

Aptima® Neisseria gonorrhoeae Assay

Gebruiksaanwijzing
Voor *in vitro* diagnostisch gebruik
Uitsluitend voor export vanuit de VS

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Uitgangspunten van de procedure	3
Samenvatting van veiligheid en prestaties	3
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Eisen voor opslag en verwerking van reagentia	7
Afname en opslag van specimen	8
Panther System	10
Geleverde reagentia en materialen	10
Benodigde maar apart geleverde materialen	11
Optionele materialen	12
Testprocedure voor het Panther System	12
Procedurele opmerkingen	15
Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten	17
Beperkingen	20
Resultaten van klinische onderzoeken	22
Verwachte waarden	23
Klinische prestaties van het DTS System	27
Overeenkomst tussen klinische specimen	38
Overeenkomst klinische specimen Panther System	41
Klinische prestaties van het Panther System	42
Analytische prestaties	47
Literatuur	55
Contactgegevens en overzicht van wijzigingen	56

Algemene informatie

Beoogd gebruik

De Aptima® *Neisseria gonorrhoeae*-assay (GC) is een targetamplificatie-nucleïnezuurprobetest die gebruikmaakt van target capture en transcription-mediated amplification (TMA™) technologie voor de *in vitro* kwalitatieve detectie van ribosomaal RNA (rRNA) van *Neisseria gonorrhoeae* om te helpen bij de diagnose van door gonokokken veroorzaakte urogenitale ziekte met behulp van het Panther® System. De assay kan worden gebruikt voor het testen van de volgende specimens uit symptomatische personen: door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes; door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes¹ en urinespecimens van mannen en vrouwen. De assay kan worden gebruikt voor het testen van de volgende specimens van asymptomatische personen: door een arts afgenomen endocervicale en vaginale uitstrijkjes, door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes¹ en urinemonsters van vrouwen en mannen. De assay is ook bedoeld voor gebruik bij het testen van gynaecologische specimens, van zowel symptomatische als asymptomatische patiënten die zijn verzameld in de PreservCyt® Solution.

¹Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet geïndiceerd is.

Samenvatting en uitleg van de test

Infecties met *Neisseria gonorrhoeae* behoren tot de vaakst voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen wereldwijd. In de Verenigde Staten vinden ieder jaar naar schatting 1.568.000 nieuwe infecties met *N. gonorrhoeae* plaats (1).

N. gonorrhoeae, een niet-beweeglijke, gramnegatieve diplokok, is de veroorzaker van gonorrhoeziekte. De meeste gonorroïsche infecties zijn ongecompliceerde infecties van de lagere geslachtsorganen en kunnen asymptomatisch zijn. Indien vrouwen niet behandeld worden, kunnen de infecties verergeren en leiden tot eileiderontsteking (PID). PID kan zich uiten als endometritis, salpingitis, peritonitis van het bekken en abscessen van eileiders en eierstokken. Een kleiner percentage personen met gonococcale infecties kan gedissemineerde gonokokkeninfectie (DGI) ontwikkelen (2, 3).

Voor de conventionele diagnose van GC-infectie moet het organisme geïsoleerd worden op selectieve media of moeten de diplokokken worden geobserveerd in gramgekleurde uitstrijkjes (4). Kweekmethoden kunnen een goede klinische sensitiviteit hebben, maar zijn sterk afhankelijk van een juiste monsterbehandeling. Indien monsters verkeerd worden opgeslagen en getransporteerd, kan dit leiden tot verlies van levensvatbaarheid van het organisme en fout-negatieve resultaten opleveren. Ook een slechte bemonsteringstechniek, toxische bemonsteringsmaterialen en de remming van groei door componenten van lichaamsafscheidingen kunnen resulteren in fout-negatieve resultaten (5, 6). Vaak gebruikte niet-kweekmethoden voor GC-detectie omvatten directe DNA-sondetests en nucleïnezuuramplificatietests (NAAT's).

Door technologische problemen zijn de prestaties van de eerste generatie NAAT's voor GC beperkt. Deze problemen omvatten een moeilijke verwerking van monsters en remming van monsters, hetgeen fout-negatieve resultaten kan opleveren (7). De Aptima GC-assay is een NAAT van tweede generatie die gebruikmaakt van technologieën van target capture, TMA en Hybridization Protection Assay (HPA, hybridisatie-beschermingsassay) om respectievelijk specimenverwerking te stroomlijnen, target-rRNA te amplificeren en amplicon te detecteren. Onderzoeken die de prestaties en remming van monsters vergelijken voor verschillende amplificatiesystemen hebben de voordelen van target capture, TMA en HPA aangetoond (8, 9).

Volgens "Guidance for the detection of gonorrhoea in England", een richtlijn uit 2021 en uitgegeven door Public Health England, zou een gonorrhoe-test een minimale positief voorspellende waarde (PPV) van 90% moeten hebben in de lokale setting of patiëntenpopulatie (10). Als de PPV onder deze drempel komt, moet een aanvullende test worden gebruikt om positieve testresultaten te bevestigen om de PPV te verbeteren. Aanvullende testen worden beschreven als een tweede nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) die op hetzelfde specimen wordt uitgevoerd, maar die een andere nucleïnezuurdoelsequentie detecteert. De Aptima GC-assay en de Aptima Combo 2®-assay hebben beide de 16S rRNA-subeenheid als target voor zuivering en detectie. De capture-oligomeer is dezelfde voor beide assays, maar de Aptima GC-assay detecteert een ander gebied van de 16S rRNA-subeenheid dan de Aptima Combo 2-assay en kan dus worden beschouwd als een aanvullende test die geschikt is om de PPV van Aptima Combo 2-testen te verbeteren wanneer aanbevolen door lokale gezondheidsrichtlijnen.

Uitgangspunten van de procedure

Monsters worden verzameld en overgebracht naar de geschikte monstertransportbuizen. De transportoplossing in deze buizen geeft het rRNA-doel af en beschermt deze tegen degradatie tijdens opslag. Wanneer de Aptima GC-assay in het laboratorium wordt uitgevoerd, wordt het doel-rRNA-molecuul uit de specimens geïsoleerd met behulp van een capture-oligomeer via target capture waarbij gebruik wordt gemaakt van magnetische microdeeltjes. De capture-oligomeer bevat een sequentie die complementair is aan een specifiek gebied van het doelmolecuul alsook een string van deoxyadenosineresten. Tijdens de hybridisatiestap bindt het sequentie-specifiek gebied van de capture-oligomeer zich aan een specifiek gebied van het doelmolecuul. De capture-oligomeer doelcomplex wordt uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuursverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinemoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes, inclusief het daaraan gebonden geïsoleerde doelmolecuul, worden door middel van magneten naar de zijkant van het reactievat getrokken en de bovendrijvende vloeistof wordt afgezogen. De deeltjes worden gewassen om resten van de monstermatrix te verwijderen die amplificatiereactie-inhibitoren kunnen bevatten. Als de stappen voor target capture zijn voltooid, zijn de monsters klaar voor amplificatie.

Doelamplificatieassays zijn gebaseerd op de mogelijkheid van complementaire oligonucleotideprimers om specifiek te binden en te zorgen voor enzymatische amplificatie van de targetnucleïnezuurstrengen. De Hologic® TMA-reactie repliceert een specifiek gebied van het 16S rRNA uit GC via DNA-tussenproducten. Een unieke set van primers wordt gebruikt voor het doelmolecuul. Detectie van de rRNA-amplificatieproductsequenties (amplicon) wordt bereikt door middel van nucleïnezuurhybridisatie. Een enkelstrengs chemiluminescente DNA-sonde, die complementair is aan een gebied van het doelamplicon, wordt gelabeld met een acridiniumestermolecule. De gelabelde DNA-sonde combineert met amplicon om stabiele RNA-DNA-hybriden te vormen. Het selectiereagens onderscheidt gehybridiseerde van niet-gehybridiseerde sondes, waardoor geen signalen worden gegenereerd door niet-gehybridiseerde sondes. Tijdens de detectiestap wordt uitgestraald licht van de gelabelde RNA:DNA-hybriden gemeten als fotonsignalen in een luminometer en uitgedrukt in relatieve lichteenheden (RLU).

Samenvatting van veiligheid en prestaties

De SSP (Summary of Safety and Performance of samenvatting van veiligheid en prestaties) is beschikbaar in de Europese database voor medische hulpmiddelen (Eudamed), waar deze is gekoppeld aan de unieke identificatiecode voor medische hulpmiddelen (Basic UDI-DI). Raadpleeg de Basic Unique Device Identifier (BUDI) om de SSP voor de Aptima GC-assay te vinden: **54200455DIAGAPTGCQL**.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro*diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Om het risico op ongeldige resultaten te verkleinen, dient u de volledige bijsluiter en de *Gebruikershandleiding van het Panther/Panther Fusion®-systeem* aandachtig te lezen voordat u de assay uitvoert.
- D. Alleen personeel dat adequaat is opgeleid in het gebruik van de Aptima GC-assay en in het omgaan met potentieel besmettelijk materiaal, mag deze procedure uitvoeren. Als er materiaal is gemorst, desinfecteer dan onmiddellijk volgens de toepasselijke procedures binnen de instelling.
- E. Raadpleeg de gebruikershandleiding van het Panther-/Panther Fusion-systeem voor aanvullende specifieke waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures om besmetting van het *Panther-/Panther Fusion-systeem* onder controle te houden.

Met betrekking tot het laboratorium

- F. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- G. Pas de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor laboratoria toe. Eet, drink en rook niet in de aangegeven werkgebieden. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en labjassen tijdens het verwerken van monsters en reagentia. Was de handen grondig na het verwerken van monsters en reagentia.
- H. **Waarschuwing: Irriterend en corrosief.** Vermijd huid-, oog- en slijmvliescontact met Auto Detect 2. Onmiddellijk spoelen met water wanneer de vloeistof in aanraking komt met huid of ogen. Verdun gemorste vloeistof met water voordat u deze droogveegt.
- I. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.
- J. Gooi alle materialen die in contact zijn geweest met specimens en reagentia weg conform de toepasselijke nationale, internationale en regionale regelgeving.
- K. Gebruik goede standaardpraktijken voor laboratoria voor moleculaire diagnostiek, waaronder controle van de laboratoriumomgeving. Zie *Procedurele opmerkingen* voor een gesuggereerd protocol voor monitoring van besmetting in het lab voor het Panther-systeem.

Met betrekking tot het specimen

- L. Deze assay is alleen getest met endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing, vaginale uitstrijkjes en urinemonsters van vrouwen en mannen. De prestaties met andere monsters dan die gespecificeerd onder *Afname en opslag van specimens* zijn niet geëvalueerd.
- M. De uiterste gebruiksdatums vermeld op de monsterafnamekits behoren tot de afnamelocatie en niet de testfaciliteit. Monsters die worden verzameld vóór de uiterste gebruiksdatum van de verzamelkit, en worden getransporteerd en opgeslagen conform de bijsluiter, zijn geldig voor testen zelfs als de uiterste gebruiksdatum op het verzamelbuisje is verstreken.
- N. De PreservCyt-oplossing is gevalideerd als alternatief medium voor testen met de Aptima GC-assay. Pap-specimens in PreservCyt-oplossing die zijn verwerkt met andere instrumenten dan de ThinPrep®-processor of andere instrumenten, zijn niet geëvalueerd.



- voor gebruik in de Aptima GC-assay.
- O. Nadat urine is toegevoegd aan de urinetransportbuis, moet het vloeistofniveau zich tussen de twee zwarte lijnen op het label op het buisje bevinden. Indien dit niet het geval is, moet het monster worden geweigerd.
 - P. Zorg dat de specimens onder de juiste bewaaromstandigheden worden verstuurd om hun integriteit te waarborgen. De stabiliteit van de monsters in andere dan de aanbevolen verzendingsomstandigheden is niet geëvalueerd.
 - Q. De specimens kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen bij het uitvoeren van deze assay. De directeur van het laboratorium moet de juiste hanterings- en verwijderingsmethoden vaststellen. Deze diagnostische procedure mag alleen worden uitgevoerd door personeel dat voldoende is opgeleid in het omgaan met besmettelijke materialen.
 - R. Voorkom kruiscontaminatie tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Monsters kunnen uitermate veel organismen bevatten. Zorg ervoor dat containers met specimens van verschillende patiënten niet met elkaar in contact komen tijdens het hanteren van specimens in het laboratorium. Vervang uw handschoenen als deze met een monster in contact komen.
 - S. Voer gebruikte materialen af zonder deze over andere containers te bewegen.
 - T. Als het lab een monstertransportbuis krijgt zonder wattenstaafjes, met twee wattenstaafjes, een reinigungsstaafje of een wattenstaafje dat niet door Hologic is geleverd, dan moet het monster worden geweigerd. Voordat u een transportbuis voor uitstrijkjes zonder uitstrijkje afkeurt, moet u controleren of het geen Aptima®-specimentransportbuis is, aangezien deze transportbuis voor specimens geen uitstrijkje zal bevatten.
 - U. Baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing moeten worden verzameld volgens de instructies van de fabrikant. Aliquots die vervolgens worden verwijderd uit de PreservCyt-flacon voor het testen met de Aptima GC-assay mogen enkel worden verwerkt met de Aptima®-specimenoverdrachtkit.
 - V. Bij het doorboren kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de dopjes van de Aptima-specimentransportbuizen loskomen. Volg de instructies in de *Testprocedure voor het Panther System* om dit te voorkomen.

Met betrekking tot de assay

- W. Gebruik deze kit of controles niet nadat de houdbaarheidsdatum is verstreken.
- X. Verwissel, meng of combineer geen assayreagentia uit kits met verschillende partijnummers. De controles en assayvloeistoffen van Aptima kunnen afkomstig zijn van verschillende partijnummers.
- Y. Voorkom microbiële en nuclease contaminatie van de reagentia.
- Z. Reagentia moeten van een dop worden voorzien en worden opgeslagen bij de aangegeven temperaturen. Gebruik van verkeerd opgeslagen reagentia kan de uitslag van de assay negatief beïnvloeden. Zie *Eisen voor opslag en verwerking van reagentia* en *Testprocedure voor het Panther System* voor meer informatie.
- AA. Combineer geen assayreagentia of vloeistoffen zonder specifieke aanwijzingen. Flessen voor reagentia of vloeistoffen mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther-systeem verifieert het peil van de reagentia.

AB.Enkele reagentia van deze kit zijn geëtiketteerd met risico- en veiligheidssymbolen.

Opmerking: *Gevarencommunicatie volgt de classificaties in veiligheidsinformatiebladen (SDS) van de EU. Raadpleeg de Safety Data Sheet Library op www.hologicdsds.com voor informatie over gevaarcommunicatie die specifiek van toepassing is voor uw regio. Raadpleeg voor meer informatie over de symbolen de symboollegenda op www.hologic.com/package-inserts.*

Europese gevaarinformatie	
—	<p>Amplification Reagent HEPES 25- 30%</p> <p>—</p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.</p>
—	<p>Enzyme Reagent TRITON X-100 1 - 5%</p> <p>—</p> <p>H402 - Schadelijk voor in het water levende organismen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.</p>
—	<p>Probe Reagent LAURYL SULFAAT LITHIUM ZOUT 35 - 40% SUCCINAATZUUR 10 - 15%</p> <p>—</p> <p>H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.</p>
—	<p>Enzyme Reconstitution Solution GLYCEROL 20 - 25% TRITON X-100 5 - 10%</p> <p>—</p> <p>H402 - Schadelijk voor in het water levende organismen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.</p>
 	<p>Selection Reagent BOORZUUR 0 - 10% TRITON X-100 0 - 10% NATRIUMHYDROXIDE 0 - 10%</p> <p>GEVAAR H315 - Veroorzaakt huidirritatie. H360FD - Kan de vruchtbaarheid schaden. Kan het ongeboren kind schaden. P264 - Na het werken met dit product gezicht, handen en alle blootgestelde huid grondig wassen. P280 - Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen. P321 - Specifieke behandeling vereist (zie aanvullende eerstehulpinstructies op deze SDS). P201 - Alvorens te gebruiken de speciale aanwijzingen raadplegen. P202 - Pas gebruiken nadat u alle veiligheidsvoorschriften gelezen en begrepen heeft. P405 - Achter slot bewaren. P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.</p>

Target Capture Reagens

HEPES 5 - 10%

EDTA 1 - 5%

LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 1 - 5%

— H401 - Giftig voor in het water levende organismen.

H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen.

P273 - Voorkom lozing in het milieu.

P501 - Inhoud/verpakking afvoeren naar een erkende afvalverwerkingsinstallatie.

Eisen voor opslag en verwerking van reagentia

- A. In de volgende tabel staan de opslagomstandigheden en stabiliteit voor reagentia en controles vermeld:

Reagens	Ongeopende opslag	Open kit (gereconstitueerd)	
		Opslag	Stabiliteit
Amplificatiereagens	2°C tot 8°C		
Enzymreagens	2°C tot 8°C		
Sondereagens	2°C tot 8°C		
Zuiveringsreagens B	2°C tot 8°C		
Amplificatiereconstitutie-oplossing	2°C tot 30°C	2°C tot 8°C	60 dagen
Enzymreconstitutie-oplossing	2°C tot 30°C	2°C tot 8°C	60 dagen
Sondereconstitutie-oplossing	2°C tot 30°C	2°C tot 8°C	60 dagen
Selectiereagens	2°C tot 30°C	2°C tot 30°C	60 dagen
Zuiveringsreagens	15°C tot 30°C	15°C tot 30°C	60 dagen
Positieve controle	2°C tot 8°C		Wegwerpflacon
Negatieve controle	2°C tot 8°C		Wegwerpflacon

- B. Als het selectiereagens gekoeld is bewaard, laat het dan op kamertemperatuur komen voordat u het op het Panther-systeem plaatst.
- C. De volgende reagentia zijn stabiel wanneer ze bewaard worden bij 15°C tot 30°C (kamertemperatuur):
Zuiveringsreagens.
- D. Werkend zuiveringsreagens GC (wTCR) is stabiel gedurende 60 dagen bij opslag op 15°C tot 30°C. Niet koelen.
- E. Na reconstitutie zijn het enzym-, amplificatie- en sondereagens stabiel gedurende 60 dagen bij opslag bij 2°C tot 8°C.
- F. Gooi ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR na 60 dagen weg of, indien eerder, na de uiterste gebruiksdatum van de hoofdpartij.
- G. Vermijd kruisbesmetting tijdens de verwerking en opslag van reagentia. Plaats op alle gereconstitueerde reagentia nieuwe reagensdopjes elke keer voordat zij worden opgeslagen.
- H. Controls zijn stabiel tot de datum die op de flacons staat aangegeven.
- I. Reagentia die in het Panther-systeem worden bewaard, blijven 72 uur stabiel.
- J. Het sondereagens en het gereconstitueerde sondereagens zijn lichtgevoelig. Bewaar de reagentia afgeschermd van het licht.

- K. Bij opwarming tot kamertemperatuur kunnen een aantal controlebuisjes troebel lijken of precipitaat bevatten. Troebelheid of precipitatie gekoppeld aan controles heeft geen invloed op de prestaties van de controles. De controles kunnen gebruikt worden of ze nu helder of troebel zijn, of precipitaat bevatten. Indien heldere controles gewenst zijn, kan solubilisatie worden versneld door ze te incuberen aan het bovenste uiteinde van het bereik van de kamertemperatuur (15°C tot 30°C).
- L. De reagentia mogen niet worden ingevroren.

Afname en opslag van specimens

Opmerking: *Behandel alle specimens alsof ze potentieel besmettelijke stoffen bevatten. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.*

Opmerking: *Voorkom kruiscontaminatie tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Voer gebruikt materiaal bijvoorbeeld niet boven open buizen af.*

De Aptima GC-assay is ontworpen om de aanwezigheid van GC te detecteren in door een arts afgenomen endocervicale, vaginale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes van mannen, door patiënten verzamelde vaginale uitstrijkjes, urinespecimens van vrouwen en mannen en Pap-specimens in PreservCyt-oplossing. De prestaties met andere monsters dan die verzameld met de volgende kits voor het verzamelen van monsters zijn niet geëvalueerd:

- Aptima-multitest verzamelkit voor uitstrijkjes
- Aptima-kit voor het verzamelen van urinemonsters van mannen en vrouwen
- Aptima-unisex kit voor het verzamelen van endocervicale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes bij mannen
- Aptima-monstertransferkit (voor gebruik met gynaecologische monsters die zijn afgenomen in PreservCyt-oplossing)

A. Specimenafname

Raadpleeg voor instructies de bijsluiter van de betreffende kit voor monsternamen.

B. Transport en opslag van specimens voorafgaand aan testen

1. Uitstrijkjes

- a. Na afname moet het specimen in de transportbuis voor uitstrijkjes worden vervoerd en bewaard bij een temperatuur van 2°C tot 30°C tot het wordt getest. Specimens moeten binnen 60 dagen na afname worden getest met de Aptima GC-assay. Als langer bewaren nodig is, dienen urogenitale specimens binnen 7 dagen na afname in de transportbuis voor uitstrijkjes te worden ingevroren bij -20°C tot -70°C om specimens tot 12 maanden na afname te kunnen testen (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

2. Urinemonsters

- a. Houd het urinemonster na afname op 2°C tot 30°C en breng het binnen 24 uur na afname over naar de transportbuis voor urinespecimens. Transporteer het urinespecimen naar het laboratorium in de primaire opvangcontainer of de transportbuis bij 2°C tot 30°C. Bewaar bij 2°C tot 30°C en test de verwerkte urinespecimen binnen 30 dagen na afname met de Aptima GC-assay.
- b. Als urinespecimens langer bewaard moeten worden, dienen ze binnen 7 dagen na afname te worden ingevroren in de transportbuis voor urinespecimens bij -20°C tot -70°C om ze tot 12 maanden na afname te kunnen testen (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

3. Pap-specimens met PreservCyt-oplossing

- a. Pap-specimens met PreservCyt-oplossing bestemd voor GC-tests moeten worden verwerkt voor cytologie en/of overgebracht naar een specimenoverdrachtbuis binnen 30 dagen na afname bij opslag bij 2°C tot 30°C (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).
 - b. Als de procedure voor het verwijderen van het ThinPrep-aliquot wordt gebruikt, raadpleegt u de gebruikershandleiding van de *ThinPrep-systeemprocessor* voor instructies over het verwijderen van aliquots. Breng 1 ml van het verwijderde aliquot over naar een specimentransportbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-specimentransportkit en Aptima-transportoplossing.
 - c. Als het specimen wordt getest na verwerking met de ThinPrep-systeemprocessor, verwerk het Pap-specimen met PreservCyt-oplossing dan conform de *Gebruikershandleiding van de ThinPrep Systems-processor* en de bijsluiters van de Aptima-specimentransportkit en de Aptima-transportoplossing. Breng 1 ml van de vloeistof die nog in de flacon met PreservCyt-oplossing zit over naar een specimentransportbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-specimentransportkit en Aptima-transportoplossing.
 - d. Zodra het Pap-specimen van de PreservCyt-oplossing is overgebracht naar het Aptima-specimentransportbuisje, moet het specimen worden getest met de Aptima GC-assay binnen 30 dagen bij opslag bij 2°C tot 8°C of 14 dagen bij opslag bij 15°C tot 30°C. Indien langere opslag vereist is, bevries het specimen dan binnen 7 dagen na de overdracht naar de Aptima specimentransportbuis bij -20°C tot -70°C gedurende maximaal 12 maanden. (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).
- C. Specimenopslag na testen
1. Monsters waarop een assay is uitgevoerd, moeten rechtop in een rek worden bewaard.
 2. Bedek de specimentransportbuizen met een nieuwe, schone plastic filmlaag of folie.
 3. Als monsters waarop een assay is uitgevoerd moeten worden vervoerd, moeten de doorprikbare doppen worden verwijderd en nieuwe niet-doorprikbare doppen op de monstertransportbuizen worden geplaatst. Als monsters moeten worden vervoerd voor tests bij een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen behouden blijven. Voordat de doppen van monstertransportbuizen die eerder zijn getest en van een nieuwe dop voorzien worden verwijderd, moeten de buizen gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de bodem van de buis te brengen. **Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**
- Opmerking:** De monsters moeten volgens de toepasselijke nationale, internationale en regionale transportvoorschriften worden vervoerd.

Panther System

Reagentia voor de Aptima GC-assay staan hieronder vermeld voor het Panther-systeem. Naast de naam van het reagens staan tevens de identificatiesymbolen vermeld.

Geleverde reagentia en materialen

Aptima Neisseria gonorrhoeae assaykit, 100 tests (2 dozen en 1 Controls-kit) (cat. nr. 302927)

Aptima Neisseria gonorrhoeae assay gekoelde box (doos 1 van 2)
(na ontvangst bewaren bij 2°C tot 8°C)

Symbol	Component	Aantal
A	Amplificatiereagens <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met < 5% vulstof.</i>	1 flacon
E	Enzymreagens <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met < 10% vulreagens.</i>	1 flacon
P	Sondereagens <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-sondes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flacon
TCR-B	Zuiveringsreagens B <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren in gebufferde oplossing < 5% detergens.</i>	1 x 0,30 ml

Aptima Neisseria gonorrhoeae assay kamertemperatuurbox (doos 2 van 2)
(na ontvangst bewaren bij 15°C tot 30°C)

Symbol	Component	Aantal
AR	Amplificatiereconstitutie-oplossing <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 11,9 ml
ER	Enzymreconstitutie-oplossing <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 6,3 ml
PR	Enzymreconstitutie-oplossing <i>Met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 x 15,2 ml
S	Selectiereagens <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 43,0 ml
TCR	Zuiveringsreagens <i>Gebufferde oplossing met vaste fase en zuiveringsoligomeren.</i>	1 x 26,0 ml
	Reconstitutie-adapters	3
	Streepjescodeblad hoofdpertij	1 blad

Aptima Controls-kit
(na ontvangst bewaren bij 2°C tot 8°C)

Symbool	Component	Aantal
PGC/NCT	Positieve controle, GC/negatieve controle, CT <i>Niet-besmettelijk GC-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met < 5% detergens. Elk monster van 400 µl bevat het geschatte rRNA-equivalent van 50 GC-cellen (250 fg/assay*).</i>	5 x 1,7 ml
PCT/NGC	Positieve controle, CT/Negatieve controle, GC <i>Niet-besmettelijk CT-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met < 5% detergens. Elk monster van 400 µl bevat het geschatte rRNA-equivalent van 1 CT IFU (5 fg/assay*).</i>	5 x 1,7 ml

*De rRNA-equivalenten werden berekend op basis van de grootte van het genoom en de geschatte DNA:RNA-verhouding/cel van elk organisme.

Benodigde maar apart geleverde materialen

Opmerking: Voor materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer vermeld, tenzij ze op andere wijze zijn gespecificeerd.

	<u>Cat. nr.</u>
Panther System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther System met continue vloeistof en afval (Panther Plus)	PRD-06067
Pakket Aptima-assayvloeistoffen <i>(Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens)</i>	303014 (1000 tests)
Aptima auto detect kit	303013 (1000 tests)
Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)	104772-02
Panther-afvalzakpakket	902731
Panther-afvalbakdeksel	504405
Of Panther-runkit <i>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, assayvloeistof en auto detect</i>	303096 (5000 tests)
Tips, 1000 µL gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie en voor eenmalig gebruik <i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit (transportkit) <i>voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing</i>	301154C
Aptima Specimen Transportkit — printbaar voor gebruik met specimens in PreservCyt-oplossing	PRD-05110
Aptima-multitest verzamelkit voor uitstrijkjes	PRD-03546
Aptima-unisex kit voor het verzamelen van endocervicale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes bij mannen	301041
Aptima-kit voor het afnemen van urinemonsters van mannen en vrouwen	301040
Aptima-urinetransportbuisjes voor urinemonsters van mannen en vrouwen	105575
Bleekmiddel, 5% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing —	—

Wegwerphandschoenen	—
Doorprikbare Aptima-doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103.036A
Vervangende doppen voor de kits met 100 tests	—
<i>Reconstitutieoplossingen voor enzym-, amplificatie- en sondereagentia</i>	
<i>reconstitutieoplossingen</i>	<i>CL0041 (100 doppen)</i>
<i>TCR en selectiereagens</i>	<i>501604 (100 doppen)</i>

Optionele materialen

	<u>Cat. nr.</u>
Aptima Controls-kit	301110
Hologic Bleekversterker om te reinigen <i>voor het routinematig reinigen van oppervlakken en apparatuur</i>	302101
Schudmachine	—
Pluisvrije doekjes	—
Werkbladhoezen met plastic achterkant	—

Testprocedure voor het Panther System

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

A. Voorbereiding van het werkgebied

1. Reinig de werkoppervlakken waar reagentia en monsters zullen worden bereid. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het werkoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, kunststofhoudende absorberende laboratoriumwerkbladhoezen.
2. Reinig een apart deel van het werkoppervlak waar monsters worden bereid. Gebruik de hierboven beschreven procedure (Stap A.1).
3. Reinig de pipetten. Gebruik de hierboven beschreven reinigingsprocedure (Stap A.1).

B. Reconstitutie van de reagens/bereiding van een nieuwe kit

Opmerking: Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Panther System worden gereconstitueerd.

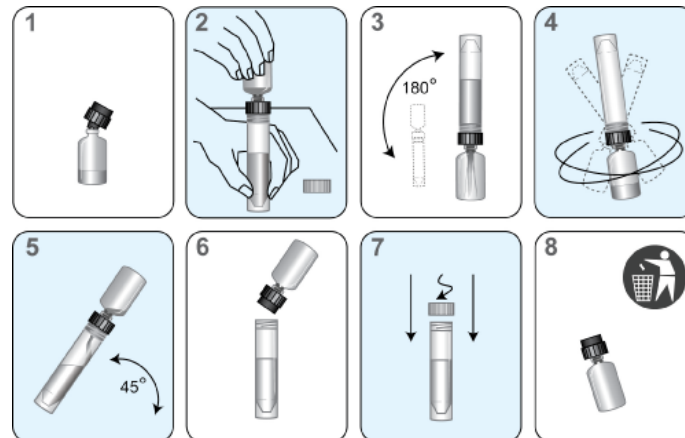
1. Om amplificatie-, enzym- en sondereagentia te reconstitueren, mengt u de flessen gevriesdroogde reagens met de reconstitutieoplossing. Als de reconstitutieoplossingen in de koelkast zijn bewaard, moeten ze vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
 - a. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Controleer of de labels op de reconstitutieoplossing en het reagens dezelfde kleur hebben voordat de reconstitutiekraag wordt bevestigd.
 - b. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de gevriesdroogde glazen reagensflacon en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de glazen flaconopening (Afbeelding 1, stap 1).
 - d. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.

- e. Terwijl u de fles met reconstitutieoplossing op het werkblad houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de fles met reconstitutieoplossing (Afbeelding 1, stap 2).
- f. Keer de gemonteerde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles met reconstitutieoplossing afvloeien in het glazen flesje (Afbeelding 1, stap 3).
- g. Meng de oplossing in de fles door voorzichtig draaiend te schudden. Zorg dat u geen schuim creëert tijdens het draaiend schudden van de fles. (Afbeelding 1, Stap 4).
- h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de gemonteerde flessen opnieuw en kantel ze naar een hoek van 45° om schuimvorming te minimaliseren (Afbeelding 1, Stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de fles met reconstitutieoplossing.
- i. Gooi de reconstructiekraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 1, Stap 6).
- j. Draai de dop terug op de fles met reconstitutieoplossing. Noteer de initialen van de laborant en de datum van reconstitutie op het label (Afbeelding 1, Stap 7).
- k. Gooi de kraag en flacon weg (Afbeelding 1, stap 8).

Optie: De amplificatie-, enzym- en sondereagentia mogen extra gemengd worden door de plastic flessen met dop in een schudmachine te plaatsen voor minimaal 5 minuten op met een gematigde snelheid en kanteling. Zorg ervoor dat de reagentia goed gemengd zijn.

Waarschuwing: Voorkom schuimvorming bij reconstitutie van reagentia. Schuim verstoort detectie van het vloeistofpeil in het Panther-systeem.

Waarschuwing: Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om verwachte assayresultaten te verkrijgen.



Afbeelding 1. Reconstitutieproces van het Panther System

2. Het werkende Zuiveringsreagens (wTCR) bereiden
 - a. Combineer de juiste flessen van TCR en TCR-B.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia in de kit met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met TCR-B en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met TCR-B.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.

- f. Noteer de initialen van de laborant en de actuele datum op het label.
 - g. Gooi de TCR-B-fles en de dop ervan weg.
3. Selectiereagens bereiden
- a. Controleer of het partijnummer op de reagensfles overeenkomt met het partijnummer op het streepjescodeblad van de hoofdpartij.
 - b. Noteer de initialen van de laborant en de actuele datum op het label.

Opmerking: Meng de amplificatie-, enzym-, sonde- en selectiereagentia grondig door ze voorzichtig om te keren voordat u in het systeem laadt. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

C. Bereiding van reagentia voor eerder gereconstitueerde reagentia

1. Eerder gereconstitueerde amplificatie-, enzym- en sondereagentia moeten op kamertemperatuur (15°C tot 30°C) worden gebracht voorafgaand aan de aanvang van de assay.

Optie: De plastic flessen met dop met gereconstitueerde amplificatie-, enzym- en sondereagentia mogen in een schudmachine worden geplaatst met een gematigde snelheid en kanteling totdat de reagentia goed geschud en op kamertemperatuur zijn.

2. Als gereconstitueerd sondereagens precipitaat bevat dat niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm de fles met dop dan gedurende 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet hoger is dan 62 °C. Na deze verwarmingsstap kan het sondereagens zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Meng het sondereagens door het om te keren zonder dat er schuim wordt gevormd, voordat u het in het systeem plaatst.
3. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze in het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.
4. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther-systeem herkent te volle flessen en verwerkt die niet.

Waarschuwing: Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om verwachte assayresultaten te verkrijgen.

D. Verwerking van specimens

1. Laat de controles en monsters op kamertemperatuur komen voorafgaand aan de verwerking.
2. Zorg dat u de monsters niet vortext.
3. Controleer visueel of elke specimenbuis aan een van de volgende criteria voldoet.
 - a. De aanwezigheid van één blauw Aptima wattenstaafje in een unisex transportbuis voor monsters.
 - b. De aanwezigheid van één roze Aptima-uitstrijkje in een transportbuis voor multitestmonsters of vaginale monsters.
 - c. Een totaalvolume urine tussen de zwarte vullijnen van een transportbuis voor urinemonsters.
 - d. De afwezigheid van een uitstrijkje in de Aptima-transportbuis voor pap-specimens met PreservCyt-oplossing.
4. Inspecteer monsterbuizen voordat u deze in het rek plaatst.
 - a. Als er in een monsterbuis bellen zitten in de ruimte tussen de vloeistof en de dop, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd op 420 RCF om de bellen te verwijderen.

- b. Als een monsterbuis een lager volume heeft dan gebruikelijk is na het volgen van de instructies voor monsternamen, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420 RCF om te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.
- c. Indien het vloeistofpeil in een urinemonsterbuis niet tussen de twee zwarte lijnen op het label ligt, moet het monster worden geweigerd. Een overmatig gevulde buis mag niet doorboord worden.
- d. Als een urinemonsterbuis precipitaat bevat, moet het monster maximaal 5 minuten worden verwarmd bij 37°C. Als het precipitaat niet opnieuw in oplossing verandert, verzeker u er dan visueel van dat het precipitaat de levering van het monster niet verhindert.

Opmerking: Als stappen 4a-4c niet worden gevolgd, kan vloeistof loskomen uit de dop van de monsterbuis.

Opmerking: Er kunnen maximaal 4 afzonderlijke aliquots worden getest van elke monsterbuis. Als wordt geprobeerd meer dan 4 aliquots uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dat leiden tot verwerkingsfouten.

E. Voorbereiding van het systeem

1. Stel het systeem in volgens de instructies in de *gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion System* en *Procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.
2. Laad de monsters.

Procedurele opmerkingen

A. Controls

1. Om de Aptima-assaysoftware voor het Panther-systeem goed te gebruiken, is één paar controles vereist. De buisjes voor positieve controle, CT/negatieve controle, GC en van positieve controle, GC/negatieve controle, CT kunnen in elke rekpositie en in elke rij van het monstercompartiment op het Panther-systeem worden geladen. Patiëntmonsters worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
 - a. Enkele controles worden momenteel verwerkt door het systeem.
 - b. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
2. Wanneer de controlebuisjes zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen patiëntmonsters tot maximaal 24 uur met de bijbehorende assay-reagenskit worden verwerkt, **behalve** in de volgende gevallen:
 - a. Controls-resultaten zijn niet geldig.
 - b. De bijbehorende assay-reagenskit is uit het systeem verwijderd.
 - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft de stabiliteitsgrenzen overschreden.
3. Elke Aptima-controlebuis kan slechts één keer worden getest. Als vaker dan één keer wordt geprobeerd uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dit leiden tot verwerkingsfouten.

B. Temperatuur

Kamertemperatuur wordt gedefinieerd als 15°C tot 30°C.

C. Handschoenpoeder

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buisjes vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

D. Protocol voor monitoring van vervuiling in het lab voor het Panther-systeem

Heel wat laboratoriumspecifieke factoren kunnen bijdragen aan besmetting, zoals het testvolume, de werkstroom, de prevalentie van aandoeningen en diverse andere activiteiten in het laboratorium. Er moet rekening worden gehouden met deze factoren wanneer de frequentie voor monitoring van de besmetting wordt vastgelegd. De intervallen voor monitoring van de besmetting moeten bepaald worden op basis van de eigen praktijken en procedures van het laboratorium.

Om te monitoren op besmetting in het laboratorium, kan de volgende procedure worden gevolgd met behulp van de Aptima unisex specimenafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes:

1. Label uitstrijktransportbuisjes met nummers die overeenkomen met de te testen gebieden.
2. Verwijder het staafje (blauw wattenstaafje met groene bedrukking) uit de verpakking, maak het nat in het Aptima-specimentransportmiddel (STM) en neem met een draaiende beweging een uitstrijkje van het gebied.
3. Steek het uitstrijkje onmiddellijk in een transportbuis.
4. Breek het stokje van het wattenstaafje af bij de lijn; wees voorzichtig om te zorgen dat de inhoud niet opspat.
5. Plaats de dop stevig terug op de transportbuis.
6. Herhaal Stap 2 t/m 5 voor elk gebied waarvan een uitstrijkje gemaakt moet worden.
7. Test monsters met de Aptima GC-assay in het Panther-systeem.
8. Er moet verder onderzoek worden verricht wanneer een van de monsters positief test.

Indien de resultaten GC-positief of -dubbelzinnig zijn, raadpleeg dan *Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten*. Neem contact op met de technische dienst van Hologic voor aanvullende informatie over monitoring van verontreiniging die specifiek bedoeld is voor het Panther-systeem.

Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten

A. Interpretatie van de test

Assaytestresultaten worden automatisch geïnterpreteerd door de Aptima-assaysoftware met behulp van het GC-protocol. Een testresultaat kan negatief, onduidelijk, positief of ongeldig zijn zoals bepaald door de totale RLU in de detectiestap (zie hieronder). Een testresultaat kan ongeldig zijn als de RLU-waarden buiten het normale verwachte bereik vallen. Testen die in eerste instantie onduidelijk of ongeldig zijn, zouden opnieuw moeten worden uitgevoerd.

Interpretatie van de test	Totale RLU (x1000)
Negatief	0* tot < 50
Onduidelijk	50 tot < 100
Lage RLU Positief ^{1,2}	100 tot < 2.000
Positief ¹	2.000 tot < 12.000
Ongeldig	0* of > 12.000

*Een (0 x 1000) RLU-resultaat van nul op het verwerkingsrapport stelt een waarde tussen nul en 999 RLU voor. RLU-waarden lager dan 690 op het Panther-systeem worden als ongeldig gerapporteerd.

¹Raadpleeg Tabel 3 voor RLU-verdeling van resultaten. De grootte van RLU is geen indicatie van het niveau van organisme in het monster.

²In het laag-positieve bereik moeten gegevens die op positieve resultaten wijzen zorgvuldig worden geïnterpreteerd, met dien verstande dat de waarschijnlijkheid van een vals-positief groter kan zijn dan een echt-positief.

B. Resultaten kwaliteitscontrole en aanvaardbaarheid

De negatieve controle voor GC, met label 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC', en de positieve controle voor GC, met label 'CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT', dienen als controles voor de stappen van zuivering, amplificatie en detectie van de assay. In overeenstemming met de richtlijnen of vereisten van lokale, regionale en/of nationale voorschriften of accreditatie-instanties kunnen bijkomende controles voor cellyse en RNA-stabilisatie opgenomen worden. De positieve controle voor GC, met label 'CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT', bevat niet-besmettelijke GC rRNA. Indien gewenst kunnen bijkomende controles besteld worden als een kit. Een juiste voorbereiding van specimens wordt visueel bevestigd door de aanwezigheid van één Aptima-uitstrijkje in een specimentransportbuis, een eindvolume urine tussen de zwarte vullijnen van een transportbuisje voor urinespecimens, of de afwezigheid van een uitstrijkje in een Aptima-specimentransportbuis voor vloeibare Pap-specimens.

De positieve Controls moeten de volgende testresultaten opleveren:

Controle	Totale RLU (x1000)	GC Resultaat
Positieve controle, CT/ negatieve controle, GC	0* en < 50	Negatief
Positieve controle, GC/ negatieve controle, CT	≥ 100 en < 12.000	Positief

*Een (0 x 1000) RLU-resultaat van nul op het verwerkingsrapport stelt een waarde tussen nul en 999 RLU voor. RLU-waarden lager dan 690 op het Panther-systeem worden als ongeldig gerapporteerd.

1. De Aptima-assaysoftware evalueert automatisch de controles volgens de bovenstaande criteria en rapporteert de runstatus als PASS als aan de runcontrolecriteria wordt voldaan, en FAIL als niet aan de runcontrolecriteria wordt voldaan.
2. Indien de Run Status [Verwerkingsstatus] FAIL [Afgekeurd] is, zijn alle testresultaten in dezelfde run ongeldig en mogen ze niet gerapporteerd worden.
3. Elk laboratorium moet geschikte controleprocedures invoeren om te voldoen aan lokale voorschriften.

Opmerking: *Neem contact op met de technische ondersteuning van Hologic voor hulp bij controlewaarden die buiten bereik zijn.*

4. Negatieve Controls zijn mogelijk niet effectief bij het monitoren van willekeurige vermenging. Zie *Carryover-onderzoeken voor het Panther System* voor resultaten uit een onderzoek naar de analytische hoog-target-vermenging dat is uitgevoerd om de controle van vermenging in het Panther-systeem aan te tonen.

C. Monstervoorbereidingscontrole (optioneel)

De negatieve controle voor GC, met label 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC', en de positieve controle voor GC, met label 'CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT', dienen als controles voor de stappen van zuivering, amplificatie en detectie van de assay en moeten worden opgenomen in elke assayrun. Indien gewenst kunnen controles voor cellyse en RNA-stabilisatie getest worden conform de vereisten van accreditatie-instanties of individuele laboratoriumprocedures. Bekende positieve monsters kunnen dienen als controles door ze voor te bereiden en te testen in combinatie met onbekende monsters. Monsters gebruikt als voorbereidingscontroles moeten volgens de bijsluiters worden opgeslagen, gehanteerd en getest. Monstervoorbereidingscontroles moeten op dezelfde wijze worden geïnterpreteerd als beschreven voor patiënttestmonsters. Zie *Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten* en/of *Patiënttestresultaten*.

D. Patiënttestresultaten

1. Indien de controles in een run niet de verwachte resultaten opleveren, mogen de testresultaten voor patiëntmonsters in dezelfde run niet gerapporteerd worden.
2. Uitstrijkjes, urine en pap-specimenresultaten met PreservCyt-oplossing. Zie *Opmerkingen* hieronder.
 - a. Initiële resultaten

GC Pos*	Positief voor GC rRNA.
GC Neg	Verondersteld als negatief voor GC rRNA.
GC Equiv	Monster moet opnieuw worden getest.
Ongeldig	Monster moet opnieuw worden getest.

b. Resultaten opnieuw testen

GC Pos*	Positief voor GC rRNA.
GC Neg	Verondersteld als negatief voor GC rRNA.
GC Equiv	Onbepaald, een nieuw monster moet afgenomen worden.
Ongeldig	Onbepaald, een nieuw monster moet afgenomen worden.

*Positieve monsterresultaten met lage RLU zijn inbegrepen in deze categorie. Zie *Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten* hierboven.

Opmerkingen

- Het eerste geldige, niet-twijfelachtige resultaat voor elke analyt is het resultaat dat gerapporteerd moet worden.
- Het wordt aanbevolen om de prestatiegegevens voorzichtig te hanteren bij interpretatie van de Aptima GC-testresultaten voor asymptomatische personen of personen binnen populaties met lage prevalentie.
- Een negatief resultaat sluit de aanwezigheid van een GC-infectie niet uit, omdat de resultaten afhangen van een juiste afname van de monsters, afwezigheid van remmers en voldoende rRNA om gedetecteerd te worden. Testresultaten kunnen worden beïnvloed door onjuiste monsternamen, verkeerde opslag van monsters, technische fouten, verwisselen van monsters of doelniveaus die onder de detectielimiet van de assay liggen.
- Het testen van een endocervicaal monster wordt aanbevolen voor vrouwelijke patiënten waarvan klinisch vermoed wordt dat ze een chlamydia-of gonokokkeninfectie hebben. Indien zowel een pap- als een endocervicaal uitstrijkje wordt afgenomen, moet het pap-specimen met PreservCyt-oplossing worden afgenomen voordat het endocervicale uitstrijkje wordt gemaakt.

Beperkingen

- A. Alleen personeel dat is getraind in de procedure mag deze assay gebruiken. Niet-naleving van de instructies in deze bijsluiter kan leiden tot foutieve resultaten.
- B. De effecten van tampongebruik, douchen en monsterafnamevariabelen zijn niet geëvalueerd voor hun impact op de detectie van GC.
- C. De aanwezigheid van slijm in endocervicale specimens heeft geen invloed op de detectie van GC door de Aptima GC-assay. Voor een juiste afname van endocervicale monsters moet overtollig slijm echter worden verwijderd.
- D. Het afnemen van urinemonsters, vaginale uitstrijkjes en baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing is niet bedoeld als vervanging van cervicale onderzoeken en endocervicale monsters voor de diagnose van urogenitale infecties bij vrouwelijke patiënten. Patiënten kunnen cervicitis, urethritis, urineweginfecties of vaginale infecties hebben door andere oorzaken of gelijktijdige infecties met andere agentia.
- E. De Aptima GC-assay is niet bedoeld voor de evaluatie van vermoedelijk seksueel misbruik of voor andere medisch-juridische indicaties.
- F. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van een adequate afname van monsters. Omdat het voor deze assay gebruikte transportsysteem geen microscopische beoordeling van de geschiktheid van het specimen mogelijk maakt, zijn de juiste technieken voor het verzamelen van specimens noodzakelijk. Raadpleeg de bijsluiter van de Aptima-monsterafnamekit.
- G. Therapeutisch falen of succes kan niet worden bepaald met de Aptima GC-assay, aangezien nucleïnezuur kan aanhouden na geschikte antimicrobiële therapie.
- H. De resultaten van de Aptima GC-assay moeten worden geïnterpreteerd in combinatie met andere laboratorium- en klinische gegevens waarover de arts beschikt.
- I. Een negatief resultaat sluit een mogelijke infectie niet uit omdat resultaten afhankelijk zijn van een adequate monsterafname. Testresultaten kunnen worden beïnvloed door onjuiste monsterafname, technische fouten, verwisselen van monsters of doelniveaus die onder de detectielimiet van de assay liggen.
- J. De Aptima GC-assay levert kwalitatieve resultaten. Er kan daarom geen correlatie worden vastgesteld tussen de sterkte van een positief assaysignaal en het aantal organismen in een monster.
- K. Voor de klinische studies met vaginale uitstrijkjes, endocervicale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes bij mannen en urinemonsters worden de prestaties voor detectie van GC afgeleid uit populaties met hoge prevalentie. Positieve resultaten in populaties met lage prevalentie moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd, met het inzicht dat de waarschijnlijkheid van een fout-positief hoger kan zijn dan een echte positief.
- L. Voor de klinische onderzoeken met Pap-specimens met PreservCyt-oplossing zijn de prestaties van de Aptima GC-assay voor het detecteren van GC voornamelijk afgeleid van populaties met een lage prevalentie. Positieve resultaten in populaties met lage prevalentie moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd, met het inzicht dat de waarschijnlijkheid van een fout-positief hoger kan zijn dan een echte positief.

- M. De prestaties van de Aptima-specimenttransferkit werden niet geëvalueerd voor het testen van hetzelfde pap-specimen met PreservCyt-oplossing voor en na de ThinPrep Pap-verwerking.
- N. Pap-specimens met PreservCyt-oplossing die zijn verwerkt met andere instrumenten dan de ThinPrep 2000-processor, zijn niet geëvalueerd voor gebruik in Aptima-assays.
- O. Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet anderszins geïndiceerd is.
- P. De toepassing van door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes is beperkt tot zorginstellingen waar ondersteuning/advies beschikbaar is om de procedures en voorzorgsmaatregelen uit te leggen.
- Q. De Aptima GC-assay is niet gevalideerd voor gebruik met vaginale uitstrijkjes die door patiënten thuis zijn afgenomen.
- R. De prestatie van de Aptima GC-assay is niet geëvalueerd bij adolescenten jonger dan 14 jaar.
- S. Het testen van monsters van urethrale uitstrijkjes bij asymptomatische mannen is niet aanbevolen, wegens de lage voorspellende waarde van een positief resultaat waargenomen in de klinische studie.
- T. De prestaties van het Panther-systeem zijn niet geëvalueerd op hoogtes van meer dan 2000 m (6561 feet) boven zeeniveau.
- U. Er zijn geen aanwijzingen voor afbraak van nucleïnezuren in de PreservCyt-oplossing. Als een Pap-specimen in PreservCyt-oplossing kleine hoeveelheden GC-celmateriaal bevat, kan dit celmateriaal ongelijk verdeeld zijn. Bovendien resulteert het extra volume PreservCyt-oplossing in een grotere verdunning van het monstermateriaal in vergelijking met directe monsternamen met SMT. Deze factoren kunnen het vermogen beïnvloeden om kleine aantallen organismen in het afgenomen materiaal te detecteren. Als negatieve resultaten van het specimen niet passen in de klinische indruk, dan kan een nieuw specimen noodzakelijk zijn.
- V. Klanten moeten onafhankelijk een LIS-overdrachtproces valideren.

Resultaten van klinische onderzoeken

De prestatiekenmerken van de Aptima GC-assay zijn vastgesteld in drie klinische onderzoeken in Noord-Amerika. Het eerste klinische onderzoek heeft de gevoeligheid, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay vastgesteld met behulp van door een arts afgenomen endocervicale, vaginale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes van mannen, door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen en vrouwen. Het tweede klinische onderzoek stelde de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden vast van de Aptima GC-assay met behulp van PreservCyt-transportmedium (onderdeel van het ThinPrep 2000-systeem). Pap-specimens in PreservCyt-oplossing werden ook beoordeeld op nauwkeurigheid binnen het laboratorium met de Aptima GC-assay.

De eerste klinische onderzoeken om de gevoeligheid, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay vast te stellen, werden voltooid met behulp van een semiautomatisch DTS®-systeem. De assay werd vervolgens gemigreerd naar een volledig geautomatiseerd Tigris® DTS-systeem (zonder wijzigingen in de formulering van de assay) met behulp van klinische vergelijkbaarheidsonderzoeken. Tot slot werden klinische vergelijkbaarheidsonderzoeken gebruikt om de Aptima GC-assay van Tigris DTS te migreren naar het huidige gebruikssysteem, het Panther-systeem. Gegevens van de initiële onderzoeken met de DTS- of Tigris DTS-systemen kunnen hierin worden getoond ter ondersteuning van het vaststellen van de testprestaties, hoewel het huidige gebruik van deze systemen niet langer wordt ondersteund door de fabrikant.

In het derde klinische onderzoek werden de klinische prestaties van de Aptima GC-assay geëvalueerd bij seksueel actieve mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die minstens 14 jaar oud waren en wel of geen symptomen van soa's hadden. Dit onderzoek evalueerde door patiënten verzamelde vaginale uitstrijkjes en urinemonsters die getest waren op het Panther-systeem.

Verwachte waarden

De positiviteit van GC in patiëntenpopulaties hangt af van risicofactoren zoals leeftijd, levensstijl, de aanwezigheid of afwezigheid van symptomen en de gevoeligheid van de test gebruikt voor het detecteren van infecties. Voor twee klinische onderzoeken staat in Tabel 1a en Tabel 1b een samenvatting weergegeven van de positiviteit van GC in Noord-Amerika, per type specimen zoals bepaald door de Aptima GC-assay met behulp van het DTS-systeem. Tabel 1c geeft een overzicht van de positiviteit van *N. gonorrhoeae* voor de Aptima GC-assay op het Panther-systeem zoals vastgesteld door een aanvullend klinisch onderzoek.

Tabel 1a: Positiviteit van *N. gonorrhoeae* per klinische locatie en in totaal zoals bepaald door Aptima GC-assayresultaten op het DTS System

Locatie	% (# positief/# getest)											
	MS		MU		FS		FU		PVS		CVS	
1	21,4	(54/252)	21,4	(54/252)	6,1	(14/229)	5,7	(13/230)	6,4	(14/219)	6,1	(14/230)
2	26,5	(93/351)	20,1	(71/354)	16,1	(32/199)	15,0	(30/200)	16,2	(32/198)	16,6	(33/199)
3	0,0	(0/4)	0,0	(0/4)	4,4	(5/114)	3,5	(4/113)	3,6	(4/111)	3,5	(4/113)
4	N.v.t.		N.v.t.		2,3	(6/266)	1,9	(5/270)	2,2	(6/267)	3,0	(8/269)
5	5,5	(11/200)	5,5	(11/200)	1,5	(3/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)
6	14,5	(44/304)	13,4	(41/305)	8,2	(24/294)	5,7	(17/296)	8,3	(24/290)	7,5	(22/295)
7	5,8	(12/207)	5,8	(12/207)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)
8	N.v.t.		N.v.t.		2,0	(1/49)	2,0	(1/49)	2,1	(1/48)	2,0	(1/51)
Alles	16,2	(214/1318)	14,3	(189/1322)	5,9	(85/1452)	4,9	(72/1459)	5,8	(83/1434)	5,8	(84/1458)

MS = Mannelijk urethraal uitstrijkje; MU = Mannelijke urine; FS = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje; FU = Vrouwelijke urine; PVS = Door patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje; CVS = Door arts verzameld vaginaal uitstrijkje; N.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 1b: Positiviteit van *N. gonorrhoeae* per klinische locatie en in totaal zoals bepaald door Aptima GC-assayresultaten op het DTS-systeem met pap-specimens met PreservCyt-oplossing

Locatie	% (# positief/# getest)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
Alles	1,0	(16/1647)

Tabel 1c: Positiviteit van *N. gonorrhoeae* zoals vastgesteld door de Aptima GC-assayresultaten op het Panther System in door de patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, urinemonsters van mannen en vrouwen per klinische locatie

Locatie	Positiviteit % (aantal positief/aantal getest met geldige, niet-dubbelzinnige resultaten)		
	PVS	FU	MU
1	14,3 (3/21)	13,6 (3/22)	21,7 (38/175)
2	1,3 (5/383)	1,3 (5/385)	0,8 (3/373)
3	0 (0/75)	0 (0/74)	0 (0/61)
4	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	2,0 (5/254)	2,0 (5/250)	8,3 (34/409)
6	2,0 (10/494)	2,1 (10/484)	9,4 (29/307)
7	2,0 (5/246)	1,6 (4/245)	5,3 (12/225)
8	0 (0/95)	0 (0/97)	0 (0/32)
9	0,3 (1/313)	0 (0/261)	0 (0/218)
10	4,3 (11/255)	4,0 (10/253)	11,0 (10/91)
11	0 (0/96)	0 (0/91)	0 (0/54)
Alles	1,8 (40/2237)	1,7 (37/2167)	6,4 (126/1958)

FU = vrouwelijke urine; MU = mannelijke urine; PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje.

Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentieratio's in Noord-Amerika

De geschatte positieve en negatieve voorspellende waarden (PPV en NPV) voor verschillende hypothetische prevalentiepercentages met behulp van de Aptima GC-assay op het DTS-systeem staan vermeld in Tabel 2a. Deze berekeningen zijn gebaseerd op een hypothetische prevalentie en de totale sensitiviteit en specificiteit berekend uit de infectiestatus van de patiënt. De totale sensitiviteit en specificiteit voor de Aptima GC-assay op het DTS-systeem zijn respectievelijk 97,6% en 99,3% (Tabel 2a). De huidige PPV en NPV voor door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen en vrouwen worden getoond in Tabel 6a voor elke klinische locatie en in totaal. De huidige PPV en NPV voor pap-specimens met PreservCyt-oplossing met gebruik van de Aptima GC-assay op het DTS-systeem staan vermeld in Tabel 6b.

Tabel 2a: Positieve en negatieve voorspellende waarden in Noord-Amerika voor hypothetische prevalentieratio's op het DTS System

Hypothetische prevalentieratio (%)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

De geschatte PPV en NPV van de Aptima GC-assay op het Panther-systeem over verschillende hypothetische prevalentieratio's worden voor elk type specimen getoond in Tabel 2b. Voor elk type specimen worden de PPV en NPV afgeleid voor verschillende

hypothetische prevalentieratio's met behulp van de schattingen voor de algehele sensitiviteit en specificiteit uit de klinische multicenter-studie (zie Tabel 11).

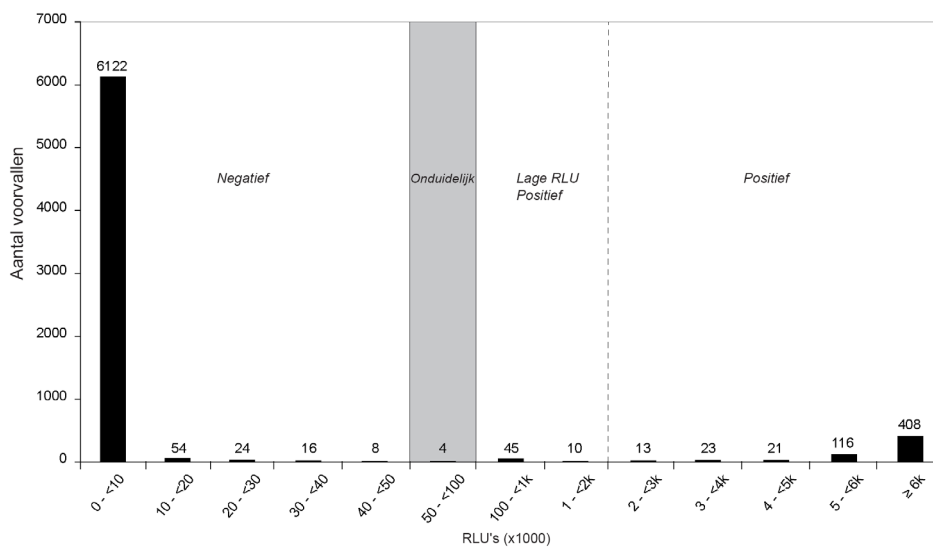
Tabel 2b: Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentieratio's in Noord-Amerika op het Panther System

Monstertype		Hypothetische prevalentie						
		1%	2%	5%	10%	15%	20%	25%
PVS	PPV (%)	91,3	95,5	98,2	99,1	99,5	99,6	99,7
	NPV (%)	99,9	99,9	99,7	99,4	99,1	98,8	98,4
FU	PPV (%)	95,2	97,6	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	99,9	99,8	99,6	99,2	98,7	98,1	97,5
MU	PPV (%)	94,8	97,4	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,6	99,5

FU = vrouwelijke urine; MU = mannelijke urine; NPV = negatieve voorspellende waarde; PPV = positieve voorspellende; PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje.

Aptima GC-assay op het DTS System RLU-distributie

Afbeelding 2 toont de RLU-distributie van de Aptima GC-assay voor de volgende typen specimens getest in de klinische studie: van symptomatische patiënten, door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en door de patiënt verzamelde urinemonsters van mannen en vrouwen; en van asymptomatische patiënten, door de arts verzamelde endocervicale en vaginale uitstrijkjes en door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes, urinemonsters van mannen en vrouwen. Tabel 3 vat de RLU-distributie samen voor de totale positieve en totale negatieve resultaten, en de fout-positieve en fout-negatieve resultaten voor de monstertypen met betrekking tot de infectiestatus van de patiënt. Over bepaalde specimentypen is er een trend naar een stijgend aantal van echte positieven naarmate de RLU-waarden toenemen.



Afbeelding 2. Frequentie van RLU-distributie voor de Aptima GC-assay op het DTS System

Tabel 3: Aptima GC-assay RLU-distributie op het DTS System

	RLU's (x 1000)												
	0 – <10	10 – <20	20 – <30	30 – <40	40 – <50	50 – <100	100 – <1000	1000 – <2000	2000 – <3000	3000 – <4000	4000 – <5000	5000 – <6000	≥6000
Totaal positieven	-	-	-	-	-	-	45	10	13	23	21	116	408
Totaal fout-positieven	-	-	-	-	-	-	35	6	2	4	0	3	0
CVS	-	-	-	-	-	1	5	3	0	1	0	2	0
PVS	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	1	0
FS	-	-	-	-	-	2	12	1	0	0	0	0	0
MS	-	-	-	-	-	1	9	0	1	0	0	0	0
FU	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	0	0
MU	-	-	-	-	-	0	5	2	1	1	0	0	0
Totaal negatieven	6122	54	24	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-
Totaal fout-negatieven	7	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
CVS	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
PVS	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
FS	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
MS	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
FU	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
MU	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

CVS = Door arts verzameld vaginaal uitstrijkje; **PVS** = Door patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje van alleen asymptomatische patiënten; **FS** = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje; **MS** = Mannelijk urethraal uitstrijkje van alleen symptomatische patiënten; **FU** = Vrouwelijke urine; **MU** = Mannelijke urine.

De gearceerde kolom duidt een twijfelachtige zone aan.

Klinische prestaties van het DTS System

Klinisch onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes en urinemonsters

Door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters werden afgenomen van 2.787 symptomatische en asymptomatische mannelijke en vrouwelijke patiënten die verloskundige/gynaecologische, soa- (seksueel overdraagbare aandoeningen), tiener- en gezinsplanningsklinieken bezochten op acht geografisch verschillende locaties in Noord-Amerika. De patiënten werden ingedeeld als symptomatisch indien symptomen zoals afscheiding, dysurie en bekkenpijn werden gemeld door de persoon. De patiënten werden ingedeeld als asymptomatisch indien de patiënt geen symptomen rapporteerde. Van de 1.392 gerecruteerde asymptomatische patiënten waren er 2 jonger dan 16 jaar, 237 waren tussen 16 en 20 jaar oud, 423 tussen 21 en 25, en 730 waren ouder dan 25. Van de 1.395 gerecruteerde symptomatische patiënten waren er 211 tussen 16 en 20 jaar oud, 494 tussen 21 en 25, en 690 waren ouder dan 25.

Drie monsters werden afgenomen van elk van de 1.322 mannelijke patiënten die in aanmerking kwamen. Vijf monsters werden afgenomen van elk van de 1.465 vrouwelijke patiënten die in aanmerking kwamen. Voor mannelijke patiënten twee werden gerandomiseerde urethrale uitstrijkjes afgenomen gevolgd door één urinemonster. Voor vrouwelijke patiënten werd één urinemonster afgenomen gevolgd door één door de patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje, één door de arts verzameld vaginaal uitstrijkje en twee gerandomiseerde endocervicale uitstrijkjes. De resultaten van de Aptima GC-assay en de Aptima Combo 2-assay GC werden gegenereerd op basis van de twee vaginale uitstrijkjes, één endocervicaal uitstrijkje, één urethrale uitstrijkje van een man en een urinespecimen van een man en een vrouw. Het resterende endocervicale uitstrijkje, mannelijke urethrale uitstrijkje en een mannelijk en vrouwelijk urine-aliquot werden getest met een andere in de handel verkrijgbare NAAT. Endocervicale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes van mannen en urinemonsters van mannen en vrouwen getest in de Aptima Combo 2-assay en de andere vrij verkrijgbare NAAT werden gebruikt als referentie-NAAT's om de geïnfecteerde status voor elke proefpersoon te bepalen. De specimens werden getest op de locatie waar de patiënten deelnamen of op een externe testlocatie.

Alle prestatieberekeningen waren gebaseerd op het totale aantal Aptima GC-assayresultaten voor door de arts verzamelde endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes van mannen, en urinespecimens van mannen en vrouwen vergeleken met een algoritme voor de status van de patiënt voor elk geslacht. In het algoritme was de aanwijzing van een proefpersoon als geïnfecteerd of niet geïnfecteerd met GC gebaseerd op de resultaten van uitstrijkjes en urinespecimen van de in de handel verkrijgbare Aptima Combo 2-assay en de andere in de handel verkrijgbare NAAT. Proefpersonen werden als geïnfecteerd met GC beschouwd als twee van de vier uitstrijkjes en urinespecimens positief testten in de Aptima Combo 2-assay en de andere referentie NAAT (één specimen testte positief in elke NAAT). De patiënten werden beschouwd als niet-geïnfecteerd indien minder dan twee NAAT-referentieresultaten positief waren. Er werd geen kweek gebruikt als referentietest.

Er werden in totaal 7.653 Aptima GC-assayresultaten (met behulp van het DTS-systeem) gebruikt om de sensitiviteit en specificiteit te berekenen. De sensitiviteit en specificiteit voor GC volgens geslacht, monstertype en symptoomstatus worden voorgesteld in Tabel 4. Tabel 6a toont de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay in vergelijking met de infectiestatus van de patiënt voor elke klinische locatie en in totaal. De tabellen 7a-7e vatten het aantal resultaten samen uit symptomatische en asymptomatische patiënten die zijn aangeduid als geïnfecteerd of niet-geïnfecteerd met GC volgens het algoritme voor de infectiestatus van de patiënt.

Van de 2787 gerecruteerde patiënten waren er 15 met onbekende GC-infectiestatus van de patiënt. De patiënten werden aangeduid met een onbekende infectiestatus indien er niet voldoende resultaten waren om de infectiestatus eenduidig te bepalen. De resultaten van deze patiënten werden niet inbegrepen in prestatieberekeningen. Van de 7.704 Aptima GC-assayresultaten gaven 22 specimens (0,29%) aanvankelijk ongeldige of twijfelachtige assayresultaten. Bij het opnieuw testen van deze monsters bleven er 4 dubbelzinnig. Zij werden uitgesloten uit de analyses. De resterende 18 monsters produceerden geldige testresultaten bij het opnieuw testen en werden gebruikt in de berekeningen van klinische prestaties.

Tabel 4: Sensitiviteit en specificiteit van de Aptima GC-assay met betrekking tot de infectiestatus van de patiënt volgens symptoomstatus en in totaal voor mannelijk urethraal uitstrijkje, mannelijke urine, vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje, vrouwelijke urine, door asymptomatische patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje en door arts verzameld vaginaal uitstrijkje

Specimen	Symptoomstatus	N	TP	FP	TN	FN	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	
Mannelijk	Uitstrijkje	Symptomatisch	575	171	10 ^e	393	1	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)
	Urine	Symptomatisch	576	171	4 ^b	400	1	99,4 (96,8-100)	99,0 (97,5-99,7)
		Asymptomatisch	745	9	5 ^c	730	1	90,0 (55,5-99,7)	99,3 (98,4-99,8)
		Alles	1321	180	9 ^d	1130	2	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)
Vrouwelijk	Uitstrijkje	Symptomatisch	805	52	8 ^e	744	1	98,1 (89,9-100)	98,9 (97,9-99,5)
		Asymptomatisch	635	20	5 ^f	609	1	95,2 (76,2-99,9)	99,2 (98,1-99,7)
		Alles	1440	72	13 ^g	1353	2	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)
	Urine	Symptomatisch	810	48	2 ^h	755	5	90,6 (79,3-96,9)	99,7 (99,0-100)
		Asymptomatisch	639	21	1 ⁱ	616	1	95,5 (77,2-99,9)	99,8 (99,1-100)
		Alles	1449	69	3 ^j	1371	6	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)
Door patiënt afgenomen	vaginaal uitstrijkje	Asymptomatisch	629	21	4 ^k	604	0	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)
Door arts afgenomen	vaginaal uitstrijkje	Symptomatisch	809	52	7 ^m	749	1	98,1 (89,9-100)	99,1 (98,1-99,6)
		Asymptomatisch	637	21	4 ⁿ	611	1	95,5 (77,2-99,9)	99,3 (98,3-99,8)
		Alles	1446	73	11 ^o	1360	2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)

TP = Echt-positief; FP = Fout-positief; TN = Echt-negatief; FN = Fout-negatief; BI = betrouwbaarheidsinterval.

Aptima Combo 2-assay GC-resultaten: Aantal positieve resultaten/aantal geteste specimens ^a2/10; ^b1/4; ^c1/5; ^d2/9; ^e5/8; ^f2/5; ^g7/13; ^h1/2; ⁱ1/1; ^j2/3; ^k3/4; ^l8/11; ^m6/7; ⁿ3/4; ^o9/11.

PreservCyt-oplossing Pap-specimen klinisch specimenonderzoek

Er is een prospectief klinisch onderzoek in meerdere centra uitgevoerd om het gebruik van het PreservCyt-transportmedium als alternatief medium voor gynaecologische specimens voor de detectie van *N. gonorrhoeae* door de Aptima Gc-assay te evalueren. Duizend zeshonderdzevenenveertig (1647) symptomatische en asymptomatische patiënten die OB/GYN-, gezinsplannings-, volksgezondheids-, vrouwen- en soa-klinieken bezochten werden gerecruteerd en geëvalueerd in de klinische studie. Van deze patiënten waren er 1288 asymptomatisch en 359 symptomatisch (Tabel 7e). De patiënten waren afkomstig van locaties met GC-prevalentie tussen 0,0% en 5,0% (Tabel 6b).

Twee monsters werden afgenomen van elke patiënt die in aanmerking kwam: een baarmoederhalsuitstrijkje met PreservCyt-oplossing en een endocervicaal uitstrijkje. Baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing werden afgenomen met de spatel/cyto-

borstel of een bezemachtige borstel voor cervicale monsterafname. De distributie van cervicale bemonsteringsapparaten is samengevat in Tabel 5a per locatie van monstername en in totaal.

Pap-specimens in PreservCyt-oplossing werden verwerkt in overeenstemming met de gebruikershandleiding van de ThinPrep 2000-processor en de bijsluiters van de Aptima-specimentransportkit en Aptima-transportoplossing. Na verwerking van de Pap-specimen in PreservCyt-oplossing met de ThinPrep 2000-processor werd het specimen overgebracht naar de Aptima-specimentransportkit voor het testen met de Aptima GC-assay.

De sensitiviteit en specificiteit van de Aptima GC-assay van Pap-specimens in PreservCyt-oplossing werden berekend door de resultaten te vergelijken met de infectiestatus van de patiënt. Het algoritme omvatte Aptima Combo 2-assay en Aptima GC-assayresultaten in endocervicale uitstrijkjes. Beide referentie-NAAT's dienden positief te zijn om een status van geïnfecteerde patiënt vast te leggen. Minstens één referentie-NAAT diende negatief te zijn om een status van niet-geïnfecteerde patiënt vast te leggen. Het ene dubbelzinnige resultaat dat werd verkregen uit een referentie-NAAT werd beschouwd als niet-overeenstemmend met de onderzoeksassay voor berekening van de prestaties, en de infectiestatus van de patiënt werd dus ingedeeld als niet-besmet (n=1). Tabel 7e vat de frequentie samen van testuitslagen voor de endocervicale uitstrijkjes getest met de Aptima Combo 2-assay en Aptima GC-assay.

Tabel 5b toont de sensitiviteiten en specificiteiten van de Aptima GC-assay volgens symptoomstatus en in totaal. De totale gevoeligheid was 92,3% (12/13). Bij symptomatische en asymptomatische patiënten waren de gevoeligheden 100% (7/7) en 83,3% (5/6), respectievelijk. De totale specificiteit was 99,8% (1630/1634). Bij symptomatische en asymptomatische patiënten was de specificiteit 99,4% (350/352) en 99,8% (1280/1282), respectievelijk.

Tabel 6b toont de sensitiviteiten en specificiteiten van de Aptima GC-assay volgens site van specimenafname en in totaal. De gevoeligheden gingen van 80,0% tot 100%. De specificiteit ging van 99,0% tot 100%.

Tabel 5a: Distributie van cervicaal monstername-apparaat gebruikt voor pap-specimens met PreservCyt-oplossing

Gebruikt cervicaal bemonsteringsapparaat	Klinische monsternamelocatie						Totaal
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/cyto-borstel	0	124	475	287	57	364	1307
Bezemtype	100	0	0	0	240	0	340

Tabel 5b: Sensitiviteit en specificiteit van de Aptima GC-assay met betrekking tot de infectiestatus van de patiënt volgens symptoomstatus en in totaal voor Pap-specimen in PreservCyt

Symptoom	Resultaat met PreservCyt-oplossing Aptima GC	++	+/-	-/+	-/-	Sensitiviteit (%) (95% BI)	Specificiteit (%) (95% BI)
Symptomatisch	Positief	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0-100)	99,4 (350/352) (98,0-99,9)
	Negatief	0	0	0	350		
	Totaal	7	0	0	352		
Asymptomatisch	Positief	5	0	1 ¹	1	83,3 (5/6) (35,9-99,6)	99,8 (1280/1282) (99,4-100)
	Negatief	1	0	5	1275		
	Totaal	6	0	6	1276		
Alles	Positief	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)
	Negatief	1	0	5	1625		
	Totaal	13	0	6	1628		

BI = betrouwbaarheidsinterval.

+/+ = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

+/- = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

-/+ = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

-/- = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

¹Eén exemplaar had een dissonant resultaat: Niet-eenduidig resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

Tabel 6a: Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay met betrekking tot de infectiestatus van de patiënt per klinische locatie en in totaal voor mannelijke urethrale uitstrijkjes, urinemonsters van mannen, endocervicale vrouwelijke uitstrijkjes, urinemonsters van vrouwen, door asymptomatische patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje, en door arts verzameld vaginaal uitstrijkje

Specimen	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	PPV (%)	NPV (%)
Uitstrijkje	1	145	49	0	96	0	33,8	100 (92,7-100)	100 (96,2-100)	100	100
	2	177	66	8	102	1	37,9	98,5 (92,0-100)	92,7 (86,2-96,8)	89,2	99,0
	3	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	4	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	5	49	7	1	41	0	14,3	100 (59,0-100)	97,6 (87,4-99,9)	87,5	100
	6	150	37	1	112	0	24,7	100 (90,5-100)	99,1 (95,2-100)	97,4	100
	7	54	12	0	42	0	22,2	100 (73,5-100)	100 (91,6-100)	100	100
	8	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	Alles	575	171	10	393	1	29,9	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)	94,5	99,7
Mannelijk	1	252	53	1	198	0	21,0	100 (93,3-100)	99,5 (97,2-100)	98,1	100
	2	353	68	3	280	2	19,8	97,1 (90,1-99,7)	98,9 (96,9-99,8)	95,8	99,3
	3	4	0	0	4	0	0,0	N.v.t.	100 (39,8-100)	N.v.t.	100
	4	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	5	200	8	3	189	0	4,0	100 (63,1-100)	98,4 (95,5-99,7)	72,7	100
	6	305	39	2	264	0	12,8	100 (91,0-100)	99,2 (97,3-99,9)	95,1	100
	7	207	12	0	195	0	5,8	100 (73,5-100)	100 (98,1-100)	100	100
	8	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	Alles	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)	95,2	99,8
Urine	1	145	49	0	96	0	33,8	100 (92,7-100)	100 (96,2-100)	100	100
	2	177	66	8	102	1	37,9	98,5 (92,0-100)	92,7 (86,2-96,8)	89,2	99,0
	3	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	4	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	5	49	7	1	41	0	14,3	100 (59,0-100)	97,6 (87,4-99,9)	87,5	100
	6	150	37	1	112	0	24,7	100 (90,5-100)	99,1 (95,2-100)	97,4	100
	7	54	12	0	42	0	22,2	100 (73,5-100)	100 (91,6-100)	100	100
	8	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
	Alles	575	171	10	393	1	29,9	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)	94,5	99,7

Tabel 6a: Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay met betrekking tot de infectiestatus van de patiënt per klinische locatie en in totaal voor mannelijke urethrale uitstrijkjes, urinemonsters van mannen, endocervicale vrouwelijke uitstrijkjes, urinemonsters van vrouwen, door asymptomatische patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje, en door arts verzameld vaginaal uitstrijkje (vervolg)

Specimen	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	PPV (%)	NPV (%)	
Uitstrijkje	1	226	12	2	212	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100	
	2	197	29	3	164	1	15,2	96,7 (82,8-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,6	99,4	
	3	114	4	1	109	0	3,5	100 (39,8-100)	99,1 (95,0-100)	80,0	100	
	4	260	5	1	254	0	1,9	100 (47,8-100)	99,6 (97,8-100)	83,3	100	
	5	199	2	1	196	0	1,0	100 (15,8-100)	99,5 (97,2-100)	66,7	100	
	6	294	19	5	269	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,2 (95,8-99,4)	79,2	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	N.v.t.	100 (96,4-100)	N.v.t.	100	
	8	48	1	0	47	0	2,1	100 (2,5-100)	100 (92,5-100)	100	100	
	Alles	1440	72	13	1353	2	5,1	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)	84,7	99,9	
Vrouwelijk	1	227	11	2	213	1	5,3	91,7 (61,5-99,8)	99,1 (96,7-99,9)	84,6	99,5	
	2	198	30	0	167	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	100 (97,8-100)	100	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100	
	4	265	5	0	260	0	1,9	100 (47,8-100)	100 (98,6-100)	100	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100	
	6	296	16	1	275	4	6,8	80,0 (56,3-94,3)	99,6 (98,0-100)	94,1	98,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	N.v.t.	100 (96,4-100)	N.v.t.	100	
	8	49	1	0	48	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,6-100)	100	100	
	Alles	1449	69	3	1371	6	5,2	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)	95,8	99,6	
Door patiënt afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	1	70	5	1	64	0	7,1	100 (47,8-100)	98,5 (91,7-100)	83,3	100
	2	46	7	1	38	0	15,2	100 (59,0-100)	97,4 (86,5-99,9)	87,5	100	
	3	45	2	0	43	0	4,4	100 (15,8-100)	100 (91,8-100)	100	100	
	4	152	1	0	151	0	0,7	100 (2,5-100)	100 (97,6-100)	100	100	
	5	130	1	0	129	0	0,8	100 (2,5-100)	100 (97,2-100)	100	100	
	6	75	5	2	68	0	6,7	100 (47,8-100)	97,1 (90,1-99,7)	71,4	100	
	7	68	0	0	68	0	0,0	N.v.t.	100 (94,7-100)	N.v.t.	100	
	8	43	0	0	43	0	0,0	N.v.t.	100 (91,8-100)	N.v.t.	100	
	Alles	629	21	4	604	0	3,3	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)	84,0	100	
Door arts afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	1	227	12	2	213	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100
	2	197	30	3	163	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,9	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100	
	4	263	5	3	255	0	1,9	100 (47,8-100)	98,8 (96,6-99,8)	62,5	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100	
	6	295	19	3	272	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,9 (96,8-99,8)	86,4	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	N.v.t.	100 (96,4-100)	N.v.t.	100	
	8	50	1	0	49	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,7-100)	100	100	
	Alles	1446	73	11	1360	2	5,2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)	86,9	99,9	

TP = echt-positief; FP = fout-positief; TN = echt-negatief; FN = fout-negatief; Prev = prevalentie; BI = betrouwbaarheidsinterval; PPV = positieve voorspellende waarde; NPV = negatieve voorspellende waarde; N.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 6b: Sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay met betrekking tot de infectiestatus van de patiënt per klinische locatie en in totaal voor Pap-specimens in PreservCyt

Locatie	Aptima GC PreservCyt-oplossingsresultaat	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitiviteit (%) (95% BI)	Specificiteit (%) (95% BI)	PPV(%)	NPV(%)
1	Positief	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8-100)	100 (95/95) (96,2-100)	100	100
	Negatief	0	0	0	95					
	Totaal	5	0	0	95					
2	Positief	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5-100)	100 (123/123) (97,0-100)	100	100
	Negatief	0	0	0	123					
	Totaal	1	0	0	123					
3	Positief	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4-99,5)	100 (470/470) (99,2-100)	100	99,8
	Negatief	1	0	0	470					
	Totaal	5	0	0	470					
4	Positief	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,0 (283/286) (97,0-99,8)	25,0	100
	Negatief	0	0	3	280					
	Totaal	1	0	3	283					
5	Positief	0	0	0	0	0,0	N.v.t.	100 (297/297) (98,8-100)	N.v.t.	100
	Negatief	0	0	0	297					
	Totaal	0	0	0	297					
6	Positief	1	0	1 ¹	0	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,7 (362/363) (98,5-100)	50,0	100
	Negatief	0	0	2	360					
	Totaal	1	0	3	360					
ALLES	Positief	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)	75,0	99,9
	Negatief	1	0	5	1625					
	Totaal	13	0	6	1628					

BI = betrouwbaarheidsinterval; N.v.t. = niet van toepassing; PPV = positieve voorspellende waarde; NPV = negatieve voorspellende waarde.

+/+ = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

+/- = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

-/+ = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

-/- = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

¹Eén exemplaar had een dissonant resultaat: Niet-eenduidig resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

Tabel 7a: Resultaten van symptomatische mannelijke urethrale uitstrijkjes van patiënten die al dan niet geïnfecteerd zijn met *N. gonorrhoeae* volgens de infectiestatus van de patiënt

Infectiestatus patiënt	NAAT 1 (Aptima Combo 2-assay)		NAAT 2		Aptima GC-assay	Totaal
	MS	MU	MS	MU	MS	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	164
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	1
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	3
Geïnfecteerd	+	+	=	+	+	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	2
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	1
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	+	2
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	1
Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	+	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	386
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	=	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	=	-	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	1
Niet-geïnfecteerd	=	-	-	-	+	2
Totaal						576

N.v.t. = specimen niet verkregen of beschikbaar voor testen; **MS** = symptomatisch mannelijk urethraal uitstrijkje; **MU** = mannelijke urine.

Het symbool van gelijk aan (=) staat voor twijfelachtig of onbepaald bij herhaald testen.

Tabel 7b: Resultaten van mannelijke urine van patiënten die al dan niet geïnfecteerd zijn met *N. gonorrhoeae* volgens de infectiestatus van de patiënt

Infectiestatus patiënt	NAAT 1 (Aptima Combo 2-assay)		NAAT 2		Aptima GC-assay	Symptoomstatus		Totaal
	MS	MU	MS	MU	MU	Sym	Asym	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	164	8	172
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	3	1	4
Geïnfecteerd	+	+	=	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	2	0	2
Geïnfecteerd	+	-	+	-	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	+	+	-	-	+	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	2	13	15
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	+	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	2	2	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	3	1	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	2	1	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	0	3	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	386	691	1077
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	1	2	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	1	4	5
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	=	-	1	4	5
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	-	=	-	-	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	N.v.t.	-	-	-	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	=	-	-	-	-	2	6	8
Niet-geïnfecteerd	=	-	-	-	-	0	2	2
Totaal						576	745	1321

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **MS** = mannelijk urethraal uitstrijkje; **MU** = mannelijke urine; **N.v.t.** = specimen niet verkregen of beschikbaar voor testen.

Het symbool van gelijk aan (=) staat voor twijfelachtig of onbepaald bij herhaald testen.

Tabel 7c: Resultaten van vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje en urine van patiënten die al dan niet geïnfecteerd zijn met *N. gonorrhoeae* Afhankelijk van de infectiestatus van de patiënt

Infectiestatus patiënt	NAAT 1 (Aptima Combo 2-assay)		NAAT 2		Aptima GC-assay		Symptoomstatus		Totaal
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Sym	Asym	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	-	2	0	2
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	+	2	1	3
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	-	0	1	1
Geïnfecteerd	+	+	+	N.v.t.	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Geïnfecteerd	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	+	0	1	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	-	2	0	2
Geïnfecteerd	-	+	+	+	-	+	1	0	1
Geïnfecteerd	-	+	-	+	-	+	0	1	1
Geïnfecteerd	-	+	-	+	=	+	0	1	1
Geïnfecteerd	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	+	-	4	1	5
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	+	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	1	2	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	+	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	718	589	1307
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	=	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	-	2	3	5
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	=	-	-	11	11	22
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	-	N.v.t.	-	-	-	N.v.t.	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	N.v.t.	-	-	-	N.v.t.	-	5	4	9
Niet-geïnfecteerd	=	-	-	-	+	-	1	1	2
Totaal							811	640	1451

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **FS** = vrouwelijk urethraal uitstrijkje; **FU** = vrouwelijke urine; **N.v.t.** = specimen niet verkregen of beschikbaar voor testen.

Het symbool van gelijk aan (=) staat voor twijfelachtig of onbepaald bij herhaald testen.

Tabel 7d: Resultaten van vaginale uitstrijkjes van patiënten al dan niet geïnfecteerd zijn met *N. gonorrhoeae* volgens de infectiestatus van de patiënt

Infectiestatus patiënt	NAAT 1 (Aptima Combo 2-assay)		NAAT 2		Aptima GC-assay		Symptoomstatus		Totaal
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sym	Asym	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	N.v.t.	+	0	1	1
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	+	2	2	4
Geïnfecteerd	+	+	+	N.v.t.	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Geïnfecteerd	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	+	2	1	3
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Geïnfecteerd	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Geïnfecteerd	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	-	5	1	6
Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	+	+	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	+	+	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	-	2	1	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	+	2	1	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	3	1	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	+	3	1	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	696	577	1273
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	N.v.t.	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	=	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	-	16	9	25
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	N.v.t.	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	-	2	2	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	N.v.t.	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	=	-	-	11	10	21
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	=	-	N.v.t.	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	-	N.v.t.	-	-	-	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	N.v.t.	-	-	N.v.t.	N.v.t.	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	N.v.t.	-	-	-	-	-	5	4	9
Niet-geïnfecteerd	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Totaal							811	640	1451

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **FS** = vrouwelijk urethraal uitstrijkje; **FU** = vrouwelijke urine; **PVS** = door patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje; **CVS** = door arts verzameld vaginaal uitstrijkje; **N.v.t.** = specimen niet verkregen of beschikbaar voor testen.

Het symbool van gelijk aan (=) staat voor twijfelachtig of onbepaald bij herhaald testen.

Tabel 7e: Klinisch Onderzoek PreservCyt-oplossing (Resultaten van infectiestatus patiënt uit Endocervicale Uitstrijkjes)

Infectiestatus patiënt	Endocervicaal monster		Symptoomstatus	
	Aptima Combo 2-assay	Aptima GC-assay	Symptomatisch	Asymptomatisch
Geïnfecteerd	Positief	Positief	7	6
Niet-geïnfecteerd	Negatief	Negatief	352	1276
Niet-geïnfecteerd	Negatief	Positief	0	5
Niet-geïnfecteerd	Onduidelijk	Positief	0	1
Totaal			359	1288

RLU-distributie van Aptima Controls

De distributie van de RLU's voor de positieve controle, GC / negatieve controle, CT en de positieve controle, CT / negatieve controle, GC van alle Aptima GC-assayruns uitgevoerd tijdens het klinische specimenonderzoek wordt weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: Distributie van RLU van de Aptima Controls tijdens de klinische specimenonderzoeken inclusief endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinespecimens, en vloeibare Pap-onderzoeken met PreservCyt

Controle	Statistieken	RLU (x1000)	
		Klinisch onderzoek met uitstrijkjes en monsters	Klinisch onderzoek met vloeibare baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing
Positieve controle, GC/negatieve controle, CT	N	193	218
	Gemiddeld	5048	4561
	SD	1071	1295
	Maximum	6765	6791
	75° percentiel	5763	5450
	Mediaan	5175	4859
	25° percentiel	4645	3804
	Minimum	229	158
Positieve controle, CT/negatieve controle, GC	N	193	218
	Gemiddeld	2,15	2,60
	SD	2,20	2,80
	Maximum	20	29
	75° percentiel	2	3
	Mediaan	2	2
	25° percentiel	1	2
	Minimum	0	1

RLU = relatieve lichteenheden; SD = standaarddeviatie.

Opmerking: de RLU-waarde gemeld door de software was de basis voor analyse. De gerapporteerde RLU-waarde is de totale gemeten RLU gedeeld door 1000 met de cijfers afgerond na het decimaalteken.

Overeenkomst tussen klinische specimens

De Aptima GC-assay werd voor het eerst gelanceerd op semi-automatische DTS-systemen en daarna het Tigris DTS-systeem. In 2010 werden de indicaties uitgebreid om de Aptima GC-assay op het Panther-systeem te gebruiken. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld om geamplificeerde nucleïnezuurtesten van diagnostische assays volledig te automatiseren. Geselecteerde assayprestatietesten die op de semiautomatische DTS-systemen en het Tigris DTS-systeem uitgevoerd zijn, werden gebruikt om de assayprestaties op het Panther-systeem te ondersteunen.

Gevoeligheid, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay werden vastgesteld met behulp van het DTS-systeem. De overeenkomst tussen Aptima GC-assayresultaten gegenereerd op het volledig geautomatiseerde Tigris DTS-systeem en semi-automatische DTS-systemen werd beoordeeld door het testen van endocervicale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes bij mannen, urinemonsters van mannen en vrouwen, vaginale uitstrijkjes en pap-specimens met PreservCyt-oplossing. Elk van de klinische specimens werd afzonderlijk getest met de Aptima GC-assay op zowel het Tigris DTS-systeem als DTS-systemen bij Hologic. De volgorde van het testen werd niet gerandomiseerd. Specimens geïdentificeerd voor inclusie werden getest op het Tigris DTS-systeem, gevolgd door testen op DTS-systemen.

Onderzoek naar overeenkomst van klinische specimens – Endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, vaginale uitstrijkjes en baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing

Mannelijke en vrouwelijke patiënten die soa-, gezinsplannings- en OB/GYN-klinieken bezochten op acht geografisch verschillende locaties met lage tot hoge prevalentie voor GC droegen endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, urinespecimens van mannen en vrouwen, vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-specimens met PreservCyt-oplossing bij. De monsters werden rechtstreeks naar Hologic gebracht om ze te testen. Bij Hologic werden eerst endocervicale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes van mannen, urinespecimens van mannen en vrouwen gescreend met de Aptima Combo 2-assay op het Tigris DTS-systeem. Het vaginale uitstrijkje en de Pap-specimens in PreservCyt-oplossing werden gescreend met de Aptima Combo 2-assay op de DTS-systemen. Monsters met ongeldige of dubbelzinnige eindresultaten werden niet geselecteerd in de studie van de overeenkomst van klinische monsters voor Aptima GC.

Honderdneuentwintig vrouwelijke uitstrijkjes (70 endocervicaal en 59 vaginaal), 133 mannelijke urethrale uitstrijkjes, 72 urinemonsters van vrouwen, 130 urinemonsters van mannen en 51 Pap-specimens in PreservCyt-oplossing met positieve en negatieve resultaten van de Aptima Combo 2-assay GC werden geselecteerd voor vergelijkende testen tussen het Tigris DTS-systeem en de DTS-systemen voor de Aptima GC-assay. De meeste specimens (88 vrouwelijke uitstrijkjes, 93 mannelijke uitstrijkjes, 47 urinemonsters van vrouwen, 70 urinemonsters van mannen en 34 Pap-specimens in PreservCyt-oplossing) die werden inbegrepen voor de vergelijkende tests waren afkomstig van symptomatische personen. Specimens met initieel ongeldige of twijfelachtige resultaten werden opnieuw getest met hetzelfde systeem waarop het resultaat werd gegenereerd. Drie urinespecimens bij vrouwen, 1 vaginaal uitstrijkje en 1 urethrale uitstrijkje bij een man hadden in eerste instantie twijfelachtige resultaten op de DTS-systemen, maar na een hernieuwde test hadden ze allemaal geldige resultaten. Eén urinespecimen van een man en één urinespecimen van een vrouw hadden aanvankelijk ongeldige resultaten op het Tigris DTS-systeem, maar waren na een nieuwe test beide geldig.

Tabel 9 vermeldt de positieve, negatieve en totale overeenkomsten voor alle gekoppelde resultaten voor elk type specimen volgens symptomatische status. Vrouwelijke uitstrijkjes (endocervicale en vaginale uitstrijkjes gecombineerd) zijn uit balans met betrekking tot positieve en negatieve monsters van symptomatische patiënten, maar de totale overeenkomst voor symptomatische patiënten was 100%; voor asymptomatische patiënten was dit 97,6% (40/41) en voor 'alle' patiënten (symptomatisch en asymptomatisch gecombineerd) was de totale overeenkomst 99,2% (128/129). Voor mannelijke urethrale uitstrijkjes was de totale overeenkomst voor symptomatische, asymptomatische en 'alle' patiënten 100%. Voor vrouwelijke urinemonsters was de totale overeenkomst voor symptomatische patiënten 100%, voor asymptomatische patiënten 96,0% (24/25) en voor 'alle' patiënten 98,6% (71/72).

Voor mannelijke urinemonsters was de totale overeenkomst voor symptomatische patiënten 98,6% (69/70), voor asymptomatische patiënten 100% en voor 'alle' patiënten 99,2% (129/130). Voor Pap-specimens in PreservCyt-oplossing was de totale overeenkomst voor symptomatische, asymptomatische en 'alle' patiënten 100%. Vanwege het relatief kleinere aantal specimen van asymptomatische proefpersonen, kunnen deze bevindingen mogelijk niet worden gegeneraliseerd naar Aptima GC Tigris DTS-systeemtesten met specimen van asymptomatische proefpersonen.

Raadpleeg Tabel 4 voor geschatte prestaties van de Aptima GC-assay voor endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke urinespecimens, en raadpleeg Tabel 5b voor Pap-specimens in PreservCyt-oplossing getest in de DTS-systemen. Schattingen van de klinische prestaties van het Tigris DTS-systeem met endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes van mannen, urinespecimens van mannen en vrouwen en Pap-specimens in PreservCyt-oplossing zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn, gezien de overeenkomstige bevindingen.

Tabel 9: Studie overeenkomst klinische specimens: Positieve, negatieve en algemene overeenkomsten per symptoomstatus

Symptoom	Specimen	Geslacht	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Positieve % overeenkomst (95% BI)	Negatieve % overeenkomst (95% BI)	Totale % overeenkomst (95% BI)
Sym	Uitstrijkje	Vrouwelijk ¹	88	55	0	0	33	100 (93,5-100)	100 (89,4-100)	100 (95,9-100)
		Mannelijk	93	66	0	0	27	100 (94,6-100)	100 (87,2-100)	100 (96,1-100)
	Urine	Vrouwelijk	47	24	0	0	23	100 (85,8-100)	100 (85,2-100)	100 (92,5-100)
		Mannelijk	70	60	1	0	9	98,4 (91,2-100)	100 (66,4-100)	98,6 (92,3-100)
	PreservCyt Oplossing	Vrouwelijk	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
	Asym	Uitstrijkje	Vrouwelijk ¹	41	23	0	1 ²	17	100 (85,2-100)	94,4 (72,7-99,9)
Mannelijk			40	7	0	0	33	100 (59,0-100)	100 (89,4-100)	100 (91,2-100)
Urine		Vrouwelijk	25	9	0	1	15	100 (66,4-100)	93,8 (69,8-99,8)	96,0 (79,6-99,9)
		Mannelijk	60	5	0	0	55	100 (47,8-100)	100 (93,5-100)	100 (94,0-100)
PreservCyt Oplossing		Vrouwelijk	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)
Alles		Uitstrijkje	Vrouwelijk ¹	129	78	0	1 ²	50	100 (95,4-100)	98,0 (89,6-100)
	Mannelijk		133	73	0	0	60	100 (95,1-100)	100 (94,0-100)	100 (97,3-100)
	Urine	Vrouwelijk	72	33	0	1	38	100 (89,4-100)	97,4 (86,5-99,9)	98,6 (92,5-100)
		Mannelijk	130	65	1	0	64	98,5 (91,8-100)	100 (94,4-100)	99,2 (95,8-100)
	PreservCyt Oplossing	Vrouwelijk	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

Sym = symptomatisch; Asym = asymptomatisch; BI = betrouwbaarheidsinterval.

“+” duidt een positief resultaat aan, “-” een negatief resultaat.

¹Gecombineerde monsters van endocervicale en vaginale uitstrijkjes.

²Eén niet-overeenkomst in vaginaal uitstrijkje.

Overeenkomst klinische specimens Panther System

Urine werd geselecteerd als een representatief type specimen om de gelijkwaardigheid tussen de Aptima GC-assay op de Tigris DTS- en Panther-systemen te bepalen, aangezien urine de meest variabele resultaten oplevert van alle typen specimens die bedoeld zijn voor gebruik met de Aptima GC-assay. Daarom zou een hoge mate van overeenkomst tussen urinespecimens erop wijzen dat een hoge mate van overeenkomst kan worden verwacht voor alle andere typen specimens.

Panels werden gegenereerd met behulp van klinische urinespecimens: negatieve panelleden werden gemaakt met behulp van individuele urinespecimens die negatief waren voor GC en positieve panelleden werden gemaakt met behulp van individuele natuurlijk geïnfecteerde GC-positieve urinespecimens die werden verdund met individuele geslacht-specifieke urinespecimens om de beoogde RLU te bereiken. Panels werden uitgevoerd op drie testlocaties (twee extern en intern).

Tabel 10: Overeenkomst tussen Tigris DTS- en Panther-systemen die urinepanelen gebruiken

Panther System	Tigris-systeem			
	Negatief	Onduidelijk	Laagpositief	Positief
Negatief	360	0	0	0
Onduidelijk	0	0	0	0
Laagpositief	0	0	120	9
Positief	0	0	18	198
Totaal	360	0	138	207
Overeenstemming (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
95% BI ¹	(96,9-100)	—	(85,8-95,8)	

¹Berekend met behulp van de Score-methode op basis van het unieke aantal geteste monsters.

De negatieve overeenkomst tussen de Tigris DTS- en Panther-systemen was 100% voor alle GC-negatieve specimens. Na categorisering op RLU-bereik was de positieve overeenkomst 92,2%, maar de Aptima GC-assay identificeerde op zowel het Tigris DTS- als het Panther-systeem alle GC-positieve panelleden correct als positief. Daarom was de overeenkomst tussen Tigris DTS en Panther-systemen voor kwalitatieve detectie van GC in urinespecimen 100%. Aangezien het beoogde gebruik van de Aptima GC-assay de kwalitatieve detectie van GC in klinische specimens is, kan worden geconcludeerd dat de assayprestaties tussen de twee systemen vergelijkbaar zijn.

Raadpleeg Tabel 4 voor geschatte prestaties van de Aptima GC-assay voor endocervicale, door de arts afgenomen vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en raadpleeg Tabel 5b voor Pap-specimens in PreservCyt-oplossing die zijn getest op de DTS-systemen. Schattingen van de klinische prestaties voor het Panther-systeem met alle soorten specimens zouden naar verwachting vergelijkbaar zijn gezien de overeenkomstbevindingen van zowel de Tigris DTS-overeenkomstonderzoeken als het overeenkomstonderzoek van het Panther-systeem. Schattingen van de klinische prestaties voor het Panther-systeem met alle soorten specimens zouden naar verwachting vergelijkbaar zijn gezien de overeenkomstbevindingen van zowel de Tigris DTS-overeenkomstonderzoeken als het overeenkomstonderzoek van het Panther-systeem.

Klinische prestaties van het Panther System

Klinisch onderzoek

Een prospectieve, multicentrische klinische studie werd uitgevoerd om de klinische prestatiekenmerken van de Aptima GC-assay op het Panther-systeem vast te stellen. Er werden specimina verzameld van 4413 symptomatische en asymptomatische vrouwen en mannen uit 11 geografisch en etnisch diverse klinische locaties in de VS, waaronder verloskunde en gynaecologie, gezinsplanning en soa-klinieken. De patiënten werden ingedeeld als symptomatisch indien symptomen werden gemeld door de persoon. De patiënten werden ingedeeld als asymptomatisch indien de patiënt geen symptomen rapporteerde. Honderdnegentig (190) ingeschreven proefpersonen konden niet worden geëvalueerd (28 proefpersonen hebben zich teruggetrokken en 162 proefpersonen hadden niet minstens één specimen met een geldig niet-uitgesloten Aptima-resultaat en een eenduidige geïnfecteerde status). Van deze 4223 evalueerbare patiënten, waren 2264 vrouwen en 1959 mannen. De gemiddelde leeftijd van de evalueerbare proefpersonen was 34,5 jaar (bereik = 14 t/m 84 jaar). 45,6% (1927/4223) van de evalueerbare proefpersonen rapporteerden symptomen.

Tot 5 specimina werden afgenomen van elke vrouwelijke proefpersoon (1 urine van de eerste opvangst, 4 door de patiënt afgenomen uitstrijkjes, in die volgorde) en 1 urinemonster van de eerste opvangst werd afgenomen van elke mannelijke proefpersoon. Alle specimina werden verzameld door de proefpersoon op de klinische locatie.

Specimina werden getest met de Aptima GC-assay op het Panther-systeem. Specimina met aanvankelijk twijfelachtige of ongeldige Aptima GC-assayresultaten of instrumentverwerkingsfouten werden opnieuw getest; mits het volume dit toeliet, geldige hertestresultaten werden opgenomen in de prestatieanalyses. De door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen en vrouwen werden getest met tot 3 door de FDA goedgekeurde NAAT's om als volgt de specimen-specifieke infectiestatus van de patiënt (PIS) vast te stellen:

- Mannelijke urine PIS werd afgeleid van mannelijke urinemonsters
- Vrouwelijke urine PIS werd afgeleid van urinemonsters van vrouwen
- Vaginaal uitstrijkje PIS werd afgeleid van vaginaal uitstrijkje en urinemonsters van vrouwen

De prestaties van de Aptima GC-assay werden geschat ten opzichte van de specimenspecifieke PIS voor elk van de specimensoorten.

Van de verzamelde specimina werden 6556 verwerkt in geldige Aptima GC-assayruns, waaronder 218 (3,3%) opnieuw uitgevoerde testen van in eerste instantie ongeldige resultaten. Totaal werden 6513 (99,3%) definitieve geldige resultaten en 43 (0,7%) definitieve ongeldige resultaten vastgesteld, welke werden uitgesloten van de analyses. Een totaal van 6362 specimina van 4222 evalueerbare proefpersonen werden opgenomen in de analyses waarin de Aptima GC-assay werd vergeleken met de PIS: 2237 door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes, 2167 urinemonsters van vrouwen en 1958 urinemonsters van mannen. Vier specimina met definitieve GC-duidelijke resultaten werden uitgesloten van de prestatieanalyses.

Prestatieresultaten

De prestatiekenmerken van de Aptima GC-assay werden voor elk specimentype geschat. Tabel 11 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima GC-assay op het Panther-systeem en de prevalentie van *N. gonorrhoeae* (op basis van de specimenspecifieke PIS) voor elk type specimen volgens symptoomstatus en in het algemeen.

Tabel 11: Prestatiekenmerken van de Aptima GC-assay Vrouwelijk door de patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje en mannelijke en vrouwelijke urinespecimens per symptoomstatus

Monstertype	Symptoomstatus	n	TP	FP ¹	TN	FN ²	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ³	Specificiteit % (95% BI) ³	PPV % (95% BI) ⁴	NPV % (95% BI) ⁴
PVS	Sym	1086	24	1 ^a	1060	1 ^a	2,3	96,0 (80,5, 99,3)	99,9 (99,5, 100)	96,0 (81,7, 99,9)	99,9 (99,5, 100)
	Asym	1151	14	1 ^b	1135	1 ^b	1,3	93,3 (70,2, 98,8)	99,9 (99,5, 100)	93,3 (72,6, 99,8)	99,9 (99,6, 100)
	Alles	2237	38	2	2195	2	1,8	95,0 (83,5, 98,6)	99,9 (99,7, 100)	95,0 (84,5, 99,6)	99,9 (99,7, 100)
FU	Sym	1043	25	0	1018	0	2,4	100 (86,7, 100)	100 (99,6, 100)	100 (87,2, 100)	100 (99,7, 100)
	Asym	1124	11	1 ^c	1109	3 ^c	1,2	78,6 (52,4, 92,4)	99,9 (99,5, 100)	91,7 (66,0, 99,7)	99,7 (99,4, 100)
	Alles	2167	36	1	2127	3	1,8	92,3 (79,7, 97,3)	100 (99,7, 100)	97,3 (87,2, 99,9)	99,9 (99,6, 100)
MU	Sym	825	105	1 ^d	717	2 ^d	13,0	98,1 (93,4, 99,5)	99,9 (99,2, 100)	99,1 (95,1, 100)	99,7 (99,0, 100)
	ASym	1133	20	0	1113	0	1,8	100 (83,9, 100)	100 (99,7, 100)	100 (84,4, 100)	100 (99,7, 100)
	Alles	1958	125	1	1830	2	6,5	98,4 (94,4, 99,6)	99,9 (99,7, 100)	99,2 (95,8, 100)	99,9 (99,6, 100)

Sym = symptomatisch; Asym = asymptomatisch; TP = echt-positief; FP = fout-positief; TN = echt-negatief; FN = fout negatief; Prev = prevalentie; BI = betrouwbaarheidsinterval; PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje; FU = vrouwelijke urine; MU = mannelijke urine; PPV = positieve voorspellende waarde; NPV = negatieve voorspellende waarde.

¹Specimens van hetzelfde type werden ook getest middels een alternatieve *N. Gonorrhoea* NAAT-assay met de volgende resultaten (aantal positieve resultaten/aantal geteste monsters): ^a0/1; ^b0/1; ^c0/1; ^d1/1.

²Specimens van hetzelfde type werden ook getest middels een alternatieve *N. Gonorrhoea* NAAT-assay met de volgende resultaten (aantal negatieve resultaten/aantal geteste monsters): ^a0/1; ^b0/1; ^c1/3; ^d1/2.

³Score BI.

⁴PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio

Tabel 12 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima GC-assay op het Panther-systeem en de prevalentie van *N. gonorrhoeae* (op basis van de specimenspecifieke PIS) in elk type specimen per verzamelplaats. De prevalentie varieerde per afnamelocatie, zoals verwacht.

Tabel 12: Prestatiekenmerken van de Aptima Neisseria gonorrhoeae-assay per afnamelocatie

Specimen Type	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ¹	Specificiteit (95% BI) ¹	PPV % (95% BI) ²	NPV % (95% BI) ²
PVS	1	21	3	0	18	0	14,3	100 (43,9, 100)	100 (82,4, 100)	100 (46,2, 100)	100 (89,5, 100)
	2	383	5	0	378	0	1,3	100 (56,6, 100)	100 (99,0, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,3, 100)
	3	75	0	0	75	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	254	5	0	249	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,0, 100)
	6	494	9	1	483	1	2,0	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	246	4	1	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	99,6 (97,7, 99,9)	80,0 (39,9, 99,4)	100 (99,0, 100)
	8	95	0	0	95	0	0,0	NC	100 (96,1, 100)	NC	100 (NC)
	9	313	1	0	312	0	0,3	100 (20,7, 100)	100 (98,8, 100)	100 (6,4, 100)	100 (99,7, 100)
	10	255	11	0	243	1	4,7	91,7 (64,6, 98,5)	100 (98,4, 100)	100 (76,3, 100)	99,6 (98,1, 100)
	11	96	0	0	96	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)

Tabel 12: Prestatiekenmerken van de Aptima Neisseria gonorrhoeae-assay per afnamelocatie

Specimen Type	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ¹	Specificiteit (95% BI) ¹	PPV % (95% BI) ²	NPV % (95% BI) ²
FU	1	22	3	0	19	0	13,6	100 (43,9, 100)	100 (83,2, 100)	100 (46,1, 100)	100 (90,0, 100)
	2	385	5	0	379	1	1,6	83,3 (43,6, 97,0)	100 (99,0, 100)	100 (59,6, 100)	99,7 (99,0, 100)
	3	74	0	0	74	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	250	5	0	245	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (98,9, 100)
	6	484	9	1	473	1	2,1	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	245	4	0	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	100 (98,4, 100)	100 (52,2, 100)	100 (99,0, 100)
	8	97	0	0	97	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)
	9	261	0	0	261	0	0,0	NC	100 (98,5, 100)	NC	100 (NC)
	10	253	10	0	242	1	4,3	90,9 (62,3, 98,4)	100 (98,4, 100)	100 (74,6, 100)	99,6 (98,2, 100)
	11	91	0	0	91	0	0,0	NC	100 (95,9, 100)	NC	100 (NC)
MU	1	175	38	0	137	0	21,7	100 (90,8, 100)	100 (97,3, 100)	100 (91,3, 100)	100 (97,5, 100)
	2	373	3	0	370	0	0,8	100 (43,9, 100)	100 (99,0, 100)	100 (44,4, 100)	100 (99,4, 100)
	3	61	0	0	61	0	0,0	NC	100 (94,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2, 100)	NC	100 (NC)
	5	409	34	0	374	1	8,6	97,1 (85,5, 99,5)	100 (99,0, 100)	100 (90,5, 100)	99,7 (98,6, 100)
	6	307	28	1	278	0	9,1	100 (87,9, 100)	99,6 (98,0, 99,9)	96,6 (83,5, 99,9)	100 (98,8, 100)
	7	225	12	0	213	0	5,3	100 (75,8, 100)	100 (98,2, 100)	100 (76,6, 100)	100 (98,6, 100)
	8	32	0	0	32	0	0,0	NC	100 (89,3, 100)	NC	100 (NC)
	9	218	0	0	218	0	0,0	NC	100 (98,3, 100)	NC	100 (NC)
	10	91	10	0	80	1	12,1	90,9 (62,3, 98,4)	100 (95,4, 100)	100 (74,9, 100)	98,8 (94,6, 100)
	11	54	0	0	54	0	0,0	NC	100 (93,4, 100)	NC	100 (NC)

TP = echt-positief; FP = fout-positief; TN = echt-negatief; FN = fout-negatief; Prev = prevalentie; BI = betrouwbaarheidsinterval. PPV = positieve voorspellende waarde; NPV = negatieve voorspellende waarde; PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje; FU = vrouwelijke urine; MU = mannelijke urine; NC = niet berekenbaar.

¹ Score BI.

² PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve waarschijnlijkheidsratio, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% betrouwbaarheidsinterval voor de negatieve waarschijnlijkheidsratio.

Infectiestatustabellen *Neisseria gonorrhoeae*

De frequentie van testresultaten van referentie NAAT en onderzoeksgerichte testen van het Panther-systeem worden samengevat in Tabel 13a en Tabel 13b.

Tabel 13a: *N. gonorrhoeae* infectiestatus voor urinemonsters van vrouwen en mannen

Specimen Type	Patiënt geïnfecteerd Status	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AGC-assay	Symptoomstatus	
						Sym	Asym
FU	Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	21	10
	Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	-	0	2
	Geïnfecteerd	+	NR	+	+	1	0
	Geïnfecteerd	-	+	+	+	2	0
	Geïnfecteerd	-	+	+	-	0	1
	Geïnfecteerd	NR	+	+	+	1	1
	Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	0	2
	Niet-geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	+	0	1
	Niet-geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	981	1077
	Niet-geïnfecteerd	-	NR	-	-	1	1
MU	Niet-geïnfecteerd	NR	-	-	-	36	29
	Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	97	19
	Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	-	2	0
	Geïnfecteerd	+	NR	+	+	1	0
	Geïnfecteerd	-	+	+	+	2	1
	Geïnfecteerd	NR	+	+	+	5	0
	Niet-geïnfecteerd	+	-	-	+	1	0
	Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	1	2
	Niet-geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	689	1079
	Niet-geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	=	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	NR	-	-	1	0	
Niet-geïnfecteerd	NR	-	-	-	26	32	

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **AGC Assay** = Aptima *Neisseria gonorrhoeae*-assay; **FU** = vrouwelijke urine; **MU** = mannelijke urine; **N.v.t.** = niet van toepassing; **NR** = geen resultaat.

Opmerking: Het symbool van gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnig resultaat.

Tabel 13b: *N. gonorrhoeae* infectiestatus voor door patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2		AGC-assay	Symptoomstatus	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	20	12
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	NR	+	1	0
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	-	+	+	=	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	1	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	-	1	0
Geïnfecteerd	+	NR	+	+	+	0	1

Tabel 13b: *N. gonorrhoeae* infectiestatus voor door patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2		AGC-assay	Symptoomstatus	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	1	0
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	2	0
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	+	+	1	0
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	2	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	0	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	961	1064
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	=	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	NR	-	1	0
Niet-geïnfecteerd	-	-	NR	-	-	12	10
Niet-geïnfecteerd	-	-	NR	NR	-	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	NR	-	-	-	37	25
Niet-geïnfecteerd	NR	-	-	-	-	3	6
Niet-geïnfecteerd	NR	NR	-	-	-	42	25

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **AGC Assay** = Aptima Neisseria gonorrhoeae-assay; **PVS** = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje; **FU** = vrouwelijke urine; **NR** = geen resultaat.

Opmerking: Het symbool van gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnig resultaat.

RLU-distributie van Aptima GC-assay Controls

De distributie van RLU-waarden van de Aptima GC-assaycontroles staat vermeld in Tabel 14 van alle geldige runs die op het Panther-systeem zijn uitgevoerd tijdens het klinisch onderzoek dat bestond uit door patiënten afgenomen vaginale uitstrijkjes en vrouwelijke en mannelijke urinespecimens.

Tabel 14: *RLU-distributie van Aptima GC-assay negatieve en positieve Controls*

Controle	Statistiek	Totale RLU (x1000)
Positieve controle, GC/negatieve controle, CT	N	161
	Minimum	2416
	Mediaan	5543,0
	Maximum	6477
	CV%	14,62
Positieve controle, CT/negatieve controle, GC	N	161
	Minimum	2
	Mediaan	4,0
	Maximum	40
	CV%	93,85

CV% = procent variatiecoëfficiënt; **RLU** = relatieve lichteheid.

Opmerking: de RLU-waarde gemeld door de software was de basis voor analyse. De gerapporteerde RLU-waarde is de totale gemeten RLU gedeeld door 1000 met de cijfers afgerond na het decimaalteken.

Analytische prestaties

Analytische gevoeligheid (DTS)

N. gonorrhoeae analytische gevoeligheid (detectielimiet) werd bepaald door verdunningen van 51 verschillende klinische isolaten op kweek en in de Aptima GC-assay direct te vergelijken. De claim voor analytische gevoeligheid voor de assay is 50 CFU/assay (362 CFU/uitstrijkje, 250 CFU/ml urine, en 487,5 CFU/ml PreservCyt-oplossing Pap).

Analytische gevoeligheidsequivalentiestudie (Tigris)

Gevoeligheidspanels in pool met endocervicale uitstrijkjes, pool met vaginale specimens, pool met urinespecimen en pool met Pap-specimens in PreservCyt-oplossing werden bereid bij GC 250 fg/assay rRNA en testte 60 replica's op het Tigris DTS-systeem. Het percentage positiviteit (95% BI) op het Tigris DTS-systeem voor endocervicale uitstrijkjes was 100% (95,1–100), voor vaginale uitstrijkjes was 100% (95,1–100), voor urinespecimens was 100% (95,1–100), en het vloeibare Pap-specimen in PreservCyt-oplossing was 100% (95,1–100).

Studie naar met GC rRNA verrijkt klinisch panel (DTS en Tigris)

De studie van GC rRNA-verrijkte klinische panels evalueerde de overeenkomst tussen de twee systemen met zes door Hologic voorbereide GC klinische panels verrijkt met 0 tot 250.000 fg rRNA/assay van GC. De klinische GC-panels zijn gemaakt van endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes, mannelijke urine, vrouwelijke urine en Pap-specimens in PreservCyt-oplossing die negatieve Aptima GC-resultaten hadden op de DTS-systemen bij testen bij Hologic. De negatieve monsters werden gepoold volgens monstertype, al dan niet verrijkt met GC rRNA en in aliquots verdeeld als replica's van elk panellid. Replica's van elk van de 6 panelliden met verschillende verrijkte rRNA-niveaus werden gecombineerd om één klinisch panel voor elk monstertype te creëren. Elk panel bevatte in totaal 132 replica's.

De aanvankelijke gegevens van mannelijke en vrouwelijke urine laten zien dat sommige panelliden die rRNA bevatten op een niveau onder de geclaimde analytische gevoeligheid onverwachte negatieve resultaten opleverden op het Tigris DTS-systeem. Twee follow-upstudies werden uitgevoerd om de overeenkomst met de verwachte resultaten in verrijkte mannelijke of vrouwelijke urinepanels aan te tonen en bevestigen. In het originele studieontwerp werden negatieve monsters gecombineerd in een enkele masterpool. Het ontwerp van de follow-upstudies voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters werd aangepast. De monsters werden verdeeld in aliquots van bevestigde negatieve minipools om de positieve en negatieve panels te maken. Honderdachtendertig replica's werden voor elk panel gecreëerd.

Tabel 15 toont het percentage overeenkomst voor elk niveau van rRNA in de endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, en Pap-specimens in PreservCyt-oplossing respectievelijk, met verwachte GC-resultaten voor het Tigris DTS-systeem en voor de DTS-systemen. De concentratie ging van 1 log onder tot 3 logs boven de 250 fg rRNA/assay voor GC. In Tabel 15 worden ook de totale procentuele overeenkomsten van het klinische panelonderzoek tussen het Tigris DTS-systeem en DTS-systemen getoond.

Tabel 15: Onderzoek van overeenkomst van GC rRNA-verrijkte klinische panels

Specimen	Panellid	Concentratie (fg rRNA/assay)	Replica's	Tigris % overeenkomst	DTS % overeenkomst	Totale % overeenkomst tussen Tigris en DTS (95% BI)
Endocervicaal	Geen target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Zeer laag	25	30	100	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Uitstrijkje	Geen target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Zeer laag	25	29*	100	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Urethraal	Geen target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Zeer laag	25	30	100	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Eerste onderzoek	Geen target	0	12	100	100	91,7 (85,6-95,8)
	Zeer laag	25	30	63,3 (19/30)	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Urine, man	Geen target	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Zeer laag	25	30	100	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Tweede follow-up	Geen target	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Zeer laag	25	30	100	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	

*Niet getest op beide systemen wegens onvoldoende monstervolume

Tabel 15: Onderzoek van overeenkomst van GC rRNA-verrijkte klinische panels (vervolg)

Specimen	Panellid	Concentratie (fg rRNA/assay)	Replica's	Tigris % overeenkomst	DTS % overeenkomst	Totale % overeenkomst tussen Tigris en DTS (95% BI)
Eerste onderzoek	Geen target	0	12	100	100	75,8 (67,5-82,8)
	Zeer laag	25	30	13,3 (4/30)	100	
	Laag	250	30	80 (24/30)	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Urine, vrouw	Geen target	0	18	100	100	99,3 (96,0-100)
	Zeer laag	25	30	96,7 (29/30)	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Tweede follow-up	Geen target	0	18	100	100	97,8 (93,8-99,5)
	Zeer laag	25	30	90 (27/30)	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	
Pap-specimens met PreservCyt-oplossing	Geen target	0	12	100	100	100 (97-100)
	Zeer laag	25	30	100	100	
	Laag	250	30	100	100	
	Medium	2.500	30	100	100	
	Hoog	250.000	30	100	100	

*Niet getest op beide systemen wegens onvoldoende monstervolume

Studie naar overeenkomst van verrijkt klinisch panel (Tigris en Panther)

Individuele negatieve urinemonsters werden verrijkt met GC om een panel van 120 GC-positieven te creëren. GC-positieve panelleden werden verrijkt met organismen met 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL of 1250 CFU/mL (25 fg/assay, 250 fg/assay of 2500 fg/assay). Daarnaast werden 120 GC-negatieve urinemonsters verzameld. De positieve en negatieve panels zijn getest op drie Panther- en drie Tigris DTS-systemen. Positieve procentuele overeenkomst tussen het Panther-systeem en het Tigris DTS-systeem was 100% met een lager betrouwbaarheidsinterval van 95% van 98,9. Negatieve procentuele overeenkomst tussen het Panther-systeem en het Tigris DTS-systeem was 100% met een lager betrouwbaarheidsinterval van 95% van 98,9. De resultaten van het onderzoek staan vermeld in Tabel 16.

Tabel 16: Studie naar overeenkomst van verrijkt klinisch panel: Overeenkomst met verwachte GC-resultaten

Panellid	Concentratie		Replica's	Tigris % overeenstemming	Panther % overeenstemming
	CFU/mL	fg/assay			
Zeer laag positief	12,5	25	117	100	100
Laagpositief	125	250	120	100	100
Gemiddeld positief	1.250	2500	120	100	100
Negatief	0	0	360	100	100

Algehele positieve procentuele overeenkomst tussen Tigris DTS en Panther (95% BI): 100% (98,9-100).

Algehele procentuele negatieve overeenkomst tussen Tigris DTS en Panther (95% BI): 100% (98,9-100).

Studie naar analytische gevoeligheid (Panther)

De analytische gevoeligheid van de Aptima GC-assay werd getest met behulp van drie representatieve typen specimens. Dit waren urine, Pap-specimens in PreservCyt-oplossing, vaginale uitstrijkjes en STM (als controle). GC-rRNA werd toegevoegd aan verzamelingen van deze drie specimenmatrices in de volgende concentraties: 25 fg/assay en 250 fg/assay (rRNA-equivalenten van 12,5 CFU/mL en 125 CFU/mL). De rRNA-equivalenten werden berekend op basis van de genomgrootte en het geschatte DNA: RNA-verhouding/cel van elk organisme. Deze panels werden getest in drie Panther-instrumenten met behulp van twee partijen reagentia in replica's van 60. De positieve overeenkomst met het verwachte resultaat werd berekend. Overeenkomst met de verwachte resultaten was 100% (95% BI 95,7–100%) voor alle urinepanels, 100% (95% BI 95,7–100%) voor alle panelen met Pap-specimens met PreservCyt-oplossing, 100% (95% BI 95,7-100%) voor alle panelen met vaginale uitstrijkjes en 100% (95% BI 96,1–100%) voor alle STM-panelen. De analytische sensitiviteit voor de assay is 125 CFU/ml.

Analytische specificiteit

In totaal werden 154 kweekisolaten geëvalueerd met behulp van de Aptima GC-assay. Deze isolaten bevatten 86 organismen die geïsoleerd kunnen worden van het urogenitale stelsel en 68 bijkomende organismen die een fylogenetische dwarsdoorsnede van organismen voorstellen. De geteste organismen omvatten bacteriën, schimmels, gist, parasieten en virussen. Alle organismen behalve *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* en de virussen werden getest bij $1,0 \times 10^6$ cellen/assay in KOVA-Trol-urinetransportmedia (UTM) en 60 organismen werden getest in STM. De Chlamydia- en Neisseria-organismen werden getest in de PreservCyt-oplossingsmedia. *C. psittaci* (VR601) werd getest bij $8,0 \times 10^4$ cellen/assay en *C. psittaci* VR125 werd getest by $1,0 \times 10^5$ cellen/assay. *C. pneumoniae* werd getest bij $4,0 \times 10^3$ cellen/assay en *U. urealyticum* werd getest bij $6,7 \times 10^6$ cellen/assay. De virussen werden als volgt getest: (a) herpes simplex-virus I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/assay, (b) herpes simplex virus II: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/assay, (c) humaan papillomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA-kopieën/assay en (d) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ cellen/assay. De lijst van geteste organismen staat vermeld in Tabel 17.

Tabel 17: Analytische specificiteit

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-simplexvirus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes-simplexvirus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Humaan papillomavirus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogroep A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> serogroep B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogroep C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> serogroep D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> serogroep Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> serogroep 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) = aantal geteste stammen.

Alle geteste organismen produceerden een negatief resultaat in de Aptima GC-assay.

Onderzoek naar equivalentie analytische specificiteit

Voor een amplificatie-assay met nucleïnezuur wordt de analytische specificiteit ten opzichte van individuele organismen grotendeels bepaald door de chemie van de assay (bijv. sequenties van oligonucleotiden) in plaats van door het platform. Omdat de reagentia voor de Aptima GC-assay identiek zijn tussen het Panther-systeem, het Tigris DTS-systeem en de DTS-systemen, werden analytische specificiteitsexperimenten op het Panther-systeem ontworpen om zich te concentreren op de meest uitdagende kweekisolaten. Deze organismen omvatten degene waarvan bekend is dat ze kruisreageren in andere amplificatie-assays. Vierentwintig (25) kweekisolaten werden geselecteerd uit het panel van organismen in Tabel 17, waaronder 17 organismen die het nauwst verwant zijn aan GC. Alle geteste organismen leverden negatieve resultaten op.

Storende stoffen

De volgende storende stoffen zijn afzonderlijk verrijkt in wattenstaafjes, baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing en/of urinemonsters: 10% bloed, anticonceptiegelei, zaaddodend middel, vochtinbrengende crème, aambeienverdooving, lichaamsolie, poeder, antischimmelcrème, vaginale glijmiddelen, vrouwelijke spray en leukocyten ($1,0 \times 10^6$ cellen/ml). De urinespecimens werden afzonderlijk verrijkt met de volgende storende stoffen: 30% bloed, urine-analyten, eiwit, glucose, ketonen, bilirubine, nitraat, urobilinogeen, pH 4 (zuur), pH 9 (alkalisch), leukocyten ($1,0 \times 10^6$ cellen/ml), celafval, vitaminen, mineralen, paracetamol, aspirine en ibuprofen. Alle werden getest op mogelijke assay-interferentie in de afwezigheid en aanwezigheid van GC bij het geschatte rRNA-equivalent van 50 GC-cellen/assay (250 fg/assay). De rRNA-equivalenten werden berekend op basis van de grootte van het genoom en de geschatte DNA:RNA-verhouding/cel van elk organisme.

Er werd geen interferentie waargenomen met de geteste stoffen. Er werden geen remmers van amplificatie waargenomen in de Aptima GC-assay.

Onderzoek naar equivalentie van interfererende stoffen

Bloed dat vaak wordt gevonden in urogenitale monsters kan interfereren met sommige amplificatie-assays. Volbloed werd gebruikt om de mate van bloedinterferentie op het Panther-systeem met betrekking tot deze potentiële interfererende stof vast te stellen. Vers bloed werd toegevoegd aan klinische pools van vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing na verwerking of urinemonsters, en vervolgens getest op potentiële storing van de assay in aan- en afwezigheid van GC-target. Het geschatte rRNA-equivalent van 125 GC CFU/ml (250 fg/assay) werd gebruikt als doelconcentratie aangezien dit de analytische gevoeligheid van de assay voorstelt. Specimens werden getest op het Panther-systeem. Alle monsters die doel-nucleïnezuur bevatten waren positief wanneer getest op een niveau van 10% (vol/vol) bloed in uitstrijkjes of baarmoederhalsuitstrijkjes met PreservCyt-oplossing, of 30% (vol/vol) bloed in urinemonsters. Alle monsters die geen doel bevatten werden juist geïdentificeerd als negatief. Bloed toegevoegd aan uitstrijkjes, PreservCyt-oplossing en urinemonsters in veel hogere concentraties dan verwacht kon worden bij normale monsternamen, had geen invloed op de resultaten op het Panther-systeem.

Detectie tussen andere organismen

Escherichia coli, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides fragilis* en *Staphylococcus epidermidis* ($1,0 \times 10^6$ cellen/assay) werden toegevoegd aan monsters die het rRNA-equivalent van ongeveer 50 GC-cellen (250 fg) bevatten. Deze toevoegingen hadden geen invloed op de amplificatie en detectie van GC-rRNA met behulp van de Aptima GC-assay.

Onderzoeken naar monsterstabiliteit

A. Uitstrijkjes

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor endocervicale, urethrale en vaginale uitstrijkjes te ondersteunen werden gegenereerd met gepoolde negatieve uitstrijkjes. Gepoolde specimens werden verrijkt met GC in een eindconcentratie van ongeveer 50 CFU per reactie. De verrijkte specimens werden bewaard bij 4°C en 30°C. Specimens werden in tweevoud getest op dag 0, 20, 77 en 117. Alle testomstandigheden waren op alle tijdstippen en temperaturen positief voor GC.

B. Urinemonsters

Gegevens om de aanbevolen transport- en bewaarvoorwaarden voor urinemonsters te ondersteunen werden gegenereerd met negatieve urinemonsters van mannen en vrouwen. De urinemonsters werden verrijkt met GC in een eindconcentratie van 100 CFU per reactie. De monsters werden gedurende 24 uur op 30°C bewaard voordat ze werden toegevoegd aan de urinetransportmedia (UTM). De UTM-monsters werden vervolgens op 4°C en 30°C bewaard en in drievoud getest op dagen 1, 14, 32 en 35. Alle replica's waren positief voor GC met UTM-monsters die bij 4°C en 30°C werden gehouden.

C. Pap-specimens met PreservCyt-oplossing

Gegevens ter ondersteuning van de aanbevolen transport- en bewaaromstandigheden voor Pap-monsters in PreservCyt-oplossing te ondersteunen werden gegenereerd met negatieve verwerkte en onverwerkte vloeibare Pap-monsters. Voor de niet-verwerkte monsters werden vier pools aan specimens met PreservCyt-oplossing getest nadat ze in het flesje met PreservCyt-oplossing waren bewaard. Elke specimenpool werd verrijkt met 50-100 CFU GC/assay, bewaard op 2°C, 10°C en 30°C, vervolgens getest aan het begin en op dag 5, 7, 8, 14, 18, 21, 25 en 36. Alle verrijkte monsters waren positief voor GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

Voor de verwerkte specimens werden vier verzamelingen monsters met PreservCyt-oplossing gebruikt om de stabiliteit van verwerkte specimens te bepalen bij 2°C tot 30°C. Elke pool met negatieve monsters werd verrijkt met 50-100 CFU GC/assay en vervolgens getest vanaf de beginwaarde. Voorafgaand aan de verwerking werden de monsters van de PreservCyt-oplossing gedurende zeven (7) dagen bij 30°C bewaard om de tijdsperiode tussen monsterafname, Pap-verwerking en verzending naar een microbiologisch testlaboratorium te simuleren. Na zeven dagen op 30°C werden aliquots van 1 ml van elke pool overgebracht naar een Aptima-specimenoverdrachtbuis en bij baseline getest voor plaatsing op 2°C, 10°C en 30°C. De verwerkte monsters werden vervolgens gedurende 17 dagen bij 30°C en 36 dagen bij 2°C tot 10°C getest. Alle verrijkte monsters waren op elk moment en bij elke temperatuur positief voor GC.

D. Bijkomend onderzoek naar stabiliteit van bevroren monsters (bij -20°C)

De aanbevolen bewaaromstandigheden voor ingevroren uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, vrouwelijke urine, mannelijke urine en Pap-specimens in PreservCyt-oplossing in transportmedia liggen tussen -20°C tot -70°C om tot 12 maanden na afname te kunnen testen. Ondersteunende gegevens voor elk type specimen werden gegenereerd met behulp van 90 negatieve specimens. Hiervan werden 30 specimens verrijkt met GC bij 50 CFU per reactie; 30 specimens werden verrijkt met 5 CFU per reactie; en 30 specimens waren niet verrijkt. De specimens in transportmedia werden binnen 7 dagen na verzameling ingevroren en getest op dag 200 en 400. Specimens voldeden aan de acceptatiecriteria van 95% overeenkomst met de verwachte resultaten.

Precisie-/reproduceerbaarheidsonderzoek

De nauwkeurigheid van de Aptima GC-assay werd geëvalueerd op drie Panther-systemen, twee partijen Aptima GC-assaykits, gedurende een periode van 24 dagen. Panels werden gemaakt door GC rRNA te verrijken in STM bij de concentraties getoond in Tabel 18. De gebruikers voerden twee runs per dag uit, waarbij elk panellid werd verwerkt in replica's van twee per run. De overeenstemming met het verwachte resultaat werd berekend en de precisie werd geschat volgens de NCCLS-richtlijnen EP5-A2 (11). Het totale aantal replica's voor elk panel was 96. Tabel 18 stelt de RLU-gegevens van de precisie voor in termen van gemiddelde, standaarddeviatie, variatiecoëfficiënt (CV), percentage overeenstemming met verwachte resultaten en berekeningen van de variabiliteit tussen instrumenten, tussen partijen, tussen runs en binnen eenzelfde run.

Tabel 18: Panther-precisie voor Aptima GC-assay

Matrix	GC (CFU/ml)	N	Gemiddelde RLU (x1000)	% Agrmt	Tussen instrumenten		Tussen partijen		Tussen runs		Binnen run		Totaal	
					SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95 ¹	5839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1250	96	6207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Urine	0	95 ¹	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1250	96	6737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
PreservCyt Oplossing	0	95 ¹	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1250	96	5945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

SD = standaarddeviatie; CV = variatiecoëfficiënt; RLU = relatieve lichteheid.

Opmerking: Variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren zeer klein is. Wanneer dit gebeurt, SD = 0 en CV = 0%.

¹ De n van 95 geeft 1 ongedige replica uit 96 aan, die niet werd herhaald.


Carryover-onderzoeken voor het Panther System

Om vast te stellen dat het Panther-systeem het risico op vals-positieve resultaten als gevolg van overdrachtsbesmetting minimaliseert, is een analytisch onderzoek met meerdere runs uitgevoerd met behulp van verrijkte panels op drie Panther-systemen. De vermenging werd geëvalueerd met ongeveer 20% GC-monsters met hoge titer verspreid tussen negatieve monsters. De runs omvatten clusters van hoog-positieve monsters met clusters van negatieve monsters, en enkele hoog-positieven verspreid in een specifiek patroon binnen de run. Hoge titermonsters werden gemaakt met GC rRNA verrijkt in STM voor een eindconcentratie van 5×10^5 fg rRNA/reactie (rRNA-equivalent van $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Het testen vond plaats met 5 runs in drie Panther-systemen met een totaal van 2923 negatieve monsters. Het totale vermengingspercentage was 0% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0–0,1%. In totaal werden 17 negatieve monsters uit de runs met hoge titer gerapporteerd als ongedig en uitgesloten uit de berekening.

Literatuur

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. 70(4), 23 juli 2021.
2. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
3. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
4. **Hook III, E. W. and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal Infections in the Adult. p. 458. In K. Holmes et. al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill, New York, N.Y.
5. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, en J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* 33:3111-3114.
6. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, en D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
7. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen Processing and Concentration of *Chlamydia trachomatis* Added Can Influence False-Negative Rates in the LCx Assay but Not in the Aptima Combo 2 Assay When Testing for Inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
9. **Gaydos, C. A., T. C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, en J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. *J. Clin. Microbiol.* 41:304-309.
10. **Public Health England.** 2021. Guidance for the detection of gonorrhoea in England.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Goedgekeurde richtlijn (2e editie, deel 24, nr. 25).

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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




Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium



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

Voor landspecifieke e-mailadressen en telefoonnummers van de technische ondersteuning en klantenservice, gaat u naar www.hologic.com/support.

Ernstige incidenten gerelateerd aan het hulpmiddel binnen de Europese Unie dienen te worden gemeld bij de fabrikant en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waarin de gebruiker en/of de patiënt woonachtig is.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris en TMA zijn handelsmerken of geregistreerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of zijn dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

TECAN is een handelsmerk van Tecan Group AG.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiters zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

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

© 2003-2024 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-31111-1501_001 Rev. 001

2024-07

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-31111 Rev. 001	juli 2024	<ul style="list-style-type: none"> Aanmaken van een APTIMA GC IVDR-conforme assay IFU AW-31111 Rev. 001 voor commercialisatie (ExUS) met gebruik van APTIMA GC IVDR-conforme assay IFU AW-31111 Rev. 001, IVDR, Regelgeving (ExUS) als sjabloon. De SDS-sectie is bijgewerkt volgens de laatste SDS-revisies Administratieve bewerkingen en updates uitgevoerd