

## Aptima™ Neisseria gonorrhoeae Assay

Voor *in-vitro* diagnostiek.

Uitsluitend voor export uit de V.S.

<b>Algemene informatie</b> .....	<b>2</b>
Beoogd gebruik .....	2
Samenvatting en uitleg van de test .....	2
Uitgangspunten van de procedure .....	3
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen .....	4
Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia .....	7
Monsterafname en -opslag .....	8
<b>Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten</b> .....	<b>37</b>
<b>Beperkingen</b> .....	<b>40</b>
<b>Resultaten van klinische onderzoeken</b> .....	<b>42</b>
<b>Verwachte waarden van DTS-systemen</b> .....	<b>43</b>
<b>Klinische prestaties van DTS-systemen</b> .....	<b>46</b>
<b>Overeenstemming klinische monsters van het Tigris DTS-systeem</b> .....	<b>63</b>
<b>Analytische prestaties van het Tigris DTS-systeem</b> .....	<b>66</b>
<b>Analytische prestaties van het Panther-systeem</b> .....	<b>70</b>
<b>Literatuur</b> .....	<b>72</b>

### DTS™-systemen

<b>DTS-systemen</b> .....	<b>10</b>
Geleverde reagentia en materialen .....	10
Benodigde maar apart geleverde materialen .....	12
Optionele materialen .....	13
<b>Testprocedure voor DTS-systemen</b> .....	<b>13</b>
Procedurele opmerkingen .....	19

### Tigris™ DTS™

<b>Tigris DTS-systeem</b> .....	<b>23</b>
Geleverde reagentia en materialen .....	23
Benodigde maar apart geleverde materialen .....	25
Optionele materialen .....	26
<b>Testprocedure voor het Tigris DTS-systeem</b> .....	<b>26</b>
Procedurele opmerkingen .....	29

### Panther™

<b>Panther-systeem</b> .....	<b>30</b>
Geleverde reagentia en materialen .....	30
Benodigde maar apart geleverde materialen .....	31
Optionele materialen .....	32
<b>Testprocedure voor het Panther-systeem</b> .....	<b>32</b>
Procedurele opmerkingen .....	35

## Algemene informatie

### Beoogd gebruik

De Aptima® *Neisseria gonorrhoeae* Assay is een target-amplificatiesonde-test op basis van nucleïnezuur die gebruikmaakt van zuivering voor de *in-vitro* kwalitatieve detectie van ribosomaal RNA (rRNA) uit *Neisseria gonorrhoeae* (GC) om te helpen bij de diagnose van gonorroïsche urogenitale aandoening met behulp van het Tigris® DTS®-systeem of Panther®-systeem of met behulp van de halfautomatische instrumenten van DTS Systems zoals gespecificeerd. De assay kan worden gebruikt voor het testen van de volgende monsters uit symptomatische personen: door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes; en urinemonsters van mannen en vrouwen. De assay kan worden gebruikt voor het testen van de volgende monsters uit asymptomatische personen: door de arts verzamelde endocervicale en vaginale uitstrijkjes, door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes<sup>1</sup>; en urinemonsters van mannen en vrouwen. Deze assay is ook bestemd voor gebruik bij het testen van gynaecologische monsters uit zowel symptomatische als asymptomatische patiënten. Deze cervicale monsters verzameld in de flacons met PreservCyt®-oplossing kunnen voor of na Pap-verwerking worden getest. Het testen van monsters na Pap-verwerking is beperkt tot monsters die zijn verwerkt met het ThinPrep® 2000-systeem.

<sup>1</sup>Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet geïndiceerd is. De Aptima monsterafnamekit voor multitest uitstrijkjes is niet voor thuisgebruik.

### Samenvatting en uitleg van de test

Infecties met *Neisseria gonorrhoeae* behoren tot de vaakst voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen wereldwijd. Alleen al in de Verenigde Staten werden naar schatting 309.341 (100,8 per 100.000 inwoners) nieuwe gevallen van GC-infecties gemeld aan de Centers for Disease Control in 2010 (2).

*N. gonorrhoeae* is de verwekker van de gonorroïsche aandoening. *Neisseria* zijn niet-beweeglijke, gramnegatieve diplokokken. 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 (8, 11).

Voor de conventionele diagnose van GC-infectie moet het organisme geïsoleerd worden op selectieve media of moeten de diplokokken worden geobserveerd in gramgekleurde uitstrijkjes (9). 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 (3, 10). 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 (6). De Aptima *Neisseria*

gonorrhoeae assay (Aptima GC-assay) is een NAAT van tweede generatie die gebruikmaakt van technologieën van zuivering, Transcription-Mediated Amplification (TMA®, transcriptie-gemedieerde amplificatie) en Hybridization Protection Assay (HPA, hybridisatie-beschermingsassay) om respectievelijk monsterverwerking 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 zuivering, TMA en HPA aangetoond (4, 7).

Volgens de screeningrichtlijnen voor *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* uit 2002 beveelt CDC een aantal opties aan voor de follow-up van een positieve screeningtest "indien een lage positieve voorspellende waarde voorspeld kan worden of indien een fout-positief resultaat ernstige psychosociale of juridische gevolgen zou hebben" (1). Een van deze opties voor bijkomende tests kan een andere FDA-goedgekeurde amplificatietest met nucleïnezuur zijn, die gebruikmaakt van een andere target dan de initiële test. De Aptima GC-assay en de Aptima Combo 2®-assay hebben beide de 16S rRNA-subeenheid als target voor zuivering en detectie. De capturesonde is dezelfde voor beide assays, maar de Aptima GC-assay herkent een ander gebied van de 16S rRNA-subeenheid dan de Aptima Combo 2-assay voor detectie.

## Uitgangspunten van de procedure

De Aptima GC-assay combineert de technologieën voor zuivering, TMA en HPA.

Monsters worden verzameld en overgebracht naar de geschikte monstertransportbuizen. De transportoplossing in deze buizen geeft de rRNA-target af en beschermt deze tegen degradatie tijdens opslag. Wanneer de Aptima GC-assay wordt uitgevoerd in het laboratorium, wordt de rRNA-targetmolecule geïsoleerd van de monsters met behulp van een capture-oligomeer via zuivering, die magnetische microdeeltjes gebruikt. De capture-oligomeer bevat een sequentie die complementair is aan een specifiek gebied van de targetmolecule alsook een string van deoxyadenosineresten. Tijdens de hybridisatiestap bindt het sequentie-specifiek gebied van de capture-oligomeer zich aan een specifiek gebied van de targetmolecule. De capture-oligomeer targetcomplex wordt uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuurverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinmoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes, inclusief de daaraan gebonden capturetargetmolecule, 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 monstrematrix te verwijderen die amplificatiereactie-inhibitoren kunnen bevatten. Als de zuiveringsstappen zijn voltooid, zijn de monsters klaar voor amplificatie.

Targetamplificatieassays 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 de targetmolecule. Detectie van de rRNA-amplificatieproductsequenties (amplicon) wordt bereikt door middel van nucleïnezuurhybridisatie. Een enkelstrengs chemiluminescente DNA-sonde, die complementair is aan een gebied van de targetamplicon, 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).

## Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro* diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Voor bijkomende specifieke waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures voor beperking van de verontreiniging voor het Tigris DTS®-systeem raadpleegt u de *bedieningshandleiding van het Tigris DTS-systeem*.
- D. Voor aanvullende specifieke waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures voor beperking van de verontreiniging voor het Panther-systeem raadpleegt u de *Gebruikershandleiding van het Panther-systeem*.

## Met betrekking tot het laboratorium

- E. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- F. Pas de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor laboratoria toe. Eet, drink of 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.
- G. **Waarschuwing: irriterende en corrosieve stoffen.** Vermijd contact van Auto Detect 1 en Auto Detect 2 met huid, ogen en slijmvlies. Was met water als deze vloeistoffen in contact komen met huid of ogen. Als deze vloeistoffen worden gemorst, met water verdunnen alvorens droog te vegen.
- H. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.

### *Specifiek voor DTS-systemen*

- I. Een afzonderlijk gebied voor HPA wordt sterk aanbevolen om de besmetting van het amplicon in de assay tot een minimum te beperken. Dit specifieke gebied moet zich uit de buurt van de gebieden voor reagensvoorbereiding, zuivering en amplificatie bevinden.
- J. Om te helpen voorkomen dat laboratoriumgebieden besmet raken met amplicon, moet elk gebied ingericht worden volgens een werkstroom in één richting: van reagensvoorbereiding tot HPA. Monsters, uitrusting en reagentia mogen niet teruggebracht worden naar het gebied waar een vorige stap werd uitgevoerd. Personeel mag ook niet terug in eerdere werkgebieden gaan zonder de passende voorzorgsmaatregelen te treffen.

## Met betrekking tot het monster

- K. Deze assay werd uitsluitend getest met endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters van PreservCyt, vaginale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters. De prestaties met andere monsters dan die gespecificeerd onder Monsterafname en -opslag zijn niet geëvalueerd.

Laboratoria kunnen andere monsternameapparaten valideren (12, 14).

- L. 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 afnamekit, en worden getransporteerd en opgeslagen in overeenstemming met de bijsluiter, zijn geldig voor tests zelfs als de uiterste gebruiksdatum op de verzamelbuis is verstreken.
- M. De PreservCyt-oplossing is gevalideerd als een alternatief medium voor het testen met de Aptima GC-assay. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing verwerkt met de ThinPrep 3000-processor of andere instrumenten zijn niet geëvalueerd voor het testen op *Neisseria gonorrhoeae* met de Aptima GC-assay.
- N. Nadat urine is toegevoegd aan de urinetransportbuis, moet het vloeistofniveau tussen de twee zwarte lijnen op het label op de buis liggen. Indien dit niet het geval is, moet het monster worden geweigerd.
- O. Zorg dat de monsters worden verzonden onder de juiste opslagomstandigheden om hun integriteit te waarborgen. De stabiliteit van de monsters in andere dan de aanbevolen verzendingsomstandigheden is niet geëvalueerd.
- P. De monsters 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.
- Q. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Monsters kunnen uitermate veel organismen bevatten. Zorg ervoor dat monsters niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet over open buizen af. Vervang uw handschoenen als deze met een monster in contact komen.
- R. 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 een uitstrijktransportbuis wordt afgewezen zonder uitstrijkje, verifieert u dat het geen Aptima-monsteroverdrachtbuis is, aangezien deze monstertransportbuis geen uitstrijkje zal bevatten.
- S. Vloeibare Pap-monsters van de 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-monsteroverdrachtkit.
- T. Bij het doorboren kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de dopjes van de Aptima-transportbuizen loskomen. Volg de instructies in de betreffende *Testprocedure* om dit te voorkomen.

### Met betrekking tot de assay

- U. De prestaties van vaginale uitstrijkjes zijn niet geëvalueerd bij zwangere vrouwen.
- V. De prestaties van endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, urinemonsters van mannen en vrouwen, en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt zijn niet geëvalueerd bij adolescenten jonger dan 16 jaar.
- W. Gebruik deze kit niet nadat de uiterste gebruiksdatum 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.

*Specifiek voor DTS-systemen*

- Y. Tips met hydrofobe afsluitingen moeten worden gebruikt. Minimaal twee herhalingspipetten moeten specifiek worden gebruikt met deze assay: een voor gebruik in de stappen van zuivering en amplificatie, en een voor gebruik in de HPA-stappen. Twee micropipetten moeten specifiek gebruikt worden in deze assay: een voor monsteroverdracht en de andere voor reagensvoorbereiding. Alle pipetten moeten regelmatig schoongemaakt worden zoals beschreven in *Testprocedure voor DTS-systemen, Procedurele opmerkingen*.
- Z. Wanneer u herhalingspipetten gebruikt voor reagenstoevoeging mag u de buis niet aanraken met de pipettip om vermenging van de ene buis met de andere te voorkomen.
- AA. Het goed mengen is nodig om accurate assayresultaten te bereiken. Voor complete details zie *Testprocedure voor DTS-systemen, Procedurele opmerkingen*.
- AB. Afzonderlijke waterbaden moeten gebruikt worden voor de stappen van zuivering, amplificatie en HPA in de assay.
- AC. De reproduceerbaarheid van de test werd vastgelegd met het uitstrijktransportmedium verrijkt met rRNA. De reproduceerbaarheid werd niet bepaald wanneer uitstrijkjes en urinemonsters met doelorganisme werden getest.
- AD. Afsluitkaarten moeten, onmiddellijk nadat ze uit reageerbuizen zijn gehaald, in de afvalcontainer worden gegooid. Er moeten altijd nieuwe afsluitkaarten worden gebruikt: ze mogen nooit opnieuw worden gebruikt na een eerdere stap. Afsluitkaarten moeten goed worden vastgemaakt aan de bovenzijde van alle reageerbuizen.

**Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia**

- A. De volgende reagentia zijn stabiel bij opslag op 2 °C tot 8 °C (gekoeld):  
Aptima-amplificatiereagens GC  
Aptima-enzymreagens  
Aptima-sondereagens GC  
Aptima-zuiveringsreagens B  
Aptima positieve controle, GC/negatieve controle, CT  
Aptima positieve controle, CT/negatieve controle, GC
- B. De volgende reagentia zijn stabiel bij opslag op 2 °C tot 30 °C:  
Aptima-amplificatiereconstitutieoplossing GC  
Aptima-enzymreconstitutieoplossing  
Aptima-probereconstitutieoplossing GC  
Aptima-selectiereagens
- C. De volgende reagentia zijn stabiel bij opslag op 15 °C tot 30 °C (kamertemperatuur):  
Aptima-zuiveringsreagens GC  
Aptima-wasoplossing  
Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof  
Aptima-oliereagens
- D. Werkzuiveringsreagens GC (wTCR GC) is stabiel gedurende 60 dagen bij opslag op 15 °C tot 30 °C. Niet koelen.
- E. Na reconstitutie zijn het enzymreagens, het amplificatiereagens GC en het sondereagens GC 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. Controles zijn stabiel tot de datum die op de flacons staat aangegeven.
- H. Reagentia uit flessen voor 100 tests opgeslagen binnen het Tigris DTS-systeem blijven daarin 96 uur stabiel.
- I. Reagentia opgeslagen binnen het Panther-systeem blijven daarin 72 uur stabiel.
- J. Het sondereagens GC en het gereconstitueerde sondereagens GC 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.**

## Monsterafname en -opslag

De Aptima GC-assay is ontworpen voor detectie van de aanwezigheid van GC in door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes, urinemonsters van mannen en vrouwen en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt. De prestaties met andere monsters dan die verzameld met de volgende monsterafnamekits zijn niet geëvalueerd:

- Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale monsters
- Aptima-urineafnamekit voor urinemonsters van mannen en vrouwen
- Aptima-multitestmonsterafnamekit
- Aptima-monsteroverdrachtkit (voor gebruik met gynaecologische monsters die zijn verzameld in PreservCyt-oplossing)

### A. Instructies voor afname:

Raadpleeg de bijsluiters van de betreffende monsterafnamekit voor instructies.

### B. Transport en opslag van monsters voorafgaand aan tests:

#### 1. Uitstrijkjes:

- a. Na afname moet het uitstrijkje in de transportbuis voor uitstrijkjes worden vervoerd en bewaard bij een temperatuur van 2 °C tot 30 °C tot ze worden getest. De monsters moeten met behulp van de Aptima GC-assay binnen 60 dagen na afname worden getest. Indien langere opslag vereist is, bevriest u ze op -20 °C tot -70°C gedurende maximaal 12 maanden na afname (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

#### 2. Urinemonsters:

- a. Urinemonsters die nog in de primaire verzamelrecipiënt zitten, moeten naar het laboratorium vervoerd worden bij 2 °C tot 30 °C. Breng het urinemonster over naar de Aptima-urinemonstertransportbuis binnen 24 uur na afname. Bewaar het monster bij 2 °C tot 30 °C en test het binnen 30 dagen na afname.
- b. Na afname moeten de verwerkte urinemonsters in de Aptima-urinetransportbuizen worden vervoerd bij 2°C tot 30 °C en bewaard bij 2 °C tot 30 °C totdat ze worden getest. De verwerkte urinemonsters moeten met behulp van de Aptima GC-assay worden getest binnen 30 dagen na afname. Indien langere opslag vereist is, bevriest u ze op -20 °C tot -70 °C gedurende maximaal 12 maanden na afname (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

#### 3. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing:

- a. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing bestemd voor GC-tests moeten worden verwerkt voor cytologie en/of overgebracht naar een Aptima-monsteroverdrachtbuis binnen 30 dagen na afname bij opslag bij 2 °C tot 30 °C (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).
- b. Indien de ThinPrep-aliquotverwijderingsprocedure zal worden gebruikt, raadpleegt u de *bedieningshandleiding van de ThinPrep 2000- of ThinPrep 3000-processor – Addendum* voor aanwijzingen over aliquotverwijdering. Breng 1 ml van het verwijderde aliquot over naar een Aptima-monsteroverdrachtbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-monsteroverdrachtkit.



- c. Indien u het monster test na verwerking met de ThinPrep 2000-processor, verwerkt u het vloeibare Pap-monster van de PreservCyt-oplossing volgens de *bedieningshandleiding van de ThinPrep 2000-processor* en de bijsluiters in de Aptima-monsteroverdrachtkit. Breng 1 ml van de vloeistof die nog in de flacon met PreservCyt-oplossing zit over naar een Aptima-monsteroverdrachtbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-monsteroverdrachtkit.
- d. Zodra het vloeibare Pap-monster van de PreservCyt-oplossing is overgebracht naar de Aptima-monsteroverdrachtbuis moet het monster 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, bevriest u ze bij -20 °C tot -70 °C gedurende maximaal 12 maanden na de overdracht (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

C. Monsteropslag na tests:

1. Monsters waarop een assay is uitgevoerd moeten rechtop in een rek worden bewaard.
2. De monstertransportbuizen moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plastic folie of foliebarrière.
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 de monstertransportbuizen worden verwijderd, moeten de buizen 5 minuten op 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de onderzijde van de buis te brengen.  
**Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**

**Opmerking:** De monsters moeten volgens de toepasselijke nationale, internationale en regionale transportvoorschriften worden vervoerd.

**DTS-systemen**

Hieronder staan reagentia voor de Aptima GC-assay voor de DTS-systemen vermeld. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

**Geleverde reagentia en materialen**

**Opmerking:** Informatie over eventuele gevarenaanduidingen en veiligheidsmaatregelen die met reagentia in verband worden gebracht, vindt u in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op [www.hologic.com/sds](http://www.hologic.com/sds).

**Aptima Neisseria gonorrhoeae assaykit**, 100 tests (2 dozen) (cat.nr. 301091)

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

Symbol	Component	Hoeveelheid
<b>A</b>	<b>Aptima-amplificatiereagens GC</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met &lt; 5% vulstof.</i>	1 flacon
<b>E</b>	<b>Aptima-enzymreagens</b> <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met &lt; 10% vulreagens.</i>	1 flacon
<b>P</b>	<b>Aptima-sondereagens GC</b> <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-sondes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 flacon
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima-zuiveringsreagens B</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren in gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 x 0,35 ml
<b>PGC/NCT</b>	<b>Aptima positieve controle, GC/negatieve controle, CT</b> <i>Niet-besmettelijk GC-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens. Elk monster van 400 µl bevat het geschatte rRNA-equivalent van 50 GC-cellen (250 fg/assay*).</i>	3 x 1,7 ml
<b>PCT/NGC</b>	<b>Aptima positieve controle, CT/negatieve controle, GC</b> <i>Niet-besmettelijk CT-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens. Elk monster van 400 µl bevat het geschatte rRNA-equivalent van 1 CT IFU (5 fg/assay*).</i>	3 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.

Ook het volgende is inbegrepen in de gekoelde box (bewaartray):  
(bewaren op 2 °C tot 30 °C na ontvangst)

Symbool	Component	Hoeveelheid
AR	<b>Aptima-amplificatiereconstitutieoplossing GC</b> <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 9,3 ml
ER	<b>Aptima-enzymreconstitutieoplossing</b> <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 3,3 ml
PR	<b>Aptima-probereconstitutieoplossing GC</b> <i>Met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 x 12,4 ml
S	<b>Aptima-selectiereagens</b> <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 31 ml
	<b>Reconstitutiekragen</b>	3
	<b>Afsluitkaarten</b>	1 pakket

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

Symbool	Component	Hoeveelheid
TCR	<b>Aptima-zuiveringsreagens GC</b> <i>Gebufferde zoutoplossing met vastefase- en capture-oligomeren.</i>	1 x 22 ml
W	<b>Aptima-wasoplossing</b> <i>HEPES-gebufferde oplossing van 10 mM met &lt; 2% detergens.</i>	1 x 402 ml
DF	<b>Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof</b> <i>Gebufferde bicarbonaatoplossing van 800 mM.</i>	1 x 402 ml
O	<b>Aptima-oliereagens</b> <i>Siliconolie.</i>	1 x 24,6 ml

**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>
Leader HC+ Luminometer	104747-01
Hologic-zuiveringssysteem (TCS)	104555
Incubators en vortexers:	
2 vortexmixers voor meerdere buisjes	102160G
3 circulerende waterbaden (62 °C ± 1 °C, 42 °C ± 1 °C, 62 °C ± 1 °C)	104586
3 afstandsstukken voor waterbaden	104627
OF	
2 SB100 warmtebad/vortexers	105524
Bijkomende SB100-baden kunnen nodig zijn naarmate het testvolume toeneemt	
Aptima auto detect kit	301048
2 Eppendorf Repeater Plus-pipetten	105725
2 pipetten, 1000 µl RAININ PR1000	901715
Eppendorf-pipet, 20 µl tot 200 µl	105726
Herhalingspipettips, 2,5 ml	21-381-329
Herhalingspipettips, 5,0 ml	21-381-330
Herhalingspipettips, 25,0 ml	21-381-115
Tips, P1000-stijl	105049
<i>tip met speciale diameter, alleen verkrijgbaar bij Hologic</i>	
Pipettips 20 µl tot 200 µl	705512 (Fisher)
Eenheden met tien buizen (TTU)	TU0022
Cassettes met tien tips (TTC)	104578
Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale monsters	301041
Aptima-urineafnamekit voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters	301040
Aptima-urinetransportbuisjes voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters	105575
Aptima-multitestmonsterafnamekit	PRD-03546
Aptima-monsteroverdrachtkit	301154C
Aptima-monsteroverdrachtkit – afdrukbaar	PRD-05110
SysCheck-kalibratiestandaard	301078
Bleekmiddel, 5% tot 7% (0,7 M tot 1,0 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Standaard urineafnamebekers, zonder conserveringsmiddelen	—
Plastic recipiënt met grote dop	—
Doorprikbare Aptima-doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A

## Optionele materialen

	<u>Cat.nr.</u>
Aptima-controlekit	301110
Aptima-assayvloeistoffen	302002C
<i>Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens</i>	
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning	302101
<i>voor routinematige reiniging van oppervlakken en apparatuur</i>	
SOA-vaardigheidspanel	102325
Tips, 1000 µl, geleidend, vloeistofdetectie	10612513 (Tecan)
TECAN Freedom EVO 100/4 met	900932
<i>DTS 800 Systems Aptima Combo 2-dekplaat</i>	<i>105200</i>
<i>Reagensreservoir (40 ml kwartmodule)</i>	<i>104765</i>
<i>Gesplitst reagensreservoir (19 ml x 2 kwartmodule)</i>	<i>104763</i>

## Testprocedure voor DTS-systemen

### A. Voorbereiding apparatuur

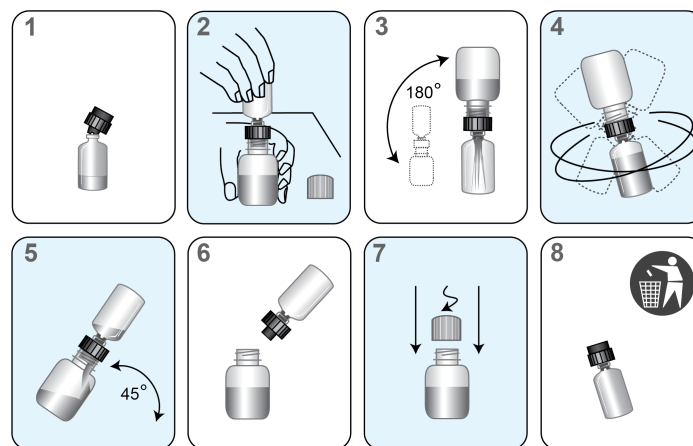
1. Breng een waterbad op 62 °C ± 1 °C (voor zuivering en ontharding van de primer), een tweede waterbad op 42 °C ± 1 °C (voor amplificatie) en een derde waterbad op 62 °C ± 1 °C (voor HPA). Indien u het SB100® droog warmtebad/vortexer gebruikt, raadpleegt u de *applicatiehandleiding SB100 droog warmtebad/vortexer (Applicatiehandleiding SB100)*.
2. Voordat u de assay start, veegt u de werkoppervlakken en pipetten 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 pipetten vervolgens af met water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het bankoppervlak waarop de test wordt uitgevoerd met schone, plastic-houdende absorberende laboratorium bankhoezen.
3. Plaats een voldoende aantal cassettes met tien tips (TTC) in het zuiveringssysteem (TCS). Zorg dat de TCS-wasfles is gevuld met Aptima-wasoplossing en dat het aanzuigverdeelstuk is aangesloten op de vacuümpomp. (Zie *Gebruikershandleiding van het zuiveringssysteem*.)

### B. Reconstitutie van reagens

**Opmerking:** De reconstitutie van reagens moet plaatsvinden voordat de overdracht van het monster begint.

1. Om de amplificatie GC-, enzym- en sonde GC-reagentia 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 de geschikte reconstitutieoplossing toe aan het gevriesdroogde reagens. De labels hebben een kleurcode zodat ze op de juiste manier gecombineerd kunnen worden.
  - b. Open de gevriesdroogde reagensflacon en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de flaconopening (afbeelding 1, stap 1).

- c. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- d. Terwijl u de reconstructie-oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de flesopening (afbeelding 1, stap 2).
- e. Keer de geassembleerde fles en de flacon langzaam om. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in de flacon (afbeelding 1, stap 3).
- f. Draai de oplossing zachtjes rond in de flacon om deze te mengen. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de flacon (afbeelding 1, stap 4).
- g. Wacht tot het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde fles opnieuw en kantel ze met een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (afbeelding 1, stap 5). Laat de oplossing wegllopen in de fles.
- h. Verwijder de reconstitutie kraag uit de fles (afbeelding 1, stap 6).
- i. Plaats de dop terug op de fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het label (afbeelding 1, stap 7).
- j. Gooi de reconstitutie kraag en de flacon weg (afbeelding 1, stap 8).



**Afbeelding 1. Reconstitutieproces voor DTS-systemen**

2. Eerder gereconstitueerde sonde GC-, amplificatie GC- en enzymreagentia moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voor aanvang van de test. Als sondereagens precipitaat bevat dat niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm dan gedurende 1 tot 2 minuten op 62 °C. Na deze verwarmingsstap kan het sondereagens zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Na het opnieuw suspenderen mengt u het reagens door het voorzichtig om te keren, zonder dat er schuim ontstaat.

**Opmerking:** Deze omkeringsstap moet steeds worden uitgevoerd wanneer het precipitaat in oplossing wordt gebracht, door te verwarmen op 62 °C of op kamertemperatuur.

3. Bereid werkzuiveringsreagens GC (wTCR GC) voor
  - a. Breng 20 ml TCR GC over naar een specifieke, schone, droge houder met de geschikte afmeting.
  - b. Met een micropipet voegt u 200 µl TCR-B toe aan het TCR GC.
  - c. Meng de oplossing grondig door deze om te keren.

- d. Breng een label aan op de recipiënt. Noteer de initialen van de gebruiker, datum van voorbereiding en beide partijnummers.

**Opmerking:** Voor een kleiner aantal reacties (monsters en controles) gebruikt u de volgende formule om volumes van TCR GC en TCR-B te berekenen:

Volume van TCR (ml) = (aantal reacties + 5 extra reacties) x 0,1 ml

Volume van TCR-B (ml) = Volume van TCR (ml) / 100

### C. Zuivering

De herhalingspipet die werd gebruikt voor zuivering en amplificatie mag uitsluitend voor deze stappen gebruikt worden. Zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen* voor meer informatie.

#### *Rekinstelling*

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 monsterbuis aan een van de volgende criteria voldoet:
  - a. De aanwezigheid van een enkel blauw Aptima wattenstaafje in een unisex transportbuis voor monsters.
  - b. De aanwezigheid van een enkel roze Aptima-uitstrijkje in een transportbuis voor multitestmonsters of vaginale monsters.
  - c. Een totaalvolume urine tussen de zware vullijnen van een transportbuis voor urinemonsters.
  - d. De afwezigheid van een uitstrijkje in de Aptima-transportbuis voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing.
4. Inspecteer de monsterbuizen voordat u ze doorboort:
  - 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 wanneer de afname-instructies zijn gevolgd, 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 stap 4a-c niet wordt gevolgd, kan vloeistof loskomen uit de dop van de monsterbuis.

5. Indien monsters met standaarddoppen (niet-doorprikbare doppen) getest moeten worden, moeten ze gedurende 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420 RCF (Relatieve centrifugale kracht) om alle vloeistoffen naar de onderzijde van de buis te brengen voordat de doppen worden verwijderd. **Vermijd opsprengen en kruisbesmetting.**

6. In het rek voor eenheden met tien buizen (TTU) plaatst u voldoende TTU's om de controles en monsters onder te brengen.
7. Indien een werklijst gewenst is, creëert u die op dit moment. Voor instructies over het creëren van een werklijst raadpleegt u de *Gebruikershandleiding van de Aptima-assaysoftware*.
8. Meng het wTCR GC grondig. Met de herhalingspipet voegt u 100 µl toe aan elke reactiebuis.
9. **De eerste reactiebuis van de assay moet de negatieve controle bevatten en de tweede reactiebuis de positieve controle.**
  - a. Het negatieve controlelabel voor de Aptima GC-assay is roze. De tekst van het label identificeert de negatieve controle als 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC'. Het positieve controlelabel voor de Aptima GC-assay is blauw-groen. De tekst van het label identificeert de positieve controle als 'CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT'.
  - b. Houd de negatieve controlebuis (met roze label) in één hand of in een rek. Met een micropipet doorboort u de dop, zonder dat de tip in de bodem van de buis gebracht wordt. Voeg 400 µl van de negatieve controle (buis met roze label) toe aan de eerste reactiebuis. Op dezelfde manier en met een nieuwe pipetpunt voegt u 400 µl van de positieve controle (buis met blauw-groen label) toe aan de tweede reactiebuis.
10. Volg de procedure voor rekinstelling door 400 µl van elk monster toe te voegen aan de resterende reactiebuizen. Gebruik een nieuwe pipettip voor elk monster en controle. Het acceptabele volume van monster of controle toegevoegd aan een reactiebuis is 400 µl ± 100 µl. Zie *Procedurele opmerkingen, Pipetteren van controle en monster* voor meer informatie.

### Zuivering

Het gebruik van het Hologic-zuiveringssysteem staat beschreven in de *Gebruikershandleiding van het zuiveringssysteem*. Indien u het SB100 droog warmtebad/vortexer gebruikt, raadpleegt u de *Applicatiehandleiding SB100*.

11. Bedek de TTU's met afsluitkaarten en schud het rek voorzichtig met de hand. **Niet vortexen.** Incubeer het rek bij 62 °C ± 1 °C in een waterbad gedurende 30 ± 5 minuten.
12. Haal het rek uit het waterbad en dep de onderzijde van de buisjes droog met absorberend materiaal.
13. Controleer of de afsluitkaarten stevig vastzitten. Vervang ze zo nodig door nieuwe afsluitkaarten en dek de TTU's goed af.
14. Vortex het rek gedurende 60 seconden op de vortexmixer voor meerdere buisjes. Zie *Procedurele opmerkingen, Vortexen* voor meer informatie. Begin te vortexen binnen 2 minuten nadat het rek uit het waterbad is gehaald.
15. Zonder de afsluitkaarten te verwijderen, incubeer u het rek op kamertemperatuur gedurende 30 ± 5 minuten.
16. Plaats het rek op de TCS-magneetbasis gedurende 5 tot 10 minuten.
17. Prepareer de pompleiding van het doseringsstation door Aptima-wasoplossing door het doseringsverdeelstuk te pompen. Pomp genoeg vloeistof door het systeem zodat er geen luchtballen zijn in de leiding en zodat alle tien de mondstukken een gelijkmatige stroom vloeistof leveren.



18. Zet de vacuümpomp aan en koppel het aanzuigverdeelstuk aan de eerste connector tussen het verdeelstuk en de slotfles los. Zorg dat de vacuümmeter voldoet aan de specificatie inzake de lekttest.<sup>2</sup> Het kan 15 seconden duren om dit te bereiken. Sluit het aanzuigverdeelstuk opnieuw aan en controleer of de vacuümmeter voldoet aan de specificatie inzake het vacuümniveau. Laat de vacuümpomp draaien tot alle zuiveringsstappen voltooid zijn en de buis van het aanzuigverdeelstuk droog is.
19. Maak het aanzuigverdeelstuk goed vast aan de eerste set met tips. Zuig alle vloeistof op door de tips omlaag te brengen in de eerste TTU, tot de tips kort in contact komen met de onderzijde van de buizen. Houd de tips niet in contact met de onderzijde van de buizen.
20. Na afloop van de aspiratie verwijdert u de tips uit in hun originele TTC. Herhaal de aspiratiestappen voor de resterende TTU's. Gebruik daarvoor een specifieke tip voor elk monster.
21. Plaats het doseringsverdeelstuk over elke TTU en gebruik dan de pomp van het doseringsstation om 1,0 ml Aptima-wasoplossing in elke buis van de TTU te doen.
22. Dek de buizen af met een afsluitkaart en verwijder het rek van de TCS-magneetbasis. Vortex het rek eenmaal op de vortexmixer voor meerdere buisjes. Zie *Procedurale opmerkingen, Vortexen* voor meer informatie.
23. Plaats het rek op de TCS-magneetbasis gedurende 5 tot 10 minuten.
24. Zuig alle vloeistof op zoals in Stap 19 en 20.
25. Na de laatste aspiratie haalt u het rek uit de TCS-magneetbasis en inspecteert u de buizen visueel, om zeker te zijn dat alle vloeistof is geaspireerd en alle buizen pellets van magneetdeeltjes bevatten. Indien vloeistof zichtbaar is, plaatst u de achterzijde van het rek op de TCS-magneetbasis gedurende 2 minuten en herhaalt u de aanzuiging voor de TTU met dezelfde tippen die u eerder voor elk monster gebruikt heeft.

**Opmerking:** *Indien een pellet van magneetdeeltjes zichtbaar is na afloop van de aspiratie, kan de buis geaccepteerd worden. Indien geen pellet zichtbaar is, moet het monster opnieuw worden getest. Indien hetzelfde monster in deze stap geen pellet van magneetdeeltjes bevat bij een volgende run, kan dit wijzen op een specifiek probleem van het monster. In dergelijke situaties wordt een nieuwe afname van het monster aanbevolen.*

#### D. Amplificatie

Indien u het SB100 droog warmtebad/vortexer gebruikt, raadpleegt u de *Applicatiehandleiding SB100*.

1. Met de herhalingspipet voegt u 75 µl van het gereconstitueerde amplificatiereagens GC toe aan elke reactiebuis. Alle reactiemengsels in het rek moeten nu rood zijn.
2. Met de herhalingspipet voegt u 200 µl oliereagens toe aan elke reactiebuis.
3. Dek de buizen af met een afsluitkaart en vortex ze op de vortexmixer voor meerdere buisjes.
4. Incubeer het rek in een waterbad bij 62 °C ± 1 °C gedurende 10 ± 5 minuten.
5. Breng het rek over naar een waterbad bij 42 °C ± 1 °C en incubeer gedurende 5 ± 2 minuten.

---

<sup>2</sup> Raadpleeg het blad met vacuümspecificaties voor het zuiveringssysteem aan de achterzijde van de *Gebruikershandleiding van het zuiveringssysteem* of neem contact op met de Technische ondersteuning van Hologic.

6. Met het rek in het waterbad verwijdt u voorzichtig de afsluitkaart en gebruikt u dan de herhalingspipet om 25 µl van het gereconstitueerde enzymreagens toe te voegen aan elke reactiebuis. Alle reactiemengsels moeten nu oranje zijn.
7. Dek de buisjes onmiddellijk af met een nieuwe afsluitkaart, haal het rek uit het waterbad en meng de reageerbuisjes door het rek voorzichtig met de hand te schudden.
8. Incubeer het rek in een waterbad bij 42 °C ± 1 °C gedurende 60 ± 15 minuten.

#### E. Hybridization Protection Assay (HPA)

Indien u het SB100 droog warmtebad/vortexer gebruikt, raadpleegt u de *Applicatiehandleiding SB100*.

De herhalingspipet die werd gebruikt in hybridisatie- en selectiestappen mag uitsluitend voor deze stappen gebruikt worden. Zie *Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen*.

##### 1. Hybridisatie

- a. Haal het rek uit het waterbad en breng het naar het HPA-gebied. Met de herhalingspipet voegt u 100 µl van het gereconstitueerde sondereagens GC toe aan elke reactiebuis. Alle reactiemengsels moeten nu geel zijn.
- b. Dek de buizen af met een afsluitkaart en vortex het rek op de vortexmixer voor meerdere buisjes.
- c. Incubeer het rek in een waterbad op 62 °C ± 1 °C gedurende 20 ± 5 minuten.
- d. Haal het rek uit het waterbad en incubeer het op kamertemperatuur gedurende 5 ± 1 minuten.

##### 2. Selectie

- a. Met de herhalingspipet voegt u 250 µl selectiereagens toe aan elke reageerbuis. Alle reactiemengsels moeten nu rood zijn.
- b. Dek de buizen af met een afsluitkaart, vortex het rek gedurende 10 seconden of tot de kleur gelijkmatig is en incubeer het rek in een waterbad op 62 °C ± 1 °C gedurende 10 ± 1 minuten.
- c. Haal het rek uit het waterbad.

##### 3. Detectie

Detectie moet plaatsvinden op 18 °C tot 28 °C.

- a. Incubeer het rek op 18 °C tot 28 °C gedurende 15 ± 3 minuten.

**Opmerking:** Dit temperatuurbereik is cruciaal voor de assayprestaties.

- b. Voor gebruik van de Leader® HC+ luminometer en de Aptima Assay-software raadpleegt u de *Bedieningshandleiding Leader HC+ Luminometer* en de *Bedieningshandleiding Aptima Assay-software*.
- c. Zorg dat er voldoende volumes van Auto Detect 1 en 2 beschikbaar zijn om de tests te voltooien.
- d. Bereid de Leader HC+ luminometer voor door één lege TTU in cassettepositie-nummer 1 te plaatsen en het protocol **Wash** [Wassen] uit te voeren.
- e. Laad de TTU's in de luminometer.
- f. Meld u aan op de computer. Klik op **New Run** [Nieuwe run], kies **Aptima GC Assay Protocol** [Aptima GC-assayprotocol] en voer het aantal buizen in (controles en monsters). Klik op **Next** [Volgende] om de run te starten.

**Opmerking:** De run moet binnen 2 uur na het einde van de incubatie in de selectiestap worden voltooid.

- g. Bereid deactiveringsvloeistof voor door gelijke volumes van 5% tot 7% (0,7 M tot 1,0 M) natriumhypochlorietoplossing en Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof te mengen in een plastic recipiënt met grote dop. Label de plastic recipiënt en vermeld er de uiterste gebruiksdatum op. Deactiveringsvloeistof blijft 4 weken stabiel op kamertemperatuur. Gooi deactiveringsvloeistof weg na 4 weken of, indien eerder, nadat 100 verwerkte monsters zijn gedeactiveerd.
- h. Nadat u de gebruikte TTU's heeft verwijderd uit de luminometer, plaatst u de TTU's in de recipiënt van deactiveringsvloeistof. Laat de TTU's 15 minuten zitten in het recipiënt voordat u ze verwijdert. De directeur van het laboratorium moet de juiste hanterings- en verwijderingsmethoden vaststellen.

## Procedurele opmerkingen

### A. Controles

Voor een juiste werking met de Aptima Assay-software moet de negatieve controle voor GC, met label 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC', zich in de eerste positie van de eerste TTU bevinden. De positieve controle voor GC, met label 'CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT', moet zich in de tweede positie van de eerste TTU bevinden. Door plaatsing in de verkeerde positie zal de run mislukken. Bijkomende controles moeten worden ingevoerd als patiëntmonsters en door de gebruiker worden gemonitord op aanvaardbaarheid. De positieve controle voor CT dient als negatieve controle voor de Aptima GC-assay.

### B. Pipetteren van controle en monster

Het volume van controle of monster toegevoegd aan de reactiebuis moet  $400 \mu\text{l} \pm 100 \mu\text{l}$  zijn. Een visuele inspectie van het volume gepipetteerd in de reageerbuis wordt aanbevolen om een juiste overdracht van het volume te garanderen. Een juist volume van controle of monster is nodig om nauwkeurige resultaten te verkrijgen. Indien het juiste volume niet gepipetteerd is, pipetteert u opnieuw met het wTCR GC en de controle of monster in een nieuwe reactiebuis.

### C. Reagentia

Sondereconstitutieoplossing kan neerslaan tijdens de opslag. Indien dit gebeurt, warmt u de sondereconstitutieoplossing op bij  $62 \text{ }^\circ\text{C}$  gedurende 1 tot 2 minuten. Na deze verwarmingsstap kan de sondereconstitutieoplossing zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Na opnieuw suspenderen mengt u de flacon door deze voorzichtig om te keren, zonder dat er schuim ontstaat.

### D. Temperatuur

1. De zuiverings-, amplificatie-, hybridisatie- en selectie-stap is afhankelijk van de temperatuur. Daarom is het erg belangrijk dat de waterbaden binnen hun gespecificeerde temperatuurbereiken worden gehouden.
2. Kamertemperatuur wordt gedefinieerd als  $15 \text{ }^\circ\text{C}$  tot  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ .
3. De detectiestappen in de assay moeten worden uitgevoerd op  $18 \text{ }^\circ\text{C}$  tot  $28 \text{ }^\circ\text{C}$ .

### E. Tijd

De zuiverings-, amplificatie-, hybridisatie- en selectie-reacties zijn alle afhankelijk van de tijd. Leef de tijden gespecificeerd in de *Testprocedure voor DTS-systemen* na.

## F. Vortexen

Het juist vortexen is belangrijk voor het optimaal functioneren van de Aptima GC-assay. Wanneer een geschikte vortexbeweging is bereikt, draait de suspensie zo snel dat de oplossing stijgt tot in de bovenste helft van de buis. Deze behandeling (vortexen) wordt gedurende gespecificeerde perioden gehandhaafd. Om reacties te vortexen, zet u de snelheid van de vortexmixer voor meerdere buisjes in de laagste stand, zet u het rek vast en zet u het apparaat aan. Verhoog de snelheid geleidelijk tot de vloeistof stijgt tot in de bovenste helft van de buis. Vortex gedurende 10 seconden, de aangegeven tijd, of tot de kleur gelijkmatig is. Zet de snelheid dan op de laagste stand voordat u de vortexmixer voor meerdere buisjes uitzet en het rek verwijdert. De reactiemengsels mogen nooit de afsluitkaarten aanraken.

## G. Waterbaden

1. Het waterpeil in de waterbaden moet op een diepte van 3,8 cm tot 5 cm (1,5 inch tot 2,0 inch) gehouden worden, zoals gemeten van de ondersteunende metalen tray (op de bodem van het waterbad) tot het oppervlak. Dit zorgt voor een geschikte warmteoverdracht.
2. Om kruisbesmetting te vermijden, moeten specifieke waterbaden worden gebruikt voor elke assaystap.

## H. Ontsmetting

### 1. Oppervlakken en pipetten

Werkoppervlakken en pipetten in het laboratorium moeten regelmatig worden ontsmet 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. Chlooroplossingen kunnen apparatuur en metaal aantasten. Spoel apparatuur grondig met water om aantasting (putjes) te vermijden.

### 2. TCS-aanzuigverdeelstuk

- a. Plaats een nieuwe TTC in het TTC-rek. Zet de vacuümpomp aan. Maak het aanzuigverdeelstuk vast aan de punten in de TTC. Zuig alle resterende wasoplossing in de prepareerbak van het doseringsstation voor wasoplossing op. (Leg het doseringsverdeelstuk uit de weg.)
- b. Giet minstens 100 ml van 0,5% tot 0,7% (0,07 M tot 0,1 M) of, indien u dit verkiest, van 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing in de prepareerbak. Zuig alle oplossing op via het aanzuigverdeelstuk.
- c. Giet minstens 100 ml gedeïoniseerd water in de prepareerbak. Zuig al het water op via het aanzuigverdeelstuk.
- d. Verwijder de tips uit in hun originele TTC.
- e. Laat de vacuümpomp draaien tot de buis van het verdeelstuk droog is, om terugstromen te vermijden.
- f. Ontsmet de oppervlakken van het aanzuigverdeelstuk zoals beschreven in *TCS-eenheid*.

### 3. TCS-afvalcontainer

Wanneer de afvalfles 25% vol is, ofwel elke week verwijdert u de fles uit het zuiveringssysteem.

- a. Zet de vacuümpomp uit en laat de vacuümdruk in evenwicht komen.
- b. Maak de snelkoppelingen tussen de afvalfles en overlopfles, en de afvalfles en het aanzuigverdeelstuk los.
- c. Haal de afvalfles uit de behuizing van het vacuümslot.
- d. Verwijder de dop en voeg voorzichtig 400 ml van 5% tot 7% (0,7 M tot 1,0 M) natriumhypochlorietoplossing toe aan de fles (of 1 l indien u een afvalfles van 10 l gebruikt).

**Opmerking:** Dit kan gebeuren in een zuurkast om te vermijden dat dampen vrijkomen in het laboratorium.

- e. Zet de dop op de afvalfles en draai de inhoud voorzichtig tot deze volledig gemengd is.
- f. Laat de afvalfles 15 minuten zitten en werp de inhoud dan weg (afval).
- g. Spoel de afvalfles met water om resterend afval te verwijderen.
- h. Zet de dop op de lege afvalfles en plaats deze in de behuizing van het vacuümslot. Maak de snelkoppeling vast aan de TCS-eenheid. Gooi beide handschoenen voorzichtig weg.

### 4. TCS-eenheid

Veeg de oppervlakken van de TCS-eenheid, het aanzuigverdeelstuk en de uitwerppunten van het wasbuffer af met papieren doeken bevochtigd met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Volg de stap van natriumhypochloriet met een waterspoeling en droog de oppervlakken vervolgens volledig af met papieren doeken.

### 5. Rekken

Dompel de rekken onder in 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing; zorg daarbij dat ze volledig bedekt worden door de oplossing. Houd de rekken 10 minuten ondergedompeld. Een langere blootstelling kan de rekken beschadigen. Spoel de rekken grondig met water, zet ze op een schoon absorberend kussen en laat ze goed drogen aan de lucht. Om de levensduur van de rekken te verlengen, laat u ze rechtop drogen, niet ondersteboven.

### I. Assayverontreiniging

1. Verontreinigende materialen kunnen geïntroduceerd worden indien niet voorzichtig te werk wordt gegaan tijdens het assayprotocol.
2. TTU's moeten ontsmet worden in deactiveringsvloeistof zoals beschreven onder *Detectie*. TTU's mogen niet opnieuw gebruikt worden.
3. Ontsmet apparatuur en werkoppervlakken regelmatig, zoals beschreven in *Procedurele opmerkingen, Ontsmetting*.
4. Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

## J. Protocol voor monitoring van besmetting in het lab voor DTS-systemen

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 gebruik van de Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes:

1. Label uitstrijktransportbuisjes met nummers die overeenkomen met de te testen gebieden.
2. Haal het monsterafnamestaafje (wattenstaafje met blauw stokje en groene opdruk) uit de verpakking, bevochtig het staafje met uitstrijktransportmedium en maak een uitstrijkje van het aangeduide gebied met een cirkelbeweging.
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 tot 5 voor elk gebied voor afname.
7. Test het uitstrijkje met de Aptima GC-assay volgens de *Testprocedure voor DTS-systemen*.

Indien de resultaten GC-positief of dubbelzinnig zijn (zie *Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten*), kan het oppervlak verontreinigd zijn en moet het worden ontsmet door een behandeling met natriumhypochloriet, zoals aanbevolen in *Testprocedure voor DTS-systemen, Voorbereiding apparatuur*.

**Opmerking:** *Indien het vermoeden bestaat dat het waterbad besmet is, kan het bad getest worden met de testprocedure voor urinemonsters, door 2,0 ml water toe te voegen aan een urinemonstertransportbuis.*

## K. Oplossen van problemen

1. Lage positieve controlewaarden kunnen worden veroorzaakt door verkeerde temperaturen tijdens verschillende stappen in de assay of omdat de selectietijd in de selectiestap langer doorgaat dan de aanbevolen tijd.
2. Hoge achtergronden kunnen optreden indien de selectietijd in de selectiestap wordt verkort, de selectietemperatuur niet juist is, of onvoldoende menging plaatsvindt na toevoeging van het selectiereagens.
3. Indien de Aptima negatieve controle voor GC met label 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC' positief of dubbelzinnig is voor GC, raadpleeg dan *Procedurele opmerkingen, Assayverontreiniging* voor meer informatie.

## Tigris DTS-systeem

Hieronder staan reagentia voor de Aptima GC-assay voor het Tigris DTS-systeem vermeld. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

### Geleverde reagentia en materialen

**Opmerking:** Informatie over eventuele gevarenaanduidingen en veiligheidsmaatregelen die met reagentia in verband worden gebracht, vindt u in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op [www.hologic.com/sds](http://www.hologic.com/sds).

#### Aptima Neisseria gonorrhoeae assaykit

100 tests (2 dozen en 1 controlekit) (cat.nr. 303092)

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

Symbool	Component	Hoeveelheid
		Kit met 100 tests
A	<b>Aptima-amplificatiereagens GC</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met &lt; 5% vulstof.</i>	1 flacon
E	<b>Aptima-enzymreagens</b> <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met &lt; 10% vulreagens.</i>	1 flacon
P	<b>Aptima-sondereagens GC</b> <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-sondes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 flacon
TCR-B	<b>Aptima-zuiveringsreagens B</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren in een gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 x 0,30 ml

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

Symbool	Component	Hoeveelheid
		Kit met 100 tests
AR	<b>Aptima-amplificatiereconstitutieoplossing GC</b> <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 11,9 ml
ER	<b>Aptima-enzymreconstitutieoplossing</b> <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 6,3 ml
PR	<b>Aptima-probereconstitutieoplossing GC</b> <i>Met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 x 15,2 ml
S	<b>Aptima-selectiereagens</b> <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 43,0 ml
TCR	<b>Aptima-zuiveringsreagens GC</b> <i>Gebufferde zoutoplossing met vastefase- en capture-oligomeren.</i>	1 x 26,0 ml
	<b>Reconstitutiekragen</b>	3
	<b>Streepjescodeblad hoofdpertij</b>	1 blad

**Aptima-controlekit**  
**(bewaren op 2 °C tot 8 °C na ontvangst)**

Symbool	Component	Hoeveelheid
PGC/NCT	<b>Aptima positieve controle, GC/negatieve controle, CT</b> <i>Niet-besmettelijk GC-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met &lt; 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	<b>Aptima positieve controle, CT/negatieve controle, GC</b> <i>Niet-besmettelijk CT-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met &lt; 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>
Tigris DTS-systeem	105118
Aptima-assayvloeistofkit (Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens)	302382
Aptima auto detect kit	301048
Conserveringsvloeistofkit voor Aptima-systeem	302380
Tips, 1000 µl, geleidend, vloeistofdetectie	10612513 (Tecan)
Runkit voor Tigris DTS-systeem, met:	301191
Multi-Tube Units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)	104772-02
MTU-Tiplet-afvalzakpakket	900907
MTU-afvaldeflectors	900931
MTU-afvaldeksels	105523
Aptima-monsteroverdrachtkit voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing	301154C
Aptima-monsteroverdrachtkit – afdrukbaar voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing	PRD-05110
Aptima-multitestmonsterafnamekit	PRD-03546
Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale monsters	301041
Aptima-urineafnamekit voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters	301040
Aptima-urinetransportbuisjes voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters	105575
Bleekmiddel, 5% tot 7% (0,7 M tot 1,0 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Water voor het Tigris DTS-systeem raadpleeg de Gebruikershandleiding van het Tigris DTS-systeem voor specificaties	—
Wegwerphandschoenen	—
SysCheck-kalibratiestandaard	301078
Doorprikbare Aptima-doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Vervangende doppen voor de kits met 100 tests	—
Reconstitutieoplossingen voor amplificatie-, enzym- en sondereagens	CL0041 (100 doppen)
TCR en selectiereagens	501604 (100 doppen)

## Optionele materialen

	<u>Cat.nr.</u>
Aptima-controlekit	301110
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning <i>voor routinematige reiniging van oppervlakken en apparatuur</i>	302101

## Testprocedure voor het Tigris DTS-systeem

**Opmerking:** Raadpleeg de Gebruikershandleiding van het Tigris DTS-systeem voor aanvullende informatie over procedures met het Tigris DTS-systeem.

### A. Voorbereiding werkgebied

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 bankoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, plastic-houdende absorberende laboratorium-bankhoezen.

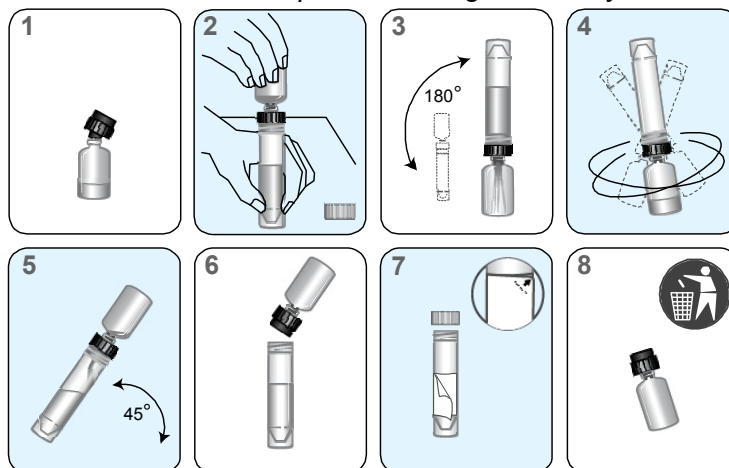
### B. Reconstitutie van de reagens/bereiding van een nieuwe kit

**Opmerking:** Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Tigris DTS-systeem worden gereconstitueerd.

1. Om de amplificatie GC-, enzym- en sonde GC-reagentia 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 gevriesdroogde reagens dezelfde kleur hebben voordat de reconstitutiekraag wordt bevestigd.
  - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
  - c. Open de gevriesdroogde reagensflacon en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 2, stap 1).
  - d. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
  - e. Terwijl u de reconstructie-oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de flesopening (Afbeelding 2, stap 2).
  - f. Keer de verzamelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in de glazen flacon (Afbeelding 2, stap 3).
  - g. Draai de oplossing zachtjes rond in de flacon om deze te mengen. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de flacon (Afbeelding 2, stap 4).
  - h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze met een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 2, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
  - i. Gooi de reconstitutiekraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 2, stap 6).

- j. Plaats de dop terug op de fles.
  - Voor flessen voor 100 tests noteert u de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie rechtstreeks op het label (zie Afbeelding 3).
- k. Gooi de reconstitutie kraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 2, stap 8).

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



**Afbeelding 2. Reconstitutieproces voor het Tigris DTS-systeem**

2. Bereid werkend TCR GC (wTCR GC) voor de 100-testkit voor.
  - a. Combineer de juiste flessen van TCR GC en TCR-B.
  - b. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
  - c. Open de fles met TCR GC 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 GC. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met TCR-B.
  - e. Plaats de dop op de fles met TCR GC en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
  - f. Noteer de initialen van de gebruiker 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 gebruiker en de actuele datum op het label.

**Opmerking:** Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u het op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

### C. Bereiding van reagentia voor eerder gereconstitueerde reagentia

1. Eerder gereconstitueerde amplificatie GC-, enzym- en sonde GC-reagentia moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voor aanvang van de assay.

2. Als gereconstitueerd sonde GC-reagens 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 sonde GC-reagens zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Meng het sonde GC-reagens door omkering zonder dat er schuim wordt gevormd, voordat u het laadt in het systeem.
3. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.
4. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Tigris DTS-systeem herkent flessen die overmatig gevuld zijn en weigert ze.

#### D. Verwerking van monsters

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 monsterbuis aan een van de volgende criteria voldoet:
  - a. De aanwezigheid van een enkel blauw Aptima wattenstaafje in een unisex transportbuis voor monsters.
  - b. De aanwezigheid van een enkel roze Aptima-uitstrijkje in een transportbuis voor multitestmonsters of vaginale monsters.
  - c. Een totaalvolume urine tussen de zware vullijnen van een transportbuis voor urinemonsters.
  - d. De afwezigheid van een uitstrijkje in de Aptima-transportbuis voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing.
4. Inspecteer monsterbuizen voordat u deze in het monsterrek 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 wanneer de afname-instructies zijn gevolgd, 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 stap 4a-c niet wordt gevolgd, kan vloeistof loskomen uit de dop van de monsterbuis.

**Opmerking:** Er kunnen maximaal 3 afzonderlijke aliquots worden getest van elke monsterbuis. Als wordt geprobeerd meer dan 3 aliquots uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dat leiden tot fouten wegens onvoldoende volume.

#### E. Voorbereiding van het systeem

Stel het systeem en de werkljst in volgens de instructies in de *Gebruikershandleiding van het Tigris DTS-systeem* en *Procedurele opmerkingen*.

## Procedurele opmerkingen

### A. Controles

1. Om correct te werken met de Tigris Aptima Assay-software zijn voorafgaande en eindcontroles vereist. De positieve controle, CT/negatieve controle, GC moet in de eerste positie en tweede tot laatste positie van een werklijst zijn. Dit controlelabel is roze. De tekst van het label is 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC'. De positieve controle, GC/negatieve controle, CT moet in tweede en laatste positie van een werklijst zijn. Dit controlelabel is blauw-groen. De tekst van het label is 'CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT'.
2. 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 fouten wegens onvoldoende volume.

### 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 buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

### D. Protocol voor monitoring van besmetting in het lab voor het Tigris DTS-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 gebruik van de Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes:

1. Label uitstrijktransportbuisjes met nummers die overeenkomen met de te testen gebieden.
2. Haal het monsterafnamestaafje (wattenstaafje met blauw stokje en groene opdruk) uit de verpakking, bevochtig het staafje met uitstrijktransportmedium en maak een uitstrijkje van het aangeduide gebied met een cirkelbeweging.
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 tot 5 voor elk gebied voor afname.

Indien de resultaten GC-positief of -dubbelzinnig zijn, raadpleeg dan *Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten* voor bijkomende informatie over monitoring van de besmetting in het Tigris DTS-systeem. Zie *Bedieningshandleiding Tigris DTS-systeem*.

**Panther-systeem**

Hieronder staan reagentia voor de Aptima GC-assay voor het Panther-systeem vermeld. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

**Geleverde reagentia en materialen**

**Opmerking:** Informatie over eventuele gevarenaanduidingen en veiligheidsmaatregelen die met reagentia in verband worden gebracht, vindt u in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op [www.hologic.com/sds](http://www.hologic.com/sds).

**Aptima Neisseria gonorrhoeae assaykit**, 100 tests (2 dozen en 1 controlekit)  
(cat.nr. 302927)

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

Symbool	Component	Hoeveelheid
<b>A</b>	<b>Aptima-amplificatiereagens GC</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïne-zuren gedroogd in gebufferde oplossing met &lt; 5% vulstof.</i>	1 flacon
<b>E</b>	<b>Aptima-enzymreagens GC</b> <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met &lt; 10% vulreagens.</i>	1 flacon
<b>P</b>	<b>Aptima-sondereagens GC</b> <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-sondes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 flacon
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima-zuiveringsreagens B GC</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïne-zuren in een gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 x 0,30 ml

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

Symbool	Component	Hoeveelheid
<b>AR</b>	<b>Aptima-amplificatiereconstitutieoplossing GC</b> <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 11,9 ml
<b>ER</b>	<b>Aptima-enzymreconstitutieoplossing GC</b> <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 6,3 ml
<b>PR</b>	<b>Aptima-probereconstitutieoplossing GC</b> <i>Met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergens.</i>	1 x 15,2 ml
<b>S</b>	<b>Aptima-selectiereagens GC</b> <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 43,0 ml
<b>TCR</b>	<b>Aptima-zuiveringsreagens GC</b> <i>Gebufferde zoutoplossing met vastefase- en capture-oligomeren.</i>	1 x 26,0 ml
	<b>Reconstitutiekragen</b>	3
	<b>Streepjescodeblad hoofdpartij</b>	1 blad

**Aptima-controlekit**  
(bewaren op 2 °C tot 8 °C na ontvangst)

Symbol	Component	Hoeveelheid
<b>PGC/NCT</b>	<b>Aptima positieve controle, GC/negatieve controle, CT</b> <i>Niet-besmettelijk GC-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met &lt; 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
<b>PCT/NGC</b>	<b>Aptima positieve controle, CT/negatieve controle, GC</b> <i>Niet-besmettelijk CT-nucleïnezuur in een gebufferde oplossing met &lt; 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-systeem	303095
Aptima-assayvloeistofkit <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 Waste Bag Kit (afvalzakpakket)	902731
Panther Waste Bin Cover (afvalbakdeksel)	504405
Of Panther-runkit <i>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, assayvloeistof en auto detect</i>	303096 (5000 tests)
Tips, 1000 µl, geleidend, vloeistofdetectie	10612513 (Tecan)
Aptima-monsteroverdrachtkit <i>voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing</i>	301154C
Aptima-monsteroverdrachtkit – afdrukbaar <i>voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing</i>	PRD-05110
Aptima-multitestmonsterafnamekit	PRD-03546
Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale monsters	301041
Aptima-urineafnamekit voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters	301040
Aptima-urinetransportbuisjes voor mannelijke en vrouwelijke urinemonsters	105575

Bleekmiddel, 5% tot 7% (0,7 M tot 1,0 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Wegwerphandschoenen	—
SysCheck-kalibratiestandaard	301078
Doorprikbare Aptima-doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Vervangende doppen voor de kits met 100 tests	—
<i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatie-, enzym- en sondereagens</i>	<i>CL0041 (100 doppen)</i>
<i>TCR en selectiereagens</i>	<i>501604 (100 doppen)</i>

## Optionele materialen

	<u>Cat.nr.</u>
Aptima-controlekit	301110
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning <i>voor routinematige reiniging van oppervlakken en apparatuur</i>	302101

## Testprocedure voor het Panther-systeem

**Opmerking:** Raadpleeg de Gebruikershandleiding van het Panther-systeem voor aanvullende informatie over procedures met het Panther-systeem.

### A. Voorbereiding 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 bankoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, plastic-houdende absorberende laboratorium-bankhoezen.

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

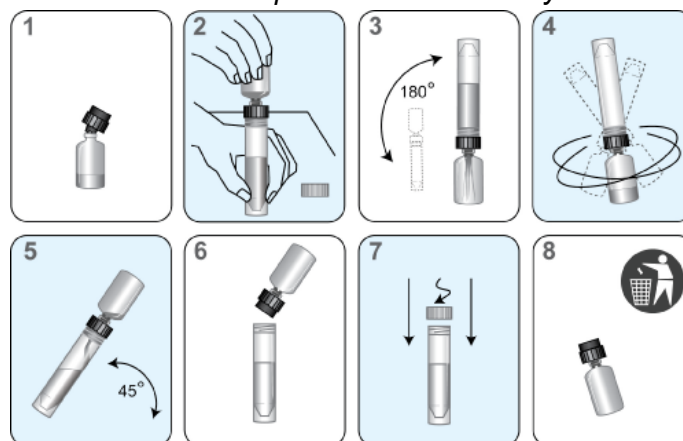
**Opmerking:** Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Panther-systeem worden gereconstitueerd.

1. Om de amplificatie GC-, enzym GC- en sonde GC-reagentia te reconstituëren, 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 partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
  - c. Open het gevriesdroogde reagensflesje en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 3, stap 1).



- d. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- e. Terwijl u de oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de fles (Afbeelding 3, stap 2).
- f. Keer de verzamelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in de glazen flacon (Afbeelding 3, stap 3).
- g. Meng de oplossing in de fles door deze voorzichtig om te draaien. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het omkeren van de fles (Afbeelding 3, stap 4).
- h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze naar een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 3, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
- i. Verwijder de reconstructiekraag en de glazen flacon (Afbeelding 3, stap 6).
- j. Zet de dop op de plastic fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het label (Afbeelding 3, stap 7).
- k. Gooi de kraag en flacon weg (Afbeelding 3, stap 8).

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



**Afbeelding 3. Reconstitutieproces van het Panther-systeem**

2. Bereid het werkzuiveringsreagens GC (wTCR GC) voor
  - a. Combineer de juiste flessen van TCR GC en TCR-B.
  - b. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
  - c. Open de fles met TCR GC 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 GC. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met TCR-B.
  - e. Plaats de dop op de fles met TCR GC en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
  - f. Noteer de initialen van de gebruiker 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 gebruiker en de actuele datum op het label.

**Opmerking:** Meng de amplificatie GC-, enzym GC-, sonde GC- en selectie GC-reagentia grondig door ze voorzichtig om te keren voordat u ze laadt in het systeem. 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.
2. Als gereconstitueerd sonde GC-reagens 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 sonde GC-reagens zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Meng het sonde GC-reagens door omkering zonder dat er schuim wordt gevormd, voordat u het laadt in het systeem.
3. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.
4. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther-systeem herkent flessen die overmatig gevuld zijn en weigert deze.

D. Verwerking van monsters

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 monsterbuis aan een van de volgende criteria voldoet:
  - a. De aanwezigheid van een enkel blauw Aptima wattenstaafje in een unisex transportbuis voor monsters.
  - b. De aanwezigheid van een enkel roze Aptima-uitstrijkje in een transportbuis voor multitestmonsters of vaginale monsters.
  - c. Een totaalvolume urine tussen de zware vullijnen van een transportbuis voor urinemonsters.
  - d. De afwezigheid van een uitstrijkje in de Aptima-transportbuis voor vloeibare Pap-monsters 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 wanneer de afname-instructies zijn gevolgd, 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 van het Panther-systeem* en *Procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.
2. Laad de monsters.

## Procedurele opmerkingen

### A. Controles

1. Om correct te werken met de Panther Aptima Assay-software, is één paar controles vereist. De buizen van 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. Een paar controles wordt momenteel verwerkt door het systeem.
  - b. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
2. Wanneer de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen patiëntmonsters tot maximaal 24 uur met de bijbehorende assayreagenskit worden verwerkt, **behalve** in de volgende gevallen:
  - a. Controles zijn ongeldig.
  - 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 buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

#### D. Protocol voor monitoring van besmetting 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 gebruik van de Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes:

1. Label uitstrijktransportbuisjes met nummers die overeenkomen met de te testen gebieden.
2. Haal het monsterafnamestaafje (wattenstaafje met blauw stokje en groene opdruk) uit de verpakking, bevochtig het staafje met uitstrijktransportmedium en maak een uitstrijkje van het aangeduide gebied met een cirkelbeweging.
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 tot 5 voor elk afnamegebied.

Indien de resultaten GC-positief of -dubbelzinnig zijn, raadpleeg dan *Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten*. Voor bijkomende informatie over monitoring van de besmetting in het Panther-systeem neemt u contact op met de technische ondersteuning van Hologic.

## Testinterpretatie – QC/-patiëntresultaten

### A. Testinterpretatie

De testresultaten van de assay worden automatisch geïnterpreteerd door de Aptima Assay-software met behulp van het GC-protocol. Een testresultaat kan negatief, dubbelzinnig, 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 dubbelzinnig of ongeldig zijn, zouden opnieuw moeten worden uitgevoerd.

Testinterpretatie	Totale RLU (x1000)
Negatief	0* tot < 50
Dubbelzinnig	50 tot < 100
Lage RLU positief <sup>1, 2, 3</sup>	100 tot < 2.000
Positief <sup>1, 2</sup>	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 160 in DTS-systemen of 690 in het Tigris DTS-systeem of Panther-systeem zullen worden gerapporteerd als ongeldig.

<sup>1</sup> Volgens de CDC-richtlijnen moet "rekening worden gehouden met bijkomende routinetests voor personen met positieve CT- of GC-screeningtests wanneer informatie over risicofactoren of werkelijke onderzoeken erop wijzen dat de prevalentie laag is, wat resulteert in een lagere PPV (bijv. < 90%)." Raadpleeg de CDC-richtlijnen voor details over bijkomende tests en patiëntbeheer na een positieve screeningstest (1).

<sup>2</sup> Raadpleeg Tabel 3 voor RLU-distributie van resultaten. De grootte van RLU is geen indicatie van het niveau van organisme in het monster.

<sup>3</sup> In het lage positieve bereik suggereren de gegevens dat positieve resultaten voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, met het inzicht dat de waarschijnlijkheid van een fout-positief hoger kan zijn dan een echte positief.

### B. Resultaten en aanvaardbaarheid kwaliteitscontrole

De Aptima negatieve controle voor GC, met label 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC', en de Aptima 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 monsters wordt visueel bevestigd door de aanwezigheid van een enkel Aptima-uitstrijkje in een uitstrijktransportbuis, een eindvolume urine tussen de zwarte vullijnen van een urinemonstertransportbuis, of de afwezigheid van een uitstrijkje in een Aptima-monsteroverdrachtbuis voor vloeibare Pap-monsters.

De positieve controles 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 160 in DTS-systemen of 690 in het Tigris DTS-systeem of Panther-systeem zullen worden gerapporteerd als ongeldig.

1. De Aptima Assay-software evalueert automatisch de controles volgens de bovenstaande criteria en zal de Run Status [Verwerkingsstatus] rapporteren als PASS [Goedgekeurd] indien aan de criteria voor runcontrole is voldaan, en als FAIL [Afgekeurd] indien er niet aan is 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 de vereisten van de CLIA-voorschriften (sectie 493.1256).

**Opmerking:** Zie *Oplossen van problemen of neem contact op met de technische ondersteuning van Hologic voor hulp bij de controles die buiten het bereik vallen in de DTS-systemen.*

4. Met een parameter van het Tigris DTS-systeem kan elke locatie een frequentie van 'controlebracketing' specificeren, waarbij bijkomende sets van controles kunnen worden geplaatst op gedefinieerde intervallen binnen de werkljst. Indien deze parameter gespecificeerd is, moet voor het Tigris DTS-systeem een reeks controles geplaatst worden na het vastgelegde aantal monsters in de controlebracket. Het Tigris DTS-systeem evalueert automatisch elke controle in de werkljst volgens bovenstaande criteria en zal alle monsters in de betreffende controlebracket(s) invalideren indien niet is voldaan aan de controlecriteria. Zie *Gebruikershandleiding van het Tigris DTS-systeem* voor aanvullende details.
5. Negatieve controles zijn mogelijk niet effectief bij het monitoren van willekeurige vermenging. Zie *Analytische prestaties van het Tigris DTS-systeem* voor resultaten uit een onderzoek naar de analytische vermenging met hoge target, uitgevoerd om de controle van vermenging in het Tigris DTS-systeem aan te tonen. Zie *Analytische prestaties van het Panther-systeem* voor resultaten uit een onderzoek naar de analytische vermenging met hoge target, uitgevoerd om de controle van vermenging in het Panther-systeem aan te tonen.

#### C. Monstervoorbereidingscontrole (optioneel)

De Aptima negatieve controle voor GC, met label 'CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC', en de Aptima 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 in overeenstemming met 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, 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. Resultaten voor uitstrijkjes, urinemonsters en vloeibare Pap-monsters 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-dubbelzinnige 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 monsterafname, 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 chlamydiale of gonococcale infectie hebben. Indien zowel een Pap- als een endocervicaal uitstrijkje wordt afgenomen, moet het vloeibare Pap-monster met PreservCyt-oplossing worden afgenomen vóór het endocervicale uitstrijkje.

## **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 monsters 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 vloeibare Pap-monsters 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 bestemd voor de evaluatie van vermoeden van seksueel misbruik noch voor andere medisch-juridische aanwijzingen. Voor patiënten bij wie een fout-positief resultaat een negatieve psychosociale impact kan hebben, beveelt CDC aan opnieuw te testen met een methode die een alternatieve technologie gebruikt (1).
- F. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van een adequate afname van monsters. Omdat het transportsysteem dat voor deze assay is gebruikt, geen microscopische evaluatie van de geschiktheid van het monster toestaat, is het noodzakelijk dat artsen zijn getraind in de juiste monsterafnametechnieken. Raadpleeg de bijsluiter van de Aptima-monsterafnamekit.
- G. Het wel of niet slagen van de behandeling kan niet worden bepaald met de Aptima GC-assay, omdat nucleïnezuur kan achterblijven na toepasselijke antimicrobiële therapie.
- H. Resultaten van de Aptima GC-assay moeten worden geïnterpreteerd in combinatie met andere laboratorium- en klinische gegevens die voor de arts beschikbaar zijn.
- 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 studies met vloeibare Pap-monsters van de PreservCyt-oplossing worden de prestaties van de Aptima GC-assay voor detectie van GC voornamelijk afgeleid uit populaties met 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-monsteroverdrachtkit werden niet geëvalueerd voor het testen van hetzelfde vloeibare Pap-monster met PreservCyt-oplossing voor en na de ThinPrep Pap-verwerking.
- N. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing verwerkt met een ander instrument 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 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 monsters van vaginale uitstrijkjes afgenomen bij patiënten thuis.
- R. De prestaties van vaginale uitstrijkjes zijn niet geëvalueerd bij zwangere vrouwen.
- S. De prestaties van endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, urinemonsters van mannen en vrouwen, en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing zijn niet geëvalueerd bij adolescenten jonger dan 16 jaar.
- T. 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.
- U. De prestaties van het Tigris DTS-systeem zijn niet vastgesteld op hoogtes van meer dan 2240 m (7355 feet). Bijkomende volumeverificaties en assayspecifieke onderzoeken zullen worden uitgevoerd voor, of als onderdeel van het installatie- en acceptatieproces in laboratoria op een hoogte van meer dan 2240 m (7355 feet).
- V. De prestaties van het Panther-systeem zijn niet geëvalueerd bij hoogtes van meer dan 2000 m (6561 feet).
- W. Er is geen bewijs van afbraak van nucleïnezuuren in PreservCyt-oplossing. Indien een vloeibaar Pap-monster van de PreservCyt-oplossing kleine aantallen cellulair materiaal van GC heeft, kan een ongelijke verdeling van dit cellulaire materiaal optreden. In vergelijking met directe monsterafname met Aptima-uitstrijktransportmedia zorgt het aanvullend volume PreservCyt-oplossing voor hogere verdunning van het monstermateriaal. Deze factoren kunnen het vermogen beïnvloeden om kleine aantallen organismen in het afgenomen materiaal te detecteren. Als negatieve resultaten van het monster niet passen in de klinische indruk, dan kan een nieuw monster noodzakelijk zijn.
- X. Klanten moeten onafhankelijk een LIS-overdrachtproces valideren.

## **Resultaten van klinische onderzoeken**

De prestatiekenmerken van de Aptima GC-assay werden vastgelegd in twee klinische onderzoeken uitgevoerd in Noord-Amerika. In het eerste klinische monsteronderzoek werden de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay vastgesteld met behulp van door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen en vrouwen. Het eerste onderzoek evalueerde ook de precisie van de Aptima GC-assay bij uitvoering volgens de NCCLS-richtlijnen (13). Het tweede klinische onderzoek legde de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima GC-assay vast met behulp van het PreservCyt-transportmedium (component van het ThinPrep 2000-systeem). Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden ook geëvalueerd op de precisie binnen het laboratorium met de Aptima GC-assay.

**Verwachte waarden van DTS-systemen****Prevalentie**

De prevalentie van GC in patiëntenpopulaties hangt af van risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, de aanwezigheid van symptomen, het type ziekenhuis en de testmethode. Een overzicht van de prevalentie van GC in Noord-Amerika volgens het monstertype zoals bepaald door de Aptima GC-assay wordt getoond in Tabellen 1 en 1a voor twee klinische onderzoeken. Raadpleeg de rubrieken *Klinisch onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes en urinemonsters* en *Klinische studie met vloeibare Pap-monsters van PreservCyt* in het gedeelte *Klinische prestaties van DTS-systemen* voor een beschrijving van de prestatiekenmerken voor klinische monsters.

Tabel 1: Prevalentie van *N. gonorrhoeae* per klinische locatie en in totaal zoals vastgesteld met Aptima GC-assayresultaten

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)
<b>Alles</b>	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.

Tabel 1a: Prevalentie van *N. gonorrhoeae* per klinische locatie en in totaal zoals vastgesteld met Aptima GC-assayresultaten met monsters van vloeibare Pap-oplossing van PreservCyt

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)
<b>Alles</b>	1,0	(16/1647)

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

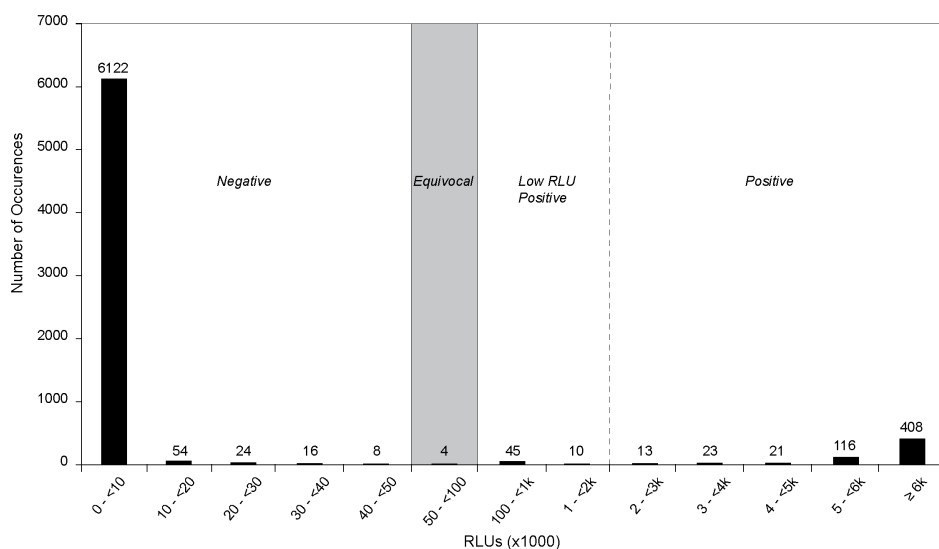
De geschatte positieve en negatieve voorspellende waarden (PPV en NPV) voor verschillende hypothetische prevalentieratio's met behulp van de Aptima GC-assay worden getoond in Tabel 2. Deze berekeningen zijn gebaseerd op een hypothetische prevalentie en de totale sensitiviteit en specificiteit berekend uit de infectiestatus van de patiënt. De totale sensitiviteit en specificiteit voor GC waren 97,6% en 99,3% respectievelijk (Tabel 2). 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 6 voor elke klinische locatie en in totaal. De huidige PPV en NPV voor vloeibare Pap-monsters van PreservCyt worden getoond in Tabel 6a.

Tabel 2: Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentieratio's in Noord-Amerika

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

## RLU-distributie van Aptima GC-assay

Afbeelding 4 toont de RLU-distributie van de Aptima GC-assay voor de volgende monstertypen 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 monstertypen is er een trend naar een stijgend aantal van echte positieven naarmate de RLU-waarden toenemen.



Afbeelding 4. Frequentie van RLU-distributie voor de Aptima GC-assay

Tabel 3: RLU-distributie van Aptima GC-assay

	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
<b>Totaal positieven</b>						-	45	10	13	23	21	116	408
<b>Totaal fout-positieven</b>						-	35	6	2	4	0	3	0
<b>CVS</b>						1	5	3	0	1	0	2	0
<b>PVS</b>						0	2	0	0	1	0	1	0
<b>FS</b>						2	12	1	0	0	0	0	0
<b>MS</b>						1	9	0	1	0	0	0	0
<b>FU</b>						0	2	0	0	1	0	0	0
<b>MU</b>						0	5	2	1	1	0	0	0
<b>Totaal negatieven</b>	6122	54	24	16	8	-							
<b>Totaal fout-negatieven</b>	7	2	1	2	1	-							
<b>CVS</b>	2	0	0	0	0	-							
<b>PVS</b>	0	0	0	0	0	-							
<b>FS</b>	0	0	0	1	1	-							
<b>MS</b>	0	1	0	0	0	-							
<b>FU</b>	3	1	1	1	0	-							
<b>MU</b>	2	0	0	0	0	-							

**CVS** = Door arts verzameld vaginaal uitstrijkje; **PVS** = Door patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje van asymptomatische patiënten;

**FS** = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje; **MS** = Mannelijk urethraal uitstrijkje, uitsluitend van symptomatische patiënten;

**FU** = Vrouwelijke urine; **MU** = Mannelijke urine.

De gedimde kolom duidt een dubbelzinnige zone aan.

## **Klinische prestaties van DTS-systemen**

Zie *Overeenstemming klinische monsters van het Tigris DTS-systeem* na het gedeelte *Analytische prestaties van DTS-systemen* voor specifieke klinische prestaties voor het Tigris DTS-systeem.

### **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 OB/GYN-, 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 GC-resultaten van de Aptima GC-assay en Aptima Combo 2-assay werden gegenereerd uit de twee vaginale uitstrijkjes, een endocervicaal uitstrijkje, een mannelijk urethraal uitstrijkje en een mannelijk en vrouwelijk urine-aliquot. Het resterende endocervicale uitstrijkje, mannelijke urethrale uitstrijkje en een mannelijk en vrouwelijk urine-aliquot werden getest met een andere in de handel verkrijgbare NAAT. De endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters getest in de Aptima Combo 2-assay en de andere in de handel verkrijgbare NAAT werden gebruikt als de referentie-NAAT's om de infectiestatus voor elke patiënt te bepalen. De monsters werden getest op de locatie waar de patiënten deelnamen of op een externe testlocatie.

Alle berekeningen van prestaties waren gebaseerd op het totale aantal Aptima GC-assayresultaten voor door de arts verzamelde endocervicale, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters vergeleken met een algoritme van infectiestatus van de patiënt voor elk geslacht. In het algoritme was de aanduiding van een patiënt als wel of niet geïnficeerd met GC gebaseerd op de resultaten van uitstrijkjes en urinemonsters uit de in de handel te verkrijgen Aptima Combo 2-assay en de andere in de handel te verkrijgen NAAT. De patiënten werden beschouwd als besmet met GC indien twee van de vier uitstrijkjes en urinemonsters positief testten in de Aptima Combo 2-assay en de andere referentie-NAAT (één monster dat positief testte in elke NAAT). De patiënten werden beschouwd als niet-geïnficeerd indien minder dan twee NAAT-referentieresultaten positief waren. Er werd geen kweek gebruikt als referentietest.

In totaal werden 7653 Aptima GC-assayresultaten 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 6 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. Tabellen 7a - 7e vatten het aantal resultaten samen uit symptomatische en asymptomatische patiënten die zijn aangeduid als besmet of niet-besmet 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 7704 Aptima GC-assayresultaten waren er 22 monsters (0,29%) die initieel ongeldige of dubbelzinnige assayresultaten produceerden. 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*

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

GC-resultaten voor Aptima Combo 2-assay: # positieve resultaten/# geteste monsters a: 2/10 b: 1/4 c: 1/5 d: 2/9 e: 5/8 f: 2/5 g: 7/13 h: 1/2 i: 1/1 j: 2/3 k: 3/4 l: 8/11 m: 6/7 n: 3/4 o: 9/11.

## Klinische studie met vloeibare Pap-monsters van PreservCyt

Een prospectieve multicentrische klinische studie vond plaats om het gebruik van PreservCyt-transportmedium (een component van het ThinPrep 2000-systeem) te evalueren als alternatief medium voor gynaecologische monsters bij de detectie van *N. gonorrhoeae* met behulp van de Aptima GC-assay. Duizend zeshonderdzevenenveertig (1647) symptomatische en asymptomatische patiënten die OB/GYN-, gezinsplannings-, volksgezondheids-, vrouwen- en soa-klinieken bezochten werden gerecrueteerd 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 6a).

Twee monsters werden afgenomen van elke patiënt die in aanmerking kwam: een vloeibaar Pap-monster van PreservCyt en een endocervicaal uitstrijkje. Vloeibare Pap-monsters van PreservCyt werden afgenomen met de spatel/cyto-borstel of een bezemachtige borstel voor cervicale monsterafname. De distributie van cervicale bemonsteringsapparaten is samengevat in Tabel 5 per locatie van monsterafname en totaal.

De vloeibare Pap-monsters van PreservCyt werden verwerkt volgens de bedieningshandleiding van de ThinPrep 2000-processor en de bijsluiters in de Aptima-monsteroverdrachtkit. Na verwerking van het vloeibare Pap-monster van PreservCyt met de ThinPrep 2000-processor werd het monster overgebracht naar de Aptima-monsteroverdrachtkit voor het testen met de Aptima GC-assay.

De sensitiviteit en specificiteit van de Aptima GC-assay in vloeibare Pap-monsters van PreservCyt werden berekend door de resultaten te vergelijken met de infectiestatus van de patiënt. Het algoritme hield rekening met de resultaten van de Aptima Combo 2-assay en Aptima GC-assay 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 5a toont de sensitiviteiten en specificiteiten van de Aptima GC-assay volgens symptoomstatus en in totaal. De totale sensitiviteit 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 waren de specificiteiten 99,4% (350/352) en 99,8% (1280/1282), respectievelijk.

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

Tabel 5: Distributie van cervicaal bemonsteringsapparaat gebruikt voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

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



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

Symptoom	Resultaat met PreservCyt-oplossing Aptima GC	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitiviteit (%) (95% CI)	Specificiteit (%) (95% CI)
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 <sup>1</sup>	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		

+/+ = 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.

<sup>1</sup>Eén monster had een niet-overeenstemmend resultaat: dubbelzinnig resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima Combo 2-assay/positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de Aptima GC-assay.

Tabel 6: 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

Monster	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	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	Urine	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

Tabel 6: 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)

Monster	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	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.

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 vloeibare Pap-monsters van PreservCyt

Locatie	Aptima GC PreservCyt- oplossingsres ultaat	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitiviteit (%) (95% CI)	Specificiteit (%) (95% CI)	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 <sup>1</sup>	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					

N/A = niet van toepassing.

+/+ = 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.

<sup>1</sup>Eén monster had een niet-overeenstemmend resultaat: dubbelzinnig 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 besmet of niet-besmet 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
<b>Totaal</b>						<b>576</b>

**N.v.t.** = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen. Het symbool van gelijk aan (=) staat voor dubbelzinnig of onbepaald bij herhaald testen. **MS** = Symptomatisch mannelijk urethraal uitstrijkje; **MU** = Mannelijke urine.

Tabel 7b: Resultaten van mannelijke urine van patiënten besmet of niet-besmet 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	Sympt.	Asympt.	
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
<b>Totaal</b>						<b>576</b>	<b>745</b>	<b>1321</b>

**Sympt.** = Symptomatisch; **Asympt.** = Asymptomatisch. **N.v.t.** = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen. Het symbool van gelijk aan (=) staat voor dubbelzinnig of onbepaald bij herhaald testen. **MS** = Mannelijk urethraal uitstrijkje; **MU** = Mannelijke urine.

Tabel 7c: Resultaten van vrouwelijke endocervicale uitstrijkjes en urine van patiënten besmet of niet-besmet 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	FS	FU	Sympt.	Asympt.	
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	-	-	+	N.v.t.	+	-	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
<b>Totaal</b>							<b>811</b>	<b>640</b>	<b>1451</b>

**Sympt.** = Symptomatisch; **Asympt.** = Asymptomatisch. **N.v.t.** = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen. Het symbool van gelijk aan (=) staat voor dubbelzinnig of onbepaald bij herhaald testen. **FS** = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje; **FU** = Vrouwelijke urine.

Tabel 7d: Resultaten van vaginale uitstrijkjes van patiënten besmet of niet-besmet 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	Sympt.	Asympt.	
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
<b>Totaal</b>							<b>811</b>	<b>640</b>	<b>1451</b>

**Sympt.** = Symptomatisch; **Asympt.** = Asymptomatisch. **N.v.t.** = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen. Het symbool van gelijk aan (=) staat voor dubbelzinnig of onbepaald bij herhaald testen. **FS** = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje; **FU** = Vrouwelijke urine; **PVS** = Door patiënt verzameld vaginaal uitstrijkje; **CVS** = Door arts verzameld vaginaal uitstrijkje.

Tabel 7e: Resultaten van infectiestatus patiënt in klinische studie met vloeibare Pap-monsters van PreservCyt voor *N. gonorrhoeae*

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	Dubbelzinnig	Positief	0	1
<b>Totaal</b>			<b>359</b>	<b>1288</b>

### RLU-distributie van Aptima-controles

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

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

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



## Precisieonderzoek

De precisie van de Aptima GC-assay (d.w.z. reproduceerbaarheid) werd geëvalueerd op twee externe locaties en bij Hologic. De precisie van de Aptima GC-assay werd geëvalueerd over drie partijen van Aptima GC-assaykit, drie onderzoekslocaties, zes gebruikers en 108 Aptima GC-assayruns. Twee gebruikers op elk van de drie testlocaties voerden in totaal zes Aptima GC-assayruns per partij van de kit uit, voor een totaal van 36 runs per partij. Elke run bestond uit een precisiepanel van 12 leden met 0 tot 2433 fg/assay van GC rRNA. De reproduceerbaarheid werd vastgelegd met het uitstrijktransportmedium verrijkt met rRNA. De reproduceerbaarheid werd niet bepaald wanneer uitstrijkjes en urinemonsters met doelorganisme werden getest. Tabel 9 stelt de RLU-gegevens van de precisie voor in termen van gemiddelde, standaardafwijking, variatiecoëfficiënt (CV) en percentage overeenstemming met verwachte resultaten voor berekeningen van de variabiliteit tussen locaties, tussen gebruikers, tussen partijen, tussen runs en binnen eenzelfde run.

Tabel 9: Precisiegegevens van de Aptima GC-assay met behulp van een precisiepanel met 12 leden dat 0 tot 2433 fg/assay van GC rRNA bevat

Concentratie	N	Gemiddelde RLU (x1000)	% Agrmt.	Binnen run		Tussen locaties		Tussen partijen		Tussen gebruikers		Tussen runs	
				SD RLU (x1000)	CV (%)	SD RLU (x1000)	CV (%)	SD RLU (x1000)	CV (%)	SD RLU (x1000)	CV (%)	SD RLU (x1000)	CV (%)
Neg (0 fg/ml)	540	11,7	99,8	233,3	N.v.t.	0	N.v.t.	0	N.v.t.	4,3	N.v.t.	0	N.v.t.
Laag (608-625 fg/ml)	324	5574,4	99,7	617,2	11,1	189,2	3,4	518,1	9,3	311,3	5,6	527,4	9,5
Gemiddeld (6.082 fg/ml)	108	6502,6	100	138,8	2,1	0	0,0	481,9	7,4	514,8	7,9	579,4	8,9
Hoog (12.500 fg/ml)	324	6786,0	100	270,3	4,0	0	0,0	581,3	8,6	410,7	6,1	647,1	9,5

SD = Standaardafwijking; CV (%) = Percentage variatiecoëfficiënt; % Agrmt. = Percentuele overeenstemming. N/A = Niet van toepassing voor negatieve analyt.

**Opmerking:** de variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren erg klein is. Wanneer dit gebeurt, wordt de variabiliteit zoals gemeten met SD en %CV ingesteld op nul (13).

De precisie binnen het laboratorium van vloeibare Pap-monsters van PreservCyt met de Aptima GC-assay werd bepaald door de PreservCyt-flacons te verrijken met 20 GC CFU per flacon (0,1 CFU per reactie) en 100 GC CFU per flacon (0,5 CFU per reactie). Flacons die 10.000 GC CFU per flacon bevatten (50 CFU per reactie) en niet-verrijkte PreservCyt-flacons werden getest als positieve en negatieve controles. Tien flacons verrijkt op elk CFU-niveau en tien niet-verrijkte flacons werden verdeeld tussen twee gebruikers. De gebruikers vortexten de flacons en brachten vervolgens 14 aliquots (1,0 ml elk) per flacon over naar 14 Aptima-overdrachtbuizen volgens de bijsluiters in de Aptima-monsteroverdrachtkit. De gebruikers kenden de titers van de monsters niet. Elk van de resulterende Pap-STM-monsters werd eenmaal getest in de Aptima GC-assay. In totaal werden vijf runs uitgevoerd over een periode van vijf dagen voor 140 resultaten op het CFU-niveau 0,1, 0,5 en 50. Er waren 136 geldige resultaten en 4 ongeldige resultaten voor het negatieve controlepanel. De ongeldige resultaten waren te wijten aan een verkeerde plaatsing van een TTU in de Leader HC+. De resultaten zijn samengevat in Tabel 10.

Tabel 10: Precisiegegevens van de Aptima GC-assay binnen het laboratorium voor PreservCyt met behulp van een precisiepanel met 4 leden dat 0 tot 500 CFU/ml GC-cellen bevat

Panellid	CFU/ml PreservCyt	CFU/ rxn	n	Overe-engekomen	% Agrmt.	Gemid delde RLU (x1000)	Binnen gebruiker		Tussen dagen		Tussen gebruikers		Totaal	
							SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
A	1	0,1	140	39	27,9	313,7	758,3	241,7	132,5	42,2	0,0	0,0	769,8	245,4
B	5	0,5	140	113	80,7	1211,1	1031,3	85,2	169,8	14,0	150,4	12,4	1056,0	87,2
C	500	50	140	140	100	5636,8	220,7	3,9	135,7	2,4	0,0	0,0	259,1	4,6
D	0	0	136*	136	100	1,2	0,5	N.v.t.	0	N.v.t.	0,3	N.v.t.	0,6	N.v.t.

\* Er waren vier ongeldige resultaten wegens een verkeerd geplaatste TTU in de Leader HC+.

**Opmerking:** de variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren klein is. Wanneer dit gebeurt, wordt de variabiliteit zoals gemeten met SD en %CV ingesteld op nul (13). N/A = Niet van toepassing voor leden van negatief panel. Gebruiker = Run. Monsters met afwijkende resultaten werden opgenomen in de analyse van signaalvariabiliteit.

## Analytische prestaties van DTS-systemen

Zie *Analytische prestaties van het Tigris DTS-systeem* na het gedeelte *Overeenstemming klinische monsters van het Tigris DTS-systeem* voor specifieke analytische prestaties voor het Tigris DTS-systeem.

Zie *Analytische prestaties van het Panther-systeem* voor specifieke analytische prestaties voor het Panther-systeem.

### **Analytische sensitiviteit**

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

### **Analytische specificiteit**

In totaal werden 154 kweekisolaten geëvalueerd met 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 en 60 organismen werden getest in uitstrijktransportmedia. De Chlamydia- en Neisseria-organismen werden getest in de media van PreservCyt-oplossing. *C. psittaci* VR601 werd getest bij  $8,0 \times 10^4$  cellen/assay en *C. psittaci* VR125 werd getest bij  $1,0 \times 10^5$  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-simplexvirus I:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/assay, (b) herpes-simplexvirus II:  $6,0 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/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 wordt getoond in Tabel 11.

Tabel 11: 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.

## Storende stoffen

De volgende storende stoffen werden individueel verrijkt in uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters van PreservCyt en/of urinemonsters: 10% bloed, anticonceptiegel, spermicide, hydraterend middel, hemorroïdaal verdovingsmiddel, lichaamsolie, poeder, antischimmelcrème, vaginaal glijmiddel, vrouwelijke spray en leukocyten ( $1,0 \times 10^6$  cellen/ml). De volgende storende stoffen werden individueel verrijkt in urinemonsters: 30% bloed, urine-analyten, proteïne, glucose, ketonen, bilirubine, nitraat, urobilinogen, pH 4 (zuur), pH 9 (alkalisch), leukocyten ( $1,0 \times 10^6$  cellen/ml), celresten, vitaminen, mineralen, paracetamol, aspirine en ibuprofen. Ze werden allemaal getest op potentiële storing van de assay in af- 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.

## Herstel

*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides ureolyticus*, en *Staphylococcus epidermidis* ( $1,0 \times 10^8$  cellen/assay) werden toegevoegd aan monsters die het rRNA-equivalent van ongeveer 50 GC-cellen (250 fg) bevatten. Deze toevoegingen stoorden de amplificatie en detectie van GC rRNA met de Aptima GC-assay niet.

## Onderzoeken naar monsterstabiliteit

### A. Uitstrijkjes en urinemonsters

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor endocervicale, urethrale en vaginale uitstrijkjes te ondersteunen werden gegenereerd met gepoolde negatieve uitstrijkjes. Gepoolde monsters werden verrijkt met GC bij een eindconcentratie van ongeveer 50 CFU per reactie. De verrijkte monsters werden bewaard bij  $-70$  °C,  $-20$  °C,  $4$  °C en  $30$  °C. De monsters werden dubbel getest op dagen 0, 20, 77 en 117. Alle testvoorwaarden waren positief voor GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor urinemonsters te ondersteunen werden gegenereerd met vrouwelijke en mannelijke negatieve urinemonsters. De urinemonsters werden verrijkt met GC bij 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. De UTM-monsters werden ook op  $-20$  °C en  $-70$  °C opgeslagen en in drievoud getest op dagen 1, 35 en 109. Alle replica's waren positief voor GC met UTM-monsters bewaard op  $4$  °C en  $-70$  °C. Wanneer de UTM-monsters op  $30$  °C werden bewaard, was 94% van de replica's positief voor GC op dag 35. Wanneer de UTM-monsters op  $-20$  °C werden bewaard, was 98% van de replica's positief voor GC op dag 109.

### B. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor vloeibare Pap-monsters van PreservCyt-oplossing te ondersteunen werden gegenereerd met negatieve verwerkte en onverwerkte vloeibare Pap-monsters. Voor de onverwerkte monsters werden vier pools van monsters met PreservCyt-oplossing getest na opslag in de flacon met Cytoc PreservCyt-oplossing. Elke monsterpool werd verrijkt met 50-100 CFU GC/assay, bewaard op  $2$  °C,  $10$  °C en  $30$  °C, dan getest aan het begin en op dagen 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 monsters werden vier pools van monsters met PreservCyt-oplossing gebruikt om de stabiliteit van verwerkte monsters te bepalen bij 2 °C tot 30 °C. Elke negatieve monsterpool werd verrijkt met 50-100 CFU GC/assay en vervolgens getest aan het begin. Vóór de verwerking werden de monsters met PreservCyt-oplossing opgeslagen bij 30 °C gedurende zeven (7) dagen om het tijdsverloop tussen de monsterafname, Pap-verwerking en verzending naar een lab voor microbiologische tests te simuleren. Na zeven dagen op 30 °C werden aliquots van 1 ml van elke pool overgebracht naar een Aptima-monsteroverdrachtbuis en getest aan het begin voor plaatsing op 2 °C, 10 °C en 30 °C. De verwerkte monsters werden vervolgens getest gedurende 17 dagen opgeslagen op 30 °C en 36 dagen opgeslagen op 2 °C tot 10 °C. Alle verrijkte monsters waren positief voor GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

Gegevens om langere opslagvoorwaarden te ondersteunen werden gegenereerd uit vier pools van negatieve verwerkte monsters van PreservCyt-oplossing getest onder vriestemperaturen. Elke pool werd verrijkt met 50-100 CFU GC/assay en vervolgens getest aan het begin. Elke pool werd eerst op 30 °C gedurende 14 dagen geplaatst en dan opgeslagen op -20 °C of -70 °C in de loop van 106 dagen. Alle verrijkte monsters waren positief voor GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

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

Gegevens om de aanbevolen opslagvoorwaarde bij -20 °C te ondersteunen voor endocervicale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, vrouwelijke urinemonsters, mannelijke urinemonsters en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden gegenereerd met behulp van 90 monsters voor elk type met negatief resultaat, waarbij 30 monsters werden verrijkt met GC bij 50 CFU per reactie; 30 monsters werden verrijkt bij 5 CFU per reactie en 30 monsters werden niet verrijkt. De monsters werden opgeslagen op -20 °C en getest op dagen 0, 200 en 400. Alle verrijkte monsters voldeden aan de acceptatiecriteria van 95% overeenstemming met de verwachte resultaten.

## **Overeenstemming klinische monsters van het Tigris DTS-systeem**

### **Overeenstemming Tigris DTS-systeem**

De overeenkomst tussen resultaten van de Aptima GC-assay gegenereerd in het volledig automatische Tigris DTS-systeem en halfautomatische DTS-systemen werd geëvalueerd door endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing te testen. Elk klinisch monster werd individueel 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. Monsters geïdentificeerd voor inclusie werden getest in het Tigris DTS-systeem gevolgd door tests in DTS-systemen.

### **Onderzoek naar overeenkomst van klinische monsters – Endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt**

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, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing bij. De monsters werden rechtstreeks naar Hologic gebracht om ze te testen. Bij Hologic werden endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters eerst gescreend met de Aptima Combo 2-assay in het Tigris DTS-systeem. De vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt werden gescreend met de Aptima Combo 2-assay in 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 vrouwelijke urinemonsters, 130 mannelijke urinemonsters en 51 vloeibare Pap-monsters van PreservCyt met positieve en negatieve resultaten van de Aptima Combo 2-assay GC werden geselecteerd voor de vergelijkende tests tussen het Tigris DTS-systeem en de DTS-systemen voor de Aptima GC-assay. De meeste monsters (88 vrouwelijke uitstrijkjes, 93 mannelijke uitstrijkjes, 47 vrouwelijke urinemonsters, 70 mannelijke urinemonsters en 34 vloeibare Pap-monsters van PreservCyt) inbegrepen voor de vergelijkende tests waren afkomstig van symptomatische personen. Monsters met initieel ongeldige of dubbelzinnige resultaten werden opnieuw getest met hetzelfde systeem waarop het resultaat werd gegenereerd. Drie vrouwelijke urinemonsters, 1 vaginaal uitstrijkje en 1 mannelijk urethraal uitstrijkje hadden initiële dubbelzinnige resultaten in de DTS-systemen; bij het opnieuw testen hadden ze allemaal geldige resultaten. Eén mannelijk urinemonster en 1 vrouwelijk urinemonster hadden initiële ongeldige resultaten in het Tigris DTS-systeem; bij het opnieuw testen waren beide resultaten geldig.

Tabel 12 toont de positieve, negatieve en totale overeenkomsten voor alle gekoppelde resultaten voor elk monstertype 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 vloeibare Pap-monsters van PreservCyt was de totale overeenkomst voor symptomatische, asymptomatische en 'alle' patiënten 100%. Wegens het relatief kleinere aantal monsters van asymptomatische patiënten kunnen deze bevindingen niet veralgemeend worden naar het testen van Aptima GC met het Tigris DTS-systeem met monsters van asymptomatische patiënten.

Raadpleeg Tabel 4 voor geschatte prestaties van de Aptima GC-assay voor endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, en raadpleeg Tabel 5a voor vloeibare Pap-monsters van PreservCyt getest in de DTS-systemen. Het kan worden verwacht dat de geschatte klinische prestaties voor het Tigris DTS-systeem met endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt vergelijkbaar zijn, gezien de bevindingen met betrekking tot de overeenkomst.

Tabel 12: Onderzoek van overeenkomst van klinische monsters: positieve, negatieve en totale overeenkomsten per symptoomstatus

Symptoom	Monster	Geslacht	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Positieve % overeenkomst (95% CI)	Negatieve % overeenkomst (95% CI)	Totale % overeenkomst (95% CI)
Sympt.	Uitstrijkje	Vrouw*	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	Vrouwelijk	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
	Asympt.	Uitstrijkje	Vrouw*	41	23	0	1 <sup>1</sup>	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		Vrouwelijk	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)
Alles		Uitstrijkje	Vrouw*	129	78	0	1 <sup>1</sup>	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	Vrouwelijk	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

<sup>1</sup>'+' duidt een positief resultaat aan, '-' een negatief resultaat, CI = betrouwbaarheidsinterval.

\*Gecombineerde monsters van endocervicale en vaginale uitstrijkjes.

<sup>1</sup>Eén niet-overeenkomst in vaginaal uitstrijkje.



## Precisieonderzoek

Het effect van diverse factoren op de variabiliteit van de prestaties van de Aptima GC-assay in het Tigris DTS-systeem werd geëvalueerd met soa-reproduceerbaarheidspanels met 12 leden. De panelleden bevatten 0 tot 250.000 fg GC rRNA/assay. Het panel bevatte panelleden met GC-concentraties bij een geclaimde analytische sensitiviteit van 250 fg GC rRNA/assay.

De panels werden getest op 1 externe testlocatie en bij Hologic met behulp van 2 reagenspartijen van de Aptima GC-assay. Bij Hologic voerden 2 gebruikers elk 3 geldige werkljsten per reagenspartij uit op elk van 2 instrumenten van het Tigris DTS-systeem. Op de externe testlocatie voerden 2 gebruikers elk 3 geldige werkljsten per reagenspartij uit op 1 instrument van het Tigris DTS-systeem. Eén werkljst bestond uit runcontroles en zes panels met 12 leden. Monsters met initiële ongeldige of dubbelzinnige resultaten van geldige assaywerkljsten werden niet opnieuw getest. Elf monsters hadden ongeldige eindresultaten en werden uitgesloten uit de reproduceerbaarheidsanalyses.

De reproduceerbaarheid werd bepaald door de overeenkomst te berekenen tussen de eindresultaten van de assay en de verwachte uitslag voor elk panellid. De reproduceerbaarheid werd ook geëvalueerd door de SD en variatiecoëfficiënt (CV) van het signaal te berekenen met betrekking tot locaties, gebruikers, partijen en werkljsten. CV's werden niet berekend voor GC-negatieve panelleden wegens lage signaalwaarden die theoretisch gelijk konden zijn aan nul. Tabel 13 toont de resultaten van de reproduceerbaarheid. Alle resultaten van de Aptima GC-assay in het Tigris DTS-systeem kwamen overeen met de verwachte resultaten voor panelleden die 0, 250, 25.000 en 250.000 fg GC rRNA/assay bevatten. Voor panelleden met 2500 fg GC rRNA/assay was de overeenkomst met verwachte resultaten 99,8%. De CV-waarden waren lager dan of gelijk aan 9,0%. Deze gegevens duiden op een goede reproduceerbaarheid van de Aptima GC-assay met behulp van het Tigris DTS-systeem.

Tabel 13: Precisiegegevens voor het Tigris DTS-systeem

Conc (fg rRNA per assay)	n	Gemid- delde RLU (x1000)	% Agrmt	Tussen locaties		Tussen gebruikers		Tussen partijen		Tussen werkljsten		Binnen werkljst	
				SD (x1000)	CV (%)	SD <sup>1</sup> (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	859 <sup>2</sup>	4,6	100	1,7	N.v.t.	0,0	N.v.t.	0,3	N.v.t.	0,7	N.v.t.	2,7	N.v.t.
250	429 <sup>3</sup>	4148	100	236	5,7	170	4,1	212	5,1	94,9	2,3	222	5,3
2.500	429 <sup>4</sup>	5361	99,8	275	5,1	145	2,7	273	5,1	25,1	0,5	482	9,0
25.000	430 <sup>5</sup>	5871	100	325	5,5	163	2,8	303	5,2	106	1,8	176	3,0
250.000	431 <sup>6</sup>	6037	100	317	5,2	167	2,8	303	5,0	126	2,1	186	3,1

Agrmt = Overeenkomst, Conc = Concentratie, CV = Variatiecoëfficiënt, N/A = Niet van toepassing op negatieve monsters, RLU = Relatieve lichteenheden, SD = Standaardafwijking.

<sup>1</sup> SD- en CV-waarden zijn respectievelijk ingesteld op 0 en 0,0% volgens het model van randomeffecten, indien de variabiliteit wegens deze bron ten opzichte van willekeurige fouten en/of variatie van andere bronnen numeriek negatief is.

<sup>2</sup> Er werden 4 monsters uitgesloten uit deze analyse wegens ongeldige eindresultaten. Bij één werkljst ontbrak ook 1 replica elk van een GC-negatief panellid.

<sup>3</sup> Er werden 3 monsters uitgesloten uit deze analyse wegens ongeldige eindresultaten.

<sup>4</sup> Er werden 2 monsters uitgesloten uit deze analyse wegens ongeldige eindresultaten. Bij twee werkljsten ontbrak ook 1 replica elk van een panellid met 2500 fg GC rRNA/assay en één werkljst bevatte 1 bijkomende replica van een panellid met 2500 fg GC rRNA/assay.

<sup>5</sup> Er werden 2 monsters uitgesloten uit deze analyse wegens ongeldige eindresultaten. Eén werkljst bevatte 1 bijkomende replica van een panellid met 25.000 fg GC rRNA/assay. In dezelfde werkljst ontbrak 1 replica van een ander panellid met 25.000 fg GC rRNA/assay.

<sup>6</sup> In één werkljst ontbrak 1 replica van een panellid met 250.000 fg GC rRNA/assay.

Opmerking: monsters met ongeldige testresultaten werden uitgesloten. De analyse van de signaalvariabiliteit omvat monsters met afwijkende resultaten.

## **Analytische prestaties van het Tigris DTS-systeem**

Zie *Analytische prestaties van het Panther-systeem* voor specifieke analytische prestaties van het Panther-systeem.

### **Onderzoek naar equivalentie van analytische sensitiviteiten**

Sensitiviteitspanels in de pool van endocervicale uitstrijkjes, pool van vaginale uitstrijkjes, pool van urinemonsters en pool van vloeibare Pap-monsters van PreservCyt werden voorbereid op GC 250 fg/assay rRNA en 60 replica's werden getest in het Tigris DTS-systeem. Het percentage positiviteit (95% CI) in het Tigris DTS-systeem voor endocervicale uitstrijkjes was 100% (95,1 - 100), voor vaginale uitstrijkjes 100% (95,1 - 100), voor urinemonsters 100% (95,1 - 100) en voor vloeibare Pap-monsters van PreservCyt 100% (95,1 - 100).

### **Onderzoek van GC rRNA-verrijkte klinische panels**

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 GC klinische panels werden gecreëerd uit endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt die negatieve Aptima GC-resultaten hadden in de DTS-systemen bij het 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 panelid. Replica's van elk van de 6 panelleden 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 initiële gegevens van mannelijke en vrouwelijke urine toonden dat een aantal panelleden die rRNA op een niveau onder de geclaimde analytische sensitiviteit bevatten onverwachte negatieve resultaten in het Tigris DTS-systeem opleverden. 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 14 toont het percentage overeenkomst voor elk niveau van rRNA in de endocervicale uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes, mannelijke en vrouwelijke urinemonsters, en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt 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 14 worden ook de totale procentuele overeenkomsten van het klinische panelonderzoek tussen het Tigris DTS-systeem en DTS-systemen getoond.

Tabel 14: Onderzoek van overeenkomst van GC rRNA-verrijkte klinische panels

Monster	Panellid	Concentratie (fg rRNA/assay)	Replica's	Tigris % overeenkomst	DTS % overeenkomst	Totale % overeenkomst tussen Tigris en DTS (95% CI)
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 vaginaal	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 Eerste 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	
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 14: Onderzoek van overeenkomst van GC rRNA-verrijkte klinische panels (vervolg)

Monster	Panellid	Concentratie (fg rRNA/assay)	Replica's	Tigris % overeenkomst	DTS % overeenkomst	Totale % overeenkomst tussen Tigris en DTS (95% CI)
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	
Vloeibare Pap van PreservCyt	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	

\*Niet getest op beide systemen wegens onvoldoende monstervolume

## Onderzoek naar equivalentie van analytische specificiteiten

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 Tigris DTS-systeem en de DTS-systemen, werden experimenten rond analytische specificiteit in het Tigris DTS-systeem ontworpen om zich te richten op de meest uitdagende kweekisolaten. Deze organismen omvatten degene waarvan bekend is dat ze kruisreageren in andere amplificatie-assays. Vierentwintig (24) kweekisolaten werden geselecteerd uit het panel van organismen in Tabel 11, waaronder 17 organismen die het nauwst verwant zijn aan GC. Alle geteste organismen produceerden negatieve resultaten, met uitzondering van één (1/648) fout-positief resultaat. Dit werd waargenomen met *C. pneumoniae*, waar 1 van 27 geteste replica's een fout resultaat gaf. Het herhaald testen ondersteunde de kruisreactiviteit met dit organisme (*C. pneumoniae*) niet, aangezien geen positieve tests werden waargenomen met 6 bijkomende testreplica's.

## Onderzoek naar equivalentie van interfererende stoffen

Volbloed, een stof die vaak gevonden wordt in urogenitale monsters en waarvan bekend is dat ze sommige amplicatie-assays stoort, werd gebruikt om vast te stellen dat het Tigris DTS-systeem vergelijkbare niveaus van potentieel storende stoffen tolereert als de DTS-systeem. Vers bloed werd toegevoegd aan pools van klinische uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, urinemonsters en vloeibare Pap-monsters van PreservCyt, en vervolgens getest op potentiële storing van de assay in af- en aanwezigheid van GC-target bij het geschatte rRNA-equivalent van 50 GC CFU/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. De monsters werden getest in twee Tigris DTS-systemen. Alle monsters die target-nucleïnezuur bevatten waren positief wanneer getest op een niveau van 10% bloed in uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters van PreservCyt en 30% bloed in urinemonsters. Alle monsters die geen target bevatten waren negatief voor GC. Deze resultaten geven aan dat het op de geteste niveaus onwaarschijnlijk is dat het volbloed het GC-resultaat beïnvloedt in het Tigris DTS-systeem.

## Onderzoeken van vermenging voor het Tigris DTS-systeem

Om vast te stellen dat het Tigris DTS-systeem het risico van fout-positieve resultaten als gevolg van vermenging minimaliseert, is een onderzoek uitgevoerd met behulp van verrijkte panels op drie Tigris DTS-systemen. In de studie werd gebruikgemaakt van 20% GC-monsters met hoge target met  $1,0 \times 10^9$  cellen/reactie, die willekeurig gespreid waren tussen 80% negatieve monsters die uitstrijktransportmedia bevatten. In het onderzoek werden 576 monsters met hoge target en 2376 negatieve monsters getest over de drie Tigris DTS-systemen. Tabel 15 toont dat het gemiddelde van het totale vermengingspercentage op 0,21% (5/2370) lag. In totaal werden 6 negatieve monsters als ongeldig gerapporteerd en uitgesloten uit de berekening. Een afzonderlijke analyse werd uitgevoerd op een subset van de onderzoekspopulatie die bestond uit de negatieve monsters onmiddellijk na een positief met hoge target. Het gemiddelde vermengingspercentage voor deze subset van de populatie lag op 0,95% (4/422). Voor fout-positieven in deze subset varieerde het vermengingspercentage van 0% tot 2,16% over de drie Tigris DTS-systemen. Deze resultaten tonen aan dat besmetting door vermenging tot een minimum wordt beperkt in het Tigris DTS-systeem.

Tabel 15: Overzicht van totale vermenging van Tigris DTS-systeem

Instrument	# geldige negatieve tests	Totaal # GC fout-positieve resultaten	% GC fout-positieve resultaten	Betrouwbaarheidsintervallen (95% CI)
Tigris 1	787	0 <sup>a</sup>	0,00	0,00 - 0,38
Tigris 2	791	1 <sup>b</sup>	0,13	0,00 - 0,70
Tigris 3	792	4 <sup>c</sup>	0,51	0,14 - 0,29
<b>Alle instrumenten</b>	<b>2370</b>	<b>5</b>	<b>0,21</b>	<b>0,07 - 0,49</b>

<sup>a</sup> Tigris 1 had geen fout-positief GC-resultaat direct na een positief met hoge target.

<sup>b</sup> Tigris 2 had één fout-positief GC-resultaat direct na een positief met hoge target.

<sup>c</sup> Tigris 3 had drie fout-positieve GC-resultaten direct na een positief met hoge target.

## Analytische prestaties van het Panther-systeem

### Onderzoek rond overeenstemming van verrijkte klinische panels

Individuele negatieve urinemonsters werden verrijkt met GC om een panel van 120 GC-positieven te creëren. GC-positieve panelleden werden verrijkt met organismen bij 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 werden getest in drie Panther- en drie Tigris DTS-systemen. De positieve procentuele overeenkomst tussen het Panther-systeem en het Tigris DTS-systeem was 100% met een onderste 95% betrouwbaarheidsinterval van 98,9. De negatieve procentuele overeenstemming tussen het Panther-systeem en de Tigris DTS-systemen was 100% met een onderste 95% betrouwbaarheidsinterval van 98,9. De resultaten van het onderzoek worden getoond in Tabel 16.

Tabel 16: Studie van verrijkte klinische panels: 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
Laag positief	125	250	120	100	100
Gemiddeld positief	1.250	2500	120	100	100
Negatief	0	0	360	100	100

Totale positieve procentuele overeenkomst tussen Tigris en Panther (95% CI): 100% (98,9 – 100).

Totale negatieve procentuele overeenkomst tussen Tigris en Panther (95% CI): 100% (98,9 – 100).

### Onderzoek naar analytische sensitiviteit

De analytische sensitiviteit van de Aptima GC-assay werd getest met drie representatieve monstrematrices. Ze werden voor de urine verwerkt met urinetransportmedium (UTM), de vloeibare Pap-oplossing van PreservCyt met uitstrijktransportmedium (STM) en STM. GC rRNA werd verrijkt in pools van deze drie matrices bij de volgende concentraties: 25 fg/assay, 250 fg/assay en 2500 fg/assay (rRNA-equivalenten van 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml of 1250 CFU/ml). De rRNA-equivalenten werden berekend op basis van de grootte van het genoom en de 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 96. De positieve overeenkomst met het verwachte resultaat werd berekend. De overeenstemming met de verwachte resultaten was 100% (95% CI 96,2-100%) voor alle urinepanels, 100% (95% CI 96,2-100%) voor alle panels van vloeibare Pap met PreservCyt-oplossing en 100% (95% CI 96,1-100%) voor alle STM-panels. De analytische sensitiviteit voor de assay is 125 CFU/ml.

## Reproduceerbaarheidsonderzoek

De precisie van de Aptima GC-assay werd geëvalueerd over drie Panther-systemen, twee partijen van Aptima GC-assaykit, over een periode van 24 dagen. Panels werden gemaakt door GC rRNA te verrijken in STM bij de concentraties getoond in Tabel 17. 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 (15). Het totale aantal replica's voor elk panel was 96. Tabel 17 stelt de RLU-gegevens van de precisie voor in termen van gemiddelde, standaardafwijking, variatiecoëfficiënt (CV), percentage overeenstemming met verwachte resultaten en berekeningen van de variabiliteit tussen instrumenten, tussen partijen, tussen runs en binnen eenzelfde run.

Tabel 17: 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*	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*	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	0	95*	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	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

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

\* de n van 95 gaf 1 ongeldige replica uit 96 aan, die niet werd herhaald.

## Analytische specificiteit

De analytische specificiteit werd niet getest in het Panther-instrument. Raadpleeg *Analytische prestaties van het Tigris DTS-systeem voor de Onderzoek naar equivalentie van analytische specificiteiten*.

## 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 graad van bloedinterferentie in het Panther-systeem met betrekking tot deze potentiële interferent vast te stellen. Vers bloed werd toegevoegd aan klinische pools van vaginale uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters van PreservCyt 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 sensitiviteit van de assay voorstelt. De monsters werden getest in het Panther-systeem. Alle monsters die target-nucleïnezuur bevatten waren positief wanneer getest op een niveau van 10% (vol/vol) bloed in uitstrijkjes of vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing, of

30% (vol/vol) bloed in urinemonsters. Alle monsters die geen target bevatten werden juist geïdentificeerd als negatief. Deze resultaten zijn identiek aan die aangetoond voor het Tigris DTS-systeem wanneer ze werden verrijkt met dezelfde hoeveelheden bloed. Bloed toegevoegd aan uitstrijkjes, PreservCyt-monsters en urinemonsters op veel hogere niveaus dan verwacht zou kunnen worden met normale monsterafname, stoorde de resultaten in het Panther-systeem niet.

## Onderzoeken van vermenging voor het Panther-systeem

Om vast te stellen dat het Panther-systeem het risico van fout-positieve resultaten als gevolg van vermenging 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  $5 \times 10^5$  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 ongeldig en uitgesloten uit de berekening.

## Literatuur

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. **51** (RR-15).
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2119. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. November.
3. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. J. Clin. Microbiol. **33**:3111-3114.
4. **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.
5. **CUMITECH 31.** Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory.- ASM PRESS, FEBRUARY 1997.
6. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. **37**:386-390.
7. **Gaydos, C. A., T. C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. J. Clin. Microbiol. **41**:304-309.
8. **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.
9. **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.
10. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. J. Clin. Microbiol. **4**:288-295.
11. **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.
12. **McCurdy, Brenda W.** 1997. Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory. February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
13. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A. Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
14. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. NCCLS EP12-A. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline for additional guidance on appropriate internal quality control testing practices.
15. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
16. **Peterson E. M., V. Darrow, J. Blanding, S. Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, J. Clin. Microbiol. **35**:957-959.



17. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
18. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
19. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
20. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123**:753-757.
21. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2666-2670.
22. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2356-2358.
23. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J. Clin. Microbiol.* **34**:3072-3074.
24. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* **37**:74-80.



**Hologic BVBA**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

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

Contactgegevens voor de VS en internationaal:

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

Technische ondersteuning: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Ga voor meer contactinformatie naar [www.hologic.com](http://www.hologic.com)

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, SB100, ThinPrep, Tigris en TMA zijn handelsmerken of geregistreerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of zijn dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen. eppendorf (gestileerd) en REPEATER zijn handelsmerken van Eppendorf AG.

KOVA-TROL is een handelsmerk van Hycor Biomedical, Inc.

RAININ is een handelsmerk van Rainin Instrument, LLC.

TECAN en FREEDOM EVO zijn handelsmerken 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 octrooien vermeld op [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2003–2019 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

502185NL Rev. 009  
2019-10