus	Assayresultater				Symptomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Positiv	+	+	NR	+	101	61
Positiv	+	+	NR	-	1	0
Positiv	+	+	NR	=	0	1
Positiv	+	-	+	+	4	4
Positiv	-	+	+	+	3	0
Positiv	=	+	+	+	1	0
Negativ	-	+	-	+	1	0
Negativ	-	+	-	-	3	1
Negativ	-	-	NR	+	1	3
Negativ	-	-	NR	-	1261	1119
Negativ	-	IR	-	-	1	1
Negativ	IR	-	-	-	2	3

Asym = asymptomatisk, FU = urin fra kvinner, IT = resultat er ikke tilgjengelig, NR = ikke påkrevd, AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay på Panther-systemet, Sym = symptomatisk.

Likhetsstegnet (=) representerer et endelig ubestemt resultat.

Tabell 22: Klinisk studie 4. CT-ufisert status ved ytelseevaluering ved rektale vattpinneprøver

Rektal Infisert status	Assayresultater				Rektal Symptomstatus	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infisert	+	+	+	+	0	3
Infisert	+	+	+	-	0	6
Infisert	+	+	+	=	0	3
Infisert	+	+	-	=	0	1
Infisert	+	+	I/R	+	21	148
Infisert	+	-	+	+	1	13
Infisert	+	-	+	-	0	7
Infisert	+	NR	+	+	0	2
Infisert	-	+	+	+	1	7
Infisert	-	+	+	-	1	4
Infisert	-	+	+	=	0	1
Infisert	NR	+	+	+	0	1
Ikke infisert	+	-	-	+	0	2
Ikke infisert	+	-	-	-	1	4
Ikke infisert	-	+	-	+	0	1
Ikke infisert	-	+	-	-	1	10
Ikke infisert	-	-	+	+	2	9
Ikke infisert	-	-	+	=	0	2
Ikke infisert	-	-	-	+	0	10
Ikke infisert	-	-	-	-	0	2
Ikke infisert	-	-	-	=	0	2
Ikke infisert	-	-	I/R	-	158	2062
Ikke infisert	-	NR	-	-	0	47
Ikke infisert	NR	-	-	+	0	1
Ikke infisert	NR	-	-	-	4	33
Ikke infisert	NR	-	-	=	1	0

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay på Panther-systemet, Asym = asymptomatisk, I/R = ikke relevant, NR = resultat er ikke tilgjengelig, Sym = symptomatisk.

Likhetstegnet (=) representerer et ubestemt resultat.

Tabell 23: Klinisk studie 4. CT-infisert status ved ytelseevaluering ved hals-vattpinneprøver

Hals Infisert status	Assayresultater				Halssymptomstatus	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infisert	+	+	+	+	0	1
Infisert	+	+	+	-	0	2
Infisert	+	+	-	-	0	1
Infisert	+	+	=	-	0	1
Infisert	+	+	I/R	+	8	31
Infisert	+	-	+	+	1	4
Infisert	+	-	+	-	0	1
Infisert	+	NR	+	-	0	1
Ikke infisert	+	-	-	+	0	1
Ikke infisert	+	-	-	-	0	3
Ikke infisert	-	+	-	+	0	1
Ikke infisert	-	+	-	-	0	2
Ikke infisert	-	-	+	+	0	1
Ikke infisert	-	-	-	+	1	4
Ikke infisert	-	-	-	-	1	6
Ikke infisert	-	-	I/R	-	295	2202
Ikke infisert	-	=	-	-	0	1
Ikke infisert	-	NR	-	-	0	6
Ikke infisert	NR	-	-	-	0	10

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay på Panther-systemet, Asym = asymptomatisk, I/R = ikke relevant, NR = resultat er ikke tilgjengelig, Sym = symptomatisk.

Likhetstegnet (=) representerer et ubestemt resultat.

Neisseria gonorrhoeae Tabeller med infisert status

I tabellene 24 til 29 finnes et sammendrag av hyppigheten av testresultater fra referanse-NAAT og undersøkende Panther-systemtesting for GC.

Tabell 24: Klinisk studie 1. GC-infisert status ved ytelseevaluering av kvinnelig vaginale vattpinne-, PreservCyt Solution væskebaserte utstryks- og endocervikale vattpinneprøver

GC-infisert status	Assayresultater							Symptomstatus	
	AC2 Tigris		AGC Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infisert	+	+	+	+	+	+	+	22	10
Infisert	+	+	+	+	+	+	IR	1	0
Infisert	+	+	+	-	+	+	+	1	0
Infisert	+	+	+	=	+	+	+	0	1
Infisert	+	-	+	-	+	+	+	3	3
Infisert	+	-	+	-	-	+	+	0	1
Infisert	+	IR	+	IR	+	+	+	0	1
Ikke infisert	+	IR	-	-	-	=	-	0	1
Ikke infisert	-	-	IR	IR	+	-	+	0	1
Ikke infisert	-	-	IR	IR	+	-	-	3	0
Ikke infisert	-	-	IR	IR	+	-	IR	1	0
Ikke infisert	-	-	IR	IR	-	-	+	1	0
Ikke infisert	-	-	IR	IR	-	-	-	736	429
Ikke infisert	-	-	IR	IR	-	-	=	1	0
Ikke infisert	-	-	IR	IR	-	-	IR	32	9
Ikke infisert	-	-	IR	IR	-	IR	-	1	0
Ikke infisert	-	-	IR	IR	IR	-	-	18	6
Ikke infisert	-	-	IR	IR	IR	-	IR	10	3

AC2 = Aptima Combo 2-assay, AGC = Aptima GC-assay, Asym = asymptomatisk, CVS = klinisk innsamlet vaginal vattpinne, FS = kvinnelig endocervikal vattpinne, FU = urin fra kvinner, IT = resultat er ikke tilgjengelig, Panther = Panther-system, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, PVS = pasientinnsamlet vaginal vattpinne, Sym = symptomatisk, Tigris = Tigris DTS-system.

Likhetstegnet (=) representerer et ubestemt resultat ved gjentatt testing.

Tabell 25: Klinisk studie 1. GC-infisert status ved ytelseevaluering ved mannlig uretrale vattpinneprøver

GC-infisert status	Assayresultater					Symptomstatus	
	AC2 DTS		AGC DTS		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infisert	+	+	+	+	+	30	2
Infisert	+	+	+	+	IR	0	1
Infisert	+	-	+	-	+	1	1
Infisert	IR	+	IR	+	IR	1	0
Ikke infisert	-	-	IR	IR	-	205	307
Ikke infisert	-	-	IR	IR	IR	14	9

AC2 = Aptima Combo 2-assay, AGC = Aptima GC-assay, Asym = asymptomatisk, DTS = DTS-systemer, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra menn, IT = resultat er ikke tilgjengelig, Panther = Panther-system, Sym = symptomatisk.

Tabell 26: Klinisk studie 1 og klinisk studie 2. GC-infisert status ved ytelseevaluering ved urinprøver fra menn

GC-infisert status	Assayresultater						Symptomstatus		
	AC2 ¹		AGC DTS ²		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Klinisk studie 1									
Infisert	+	+	+	+			+		3
Infisert	+	-	+	-			-		1
Klinisk studie 2									
Infisert	+	+			+	+	+	63	4
Infisert	+	+			+	IR	+	1	1
Infisert	-	+			+	-	+	0	1
Infisert	IR	+			+	+	+	2	0
Klinisk studie 1									
Ikke infisert	-	-	IR	IR			+		2
Ikke infisert	-	-	IR	IR			-		314
Klinisk studie 2									
Ikke infisert	+	-			-	-	-	2	4
Ikke infisert	-	+			-	-	+	0	1
Ikke infisert	-	-			+	-	-	6	2
Ikke infisert	-	-			-	+	-	1	0
Ikke infisert	-	-			-	-	+	1	1
Ikke infisert	-	-			-	-	-	407	945
Ikke infisert	-	-			-	IR	-	9	19
Ikke infisert	-	-			IR	-	-	1	2
Ikke infisert	-	IR			-	-	-	2	0
Ikke infisert	IR	-			-	-	-	2	0

AC2 = Aptima Combo 2-assay, AGC = Aptima GC-assay, Asym = asymptomatisk, DTS = DTS-systemer, MS = mannlig uretral vattpinne, MU = urin fra menn, IT = resultat er ikke tilgjengelig, Panther = Panther-system, Sym = symptomatisk.

¹ Mannlige uretrale vattpinneprøver og urinprøver fra menn ble testet med Aptima Combo 2-assayet på DTS-systemene i klinisk studie 1 og på Tigris DTS-systemet i klinisk studie 2.

² Mannlige uretrale vattpinneprøver og urinprøver fra menn ble testet med Aptima GC-assayet på DTS-systemene i klinisk studie 1.

³ Urinprøver fra menn ble testet med to FDA-klarerte GC NAAT-er i klinisk studie 2.

Merknad. Data fra asymptomatiske menn i klinisk studie 1 ble kombinert med data fra klinisk studie 2.

Tabell 27: Klinisk studie 3. GC-sammensatt komparatorstatus ved ytelseevaluering ved urinprøver fra kvinner

Sammensatt Komparatorstatus	Assayresultater				Symptomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Positiv	+	+	NR	+	19	9
Positiv	=	+	+	=	1	0
Negativ	-	-	NR	-	1360	1183
Negativ	-	IR	-	-	1	1
Negativ	IR	-	-	-	2	3

Asym = asymptomatisk, FU = urin fra kvinner, IT = resultat er ikke tilgjengelig, NR = ikke påkrevd, AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay på Panther-systemet, Sym = symptomatisk.

Likhetstegnet (=) representerer et endelig ubestemt resultat.

Tabell 28: Klinisk studie 4. GC-infisert status ved ytelseevaluering ved rektale vattpinneprøver

Rektal Infisert status	Assayresultater				Rektal Symptomstatus	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infisert	+	+	+	+	1	0
Infisert	+	+	+	-	0	1
Infisert	+	+	+	=	1	0
Infisert	+	+	-	-	0	2
Infisert	+	+	-	=	0	1
Infisert	+	+	I/R	+	34	137
Infisert	+	-	+	+	2	11
Infisert	+	-	+	-	0	2
Infisert	-	+	+	+	1	5
Infisert	NR	+	+	+	0	1
Ikke infisert	+	-	-	-	0	4
Ikke infisert	-	+	-	+	0	1
Ikke infisert	-	+	-	-	0	5
Ikke infisert	-	-	+	+	0	8
Ikke infisert	-	-	+	=	0	1
Ikke infisert	-	-	-	+	0	4
Ikke infisert	-	-	-	-	0	5
Ikke infisert	-	-	-	=	0	2
Ikke infisert	-	-	I/R	-	148	2109
Ikke infisert	-	NR	-	-	1	48
Ikke infisert	NR	-	-	-	5	34

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay på Panther-systemet, Asym = asymptomatisk, I/R = ikke relevant, NR = resultat er ikke tilgjengelig, Sym = symptomatisk.

Likhetstegnet (=) representerer et ubestemt resultat.

Tabell 29: Klinisk studie 4. GC-infisert status ved ytelseevaluering ved hals-vattpinneprøver

Hals Infisert status	Assayresultater				Halssymptomstatus	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infisert	+	+	+	+	1	3
Infisert	+	+	+	-	0	2
Infisert	+	+	-	-	0	4
Infisert	+	+	I/R	+	36	135
Infisert	+	-	+	+	2	14
Infisert	+	-	+	-	0	2
Infisert	+	NR	+	+	0	2
Infisert	-	+	+	+	0	2
Ikke infisert	+	-	-	+	0	4
Ikke infisert	+	-	-	-	1	15
Ikke infisert	+	-	-	=	1	0
Ikke infisert	-	+	-	+	0	2
Ikke infisert	-	+	-	-	0	4
Ikke infisert	-	+	-	=	1	0
Ikke infisert	-	-	+	+	2	3
Ikke infisert	-	-	+	=	0	1
Ikke infisert	-	-	-	+	0	14
Ikke infisert	-	-	-	-	1	7
Ikke infisert	-	-	I/R	-	260	2049
Ikke infisert	-	NR	-	-	0	5
Ikke infisert	NR	-	-	-	0	9

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay på Panther-systemet, Asym = asymptomatisk, I/R = ikke relevant, NR = resultat er ikke tilgjengelig, Sym = symptomatisk.

Likhetstegnet (=) representerer et ubestemt resultat.

Klinisk ytelse til pasientinnsamlede hals- og rektale vattpinner

Pasientinnsamlet hals- og rektale vattpinner er blitt evaluert i vitenskapelig litteratur og det viser seg at de oppfører seg på lignende måte med klinisk innsamlede hals- og rektalprøver (1, 14, 15, 18, 29, 38).

RLU-fordeling av Aptima Combo 2-kontroller

Fordelingen av RLU-verdier for Aptima Combo 2-kontroller vises i tabell 30 for alle gyldige Panther-systemkjøringer som er utført under klinisk studie 1, klinisk studie 2, klinisk studie 3 og klinisk studie 4.

Tabell 30: RLU-fordeling av Aptima Combo 2-kontroller

Kontroll	Statistikk	Total RLU (x1000)			
		Klinisk studie 1	Klinisk studie 2	Klinisk studie 3	Klinisk studie 4
Positiv kontroll, CT/ Negativ kontroll, GC	N	66	23	41	96
	Maksimum	1335	1258	1577	1464
	Median	1081,5	1135,0	1091,0	1164,0
	Minimum	624	910	771	824
	CV%	11,2	7,5	13,5	8,4
Positiv kontroll, GC/ Negativ kontroll, CT	N	66	23	41	96
	Maksimum	1241	1311	1308	1137
	Median	1172,0	1174,0	1060,0	983,5
	Minimum	1063	1082	905	817
	CV%	3,2	4,9	8,9	8,4

Samsvarstudie for klinisk panel

Samsvarstudien for klinisk panel evaluerte ekvivalensen mellom den opprinnelige og den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet med 20 preparerte CT-/GC-kliniske paneler som inneholdt 0 til 2500 IFU/ml med vill type CT, 0 til 500 IFU/ml med finsk variant av *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) og 0 til 125 000 CFU/ml med GC i urinprøver. Hvert av de 20 panelene ble testet i tripliket i to kjøringar hver dag på tre Panther-systemer av to operatører ved bruk av tre reagenspartier i løpet av seks dager. Tabell 31 viser de prosentvise samsvarene med forventede CT- og GC-resultater fra to versjoner av Aptima Combo 2-assayet.

Tabell 31: Samsvarstudie av opprinnelig og oppdatert versjon av det kliniske panelet til Aptima Combo 2 CT/GC

Panelmedlemskonsentrasjon			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Opprinnelig AC2 Forventet resultat	Opprinnelig AC2 % Samsvar	Oppdatert AC2 Forventet resultat	Oppdatert AC2% samsvar	Opprinnelig AC2 Forventet resultat	Opprinnelig AC2 % Samsvar	Oppdatert AC2 Forventet resultat	Oppdatert AC2% samsvar
0	0	0	Neg	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0	12,5	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0	125	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0	1 250	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0	125 000	Neg	100 %	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0,25	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
2,5	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
25	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
2 500	0	0	Pos	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0,02	0	Neg	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0,05	0	Neg	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
0	0,2	0	Neg	98,2%	Pos	100 %	Neg	99,1%	Neg	100 %
0	500	0	Neg	100 %	Pos	100 %	Neg	100 %	Neg	100 %
2,5	0	125	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
25	0	1 250	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
2 500	0	125	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
2,5	0	125 000	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	500	125	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
0	0,05	125 000	Neg	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %
2 500	500	125	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %	Pos	100 %

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

Analytisk ytelse

Studie av analytisk sensitivitet

Urogenitale prøver

Chlamydia trachomatis analytiske sensitivitet (deteksjonsgrense) ble bestemt ved å teste fortynnede CT-organismer i Aptima Combo 2-assayet. Den analytiske sensitivitetspåstanden for assayet er 1 IFU/assay (7,25 IFU/vattpinne, 9,75 IFU/ml PreservCyt Solution væskebasert utstryk, 5,0 IFU/ml urin). Fortynninger med mindre enn 1 IFU/assay testet imidlertid positive i Aptima Combo 2-assayet i følgende 12 serovarer: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a og L3 (≥ 95 % positivitet ble observert i prøver som inneholdt CT-konsentrasjoner med 1,89 IFU/ml).

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

Neisseria gonorrhoeae analytiske sensitivitet (deteksjonsgrense) ble bestemt ved å teste fortynnede GC-organismer i Aptima Combo 2-assayet. Den analytiske sensitivitetspåstanden for assayet er 50 celler/assay (362 celler/vattpinne, 488 celler/ml PreservCyt Solution væskebasert utstryk, 250 celler/ml urin). Fortynninger med mindre enn 50 celler/assay testet imidlertid positive i Aptima Combo 2-assayet for 30 forskjellige stammer av GC (≥ 95 % positivitet ble observert i prøver som inneholdt GC-konsentrasjoner på 0,36 celler/ml).

Ekstragenitale prøver

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

95 % deteksjonsgrensen for hals- og rektale vattpinner var 0,007 IFU/ml for CT. 95 % deteksjonsgrensen for hals- og rektale vattpinner var 0,10 CFU/ml for GC.

Analytisk spesifisitetsstudie

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

Den analytiske spesifisiteten til den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ble evaluert med et delsett av mikroorganismer som står oppført i Tabell 32 og Tabell 33. De 86 mikroorganismene som ble testet, bestod hovedsakelig av virus-, bakterie- og gjærstammer. Det ble oppdaget av ingen av mikroorganismene som ble testet, hadde innvirkning på ytelsen og den analytiske spesifisiteten til den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet.

Urogenitale prøver

Denne analytiske spesifisitetstudien ble utført på DTS™-systemer. Tilsammen 154 kulturisolater ble evaluert med Aptima Combo 2-assayet. Disse isolatene omfattet 86 organismer som kan isoleres fra urogenitalkanalen og 68 ytterligere organismer som utgjør et fylogenetisk tverrsnitt av organismer. De testede organismene omfattet bakterier, sopp, gjær, parasitter og virus. Alle organismer unntatt *C. psittaci*, *C. pneumoniae* og virusene ble testet ved $1,0 \times 10^6$ celler/assay i STM. Chlamydia- og neisseria-organismene ble testet i PreservCyt Solution-mediet. *C. psittaci* og *C. pneumoniae* ble testet ved $1,0 \times 10^5$ IFU/assay. Virusene ble testet slik: (a) herpes simplex-virus I og II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/assay, (b) humant papilloma-virus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA kopier/assay og (c) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ infisert cellekultur-celler/assay. Kun CT- og GC-prøver produserte positive resultater i Aptima Combo 2-assayet. Listen med organismer som ble testet, vises i tabell 32.

Tabell 32: Analytisk spesifisitet

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

"(n)" angir antallet stammer som ble testet.

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

Tabell 32: Analytisk spesifisitet (forts.)

Organisme	Organisme	Organisme
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> serogruppe D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> serogruppe Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> serogruppe W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

"(n)" angir antallet stammer som ble testet.

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

Ekstragenitale prøver

Tilsammen 44 mikrober som kan finnes i ekstragenitale prøver, ble evaluert med Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet. De testede organismene omfattet bakterier, parasitter og virus. Kun CT- og GC-prøver produserte positive resultater i Aptima Combo 2-assayet. Listen med organismer som ble testet, vises i Tabell 33.

Tabell 33: Kryssreaktivitet mikroorganismer for hals- og rektalprøver

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

Interfererende stoffer

Urogenitale prøver

Aptima Combo 2-assayytelse ved tilstedeværelse av mulige interfererende stoffer, ble testet på DTS™-systemer, inkludert følgende interfererende stoffer som ble tilsatt vattpinnen og PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver enkeltvis: 10 % blod, prevensjonsgel, bakteriedrepende middel, fuktighetsmiddel, hemoroideanestesi, kroppsolje, pulver, antifungal krem, vaginale smøremidler, feminin spray og leukocytter (1,0 x 10⁶ celler/ml). Alle ble testet for mulig assayinterferens i fravær og nærvær av CT og GC ved anslått rRNA-ekvivalent på 1,0 CT IFU/assay (5 fg/assay) og 50 GC celler/assay (250 fg/assay). rRNA-ekvivalentene ble beregnet, basert på genomstørrelsen og anslått DNA:RNA forhold/celle for hver organisme.

Blodinterferens ble også evaluert på Panther-systemet og resultatene av denne testingen indikerte at blod ikke interfererer med Aptima Combo 2-assayytelsen.

Ekstragenitale prøver

Følgende interfererende stoffer ble tilsatt STM enkeltvis og testet på Panther-systemet: medikament mot herpes labialis, leppepomade, krem mot hemoroider, menneskelige ekskrementer, hostedempende, tannpasta, munnvann, avføringsstikkpiller, medikament mot diaré og syrenøytraliserende middel. Alle ble testet for mulig assayinterferens ved uteblivelse og tilstedeværelse av CT og GT litt over deteksjonsgrensen.

Ingen interferens ble observert med noen av de testede stoffene i de to studiene som er nevnt ovenfor. Ingen amplifikasjonsinhibitorer ble observert i Aptima Combo 2-assayet.

Presisjonsstudie innen laboratoriet

Aptima Combo 2-assaypresisjon ble evaluert hos Hologic ved bruk av Panther-systemet. Testing ble utført med tre Panther-systemer og tre partier med assayreagenser. Testing ble utført i løpet av 24 dager.

Panelmedlemmer med reproducerbarhet ble opprettet med negative PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver, urin og STM. De positive panelmedlemmene ble opprettet ved å tilsatte CT- og/eller GC-organismer til målkonsentrasjonene som vises i Tabell 34.

For hvert panelmedlem viser Tabell 34 gjennomsnittlig RLU, mellom instrumenter, mellom partier, mellom kjøring, innen kjøring og samlet variasjon som SD og prosentvis CV. Prosentvist samsvar med forventede resultater vises også.

Tabell 34: Presisjonsdata innen laboratoriet

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

Agrmt = samsvar, CFU = koloniformende enhet, CV = variasjonskoeffisient, IFU = inklusjonsformende enhet, N = antall prøver, PCyt = PreservCyt Solution væskebasert utstryk, RLU = relativ lysenhet, SD = standardavvik, STM = prøvetransportmedium.

Merknad: Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negative, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene er svært liten. Når dette skjer, er variabiliteten målt med standardavvik og % KV satt til 0.

Reproduserbarhetsstudier

Reproduserbarheten til Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet ble evaluert i to forskjellige studier med panelmedlemmer opprettet med prøvetransportmedium (STM) i reproduserbarhetsstudie 1 og med bruk av panelmedlemmer opprettet med kliniske urinprøver i reproduserbarhetsstudie 2.

Reproduserbarhetsstudie 1

Aptima Combo 2-assayreproduserbarhet ble evaluert med panelmedlemmer opprettet med STM ved tre eksterne laboratorier i USA med bruk av Panther-systemet. Testing ble utført med ett parti med assayreagenser og totalt seks operatører (to på hvert teststed). Testing ble utført i

løpet av 10 dager på hvert sted. Det negative panelmedlemmet bestod av STM, og positive panelmedlemmer ble opprettet ved å tilsette STM med lysat fra CT- og/eller GC-organismer for å gi panelmedlemmer med forventede målkonsentrasjoner. Tabell 35 viser CT- og GC-konsentrasjoner for hvert panelmedlem og gjennomsnittet, standardavvik (SD) og variasjonskoeffisient (CV) til RLU-dataene for hvert panelmedlem mellom teststeder, mellom operatører, mellom dager, mellom kjøring, innen kjøring og samlet. Prosentvist samsvar med forventede resultater vises også. Bare prøver med gyldige resultater ble tatt med i analysene.

Tabell 35: Studie 1-data om reproduserbarhet

Målkonsentrasjon		Samsvar/N	Samsvar (%)	Gjennomsnittlig RLU (x1000)	Mellom steder		Mellom operatører		Mellom dager		Mellom kjøring		Innen kjøring		Samlet	
CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	180/180	100	6	1,0	17,5	0,5	8,1	0,2	3,7	0,5	8,2	1,5	24,4	1,9	32,4
0,25	0	180/180	100	1207	45,0	3,7	17,3	1,4	0,0	0,0	35,1	2,9	66,9	5,5	89,7	7,4
2,5	0	180/180	100	1272	41,3	3,2	19,2	1,5	0,0	0,0	31,0	2,4	36,8	2,9	66,3	5,2
25	0	180/180	100	1292	43,7	3,4	14,9	1,2	7,7	0,6	35,1	2,7	36,3	2,8	68,8	5,3
1000	0	180/180	100	1294	48,1	3,7	14,3	1,1	26,8	2,1	29,6	2,3	34,8	2,7	73,0	5,6
0	0,25	180/180	100	589	92,2	15,7	19,9	3,4	28,1	4,8	21,2	3,6	44,8	7,6	110,2	18,7
0	12,5	179/179	100	1251	163,5	13,1	0,0	0,0	15,1	1,2	31,5	2,5	29,8	2,4	169,8	13,6
0	125	180/180	100	1295	168,3	13,0	6,7	0,5	33,4	2,6	21,1	1,6	33,3	2,6	176,2	13,6
0	1250	180/180	100	1309	166,5	12,7	0,0	0,0	28,4	2,2	27,6	2,1	31,2	2,4	173,9	13,3
0	2500	179/179	100	1305	170,9	13,1	11,4	0,9	30,4	2,3	15,2	1,2	32,2	2,5	177,5	13,6
2,5	125	178/178	100	2513	123,9	4,9	24,6	1,0	24,0	1,0	57,5	2,3	52,4	2,1	150,3	6,0
2,5	2500	180/180	100	2515	123,5	4,9	6,5	0,3	33,8	1,3	39,3	1,6	59,4	2,4	146,6	5,8
1000	125	179/179	100	2524	117,4	4,6	35,2	1,4	52,1	2,1	28,9	1,1	54,7	2,2	146,8	5,8
1000	2500	180/180	100	2525	118,2	4,7	21,6	0,9	38,7	1,5	54,8	2,2	48,5	1,9	145,9	5,8

Agrmt = samsvar, CFU = koloniformende enhet, CV = variasjonskoeffisient, IFU = inklusjonsformende enhet, RLU = relativ lysenhet, SD = standardavvik.

Merknad. Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negative, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene er svært liten. Når dette skjer, er variabiliteten målt med standardavvik og % KV satt til 0.

Reproduserbarhetsstudie 2

Aptima Combo 2-assayreproduserbarhet ble evaluert med panelmedlemmer opprettet med kliniske urinprøver ved to eksterne laboratorier i USA og på stedet med bruk av Panther-systemet. Testing ble utført med ett parti med assayreagenser og totalt seks operatører (to på hvert teststed). Testing ble utført i løpet av 10 dager på hvert sted. Det negative panelmedlemmet bestod av negativ urin, og de positive panelmedlemmene ble opprettet ved å tilsette negativ urin med lysat fra CT- og/eller GC-organismer for å få panelmedlemmer med forventede målkonsentrasjoner. Tabell 36 viser CT- og GC-konsentrasjoner for hvert panelmedlem og gjennomsnittet, SD og CV til RLU-dataene for hvert panelmedlem mellom teststeder, mellom operatører, mellom dager, mellom kjøring, innen kjøring og samlet. Prosentvist samsvar med forventede resultater vises også. Bare prøver med gyldige resultater ble tatt med i analysene.

Tabell 36: Studie 2-data om reproduserbarhet

Målkonsentrasjon		Samsvar/ N	Samsvar (%)	Gj.snitt RLU (x1000)	Mellom teststeder		Mellom operatører		Mellom dager		Mellom kjøringer		Innen kjøringer		Samlet	
CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	178/180	98,9	6	1,2	19,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	131,7	8,3	133,0
0,25	0	180/180	100	1202	92,4	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	62,9	5,2	50,3	4,2	122,6	10,2
2,5	0	178/178	100	1185	90,9	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	53,8	4,5	34,6	2,9	111,1	9,4
25	0	180/180	100	1265	97,4	7,7	18,9	1,5	0,0	0,0	62,4	4,9	35,1	2,8	122,4	9,7
1000	0	180/180	100	1278	101,9	8,0	15,7	1,2	20,6	1,6	61,4	4,8	31,8	2,5	125,9	9,8
0	0,25	177/179	98,9	422	40,3	9,5	21,9	5,2	27,6	6,5	35,3	8,4	72,7	17,2	96,9	23,0
0	12,5	179/180	99,4	1142	11,9	1,0	0,0	0,0	44,4	3,9	37,3	3,3	75,8	6,6	96,2	8,4
0	125	180/180	100	1224	31,4	2,6	13,0	1,1	11,1	0,9	19,8	1,6	34,3	2,8	53,4	4,4
0	1250	180/180	100	1263	16,7	1,3	9,4	0,7	21,0	1,7	14,0	1,1	30,6	2,4	44,1	3,5
0	2500	180/180	100	1309	20,7	1,6	13,4	1,0	0,0	0,0	21,7	1,7	25,3	1,9	41,4	3,2
2,5	125	180/180	100	2468	71,9	2,9	31,5	1,3	21,7	0,9	64,8	2,6	44,4	1,8	113,1	4,6
2,5	2500	180/180	100	2453	76,2	3,1	30,9	1,3	0,0	0,0	62,5	2,5	51,6	2,1	115,4	4,7
1000	125	179/179	100	2504	74,0	3,0	38,5	1,5	0,0	0,0	59,1	2,4	39,1	1,6	109,4	4,4
1000	2500	180/180	100	2357	79,1	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	74,2	3,1	55,2	2,3	121,7	5,2

Agrrnt = samsvar, CFU = koloniformende enhet, CV = variasjonskoeffisient, IFU = inklusjonsformende enhet, RLU = relativ lysenhet, SD = standardavvik.

Merknad. Variabilitet fra noen faktorer kan være numerisk negative, noe som kan forekomme hvis variabiliteten som er forårsaket av disse faktorene er svært liten. Når dette skjer, er variabiliteten målt med standardavvik og % KV satt til 0.

Overføringsstudie for Panther-systemet

To studier ble utført for å evaluere carryover (overføring) på Panther-systemet. I den første studien ble overføringen vurdert i flere kjøringer på tre Panther-systemer med omtrent 20 % høy titer GC-prøver dispergert mellom negative prøver. Kjøringene omfattet klynger av høy positive prøver med klynger av negative prøver samt enkelte høye positive spredt i kjøringen. Prøver med høy titer ble laget med GC rRNA tilsatt i STM for å oppnå en sluttkonsentrasjonsekivalent på $2,5 \times 10^5$ CFU/ml. Fem kjøringer ble utført på hvert av tre Panther-systemer. Overføring ble beregnet fra totalt 2938 gyldige negative resultater. Den totale overføringsfrekvensen fra denne studien var 0 % med 95 % konfidensintervall på 0–0,1 %.

Den andre overføringsstudien ble utført på ett Panther-systemet med høy titer GC positive prøver (GC rRNA tilsatt i STM tilsvarende $2,5 \times 10^5$ CFU/ml) vekselvis prosessert med negative prøver i et sjakkbrettformat. Det ble utført fem sjakkbrettkjøringer. Den samlede overføringsfrekvensen fra denne studien var 0,74 % (1/135 negative prøver).

Samsvarstudie for klinisk prøve

Det kliniske prøvesamsvaret mellom den opprinnelige versjonen og den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet ble evaluert med restvattpinneprøver samlet fra pasienter som gjennomgår CT- og/eller GC-screening. Et enkelt replikat av hver prøve ble testet med både den opprinnelige og den oppdaterte versjonen av Aptima Combo 2-assayet på Panther-systemet. Tabell 37 og Tabell 38 viser det CT- og GC-positive, negative og samlede prosentvise samsvaret for de 325 prøvene som ble evaluert.

Tabell 37: Chlamydia trachomatis samsvarstudie for klinisk prøve

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

Tabell 38: Neisseria gonorrhoeae samsvarstudie for klinisk prøve

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

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

Studier av prøvestabilitet

Følgende prøvestabilitet ble evaluert med DTS-systemene og/eller Tigris™ DTS-systemet.

A. Endocervikale vattpinneprøver

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

B. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og oppbevaringsbetingelsene for PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver, ble generert med samlede negative PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver. Fire sammenslåtte prøver ble tilsatt CT og GC i sluttkonsentrasjoner på henholdsvis 10 IFU og 100 CFU per reaksjon. PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver ble satt på 30 °C i 7 dager, deretter ble 1,0 ml av prøven tilføyd et Aptima-prøveoverføringsrør. De tilsatte prøvene ble holdt ved 4 °C, 10 °C og 30 °C. Prøvene som ble oppbevart ved 4 °C og 10 °C ble testet i duplikat på dag 0, 6, 13, 26, 30 og 36. Prøver som ble oppbevart ved 30 °C ble testet i duplikat på dag 0, 5, 8, 14 og 17. Alle testforholdene var positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

C. Vaginale vattpinneprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og oppbevaringsbetingelsene for vaginale vattpinneprøver, ble generert med samlede negative vattpinneprøver. Femten vaginale vattpinnegrupper ble tilsatt CT og GC i sluttkonsentrasjoner på henholdsvis 1,0 IFU og 50 CFU per reaksjon. De tilsatte prøvene ble holdt ved 4 °C og 30 °C. Prøvene ble testet i duplikat på dag 0, 20, 36, 73 og 114. Alle testforholdene var positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

D. Urinprøver

Data som støtter de anbefalte forsendelses- og oppbevaringsbetingelsene for urinprøver, ble generert med ti kvinnelige og ti mannlige negative urinprøver. Urinprøvene ble tilsatt CT og GC i sluttkonsentrasjoner på henholdsvis 10 IFU og 100 CFU per reaksjon. To sett med tilsatte urinprøver ble holdt ved 4 °C og 30 °C i 24 timer før de ble tilsatt urintransportmediet (UTM). De to settene med UTM-prøver ble deretter holdt ved 4 °C og 30 °C og testet i triplikat på dag 1, 5, 20 og 35. Alle prøvene innfridde de forhåndsspesifiserte akseptkriteriene for både CT og GC på dag 35.

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

De anbefalte oppbevaringsforholdene for frossen endocervikal vattpinne, uretral vattpinne, vaginal vattpinne, kvinnelig urin, mannlig urin og PreservCyt Solution væskebaserte utstryksprøver i transportmedier er mellom -20 °C og -70 °C i opptil 12 måneder etter innsamling. Støtdata for hver prøvetype ble generert med 90 negative prøver. Av disse var 30 prøver tilsatt CT og GC ved henholdsvis 1,0 IFU og 50 CFU per reaksjon. 30 prøver ble tilsatt CT og C ved henholdsvis 0,1 IFU og 5 CFU per reaksjon, og 30 prøver var uten tilsetning. Prøvene i transportmediet ble oppbevart frossen innen 7 dager etter innsamling og testet på dag 200 og 400. Prøver oppfylte akseptkriteriene på 95 % samsvar med forventede resultater.

F. Studier av ekstragenital prøvestabilitet

Data som støtter de anbefalte oppbevaringsbetingelsene for ekstragenitale vattpinneprøver, ble generert med sammenslåtte negative vattpinneprøver. Hals- og rektale grupper ble tilsatt CT og GC med konsentrasjoner som var litt over deteksjonsgrensen for hver type vattpinneprøve. De tilsatte prøvene ble holdt ved -70 °C, -20 °C, 4 °C og 30 °C. Prøvene ble testet i duplikat på dag 0, 8, 15, 23, 36 og 60. Alle testforholdene var minst 95 % positive for både CT og GC til enhver tid og ved alle temperaturer.

Bibliografi

1. **Alexander, S., et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* Nov 84(6):488-92.
2. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* 296:306-310.
3. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J. Clin. Microbiol.* 34:2395- 2400.
4. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771- 1781.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prepared by Rapp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B). Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*- 2014. *Morb Mortal Wkly Rports*2. 2014;63(RR2):1-19.
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Gonorrhea-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/gonorrhea/stdfact-gonorrhea-detailed.htm>.
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. STD Risk and Oral Sex-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/healthcomm/stdfact-stdriskandoralsex.htm>.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2021. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Sist gjennomgått 13. april 2021. Tilgang 6. Mai 2021. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>
9. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol. Cell. Probes.* 11:243-249.
10. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* 33:3111-3114.
11. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahoney, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 Assay when testing for inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
12. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J. Clin. Microbiol.* 36:391-394.
13. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* 37:386-390.
14. **Footman, A., Dionne-Odom, J., Aaron, K.J., Raper, J.L., Van Der Pol B.** 2020. Performance of 4 Molecular Assays for Detection of Chlamydia and Gonorrhea in a Sample of Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis.* 47(3):158-161.
15. **Freeman, A.H., et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Nov 38(11):1036-1039.
16. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* 95:28-32.
17. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J. Clin. Microbiol.* 41:304-309.
18. **Geiger, R., et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. *Int J STD AIDS.* August.
19. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J. Clin. Microbiol.* 35:2628-2633.
20. **Hokynar, K., et al.** The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. *Microorganisms* 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
21. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. *Ann. of Intern. Med.* 74:979-993.
22. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
23. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. *In* K. Holmes *et al.* (eds.) *Sexually Transmitted Diseases.* McGraw Hill, New York, NY.
24. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J. Clin. Microbiol.* 31:1209-1212.

25. **Johansen, T.B., et al.** The 'Finnish new variant of Chlamydia trachomatis' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
26. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
27. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* 36:3122-3126.
28. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* 10:173.
29. **Moncada, J., et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-62.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
31. **Peterson, E. M., V. Darrow, J., Blanding, S., Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* 35:957-959.
32. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
33. **Roberts, D.J., et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
34. **Schachter, J.,** 1985. *Chlamydiae* (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
35. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
36. **Schachter, J.,** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
37. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:753-757.
38. **Sexton, M.E., et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhoea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb 62(2):70-78.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* 36:2666-2670.
40. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* 36:2356-2358.
41. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J. Clin. Microbiol.* 34:3072-3074.
42. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* 37:74-80.
43. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* 57:1040-1049.
44. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.
45. **Unemo, M., et al.** Letter to the editor: *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
46. **Unemo, M., et al.** Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
47. **U.S. Food and Drug Administration.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

Kontaktinformasjon og revisjonshistorikk



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

Du finner landsspesifikk e-postadresse og telefonnummer for teknisk støtte og kundeservice på www.hologic.com/support.

Dersom det skjer alvorlige hendelser i forbindelse med enheten i EU, bør det rapporteres til produsenten og den ansvarlige myndigheten i medlemslandet der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris og tilhørende logoer, er varemerker og/eller registrerte varemerker som tilhører Hologic, Inc. og/eller deres datterselskaper i USA og/eller andre land.

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

Dette produktet kan være dekket av ett eller flere USA-patenter, angitt på www.hologic.com/patents.

©2001–2023 Hologic, Inc. Med enerett.

AW-27745-1801 rev. 001
2023-09

Revisjonshistorikk	Dato	Beskrivelse
AW-27745 rev. 001	September 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Opprettet ny IFU for Aptima Combo 2-assayet AW-27745 rev. 001 for forskriftsmessig samsvar med IVDR og erstatter AW-19693. • Oppdaterte Tiltenkt bruk ved å fjerne henvisning til bruk av Tigris DTS-systemet. • Tilføyde Sammendrag av sikkerhet og ytelse. • Oppdaterte fareinformasjon som gjelder EU. • Oppdaterte deler av Advarsler og forholdsregler, Prøvetaking og oppbevaring, Nødvendige materialer, men som er tilgjengelig separat, Panther-system, Tolking av tester - kvalitetskontroll-/pasientresultater, Begrensninger, Klinisk ytelse, Analytisk ytelse og bibliografi. • Oppdaterte kontaktinformasjon inkludert: EU-representant, CE-merke, informasjon om den australske representanten og teknisk støtte. • Diverse oppdateringer stil og format.