

Aptima Combo 2™ Assay

Voor *in-vitro*diagnostiek.

Uitsluitend voor export uit de V.S.

Algemene informatie	2
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
Testinterpretatie – QC-patiëntresultaten	24
Beperkingen	27
Verwachte waarden Aptima Combo 2	30
Klinische prestaties Aptima Combo 2	32
Analytische prestaties Aptima Combo 2	55
Overeenstemming klinische monsters van het Tigris DTS-systeem ...	59
Analytische prestaties van het Tigris DTS-systeem	66
Analytische prestaties van het Panther-systeem	70
Literatuur	77

Tigris™ DTS™

Tigris DTS-systeem	10
Geleverde reagentia en materialen	10
Benodigde maar apart geleverde materialen	11
Optionele materialen	12
Testprocedure voor het Tigris DTS-systeem	12
Procedurele opmerkingen	15

Panther™

Panther-systeem	17
Geleverde reagentia en materialen	17
Benodigde maar apart geleverde materialen	18
Optionele materialen	19
Testprocedure voor het Panther-systeem	19
Procedurele opmerkingen	22

Algemene informatie

Beoogd gebruik

De Aptima Combo 2™-assay is een target-amplificatiesonde-test op basis van nucleïnezuur die gebruikmaakt van zuivering voor de *in vitro* kwalitatieve detectie en differentiatie van ribosomaal RNA (rRNA) van *Chlamydia trachomatis* (CT) en/of *Neisseria gonorrhoeae* (GC) om te helpen bij de diagnose van chlamydiale en/of gonococcale aandoening met behulp van het Tigris™ DTS™-systeem of Panther™-systeem, zoals gespecificeerd. De assay kan worden gebruikt voor het testen van de volgende monsters van zowel symptomatische en asymptomatische personen: door de arts afgenomen endocervicale, vaginale, mannelijke urethrale en mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel of rectum; door de patiënt afgenomen vaginale monsters, mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel of rectum¹, en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters. De 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 en het ThinPrep™ 5000-systeem.

¹Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet geïndiceerd is. De Aptima-kit voor multitest-monsterafnames is niet voor huishoudelijk gebruik.

Samenvatting en uitleg van de test

Infecties met *Chlamydia trachomatis* (CT) en *Neisseria gonorrhoeae* (GC) behoren tot de meestvoorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen wereldwijd. Alleen al in de Verenigde Staten werden in 2018 in totaal 1.758.668 gevallen van CT-infecties (539,9 per populatie van 100.000) en 583.405 gevallen van GC-infecties (179,1 per populatie van 100.000) gemeld bij Centers for Disease Control (9).

Chlamydiae zijn niet-beweeglijke, gramnegatieve, obligate intracellulaire bacteriën. De CT-soort bestaat uit vijftien serovars (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 en L3) die ziekte kunnen veroorzaken bij mensen (59). De serovars D tot K zijn de voornaamste oorzaak van genitale chlamydiale infecties bij mannen en vrouwen (44). *C. trachomatis* kan niet-gonococcale urethritis, epididymitis, proctitis, cervicitis, acute salpingitis en eileiderontsteking (PID) veroorzaken (7, 24, 46, 47). Infecties van *C. trachomatis* zijn vaak asymptomatisch bij mannen en vrouwen. Kinderen geboren bij geïnfecteerde moeders hebben een aanzienlijk hoger risico op inclusie-conjunctivitis en chlamydiale pneumonie (1, 17, 45).

In het verleden zijn verscheidene methoden voor CT-detectie gebruikt in het klinische laboratorium, waaronder celkweek, directe fluorescentieantilichamentest en enzym-immunoassay. Recentere methoden voor CT-detectie omvatten directe DNA-sondeassays en DNA-sondeassays met nucleïnezuuramplificatietests (NAAT's). Celkweek werd ooit beschouwd als de 'gouden standaard' voor detectie van CT. De kweek is vrij specifiek, maar wetenschappelijke publicaties hebben aangetoond dat NAAT-technologieën met DNA-sondes een hogere klinische sensitiviteit hebben dan kweek (6, 14, 26, 50). Door de lagere klinische sensitiviteit en variabele prestaties tussen laboratoria werd de kweek in vele laboratoria vervangen door directe DNA-sonde en NAAT's.

N. gonorrhoeae is de verwekker van de gonorroïsche aandoening. *N. gonorrhoeae* 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 PID.

PID kan zich uiten als endometritis, salpingitis, peritonitis van het bekken en abscessen van eileiders en eierstokken. Bij mannen kan gonorrhoe gecompliceerd worden door epididymitis. In zeldzame gevallen kan dit leiden tot onvruchtbaarheid (5). Een kleiner percentage personen met gonococcale infecties kan gedissemineerde gonokokkeninfectie (DGI) ontwikkelen (23, 32).

Voor de conventionele diagnose van GC-infectie moet het organisme geïsoleerd worden op selectieve media of moeten de diplokokken worden geobserveerd in gramgekleurde uitstrijkjes (25). 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 (11, 28). Niet-kweekmethoden voor GC-detectie omvatten directe DNA-sondetests en NAAT's.

Door technologische problemen zijn de prestaties van de eerste generatie NAAT's voor CT en GC beperkt. Deze problemen omvatten een moeilijke verwerking van monsters en remming van monsters, hetgeen fout-negatieve resultaten kan opleveren (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). De Aptima Combo 2-assay is een NAAT van tweede generatie die gebruikmaakt van technologieën van zuivering, Transcription-Mediated Amplification (TMA, transcriptie-gemedieerde amplificatie) en Dual Kinetic Assay (DKA, duale kinetische assay) om respectievelijk monsterverwerking te stroomlijnen, target-rRNA te amplificeren en amplicon te detecteren. Onderzoeken waarin de prestaties en remming van monsters voor verschillende amplificatiesystemen werden vergeleken, hebben de voordelen van zuiverings-, TMA- en DKA-technologieën aangetoond (12, 18). De Aptima Combo 2 assay detecteert kwalitatief CT en/of GC rRNA in door de arts verzamelde endocervicale, PreservCyt Solution vloeistofpapmonsters, vaginale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel en rectum; door de patiënt verzamelde vaginale uitstrijkjes, en mannelijke en vrouwelijk uitstrijkjes uit keel en rectum en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters van symptomatische en asymptomatische personen.

In 2019 werden varianten van novel *C. trachomatis* ontdekt die puntmutaties bevatten die de detectie door de oorspronkelijke versie van de Aptima Combo 2 assay negatief beïnvloeden (22, 27, 42, 43, 55, 56). Variantstammen van chlamydia met mutaties die de prestaties van diagnostische tests negatief beïnvloeden zijn al eerder gemeld (54) en zijn een natuurlijk product van de microbiële evolutie. De bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2 assay biedt detectiedekking voor de variantstammen van *C. trachomatis* die in 2019 opkwamen.

Uitgangspunten van de procedure

De Aptima Combo 2-assay combineert de technologieën voor zuivering, TMA en DKA. Monsters worden verzameld en overgebracht naar de geschikte monstertransportbuizen. De transportoplossingen in deze buizen geven de rRNA-targets af en beschermen ze tegen degradatie tijdens opslag. Wanneer de Aptima Combo 2-assay wordt uitgevoerd in het laboratorium, worden de rRNA-targetmoleculen geïsoleerd van monsters met behulp van capture-oligomeren via zuivering, waarbij magnetische microdeeltjes worden gebruikt. De capture-oligomeren bevatten sequenties die complementair zijn aan specifieke gebieden van de targetmoleculen en een reeks deoxyadenosine-residuen. Een afzonderlijk capture-oligomeer wordt voor elke target gebruikt. Tijdens de hybridisatiestap binden de sequentie-specifieke gebieden van de capture-oligomeren zich aan specifieke gebieden van de targetmoleculen. 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-deoxythymidinemoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes, inclusief de daaraan gebonden capture-targetmoleculen, worden door middel van magneten naar de zijkant van het reactievat getrokken en de bovendrijvende vloeistof wordt afgezogen. De deeltjes worden gewassen om resten van de monstermatrix te verwijderen die amplificatiereactie-inhibitoren kunnen bevatten. Als de 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 Aptima Combo 2 assay repliceert een specifiek gebied van de 23S rRNA uit CT en een specifiek gebied van de 16S rRNA uit GC via DNA-tussenproducten. Een unieke set met primers wordt gebruikt voor elk targetmolecuul. Detectie van de rRNA-amplificatieproductsequenties (amplicon) wordt bereikt door middel van nucleïnezuurhybridisatie. Enkelstrengse chemiluminescente DNA-sondes, die complementair zijn aan een gebied van elke targetamplicon, worden gelabeld met verschillende acridiniumestermoleculen. De gelabelde DNA-sondes combineren 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). Bij DKA maken verschillen in de kinetische profielen van CT- en GC-gelabelde sondes het mogelijk het signaal te onderscheiden; kinetische profielen worden afgeleid van metingen van de foton-output tijdens de detectieafleestijd. De chemiluminescente detectiereactie voor het CT-signaal heeft een zeer snelle kinetiek en is daarom van het kinetische 'flasher'-type. De chemiluminescente detectiereactie voor het GC-signaal is relatief langzamer en is daarom van het kinetische 'glower'-type. De assayresultaten worden bepaald door een drempel (cut-off) op basis van de totale RLU en het type kinetische curve.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro*diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Voor aanvullende specifieke waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures voor beperking van de verontreiniging voor het Tigris DTS-systeem raadpleegt u de *Gebruikershandleiding 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. De assay werd niet geëvalueerd bij patiëntenpopulaties met een lage prevalentie van CT-aandoening; daarom werden de prestaties bij instellingen met lage prevalentie niet bepaald.
- F. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- G. 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.

- H. **Waarschuwing: irriterende en bijtende 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, verdun ze dan met water alvorens droog te veegen.
- I. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.

Met betrekking tot het monster

- J. Deze assay is getest met behulp van door de arts afgenomen endocervicale, PreservCyt Solution vloeistofpapmonsters, vaginale, mannelijke urethrale en mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel of rectum; door de patiënt afgenomen vaginale monsters, mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel of rectum, 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 (33, 36).
- Gynaecologische monsters verzameld voor voorbereiding met het ThinPrep 2000-systeem of ThinPrep 5000-systeem moeten afgenomen worden met monsternameapparaten van het bezemtype of combinatie endocervicale borstel/plastic spatel.
- K. 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 bijsluiters, zijn geldig voor tests zelfs als de uiterste gebruiksdatum op de verzamelbuis is verstreken.
- L. De PreservCyt-oplossing is gevalideerd als een alternatief medium voor het testen met de Aptima Combo 2-assay. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing verwerkt met de ThinPrep 3000-processor of andere instrumenten zijn niet geëvalueerd voor het testen op *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* met de Aptima Combo 2-assay.
- M. 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.
- N. 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.
- O. 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.
- P. 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.
- Q. Als het lab een monstertransportbuis krijgt zonder wattenstaafjes, met twee wattenstaafjes, een reinigingsstaafje of een wattenstaafje dat niet door Hologic is geleverd, dan moet het

monster worden geweigerd. Voordat een uitstrijktransportbuis zonder uitstrijkje wordt geweigerd, controleert u of het geen Aptima™-monsteroverdrachtbuis betreft, aangezien deze monstertransportbuis geen uitstrijkje zal bevatten.

- R. 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 Combo 2-assay mogen uitsluitend worden verwerkt met de Aptima-monsteroverdrachtkit.
- S. 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

- T. De prestaties van de Aptima Combo 2-assay is niet geëvalueerd bij adolescenten die jonger zijn dan 14 jaar.
- U. Gebruik deze kit niet nadat de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- V. **Verwissel, meng of combineer geen assayreagentia** uit kits met verschillende partijnummers. De controles en assayvloeistoffen van Aptima kunnen afkomstig zijn van verschillende partijnummers.

	Aptima-oliereagens <i>Polydimethylsiloxaan 100%</i>
	WAARSCHUWING H315 - Veroorzaakt huidirritatie H319 - Veroorzaakt ernstige oogirritatie
	Selectiereagens Boorzuur 1-5% Natriumhydroxide < 1%
	WAARSCHUWING H315 - Veroorzaakt huidirritatie H319 - Veroorzaakt ernstige oogirritatie
	Zuiveringsreagens EDTA 1-5% H411 - Giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 - Voorkom lozing in het milieu P280 - Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen.

Opmerking: *Gevarencommunicatie vindt plaats volgens de classificaties in EU-veiligheidsinformatiebladen (VIB's). Raadpleeg de VIB voor uw regio in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologicds.com voor meer informatie over gevarenvoorzichting in uw regio.*

Vereisten voor opslag en verwerking van reagentia

- A. De volgende reagentia zijn stabiel bij opslag op 2 °C tot 8 °C (gekoeld):
Aptima Combo 2-amplificatiereagens
Aptima Combo 2-enzymreagens
Aptima Combo 2-sondereagens
Aptima Combo 2-zuiveringsreagens B
APTIMA positieve controle, CT/negatieve controle, GC
APTIMA positieve controle, GC/negatieve controle, CT
- B. De volgende reagentia zijn stabiel bij opslag op 2 °C tot 30 °C:
Aptima Combo 2-amplificatiereconstitutieoplossing
Aptima Combo 2-enzymreconstitutieoplossing
Aptima Combo 2-sondereconstitutieoplossing
Aptima Combo 2-selectiereagens
- C. De volgende reagentia zijn stabiel bij opslag op 15 °C tot 30 °C (kamertemperatuur):
Zuiveringsreagens
Aptima-wasoplossing
Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof
Aptima-oliereagens
- D. Werkzuiveringsreagens (wTCR) is stabiel gedurende 30 dagen bij opslag op 15 °C tot 30 °C. Niet koelen.
- E. Na reconstitutie zijn het enzymreagens, het amplificatiereagens en het sondereagens stabiel gedurende 30 dagen bij opslag op 2 °C tot 8 °C.
- F. Gooi ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR na 30 dagen weg of, indien eerder, na het verstrijken van de uiterste gebruiksdatum van de hoofdpartij.
- G. Controles zijn stabiel tot de datum die op de flacons staat aangegeven.
- H. Reagentia opgeslagen in het Tigris DTS-systeem blijven daarin 48 uur stabiel.
- I. Reagentia opgeslagen in het Panther-systeem blijven daarin 72 uur stabiel.
- J. Het sondereagens en het gereconstitueerde sondereagens zijn lichtgevoelig. Bewaar de reagentia afgeschermd van het licht. De gespecificeerde stabiliteit na reconstitutie is gebaseerd op blootstelling gedurende 12 uur van het gereconstitueerde sondereagens aan twee fluorescerende lampen van 60 W, op een afstand van 43 cm (17 inch) en een temperatuur lager dan 30 °C. De blootstelling aan licht van het gereconstitueerde sondereagens moet overeenstemming beperkt worden.
- 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 de bovengrens van het bereik van de kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C).
- L. De reagentia mogen niet worden ingevroren.**

Monsterafname en -opslag

De Aptima Combo 2 assay is ontworpen om de aanwezigheid van CT en GC te detecteren in de volgende monsters: door de arts afgenomen endocervicale, PreservCyt Solution vloeistofpapmonsters, vaginale, mannelijke urethrale en mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel of rectum; door de patiënt afgenomen vaginale monsters, mannelijke en vrouwelijke monsters uit keel of rectum, en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters. Prestaties met andere monsters dan die zijn afgenomen met de genoemde monsterskits 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 Combo 2 assay binnen 60 dagen na afname worden getest. Indien langere opslag vereist is, bevriest u ze bij -20 °C tot -70 °C gedurende maximaal 12 maanden na de 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 Combo 2 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 CT- en/of 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 wordt gebruikt, raadpleegt u de *Gebruikershandleiding van de ThinPrep 2000-, ThinPrep 3000- of ThinPrep 5000-processor – Addendum* voor instructies 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 *Gebruikershandleiding van de ThinPrep 2000-processor* en de bijsluiters in de Aptima-monsteroverdrachtkit. Indien u het monster test na gebruik van de ThinPrep 5000-processor, verwerkt u het vloeibare Pap-monster van de PreservCyt-oplossing volgens de *Gebruikershandleiding van de ThinPrep 5000-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 Combo 2-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 rechttop 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, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en een nieuwe niet-doorprikbare dop op de monstertransportbuizen worden geplaatst. Als monsters moeten worden vervoerd voor tests bij een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen behouden blijven. Voordat de doppen van monstertransportbuizen die eerder zijn getest en van een nieuwe dop voorzien worden verwijderd, moeten de buizen gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de bodem van de buis te brengen. **Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**

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

Tigris DTS-systeem

Hieronder staan reagentia voor de Aptima Combo 2-assay voor CT en GC vermeld voor het Tigris DTS-systeem. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

Geleverde reagentia en materialen

Aptima Combo 2-assaykit, 250 tests (2 dozen en 1 controlekit) (Cat. nr. PRD-05572 en PRD-05572B)

Aptima Combo 2 gekoelde box (doos 1 van 2)
(bewaren op 2 °C tot 8 °C na ontvangst)

Symbool	Component	Hoeveelheid
A	Aptima Combo 2-amplificatiereagens <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met < 5% vulstof.</i>	1 flacon
E	Aptima Combo 2-enzymreagens <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met < 10% vulreagens.</i>	1 flacon
P	Aptima Combo 2-sondereagens <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-sondes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flacon
TCR-B	Aptima Combo 2-zuiveringsreagens B <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren in een gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 x 0,61 ml

Aptima Combo 2 kamertemperatuurbox (doos 2 van 2)
(bewaren op 15°C tot 30°C na ontvangst)

Symbool	Component	Hoeveelheid
AR	Aptima Combo 2-amplificatiereconstitutieoplossing <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 27,7 ml
ER	Aptima Combo 2-enzymreconstitutieoplossing <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 11,1 ml
PR	Aptima Combo 2-sondereconstitutieoplossing <i>Met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 x 35,4 ml
S	Aptima Combo 2-selectiereagens <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 108 ml
TCR	Aptima Combo 2-zuiveringsreagens <i>Gebufferde zoutoplossing met vastefase- en capture-oligomeren.</i>	1 x 54 ml
	Reconstitutiekragen	3
	Streepjescodeblad hoofdpertij	1 blad

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

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

*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.

	Cat.nr.
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 —	

	<u>Cat.nr.</u>
Water voor het Tigris DTS-systeem <i>raadpleeg de Gebruikershandleiding van het Tigris DTS-systeem voor specificaties</i>	—
Wegwerphandschoenen	—
SysCheck-kalibratiestandaard	301078
Doorprikbare Aptima-doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Vervangende doppen voor de kits met 250 tests <i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatie- en sondereagens</i>	—
	<i>CL0041 (100 doppen)</i>
<i>Reconstitutieoplossing voor enzymreagens</i>	<i>501616 (100 doppen)</i>
<i>TCR en selectiereagens</i>	<i>CL0040 (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 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

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

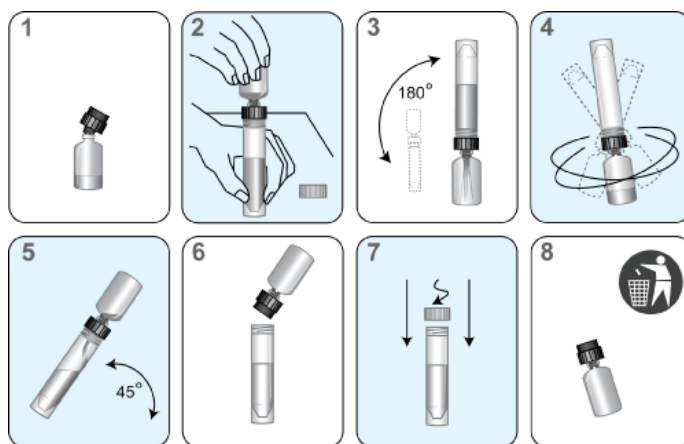
Opmerking: Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Tigris DTS-systeem worden gereconstitueerd.

1. Om amplificatie-, enzym- en sondereagens 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 hoofdp partij 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 1, stap 1).

- d. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- e. Terwijl u de reconstitutie-oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstitutiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 2).
- f. Keer de verzamelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in de glazen flacon (Afbeelding 1, 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 1, 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 1, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
- i. Verwijder de reconstitutiekraag en de glazen flacon (Afbeelding 1, stap 6).
- j. Plaats de dop terug op de plastic fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het label (Afbeelding 1, stap 7).
- k. Gooi de reconstitutiekraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 1, stap 8).

Optie: Aanvullend mengen van de amplificatie-, enzym- en probereagentia met behulp van een buisschudder is toegestaan. De reagentia kunnen worden gemengd door de plastic fles met dop op een buisschudder te plaatsen die is ingesteld op 20 omwentelingen per minuut (of equivalent) gedurende minimaal 5 minuten.

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



Afbeelding 1. Reconstitutieproces voor het Tigris DTS-systeem of Panther-systeem

2. Voorbereiding werkzuiveringsreagens (wTCR)
 - a. Combineer de juiste flessen van TCR 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 en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met TCR-B en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met TCR-B.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.

- f. Noteer de initialen van de 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-, enzym- en sondereagentia moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voorafgaand aan de aanvang van de assay.
2. Als gereconstitueerd sondereagens precipitaat bevat dat niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm de fles met dop dan gedurende 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet hoger is dan 62 °C. Na deze verwarmingsstap kan het sondereagens zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Meng het sondereagens door het om te keren zonder dat er schuim wordt gevormd, voordat u het 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 ze 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 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 werklIJst 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 afnamegebied.

Zie *Testinterpretatie – QC-patiëntresultaten* als de resultaten CT- of GC-positief of onduidelijk zijn. Zie de *gebruikershandleiding bij het Tigris DTS systeem* voor aanvullende informatie over de bewaking van besmetting, specifiek voor het Tigris DTS systeem.

Panther-systeem

Hieronder staan reagentia voor de Aptima Combo 2-assay voor CT en GC vermeld voor het Panther-systeem. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

Geleverde reagentia en materialen**Aptima Combo 2-assaykit**

100 tests (2 dozen en 1 controlekit) (Cat. nr. PRD-05576)

250 tests (2 dozen en 1 controlekit) (Cat. Nr. PRD-05571)

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

Symbol	Component	Hoeveelheid Kit met 250 tests	Hoeveelheid Kit met 100 tests
A	Aptima Combo 2-amplificatiereagens <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met < 5% vulstof.</i>	1 flacon	1 flacon
E	Aptima Combo 2-enzymreagens <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met < 10% vulreagens.</i>	1 flacon	1 flacon
P	Aptima Combo 2-sondereagens <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-sondes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flacon	1 flacon
TCR-B	Aptima Combo-zuiveringsreagens B <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren in een gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

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

Symbol	Component	Hoeveelheid Kit met 250 tests	Hoeveelheid Kit met 100 tests
AR	Aptima Combo 2-amplificatiereconstitutieoplossing <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
ER	Aptima Combo 2-enzymreconstitutieoplossing <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
PR	Aptima Combo 2-sondereconstitutieoplossing <i>Met succinaat gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
S	Aptima Combo 2-selectiereagens <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

Aptima Combo 2 kamertemperatuurbox (doos 2 van 2)
(bewaren op 15°C tot 30°C na ontvangst)

Symbol	Component	Hoeveelheid Kit met 250 tests	Hoeveelheid Kit met 100 tests
TCR	Aptima Combo 2-zuiveringsreagens <i>Gebufferde zoutoplossing met vastefase- en capture-oligomeren.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Reconstitutiekragen	3	3
	Streepjescodeblad hoofdpartij	1 blad	1 blad

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

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

*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.

	Cat.nr.
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 250 tests <i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatie- en sondereagens</i>	—
	CL0041 (100 doppen)
<i>Reconstitutieoplossing voor enzymreagens</i>	501616 (100 doppen)
<i>TCR en selectiereagens</i>	CL0040 (100 doppen)
Vervangende doppen voor de kits met 100 tests <i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatie-, enzym- en sondereagens</i>	—
	CL0041 (100 doppen)
<i>TCR en selectiereagens</i>	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 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.

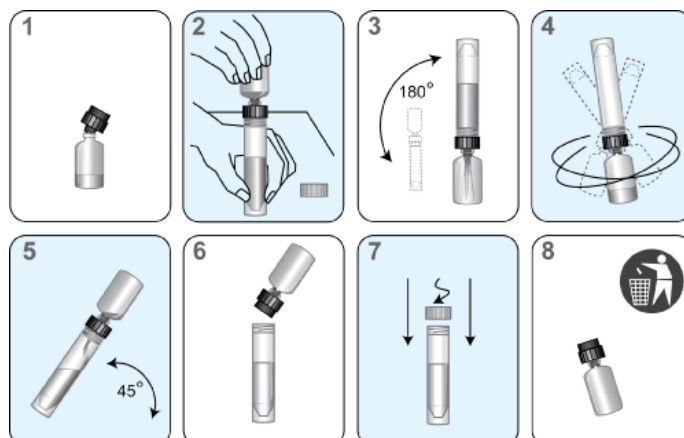
B. Reconstitutie van de reagens/bereiding van een nieuwe kit

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

1. Om amplificatie-, enzym- en sondereagens 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 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. 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 2, 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 2, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de plastic fles.
 - i. Verwijder de reconstitutiekraag en de glazen flacon (Afbeelding 2, stap 6).
 - j. Plaats de dop terug op de plastic fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het label (Afbeelding 2, stap 7).
 - k. Gooi de reconstitutiekraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 2, stap 8).

Optie: Aanvullend mengen van de amplificatie-, enzym- en probereagentia met behulp van een buisschudder is toegestaan. De reagentia kunnen worden gemengd door de plastic fles met dop op een buisschudder te plaatsen die is ingesteld op 20 omwentelingen per minuut (of equivalent) gedurende minimaal 5 minuten.

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



Afbeelding 2. Reconstitutieproces voor het Tigris DTS-systeem of Panther-systeem

2. Voorbereiding werkzuiveringsreagens (wTCR)
 - a. Combineer de juiste flessen van TCR 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 en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met TCR-B en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met TCR-B.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de 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-, enzym- en sondereagentia moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voorafgaand aan de aanvang van de assay.
 2. Als gereconstitueerd sondereagens precipitaat bevat dat niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm de fles met dop dan gedurende 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet hoger is dan 62 °C. Na deze verwarmingsstap kan het sondereagens zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Meng het sondereagens door het om te keren zonder dat er schuim wordt gevormd, voordat u het 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 ze 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 stap 4a-c niet wordt 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 kit worden getest, **behalve** in de volgende gevallen:
- a. Controleresultaten zijn niet geldig.
 - b. De bijbehorende assay-reagenskit is uit het systeem verwijderd.
 - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft de stabiliteitsgrenzen overschreden.
3. Elke Aptima-controlebuis kan slechts één keer worden getest. Als vaker dan één keer wordt geprobeerd uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dit leiden tot verwerkingsfouten.

B. Temperatuur

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

C. Handschoenpoeder

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende 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 CT- of 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 resultaten van de assaytest worden automatisch geïnterpreteerd door de Aptima assay-software met behulp van het Aptima Combo 2-protocol en voorgesteld als individuele CT- en GC-testresultaten. Een testresultaat kan negatief, dubbelzinnig, positief of ongeldig zijn zoals bepaald door het kinetische type en de totale RLU in de detectiestap (zie hieronder). Een testresultaat kan ongeldig zijn als een parameter buiten het normale verwachte bereik valt. Testen die in eerste instantie dubbelzinnig of ongeldig zijn, zouden opnieuw moeten worden uitgevoerd.

Kinetisch type	Totale RLU (x1000) om CT-resultaat op te leveren		
	Negatief	Dubbelzinnig	Positief
Alleen CT	1 tot < 25	25 tot < 100	100 tot < 4.500
CT en GC	1 tot < 85	85 tot < 250	250 tot < 4.500
CT onbepaald	1 tot < 85	85 tot < 4.500	N.v.t.

Kinetisch type	Totale RLU (x1000) om GC-resultaat op te leveren		
	Negatief	Dubbelzinnig	Positief
Alleen GC	1 tot < 60	60 tot < 150	150 tot < 4.500
GC en CT	1 tot < 85	85 tot < 250	250 tot < 4.500
GC onbepaald	1 tot < 85	85 tot < 4.500	N.v.t.

B. Resultaten en aanvaardbaarheid kwaliteitscontrole

De positieve controle, CT/negatieve controle, GC en positieve controle, GC/negatieve controle CT fungeren als controles voor de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen 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, CT/negatieve controle, GC dient als negatieve controle voor de GC-testresultaten. De positieve controle, GC/negatieve controle, CT dient als negatieve controle voor de CT-testresultaten. Indien gewenst kan een dubbele negatieve controle verstrekt door de gebruiker worden toegevoegd om de achtergrond van de assay te monitoren. Een juiste voorbereiding van monsters wordt visueel bevestigd door de aanwezigheid van één 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 van PreservCyt-oplossing.

De positieve controles moeten de volgende testresultaten opleveren:

Controle	Totale RLU (x1000)	CT-resultaat	GC-resultaat
Positieve Controle, CT/ Negatieve Controle, GC	≥ 100 en < 3000	Positief	Negatief
Positieve Controle, GC/ Negatieve Controle, CT	≥ 150 en < 3000	Negatief	Positief

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).
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 werklijst. 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 werklijst 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 positieve controle, CT/negatieve controle, GC en positieve controle, GC/negatieve controle CT in de kit fungeren als controles voor de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen van de assay en moeten worden opgenomen in elke assayrun. Indien gewenst kunnen controles voor cellyse en RNA-stabilisatie in geschikte transportmedia (PreservCyt-oplossing, STM) 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 bijsluiter 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, vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing en urinemonsters. (Zie Opmerkingen hieronder.)

a. Initiële resultaten

CT Pos	Positief voor CT rRNA.
CT Neg	Verondersteld als negatief voor CT rRNA.
CT Equiv	Monster moet opnieuw worden getest.
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

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

Opmerkingen:

- Het wordt aanbevolen om de prestatiegegevens voorzichtig te gebruiken bij interpretatie van de Aptima Combo 2-assayresultaten voor asymptomatische personen of personen binnen populaties met lage prevalentie.
- Het eerste geldige resultaat voor elke analyt is het resultaat dat gerapporteerd moet worden.
- Een negatief resultaat sluit de aanwezigheid van een CT- of 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 een verkeerde monsterafname, verkeerde monsterbewaring, technische fout of het verwisselen van monsters.
- Zoals geldt voor alle niet-kweekmethoden, kan een positief monster verkregen van een patiënt na therapeutische behandeling niet worden geïnterpreteerd als indicatie van aanwezigheid van levensvatbare CT of GC.
- Zoals geldt voor alle urinetestmethoden sluit een negatief urineresultaat voor een vrouwelijke patiënt waarvan klinisch vermoed wordt dat ze een chlamydiale of gonococcale infectie heeft niet uit dat CT of GC aanwezig is in het urogenitale stelsel.
- Een vaginaal uitstrijkje wordt aanbevolen voor vrouwelijke patiënten van wie klinisch wordt vermoed dat zij een chlamydia- of gonorrhoe-infectie hebben (29, 40).
- 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. Uitstrijkjes werden geëvalueerd in de Aptima Combo 2 assay voor het DTS-systeem op interferentie van bloed, gynaecologische glijmiddelen en spermicides. Urinemonsters werden geëvalueerd op interferentie van bloed, veelgebruikte vitaminen, mineralen en vrij te verkrijgen pijnstillers. De bloedinterferentie werd geëvalueerd in het Tigris DTS-systeem en Panther-systeem. Uitstrijkjes werden ook in het Panther-systeem geëvalueerd op interferenties door medicatie tegen koortslip, lippenbalsem, hoestmiddel, tandpasta, mondwater, aambeienzalf, laxeermiddel, medicatie tegen diarree, maagzuurremmers en ontlasting. De gegevens wezen erop dat deze stoffen geen interferentie van de assay veroorzaken.
- C. De effecten van tampongebruik, douchen en monsterafnamevariabelen zijn niet geëvalueerd voor hun impact op de detectie van CT of GC.
- D. De aanwezigheid van slijm in endocervicale monsters heeft geen invloed op de detectie van CT of GC door de Aptima Combo 2-assay. Om de afname van cellen besmet met CT te garanderen, moeten monsters van de cilindrische epitheelcellen in de bekleding van de endocervix worden genomen. Indien overtollig slijm niet verwijderd wordt, is de monsterafname van deze cellen niet gegarandeerd.
- E. Deze assay is uitsluitend getest met de volgende monsters:
- Door de arts afgenomen endocervicale, vaginale, mannelijke urethrale, keel- en rectale uitstrijkjes
 - Door de arts afgenomen vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing
 - Door de patiënt afgenomen vaginale, keel- en rectale uitstrijkjes
 - Door de patiënt afgenomen vrouwelijke en mannelijke urinemonsters
- 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)
- F. 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.
- G. De Aptima Combo 2 assay is niet bestemd voor de evaluatie van vermoedelijk 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 (8).
- H. 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 Hologic-monsterafnamekit.

- I. Het wel of niet slagen van de behandeling kan niet worden bepaald met de Aptima Combo 2 assay, omdat nucleïnezuur kan achterblijven na toepasselijke antimicrobiële therapie.
- J. Resultaten van de Aptima Combo 2-assay moeten worden geïnterpreteerd in combinatie met andere laboratorium- en klinische gegevens die voor de arts beschikbaar zijn.
- K. 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.
- L. De Aptima Combo 2-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.
- M. Voor de klinische onderzoeken met vaginale uitstrijkjes, endocervicale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes bij mannen en urinemonsters worden de prestaties voor detectie van CT en 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.
- N. Voor de klinische onderzoeken met vloeibare Pap-monsters van de PreservCyt-oplossing worden de prestaties van de Aptima Combo 2-assay voor detectie van CT en 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.
- O. De prestaties van de Aptima-monsterverdrachtkit werden niet geëvalueerd voor het testen van hetzelfde vloeibare Pap-monster met PreservCyt-oplossing voor en na de ThinPrep Pap-verwerking.
- P. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing verwerkt met een ander instrument dan de ThinPrep 2000- of ThinPrep 5000-processor zijn niet geëvalueerd voor gebruik in Aptima-assays.
- Q. Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet geïndiceerd is.
- R. De toepassing van door de patiënt verzamelde vaginale, keel- en rectale uitstrijkjes is beperkt tot zorginstellingen waar ondersteuning/advies beschikbaar is om procedures en voorzorgsmaatregelen uit te leggen.
- S. De Aptima Combo 2-assay is niet gevalideerd voor gebruik met monsters afgenomen bij patiënten thuis.
- T. De prestaties van de Aptima Combo 2-assay is niet geëvalueerd bij adolescenten die jonger zijn dan 14 jaar.
- 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 nucleïnezuren in PreservCyt-oplossing. Indien een vloeibaar Pap-monster van de PreservCyt-oplossing kleine hoeveelheden cellulair CT- en GC-materiaal bevat, 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.

Verwachte waarden Aptima Combo 2

Opmerking: De volgende resultaten werden gegenereerd met de originele versie van de Aptima Combo 2 assay met behulp van de DTS-systemen.

Prevalentie

De prevalentie van CT- en/of GC-aandoening 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 drie uitslagen van CT- en GC-aandoening zoals bepaald door de Aptima Combo 2 assay wordt getoond in Tabellen 1a, 1b en 1c voor drie multicentrische klinische onderzoeken, volgens de klinische locatie en in totaal.

Prevalentie van *C. trachomatis*- en/of *N. gonorrhoeae*-aandoening zoals bepaald door de Aptima Combo 2-assayresultaten volgens de klinische locatie

Tabel 1a: Endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en urinemonsters

Locatie	Endocervicaal en mannelijk urethraal uitstrijkje						Urine					
	% Prevalentie (aantal positief/aantal getest)						% Prevalentie (aantal positief/aantal getest)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Alles	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

Tabel 1b: Door patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes en door arts afgenomen vaginale uitstrijkjes

Locatie	Door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje						Door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje					
	% Prevalentie (aantal positief/aantal getest)						% Prevalentie (aantal positief/aantal getest)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Alles	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

Tabel 1c: Vloeibaar Pap-monster met PreservCyt-oplossing

Locatie	PreservCyt Solution vloeistofpap % Prevalentie (# positief/# getest)		
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+
1	3,0 (3/100)	13,0 (13/100)	2,0 (2/100)
2	0 (0/124)	3,2 (4/124)	0,8 (1/124)
3	0,4 (2/475)	6,1 (29/475)	0,4 (2/475)
4	0,4 (1/287)	4,2 (12/287)	0 (0/287)
5	0 (0/297)	5,1 (15/297)	1,0 (3/297)
6	0 (0/364)	5,5 (20/364)	0,6 (2/364)
ALLES	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

De prevalentie van CT en GC werd berekend met de Aptima Combo 2-assayresultaten van vloeibaar Pap-monster van PreservCyt.

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

De geschatte positieve en negatieve voorspellende waarden (PPV en NPV) voor verschillende prevalentieratio's met behulp van de Aptima Combo 2 assay worden getoond in Tabellen 2 en 3 voor CT en GC, respectievelijk. Deze berekeningen zijn gebaseerd op een hypothetische prevalentie en de totale sensitiviteit en specificiteit berekend uit de infectiestatus van de patiënt voor twee multicentrische klinische onderzoeken. De totale sensitiviteit en specificiteit voor CT waren 96,1% en 98,0% respectievelijk (Tabel 2). De totale sensitiviteit en specificiteit voor GC waren 97,8% en 99,2% respectievelijk (Tabel 3).

De werkelijke PPV en NPV berekend met de klinische testgegevens worden getoond in Tabellen 6a en 10a (uitstrijkjes en urinemonsters), Tabellen 6b en 10b (vaginale uitstrijkjes) en Tabellen 6c en 10c (vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing).

Tabel 2: Hypothetische PPV en NPV voor CT

Prevalen- tieratio (%)	Sensitivi- teit (%)	Specificali- teit (%)	Positieve voorspel- lende waarde (%)	Negatieve voorspel- lende waarde (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

Tabel 3: Hypothetische PPV en NPV voor GC

Prevalen- tieratio (%)	Sensitivi- teit (%)	Specificali- teit (%)	Positieve voorspel- lende waarde (%)	Negatieve voorspel- lende waarde (%)
1	97,8	99,2	55,3	100,0
2	97,8	99,2	71,4	100,0
5	97,8	99,2	86,6	99,9
10	97,8	99,2	93,2	99,7
15	97,8	99,2	95,6	99,6
20	97,8	99,2	96,8	99,4
25	97,8	99,2	97,6	99,2
30	97,8	99,2	98,1	99,0

Klinische prestaties Aptima Combo 2

Opmerking: De volgende resultaten werden gegenereerd met de originele versie van de Aptima Combo 2 assay met behulp van de DTS-systemen.

Zie *Overeenstemming klinische monsters van het Tigris DTS-systeem* na het hoofdstuk *Analytische prestaties Aptima Combo 2* voor Tigris DTS systeemspecifieke klinische prestaties.

Resultaten van klinische onderzoeken

De prestaties voor de Aptima Combo 2-assay in DTS-systemen werden bepaald in drie multicentrische klinische onderzoeken, uitgevoerd in Noord-Amerika. Het eerste multicentrische klinische onderzoek evalueerde door de arts afgenomen endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters van 1363 mannelijke en 1569 vrouwelijke patiënten afkomstig van zeven geografisch verschillende klinische locaties. Het tweede multicentrische klinische onderzoek evalueerde door de patiënt en door de arts afgenomen vaginale uitstrijkjes van 1464 vrouwelijke patiënten afkomstig van acht geografisch verschillende klinische locaties. Het derde multicentrische klinische onderzoek evalueerde vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing van 1647 patiënten afkomstig van zes klinische locaties. Bij de berekeningen van de prestaties op basis van de symptoomstatus werden de patiënten 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.

Klinisch onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en urinemonsters

Voor het multicentrische klinische onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, urethrale uitstrijkjes en urinemonsters namen 2932 symptomatische en asymptomatische mannelijke en vrouwelijke patiënten deel die soa-, OB/GYN- en gezinsplanningsklinieken bezochten. Tot drie urethrale uitstrijkjes en een urinemonster werden afgenomen van mannelijke patiënten en vier endocervicale uitstrijkjes en een urinemonster van vrouwelijke patiënten. Voor mannen die één urethraal uitstrijkje verstrekten, omvatten de tests alleen GC-kweek. Voor mannen die drie uitstrijkjes verstrekten, omvatten de tests GC-kweek, de Aptima Combo 2-assay en een in de handel verkrijgbare NAAT voor CT en GC. Het testen van endocervicale uitstrijkjes omvatte de Aptima Combo 2-assay, twee in de handel verkrijgbare NAAT's voor CT, één in de handel verkrijgbare NAAT voor GC en GC-kweek. Het uitstrijkje voor GC-kweek werd eerst afgenomen en de volgorde van afname voor de resterende uitstrijkjes werd geroteerd om vertekening te minimaliseren. Urine werd getest met de Aptima Combo 2-assay, twee in de handel verkrijgbare NAAT's voor CT en één in de handel verkrijgbare geamplificeerde assay voor GC. De in de handel verkrijgbare amplificatie-assays werden gebruikt als referentie-assays in dit klinische onderzoek met Aptima Combo 2-assay.

Alle berekeningen van prestaties waren gebaseerd op het totale aantal endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters van de Aptima Combo 2-assay vergeleken met een algoritme van infectiestatus van de patiënt voor elk geslacht. In elk geslachtsspecifiek algoritme werd de aanduiding van een patiënt als besmet, niet besmet of onduidelijk gebaseerd op de gecombineerde resultaten van de endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van de referentie-NAAT's. Voor status van CT-infectie werd de patiënt bij twee positieve NAAT-referentieresultaten met een willekeurige combinatie van uitstrijkje en urine aangeduid als geïnfecteerd. Indien alle resultaten van de referentie-assay negatief waren, werd de patiënt aangeduid als niet-geïnfecteerd. Indien er

slechts één positief resultaat was, werd de patiënt aangeduid als onduidelijk. Voor status van GC-infectie werd de patiënt aangeduid als geïnfecteerd bij een positieve kweek, of positieve resultaten van uitstrijkjes en urine met de geamplificeerde referentie-assay. Een negatieve kweek en één positief resultaat met de geamplificeerde referentie-assay resulteerde in een status van onduidelijk. Indien alle resultaten van de referentie-assay negatief waren, werd de patiënt aangeduid als niet-geïnfecteerd. Tabellen 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c, en 12 vat de frequentie van testuitslagen samen voor de twee referentie-NAAT's en Aptima Combo 2-assay voor patiënten in het klinische onderzoek.

De resultaten voor de Aptima Combo 2-assay uit door de arts afgenomen endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters werden vergeleken met het algoritme van infectiestatus van de patiënt om de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden te bepalen. In totaal werden 15.661 CT- en 14.144 GC-testresultaten gebruikt in de gegevensanalyse. De sensitiviteit en specificiteit voor CT volgens geslacht, monstertype en symptoomstatus worden voorgesteld in Tabel 5a. Tabel 6a toont de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima Combo 2-assay voor CT in vergelijking met de infectiestatus van de patiënt voor elke klinische locatie en in totaal. De sensitiviteit en specificiteit voor detectie van GC volgens geslacht, monstertype en symptoomstatus worden voorgesteld in Tabel 9a. Tabel 10a toont de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima Combo 2-assay voor GC in vergelijking met de infectiestatus van de patiënt voor elke klinische locatie en in totaal. Monsters met positieve Aptima Combo 2-assay en negatieve infectiestatus van de patiënt (d.w.z. schijnbare fout-positieven) werden in alternatieve amplificatie-assays van Hologic getest op CT en GC. Deze assays amplificeren CT- en GC-sequenties die verschillen van die geamplificeerd in de Aptima Combo 2-assay. Het testen vond plaats per monster (d.w.z. niet noodzakelijk met gekoppelde uitstrijkjes en urinemonsters) en de resultaten van de alternatieve amplificatie-assays werden niet gebruikt om de originele indelingen van patiënten te wijzigen (Tabellen 5a en 9a).

Endocervicale uitstrijkjes werden geëvalueerd op de impact van bloed op CT- en GC-assayprestaties. Van de 2454 monsters geëvalueerd op CT-prestaties waren er 234 (9,5%) bloedig. Van de 2829 monsters geëvalueerd op GC-prestaties waren er 247 (8,7%) bloedig. Noch de CT- noch de GC-assayprestaties waren statistisch verschillend voor bloedige monsters in vergelijking met niet-bloedige monsters. Aanvullende gegevens over bloedtests zijn te vinden in *Storende stoffen*.

De prestaties van de assay met endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters van zwangere vrouwen werden beoordeeld in het klinische onderzoek. Voor CT was de sensitiviteit voor endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters respectievelijk 100% (8/8) en 100% (8/8). De sensitiviteit voor endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters was respectievelijk 95,8% (23/24) en 100% (24/24). Voor GC was de sensitiviteit voor endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters respectievelijk 100% (8/8) en 100% (8/8). De sensitiviteit voor endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters was respectievelijk 100% (26/26) en 100% (26/26).

Van de 11.406 testresultaten van de Aptima Combo 2-assay uit dit multicentrische klinische onderzoek waren drie CT-resultaten en negen GC-resultaten dubbelzinnig bij herhaald testen en werden ze uitgesloten uit de analyse. Eén monster was ongeldig voor CT- en GC-resultaten, en werd uitgesloten uit het onderzoek.

Klinisch onderzoek met vaginale uitstrijkjes

Voor het multicentrische klinische onderzoek met vaginale uitstrijkjes namen 1464 symptomatische en asymptomatische vrouwelijke patiënten die soa-, OB/GYN-, tiener- en gezinsplanningsklinieken bezochten deel aan het klinische onderzoek. Van de 646 deelnemende asymptomatische patiënten waren er twee jonger dan 16 jaar, 158 waren tussen

16 en 20 jaar oud, 231 tussen 21 en 25, en 255 waren ouder dan 25. Van de 818 deelnemende symptomatische patiënten waren er 160 tussen 16 en 20 jaar oud, 324 tussen 21 en 25, en 334 waren ouder dan 25. Vijf monsters werden afgenomen bij elke patiënt die in aanmerking kwam: één urinemonster, één door de patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, één door de arts afgenomen vaginaal uitstrijkje en twee gerandomiseerde endocervicale uitstrijkjes. De Aptima Combo 2-assayresultaten werden gegenereerd uit de twee vaginale uitstrijkjes, één van de endocervicale uitstrijkjes en een aliquot van het urinemonster. Het tweede endocervicale uitstrijkje en een tweede aliquot van het urinemonster werden getest met een andere algemeen verkrijgbare NAAT op CT en een andere algemeen verkrijgbare NAAT op GC. Endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters getest in de Combo 2-assay en de andere in de handel verkrijgbare NAAT's werden gebruikt als referentie-NAAT's om de infectiestatus te bepalen voor elke patiënt in het klinische onderzoek van vaginale uitstrijkjes. De monsters werden getest op de locatie waar de patiënten deelnamen of op een externe testlocatie.

Alle berekeningen van prestaties waren gebaseerd op het totaal aantal Aptima Combo 2-assayresultaten van door de patiënt en door de arts afgenomen vaginale uitstrijkjes vergeleken met een algoritme van infectiestatus van de patiënt. In totaal werden 2073 CT- en 2073 GC-testresultaten van vaginale uitstrijkjes gebruikt in de gegevensanalyse. In het algoritme was de aanduiding van een patiënt als geïnfecteerd of niet-geïnfecteerd met CT of GC gebaseerd op de resultaten van endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters uit de in de handel te verkrijgen Aptima Combo 2-assay en de andere algemeen verkrijgbare NAAT. De patiënten werden beschouwd als geïnfecteerd met CT of GC indien twee van de vier endocervicale 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-geïnfecteerd indien minder dan twee NAAT-referentieresultaten positief waren. Tabellen 7b en 11b vatten het aantal resultaten samen uit symptomatische en asymptomatische patiënten die zijn aangeduid als geïnfecteerd of niet-geïnfecteerd met CT of GC, respectievelijk, volgens het algoritme voor de infectiestatus van de patiënt. Voor dit klinische onderzoek werden twee algemeen verkrijgbare NAAT's gebruikt om de status van GC-infectie te bepalen. De kweek werd niet gebruikt als referentietest, aangezien de Aptima Combo 2-assay reeds werd geëvalueerd ten opzichte van de kweek voor andere monstertypen (raadpleeg de *Klinisch onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en urinemonsters* voor details).

De sensitiviteit en specificiteit voor CT volgens geslacht, monstertype en symptoomstatus worden voorgesteld in Tabel 5b. Tabel 6b toont de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima Combo 2-assay voor CT in vergelijking met de infectiestatus van de patiënt voor elke klinische locatie en in totaal. De sensitiviteit en specificiteit voor detectie van GC volgens geslacht, monstertype en symptoomstatus worden voorgesteld in Tabel 9b. Tabel 9b toont de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima Combo 2-assay voor GC in vergelijking met de infectiestatus van de patiënt voor elke klinische locatie en in totaal. Monsters met positieve Aptima Combo 2-assay en negatieve infectiestatus van de patiënt (d.w.z. schijnbare fout-positieven) werden in alternatieve TMA-assays getest op CT en GC; deze alternatieve TMA-assays hebben sequenties als doel die uniek zijn in vergelijking met het doel in de Aptima Combo 2-assay. De resultaten van de alternatieve TMA-assays werden niet gebruikt om de originele indelingen van de patiënten te wijzigen (Tabellen 5b en 9b).

Van de 1464 deelnemende patiënten waren er 13 met een onbekende CT-infectiestatus en 14 met een onbekende GC-infectiestatus. 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 5782 Aptima Combo 2-assayresultaten met vaginale uitstrijkjes uit het multicentrische klinische onderzoek was een klein percentage (28, 0,5%) van de oorspronkelijk geteste

monsters ongeldig of dubbelzinnig voor CT of GC. Bij het herhaald testen waren slechts drie CT-resultaten en twee GC-resultaten dubbelzinnig en werden ze uitgesloten uit de analyse. Er werden geen monsters als ongeldig getest bij herhaald testen.

Klinisch onderzoek met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Een prospectief multicentrisch klinisch onderzoek vond plaats om het gebruik van PreservCyt-oplossing (een component van het ThinPrep 2000-systeem) te evalueren als alternatief medium voor gynaecologische monsters bij de detectie van CT en GC. Zestienhonderdzevenenveertig (1647) symptomatische en asymptomatische vrouwelijke patiënten die OB/GYN-, gezinsplannings-, volksgezondheids-, vrouwen- en soa-klinieken bezochten werden geëvalueerd in het klinische onderzoek. Van deze 1647 beschikbare patiënten waren 1288 asymptomatisch en 359 symptomatisch. De patiënten waren afkomstig van locaties met CT-prevalentie tussen 3,2% en 14,0%, en GC-prevalentie tussen 0% en 5,0%. Twee monsters werden afgenomen van elke patiënt die in aanmerking kwam: een vloeibaar Pap-monster met PreservCyt-oplossing en een endocervicaal uitstrijkje. De vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden verwerkt volgens de bedieningshandleiding van de ThinPrep 2000-processor en de bijsluiters in de Aptima-monsteroverdrachtkit. Na verwerking van het vloeibare Pap-monster met PreservCyt-oplossing met de ThinPrep 2000-processor werd het monster overgebracht naar de Aptima-monsteroverdrachtkit voor het testen met de Aptima Combo 2-assay. De vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes werden getest met de Aptima Combo 2-assay.

De sensitiviteit en specificiteit voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden berekend door de resultaten te vergelijken met een algoritme voor de infectiestatus van de patiënt. In het algoritme was de aanduiding van een patiënt als geïnfecteerd of niet-geïnfecteerd met CT of GC gebaseerd op de resultaten van endocervicale uitstrijkjes uit twee algemeen verkrijgbare NAAT's (Tabellen 7c en 11c). Voor CT omvatten de referentie-NAAT's de Aptima Combo 2-assay en de Aptima CT-assay. Voor GC omvatten de referentie-NAAT's de Aptima Combo 2-assay en de Aptima GC-assay. Positieve resultaten uit beide referentie-NAAT's waren vereist om een *geïnfecteerde* patiënt vast te stellen. Een *niet-geïnfecteerde* patiënt werd vastgesteld indien de resultaten van de twee referentie-NAAT's niet overeenstemden of negatief waren.

De sensitiviteit en specificiteit voor CT in vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing getest in de Aptima Combo 2-assay, per symptoomstatus en in totaal, worden voorgesteld in Tabel 5c. Voor CT was de totale sensitiviteit 96,7% (87/90). Bij symptomatische en asymptomatische patiënten was de sensitiviteit respectievelijk 96,7% (29/30) en 96,7% (58/60). De totale specificiteit voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing voor CT was 99,2% (1545/1557). Bij symptomatische en asymptomatische patiënten was de specificiteit respectievelijk 98,5% (324/329) en 99,4% (1221/1228). Tabel 6c toont de sensitiviteit en specificiteit van de Aptima Combo 2-assay voor CT in vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing volgens de klinische locatie en in totaal. Voor CT ging de sensitiviteit van 92,9% tot 100%. De specificiteit lag tussen 97,7% en 100%.

De sensitiviteit en specificiteit voor GC in vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing getest in de Aptima Combo 2-assay, per symptoomstatus en in totaal, worden voorgesteld in Tabel 9c. Voor GC was de totale sensitiviteit 92,3% (12/13). Bij symptomatische en asymptomatische patiënten was de sensitiviteit respectievelijk 100% (7/7) en 83,3% (5/6). De totale specificiteit voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing voor GC was 99,8% (1630/1634). Bij symptomatische en asymptomatische patiënten was de specificiteit respectievelijk 100% (352/352) en 99,7% (1278/1282). Tabel 10c toont de sensitiviteit en specificiteit van de Aptima Combo 2-assay voor GC in vloeibare Pap-monsters met

PreservCyt-oplossing volgens de klinische locatie en in totaal. Voor GC lag de sensitiviteit tussen 80,0% en 100%. De specificiteit lag tussen 99,0% en 100%.

De distributie van cervicale bemonsteringsapparaten gebruikt in dit klinische onderzoek volgens de klinische locatie wordt samengevat in Tabel 4.

Tabel 4: Overzicht van cervicale bemonsteringsapparaten gebruikt voor het onderzoek met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

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

Prestatietabellen *Chlamydia trachomatis*Sensitiviteit en specificiteit *C. trachomatis*

Tabel 5a: Monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Symptomen Status	N	TP	FP ^a	TN	FN	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	
Mannelijk	Uitstrijkje	Sympt	676	190	15 ^a	464	7	96,4% (92,8-98,6)	96,9% (94,9-98,2)
		Asympt	388	70	5 ^b	309	4	94,6% (86,7-98,5)	98,4% (96,3-99,5)
		Alles ¹	1065	260	20 ^c	774	11	95,9% (92,9-98,0)	97,5% (96,1-98,5)
	Urine	Sympt	694	199	8 ^d	484	3	98,5% (95,7-99,7)	98,4% (96,8-99,3)
		Asympt	400	77	4 ^e	316	3	96,3% (89,4-99,2)	98,8% (96,8-99,7)
		Alles ¹	1095	276	12 ^f	801	6	97,9% (95,4-99,2)	98,5% (97,4-99,2)
Vrouwelijk	Uitstrijkje	Sympt	819	133	22 ^g	653	11	92,4% (86,7-96,1)	96,7% (95,1-97,9)
		Asympt	569	61	6 ^h	501	1	98,4% (91,3-100)	98,8% (97,4-99,6)
		Alles ²	1389	195	28 ⁱ	1154	12	94,2% (90,1-97,0)	97,6% (96,6-98,4)
	Urine	Sympt	821	136	8 ^j	668	9	93,8% (88,5-97,1)	98,8% (97,7-99,5)
		Asympt	569	60	5 ^k	502	2	96,8% (88,8-99,6)	99,0% (97,7-99,7)
		Alles ²	1391	197	13 ^l	1170	11	94,7% (90,7-97,3)	98,9% (98,1-99,4)
Totaal	Uitstrijkje	Sympt	1495	323	37 ^m	1117	18	94,7% (91,8-96,8)	96,8% (95,6-97,7)
		Asympt	957	131	11 ⁿ	810	5	96,3% (91,6-98,8)	98,7% (97,6-99,3)
		Alles ³	2454	455	48 ^o	1928	23	95,2% (92,9-96,9)	97,6% (96,8-98,2)
	Urine	Sympt	1515	335	16 ^p	1152	12	96,5% (94,0-98,2)	98,6% (97,8-99,2)
		Asympt	969	137	9 ^q	818	5	96,5% (92,0-98,8)	98,9% (97,9-99,5)
		Alles ³	2486	473	25 ^r	1971	17	96,5% (94,5-98,0)	98,7% (98,2-99,2)

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

¹ Bevat 1 mannelijke patiënt waarvoor geen symptomen zijn gerapporteerd.

² Bevat 1 vrouwelijke patiënt waarvoor geen symptomen zijn gerapporteerd.

³ Bevat 1 mannelijke en 1 vrouwelijke patiënt waarvoor geen symptomen zijn gerapporteerd.

⁴ CT-alternatieve TMA-resultaten stellen voor: aantal positieve resultaten/aantal geteste monsters: a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4; f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13; m: 29/36; n: 7/11; o: 36/47; p: 6/16; q: 1/9 en r: 7/25.

Tabel 5b: Vaginale uitstrijkjes vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Symptoomstatus	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	
Door patiënt afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	Asympt	628	60	18 ^a	549	1	98,4% (91,2-100)	96,8% (95,0-98,1)
	Sympt	809	111	25 ^b	669	4	96,5% (91,3-99,0)	96,4% (94,7-97,7)	
Door arts afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	Asympt	636	59	16 ^c	559	2	96,7% (88,7-99,6)	97,2% (95,5-98,4)
	Alles	1445	170	41 ^d	1228	6	96,6% (92,7-98,7)	96,8% (95,6-97,7)	

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

¹CT TMA-alternatieve amplificatieresultaten stellen voor: aantal positieve resultaten/aantal geteste monsters: a: 15/18; b: 17/25; c: 15/16 en d: 32/41.

Tabel 5c: PreservCyt-monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Symptoom Status	Resultaat AC2/CT PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)
Asympt	Positief	58	1	0	6	96,7% (88,5-99,6)	99,4% (98,8 - 99,8)
	Negatief	2	1	12	1208		
	Totaal	60	2	12	1214		
Sympt	Positief	29	0	0	5	96,7% (82,8 - 99,9)	98,5% (96,5 - 99,5)
	Negatief	1	3	4	317		
	Totaal	30	3	4	322		
Alles	Positief	87	1	0	11	96,7% (90,6 - 99,3)	99,2% (98,7 - 99,6)
	Negatief	3	4	16	1525		
	Totaal	90	5	16	1536		

+/+ = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

+/- = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

-/+ = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

-/- = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

Prestaties van *C. trachomatis* volgens klinische locatie

Tabel 6a: Monster vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	
Manne- lijk	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2% (85,5-99,9)	95,0% (89,5-98,2)	85,4	99,1	
	2	93	19	2	72	0	20,4	100% (82,4-100)	97,3% (90,6-99,7)	90,5	100	
	3	248	76	5	165	2	31,5	97,4% (91,0-99,7)	97,1% (93,3-99,0)	93,8	98,8	
	Uit- strijkje	4	51	12	1	38	0	23,5	100% (73,5-100)	97,4% (86,5-99,9)	92,3	100
	5	138	24	0	113	1	18,1	96,0% (79,6-99,9)	100% (96,8-100)	100	99,1	
	6	353	74	6	268	5	22,4	93,7% (85,8-97,9)	97,8% (95,3-99,2)	92,5	98,2	
	7	25	20	0	3	2	88,0*	90,9% (70,8-98,9)	100% (29,2-100)	100	60,0	
	ALLES	1065	260	20	774	11	25,4	95,9% (92,9-98,0)	97,5% (96,1-98,5)	92,9	98,6	
Urine	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2% (85,5-99,9)	95,0% (89,5-98,2)	85,4	99,1	
	2	96	22	1	73	0	22,9	100% (84,6-100)	98,6% (92,7-100)	95,7	100	
	3	249	78	2	169	0	31,3	100% (95,4-100)	100% (95,8-99,9)	97,5	100	
	4	51	12	0	39	0	23,5	100% (73,5-100)	98,8% (91,0-100)	100	100	
	5	162	31	2	129	0	19,1	100% (88,8-100)	98,5% (94,6-99,8)	93,9	100	
	6	353	74	1	273	5	22,4	93,7% (85,8-97,9)	99,6% (98,0-100)	98,7	98,2	
	7	27	24	0	3	0	88,9*	100% (85,8-100)	100% (29,2-100)	100	100	
	ALLES	1095	276	12	801	6	25,8	97,9% (95,4-99,2)	98,5% (97,4-99,2)	95,8	99,3	
Vrouwe- lijk	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4% (81,3-99,3)	96,5% (91,3-99,0)	89,5	98,2	
	2	81	11	1	68	1	14,8	91,7% (61,5-99,8)	98,6% (92,2-100)	91,7	98,6	
	3	184	51	13	114	6	31,0	89,5% (78,5-96,0)	89,8% (83,1-94,4)	79,7	95,0	
	Uit- strijkje	4	196	27	2	167	0	13,8	100% (87,2-100)	98,8% (95,8-99,9)	93,1	100
	5	370	27	1	341	1	7,6	96,4% (81,7-99,9)	99,7% (98,4-100)	96,4	99,7	
	6	274	35	7	230	2	13,5	94,6% (81,8-99,3)	97,0% (94,0-98,8)	83,3	99,1	
	7	134	10	0	124	0	7,5	100% (69,2-100)	100% (97,1-100)	100	100	
	ALLES	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2% (90,1-97,0)	97,6% (96,6-98,4)	87,4	99,0	
Urine	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4% (81,3-99,3)	96,5% (91,3-99,0)	89,5	98,2	
	2	81	12	1	68	0	14,8	100% (73,5-100)	98,6% (92,2-100)	92,3	100	
	3	185	54	3	125	3	30,8	94,7% (85,4-98,9)	97,7% (93,3-99,5)	94,7	97,7	
	4	196	24	2	167	3	13,8	88,9% (70,8-97,6)	98,8% (95,8-99,9)	92,3	98,2	
	5	369	28	2	338	1	7,9	96,6% (82,2-99,9)	99,4% (97,9-99,9)	93,3	99,7	
	6	276	35	1	238	2	13,4	94,6% (81,8-99,3)	99,6% (97,7-100)	97,2	99,2	
	7	134	10	0	124	0	7,5	100% (69,2-100)	100% (97,1-100)	100	100	
	ALLES	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7% (90,7-97,3)	98,9% (98,1-99,4)	93,8	99,1	

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

* Prevalentie overschat wegens initiële afname beperkt tot screening voor symptomatische patiënten.

Tabel 6b: Vaginale uitstrijkjes vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	
Door patiënt afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	1	70	14	3	53	0	20,0	100% (76,8-100)	94,6% (85,1-98,9)	82,4	100
		2	45	13	3	29	0	28,9	100% (75,3-100)	90,6% (75,0-98,0)	81,3	100
		3	45	4	2	39	0	8,9	100% (39,8-100)	95,1% (83,5-99,4)	66,7	100
		4	152	6	3	142	1	4,6	85,7% (42,1-99,6)	99,7% (94,1-99,6)	66,7	99,3
		5	130	7	3	120	0	5,4	100% (59,0-100)	97,6% (93,0-99,5)	70,0	100
		6	75	8	2	65	0	10,7	100% (63,1-100)	97,0% (89,6-99,6)	80,0	100
		7	68	5	1	62	0	7,4	100% (47,8-100)	98,4% (91,5-100)	83,3	100
		8	43	3	1	39	0	7,0	100% (29,2-100)	97,5% (86,8-99,9)	75,0	100
		ALLES	628	60	18	549	1	9,7	98,4% (91,2-100)	96,8% (95,0-98,1)	76,9	99,8
Door arts afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4% (81,3-99,3)	95,3% (91,2-97,8)	79,1	98,9
		2	196	50	5	139	2	26,5	96,2% (86,8-99,5)	96,5% (92,1-98,9)	90,9	98,6
		3	113	9	3	101	0	8,0	100% (66,4-100)	97,1% (91,8-99,4)	75,0	100
		4	262	19	11	231	1	7,6	95,0% (75,1-99,9)	95,5% (92,0-97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	2	184	0	6,5	100% (75,3-100)	98,9% (96,2-99,9)	86,7	100
		6	296	33	9	254	0	11,1	100% (89,4-100)	96,6% (93,6-98,4)	78,6	100
		7	102	9	1	91	1	9,8	90,0% (55,5-99,7)	98,9% (94,1-100)	90,0	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100% (29,2-100)	97,9% (88,7-99,9)	75,0	100
		ALLES	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6% (92,7-98,7)	96,8% (95,6-97,7)	80,6	99,5

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

Tabel 6c: PreservCyt-monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Locatie	Resultaat AC2/CT PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positief	14	0	0	2	14,0	100% (76,8 - 100)	97,7% (91,9 - 99,7)	87,5	100
	Negatief	0	0	1	83					
	Totaal	14	0	1	85					
2	Positief	4	0	0	0	3,2	100% (39,8 - 100)	100% (97,0 - 100)	100	100
	Negatief	0	0	2	118					
	Totaal	4	0	2	118					
3	Positief	29	0	0	2	6,5	93,5% (78,6 - 99,2)	99,5% (98,4 - 99,9)	93,5	99,5
	Negatief	2	0	2	440					
	Totaal	31	0	2	442					
4	Positief	8	1	0	4	2,8	100% (63,1 - 100)	98,2% (95,9 - 99,4)	61,5	100
	Negatief	0	2	1	271					
	Totaal	8	3	1	275					
5	Positief	13	0	0	2	4,7	92,9% (66,1 - 99,8)	99,3% (97,5 - 99,9)	86,7	99,6
	Negatief	1	1	4	276					
	Totaal	14	1	4	278					
6	Positief	19	0	0	1	5,2	100% (82,4 - 100)	99,7% (98,4 - 100)	95,0	100
	Negatief	0	1	6	337					
	Totaal	19	1	6	338					
Alles	Positief	87	1	0	11	5,5	96,7% (90,6 - 99,3)	99,2% (98,7 - 99,6)	87,9	99,8
	Negatief	3	4	16	1525					
	Totaal	90	5	16	1536					

+/+ = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

+/- = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

-/+ = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

-/- = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de ACT-assay.

Analyse van *Chlamydia trachomatis* voor infectiestatus van vrouwelijke patiënt

Tabel 7a: Endocervicaal uitstrijkje en urinemonster

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2- assay		Symptoomstatus	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt	Asympt
Geïnfecteerd	N.v.t.	N.v.t.	+	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	N.v.t.	+	N.v.t.	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	N.v.t.	+	+	+	-	+	0	1
Geïnfecteerd	-	+	N.v.t.	+	-	+	1	0
Geïnfecteerd	-	+	-	+	-	+	4	0
Geïnfecteerd	-	+	-	+	+	+	6	1
Geïnfecteerd	-	+	+	+	-	+	1	0
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	+	7	3
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	-	N.v.t.	+	+	-	1	0
Geïnfecteerd	+	-	+	-	-	-	1	0
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	-	7	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	+	2	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	-	1	0
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	+	3	3
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	+	+	6	2
Geïnfecteerd	+	+	-	N.v.t.	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	+	7	3
Geïnfecteerd	+	+	+	N.v.t.	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	+	2	2
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	-	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	+	1	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	N.v.t.	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	88	44
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	-	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	N.v.t.	2	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	648	497
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	+	18	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	4	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	+	4	2
Totaal							822	570

FU = Vrouwelijke urine; FS = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje.

N.v.t. = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen.

Tabel 7b: Door patiënt en door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2-assay		Symptoomstatus		Totaal
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	N.v.t.	-	1	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Geïnfecteerd	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	N.v.t.	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Geïnfecteerd	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Geïnfecteerd	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Geïnfecteerd	-	N.v.t.	+	+	+	+	1	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Geïnfecteerd	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Geïnfecteerd	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Geïnfecteerd	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Geïnfecteerd	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	N.v.t.	+	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	+	-	N.v.t.	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Niet-geïnfecteerd	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	N.v.t.	0	2	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	+	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	-	11	8	19
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	N.v.t.	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	=	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	N.v.t.	-	-	-	-	2	2	4
Niet-geïnfecteerd	-	N.v.t.	-	-	N.v.t.	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Niet-geïnfecteerd	-	=	-	-	-	N.v.t.	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	=	-	-	-	-	-	1	1	2

Tabel 7b: Door patiënt en door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje (continued)

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2-assay		Symptoomstatus		Totaal
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	-	0	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	-	-	5	4	9
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Totaal							811	640	1451

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

Tabel 7c: Resultaten van infectiestatus patiënt in klinisch onderzoek met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing voor C. trachomatis

Infectiestatus patiënt	Resultaat endocervicaal uitstrijkje		Symptoomstatus	
	AC2	ACT	Symp	Asymp
Geïnfecteerd	+	+	30	60
Niet-geïnfecteerd	-	+	4	12
Niet-geïnfecteerd	+	-	3	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	322	1214
Totaal			359	1288

Analyse van C. trachomatis voor infectiestatus van mannelijke patiënt

Tabel 8: Analyse van urethrale uitstrijkjes en urinemonsters voor C. trachomatis voor infectiestatus mannelijke patiënt

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2-assay		Symptoomstatus	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sympt	Asympt
Geïnfecteerd	N.v.t.	+	+	+	+	2	0
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	10	4
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	N.v.t.	4	6
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	-	2	0
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	+	21	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	-	3	3
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	4	3
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	-	+	1	0
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	+	8	2
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	12	4
Geïnfecteerd	+	+	+	-	-	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	1	3
Geïnfecteerd	+	+	+	+	N.v.t.	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	1	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	131	53
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	0	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	13	8
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	461	303
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	10	5
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	3	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	+	5	0
Totaal						694	402

MU = Mannelijke urine; MS = Mannelijk urethraal uitstrijkje.
N.v.t. = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen.

Prestatietabellen van *Neisseria gonorrhoeae*Sensitiviteit en specificiteit *N. gonorrhoeae*

Tabel 9a: Monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Symptomen	N	TP	FP ^a	TN	FN	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	
Mannelijk	Uitstrijkje	Sympt	724	304	5 ^a	412	3	99,0% (97,2-99,8)	98,8% (97,2-99,6)
		Asympt	378	15	12 ^b	351	0	100% (78,2-100)	96,7% (94,3-98,3)
		Alles ¹	1103	319	17 ^c	764	3	99,1% (97,3-99,8)	97,8% (96,5-98,7)
	Urine	Sympt	750	311	1 ^d	433	5	98,4% (96,3-99,5)	99,8% (98,7-100)
		Asympt	383	13	2 ^e	368	0	100% (75,3-100)	99,5% (98,1-99,9)
		Alles ¹	1134	324	3 ^f	802	5	98,5% (96,5-99,5)	99,6% (98,9-99,9)
Vrouwelijk	Uitstrijkje	Sympt	881	94	15 ^a	772	0	100% (96,2-100)	98,1% (96,9-98,9)
		Asympt	596	31	2 ^h	562	1	96,9% (83,8-99,9)	99,6% (98,7-100)
		Alles ²	1479	126	17 ⁱ	1335	1	99,2% (95,7-100)	98,7% (98,0-99,3)
	Urine	Sympt	883	87	7 ^j	782	7	92,6% (85,3-97,0)	99,1% (98,2-99,6)
		Asympt	599	28	3 ^k	564	4	87,5% (71,0-96,5)	99,5% (98,5-99,9)
		Alles ²	1484	116	10 ^l	1347	11	91,3% (85,0-95,6)	99,3% (98,6-99,6)
Totaal	Uitstrijkje	Sympt	1605	398	20 ^m	1184	3	99,3% (97,8-99,8)	98,3% (97,4-99,0)
		Asympt	974	46	14 ⁿ	913	1	97,9% (88,7-99,9)	98,5% (97,5-99,2)
		Alles ³	2582	445	34 ^o	2099	4	99,1% (97,7-99,8)	98,4% (97,8-98,9)
	Urine	Sympt	1633	398	8 ^p	1215	12	97,1% (94,9-98,5)	99,3% (98,7-99,7)
		Asympt	982	41	5 ^q	932	4	91,1% (78,8-97,5)	99,5% (98,8-99,8)
		Alles ³	2618	440	13 ^r	2149	16	96,5% (94,4-98,0)	99,4% (99,0-99,7)

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

¹ Bevat 1 mannelijke patiënt waarvoor geen symptomen zijn gerapporteerd.

² Bevat 1 vrouwelijke patiënt waarvoor geen symptomen zijn gerapporteerd.

³ Bevat 1 mannelijke en 1 vrouwelijke patiënt waarvoor geen symptomen zijn gerapporteerd.

⁴ GC-alternatieve TMA-resultaten stellen voor: aantal positieve resultaten/aantal geteste monsters: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4 en r: 6/12.

Tabel 9b: Vaginale uitstrijkjes vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Symptoom Status	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	
Door patiënt afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	Asympt	629	21	3 ^a	605	0	100% (83,9-100)	99,5% (98,6-99,9)
	Sympt	807	51	7 ^b	747	2	96,2% (87,0-99,5)	99,1% (98,1-99,6)	
Door arts afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	Asympt	637	21	4 ^c	611	1	95,5% (77,2-99,9)	99,3% (98,3-99,8)
	Alles	1444	72	11 ^d	1358	3	96,0% (88,8-99,2)	99,2% (98,6-99,6)	

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

¹GC TMA-alternatieve amplificatieresultaten stellen voor: aantal positieve resultaten/aantal geteste monsters:

a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4 en d: 9/11.

Tabel 9c: PreservCyt-monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Symptoom Status	Resultaat AC2/GC PreservCyt	Resultaat				Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)
		+/+	+/-	-/+	-/-		
Asympt	Positief	5	0	1 ¹	3	83,3% (35,9 - 99,6)	99,7% (99,2 - 99,9)
	Negatief	1	0	5	1273		
	Totaal	6	0	6	1276		
Sympt	Positief	7	0	0	0	100% (59,0 - 100)	100% (99,0 - 100)
	Negatief	0	0	0	352		
	Totaal	7	0	0	352		
Alles	Positief	12	0	1	3	92,3% (64,0 - 99,8)	99,8% (99,4 - 99,9)
	Negatief	1	0	5	1625		
	Totaal	13	0	6	1628		

¹ 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.

+/+ = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

+/- = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

-/+ = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

-/- = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

Prestaties van *Neisseria gonorrhoeae* volgens klinische locatie

Tabel 10a: Monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	
Mannelijk	Uitstrijkje	1	159	56	1	101	1	35,8	98,2% (90,6-100)	99,0% (94,7-100)	98,2	99,0
		2	97	13	0	84	0	13,4	100% (75,3-100)	100% (95,7-100)	100	100
		3	264	71	6	187	0	26,9	100% (94,9-100)	96,9% (93,4-98,9)	92,2	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100% (83,2-100)	100% (89,4-100)	100	100
		5	139	12	0	127	0	8,6	100% (73,5-100)	100% (97,1-100)	100	100
		6	336	94	10	231	1	28,3	98,9% (94,3-100)	95,9% (92,5-98,0)	90,4	99,6
		7	55	53	0	1	1	98,2*	98,1% (90,1-100)	100% (2,5-100)	100	50,0
	ALLES	1103	319	17	764	3	29,2	99,1% (97,3-99,8)	97,8% (96,5-98,7)	94,9	99,6	
	Urine	1	161	57	0	103	1	36,0	98,3% (90,8-100)	100% (96,5-100)	100	99,0
		2	104	19	0	85	0	18,3	100% (82,4-100)	100% (95,8-100)	100	100
		3	265	71	2	192	0	26,8	100% (94,9-100)	99,0% (96,3-99,9)	97,3	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100% (83,2-100)	100% (89,4-100)	100	100
		5	160	14	0	146	0	8,8	100% (76,8-100)	100% (97,5-100)	100	100
		6	335	89	1	241	4	27,8	95,7% (89,4-98,8)	99,6% (97,7-100)	98,9	98,4
7		56	54	0	2	0	96,4*	100% (93,4-100)	100% (15,8-100)	100	100	
ALLES	1134	324	3	802	5	29,0	98,5% (96,5-99,5)	99,6% (98,9-99,9)	99,1	99,4		
Vrouwelijk	Uitstrijkje	1	196	30	2	164	0	15,3	100% (88,4-100)	98,8% (95,7-99,9)	93,8	100
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0% (55,5-99,7)	98,6% (92,6-100)	90,0	98,6
		3	191	31	2	158	0	16,2	100% (88,8-100)	98,8% (95,6-99,8)	93,9	100
		4	215	7	0	208	0	3,3	100% (59,0-100)	100% (98,2-100)	100	100
		5	382	8	1	373	0	2,1	100% (63,1-100)	99,7% (98,5-100)	88,9	100
		6	278	36	8	234	0	12,9	100% (90,3-100)	96,7% (93,6-98,6)	81,8	100
		7	134	5	3	126	0	3,7	100% (47,8-100)	97,7% (93,4-99,5)	62,5	100
	ALLES	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2% (95,7-100)	98,7% (98,0-99,3)	88,1	99,9	
	Urine	1	196	24	2	164	6	15,3	80,0% (61,4-92,3)	98,8% (95,7-99,9)	92,3	96,5
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0% (55,5-99,7)	98,6% (92,6-100)	90,0	98,6
		3	191	30	2	158	1	16,2	96,8% (83,3-99,9)	98,8% (95,6-99,8)	93,8	99,4
		4	215	5	2	206	2	3,3	71,4% (29,0-96,3)	99,0% (96,6-99,9)	71,4	99,0
		5	383	8	0	375	0	2,1	100% (63,1-100)	100% (99,0-100)	100	100
		6	282	35	2	244	1	12,8	97,2% (85,5-99,9)	99,2% (97,1-99,9)	94,6	99,6
7		134	5	1	128	0	3,7	100% (47,8-100)	99,2% (95,8-100)	83,3	100	
ALLES	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3% (85,0-95,6)	99,3% (98,6-99,6)	92,1	99,2		

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

* Prevalentie overschat wegens initiële afname beperkt tot screening voor symptomatische patiënten.

Tabel 10b: Vaginale uitstrijkjes vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Monster	Locatie	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	
Door patiënt afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	1	70	5	1	65	0	7,1	100% (47,8 - 100)	98,5 (91,7-100)	83,3	100
	2	46	7	0	39	0	15,2	100% (59,0 - 100)	100% (91,0 - 100)	100	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	
	ALLE S	629	21	3	605	0	3,3	100% (83,9 - 100)	99,5 (98,6 - 99,9)	87,5	100	
Door arts afgenomen	Vaginaal uitstrijkje	1	227	12	3	212	0	5,3	100% (73,5 - 100)	98,6% (96,0 - 99,7)	80,0	100
	2	196	31	2	163	0	15,8	100% (88,8 - 100)	98,8% (95,7 - 99,9)	93,9	100	
	3	113	3	0	109	1	3,5	75,0% (19,4 - 99,4)	100% (96,7 - 100)	100	99,1	
	4	262	5	2	255	0	1,9	100% (47,8 - 100)	99,2% (97,2 - 99,9)	71,4	100	
	5	198	2	0	196	0	1,0	100% (15,8 - 100)	100% (98,1 - 100)	100	100	
	6	296	18	4	272	2	6,8	90,0% (68,3 - 98,8)	98,6% (96,3 - 99,6)	81,8	99,3	
	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	
	ALLE S	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0% (88,8 - 99,2)	99,2% (98,6 - 99,6)	86,7	99,8	

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

Tabel 10c: PreservCyt-monsters vs. infectiestatus patiënt Aptima Combo 2-assay

Locatie	Resultaat AC2/GC PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitiviteit (95% CI)	Specificiteit (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positief	5	0	0	0	5,0	100% (47,8 - 100)	100% (96,2 - 100)	100	100
	Negatief	0	0	0	95					
	Totaal	5	0	0	95					
2	Positief	1	0	0	0	0,8	100% (2,5 - 100)	100% (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% (28,4 - 99,5)	100% (99,2 - 100)	100	99,8
	Negatief	1	0	0	470					
	Totaal	5	0	0	470					
4	Positief	1	0	0	0	0,3	100% (2,5 - 100)	100% (98,7 - 100)	100	100
	Negatief	0	0	3	283					
	Totaal	1	0	3	283					
5	Positief	0	0	0	3	0,0	N.v.t.	99,0% (97,1 - 99,8)	0,0	100
	Negatief	0	0	0	294					
	Totaal	0	0	0	297					
6	Positief	1	0	1 ¹	0	0,3	100% (2,5 - 100)	99,7% (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% (64,0 - 99,8)	99,8% (99,4 - 99,9)	75,0	99,9
	Negatief	1	0	5	1625					
	Totaal	13	0	6	1628					

¹ 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.

+/+ = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

+/- = Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

-/+ = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Positief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

-/- = Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AC2-assay/Negatief resultaat van endocervicaal uitstrijkje in de AGC-assay.

Analyse van *Neisseria gonorrhoeae* voor infectiestatus van vrouwelijke patiënt

Tabel 11a: Endocervicaal uitstrijkje en urinemonster

Infectiestatus patiënt	NAAT		Kweek	Aptima Combo 2- assay		Symptoomstatus	
	FU	FS	FS	FU	FS	Symp	Asymp
Geïnfecteerd	N.v.t.	+	+	+	+	1	1
Geïnfecteerd	-	-	+	-	-	0	1
Geïnfecteerd	-	+	+	-	+	5	2
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	9	2
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	3	1
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	11	2
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	2	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	62	21
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	2	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	768	559
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	12	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	4	3
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	+	3	0
Totaal						883	599

FU = Vrouwelijke urine; FS = Vrouwelijk endocervicaal uitstrijkje.
N.v.t. = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen.

Tabel 11b: Analyse van door patiënt en door arts afgenomen vaginale uitstrijkjes

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2-assay		Symptoomstatus		Totaal
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	44	15	59
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	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	-	1	0	1
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	0	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	N.v.t.	0	2	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	-	15	9	24
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.	-	-	-	5	4	9
Niet-geïnfecteerd	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Totaal							810	640	1450

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

Analyse van *N. gonorrhoeae* voor infectiestatus van vrouwelijke patiënt
Tabel 11c: Resultaten van infectiestatus patiënt in klinisch onderzoek met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing voor *N. gonorrhoeae*

Infectiestatus patiënt	Resultaat endocervicaal uitstrijkje		Symptoomstatus	
	AC2	AGC	Symp	Asymp
Geïnfecteerd	+	+	7	6
Niet-geïnfecteerd	=	+	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	+	0	5
Niet-geïnfecteerd	-	-	352	1276
Totaal			359	1288

Analyse van *N. gonorrhoeae* voor infectiestatus van mannelijke patiënt

Tabel 12: Urethraal uitstrijkje en urinemonster

Infectiestatus patiënt	NAAT 1		Kweek	Aptima Combo 2-assay		Symptoomstatus	
	MU	MS	MS	MU	MS	Symp	Asymp
Geïnfecteerd	N.v.t.	+	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	-	N.v.t.	+	N.v.t.	+	0	1
Geïnfecteerd	-	N.v.t.	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	-	-	+	-	-	1	0
Geïnfecteerd	-	+	+	+	+	4	1
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	N.v.t.	+	0	1
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	N.v.t.	8	0
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	-	1	0
Geïnfecteerd	+	N.v.t.	+	+	+	50	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	4	1
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	+	-	+	+	11	1
Geïnfecteerd	+	+	+	-	-	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	3	0
Geïnfecteerd	+	+	+	+	N.v.t.	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	229	9
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	-	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	N.v.t.	+	0	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	N.v.t.	17	9
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	-	411	349
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	-	+	5	10
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	-	1	1
Niet-geïnfecteerd	-	-	-	+	+	0	1
Totaal						750	387

MU = Mannelijke urine; **MS** = Mannelijk urethraal uitstrijkje; N.v.t. = Monster niet verkregen of beschikbaar voor testen.

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 Combo 2-assayruns uitgevoerd tijdens de klinische monsteronderzoeken worden voorgesteld in Tabel 13.

Tabel 13: Distributie van totale RLU van de Aptima Combo 2-assaycontroles

Controle	Statistieken	Totale RLU (x 1000)		
		Klinisch onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en urinemonsters	Klinisch onderzoek met vaginale uitstrijkjes	Klinische studie PreservCyt Solution vloeistofpapmonster
Positieve controle, CT/negatieve controle, GC	Maximum	1572	1996	1747
	75e percentiel	1160	1279	1264
	Mediaan	1063	1135	1165
	25e percentiel	996	933	1024
	Minimum	274	174	494
Positieve controle, GC/negatieve controle, CT	Maximum	1359	1420	1438
	75e percentiel	1202	1255	1288
	Mediaan	1093	1169	1201
	25e percentiel	989	1084	1099
	Minimum	167	249	166

Precisieonderzoek

De precisie werd getest op drie locaties om waarden van herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid te meten. De precisieonderzoeken vonden plaats als onderdeel van het klinische onderzoek met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en urinemonsters en het klinische onderzoek met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing. Voor het eerstgenoemde onderzoek ontving elke locatie drie identieke panels van 13 monsters met 0 tot 500 fg CT rRNA, 0 tot 25.000 fg GC rRNA, of combinaties van zowel CT als GC rRNA. Het testen gebeurde over drie dagen met elke dag een verschillende assaykitpartij. De totale RLU en beschrijvende statistieken binnen eenzelfde run, tussen runs en tussen locaties worden samengevat in Tabel 14a.

Voor het laatstgenoemde precisieonderzoek werd de reproduceerbaarheid vastgesteld met een panel met 12 leden, gegenereerd door PreservCyt-oplossing te verrijken met 0 tot 2.000 fg/assay CT en 0 tot 5.000 fg/assay GC rRNA en door 1,0 ml te verdelen in aliquots in de verzamelbuis van de Aptima-monsteroverdrachtkit. Twee (2) gebruikers op elk van de drie locaties verwerkten één run op elk van de drie dagen, wat in totaal drie geldige runs per gebruiker opleverde. Het testen vond plaats met één assaykitpartij. De resultaten van dit precisieonderzoek worden samengevat in Tabel 14b.

Voor beide onderzoeken werd de reproduceerbaarheid vastgesteld door het geschikte transportmedium (STM, PreservCyt-oplossing) te verrijken met rRNA. De reproduceerbaarheid werd niet bepaald wanneer klinische uitstrijkjes, urinemonsters of vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing met doelorganisme werden getest.

Tabel 14a: Uitstrijktransportmedium

Panellid	N	Gemiddelde RLU (x1000)	Binnen run		Tussen runs		Tussen locaties		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
Hoog	CT-uitstrijkje	54	1.055	76.588	7,3	83.711	7,9	150.332	14,2
	Dubbel uitstrijkje*	54	2.338	93.449	4,0	90.317	3,9	142.898	6,1
	Dubbele urine*	54	2.281	91.487	4,0	106.715	4,7	152.747	6,7
	GC-uitstrijkje	54	1.265	30.561	2,4	55.642	4,4	34.413	2,7
Gemiddeld	CT-uitstrijkje	54	1.001	69.831	7,0	77.701	7,8	159.774	16,0
	Dubbel uitstrijkje*	54	2.241	152.377	6,8	58.353	2,6	139.983	6,2
	GC-uitstrijkje	54	1.249	35.142	2,8	60.638	4,9	46.364	3,7
Laag	CT-uitstrijkje	54	1.013	61.795	6,1	90.906	9,0	131.207	13,0
	Dubbel uitstrijkje*	54	2.085	286.034	13,7	161.764	7,8	58.837	2,8
	Dubbele urine*	54	2.201	95.705	4,3	118.760	5,4	106.802	4,9
	GC-uitstrijkje	54	1.177	42.478	3,6	69.821	5,9	29.836	2,5
Negatief	Uitstrijkje	54	7	1.301	18,3	2.311	32,5	1.901	26,8
	Urine	54	7	861	12,0	2.299	32,1	1.994	27,9

* Dubbel-positieve panelleden bevatten zowel CT als GC rRNA.

Tabel 14b: PreservCyt-oplossing

Concentratie (fg/assay)		N	Overeenstemming	Gemiddel de RLU (x1000)	Binnen run		Tussen runs		Tussen locaties		Tussen gebruikers	
CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	162	97,5%	9,7	31,6	N.v.t.	3,4	N.v.t.	6,4	N.v.t.	4,7	N.v.t.
0	5.000	54	96,3%	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2.000	0	54	100%	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2.000	5.000	54	100%	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100%	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100%	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1.000	2.500	54	100%	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1%	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5.000	54	100%	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2.000	250	54	96,3%	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU = Relatieve lichteenheden; SD = Standaardafwijking; CV = Variatiecoëfficiënt; N.v.t. stelt monsters voor die niet toepasselijk zijn voor negatieve panelleden.

Monsters met afwijkende en dubbelzinnige resultaten werden opgenomen in de analyse van signaalvariabiliteit.

Voor CV- en SD-waarden gelijk aan 0,0 is de variabiliteit wegens deze bron erg klein ten opzichte van andere variatiebronnen.

Analytische prestaties Aptima Combo 2

Opmerking: De volgende resultaten werden gegenereerd met de originele versie van de Aptima Combo 2 assay met behulp van de DTS-systemen.

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

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

Analytische sensitiviteit

De analytische sensitiviteit van *Chlamydia trachomatis* (detectiegrenzen) werd bepaald door verdunningen van CT-organismen in celkweek en in de assay direct te vergelijken. De geclaimde analytische sensitiviteit voor de assay is één inclusievormende eenheid (IFU) per assay (7,25 IFU/uitstrijkje, 5,0 IFU/ml urine en 9,75 IFU/ml vloeibare Pap met PreservCyt-oplossing) voor alle 15 CT serovars (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 en L3). Verdunningen van minder dan 1,0 IFU/assay van alle serovars testten echter positief in de Aptima Combo 2-assay.

De analytische sensitiviteit van *Neisseria gonorrhoeae* werd bepaald door verdunningen van 57 verschillende klinische isolaten in kweek en in de Aptima Combo 2-assay met uitstrijkjes en urinemonsters, en 20 klinische isolaten met vloeibare monsters met PreservCyt-oplossing rechtstreeks te vergelijken. De geclaimde analytische sensitiviteit voor de assay is 50 cellen/assay (362 cellen/uitstrijkje, 250 cellen/ml urine, 488 cellen/ml vloeibare Pap met PreservCyt-oplossing). Alle geteste stammen waren echter positief bij minder dan 50 cellen/assay.

Analytische specificiteit

In totaal werden 198 organismen geëvalueerd met de Aptima Combo 2-assay in twee onderzoeken. Een initieel onderzoek behandelde 154 kweekisolaten. Deze isolaten bevatten 86 organismen die geïsoleerd kunnen worden van het urogenitale stelsel en 68 bijkomende organismen die een fylogenetische dwarsdoorsnede van organismen voorstellen. Een aanvullend onderzoek voor extragenitale monsters bevatte 44 microben die gevonden kunnen worden op de extragenitale uitstrijkjes. De geteste organismen omvatten bacteriën, schimmels, gist, parasieten en virussen.

In het oorspronkelijke onderzoek werden alle organismen behalve *C. psittaci*, *C. pneumoniae* en de virussen getest bij $1,0 \times 10^6$ cellen/assay in zowel uitstrijk- als urinetransportmedium. De Chlamydia- en Neisseria-organismen werden getest in het medium met PreservCyt-oplossing. *C. psittaci* en *C. pneumoniae* werden getest bij $1,0 \times 10^5$ IFU/assay. De virussen werden als volgt getest: (a) herpes-simplexvirussen I en II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/assay, (b) humaan papillomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA-kopieën/assay en (c) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ cellen besmette celkweek/assay.

In het tweede onderzoek werden alle organismen getest in STM. Alle niet-virale isolaten werden getest bij $1,0 \times 10^6$ CFU/ml behalve *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* en *Peptostreptococcus micros*, die werden getest bij $1,0 \times 10^6$ RNA kopieën/ml. De virussen werden getest bij $1,0 \times 10^5$ TCID₅₀/ml behalve voor Norovirus groep II: $1,0 \times 10^6$ TCID₅₀/ml, Enterovirus Type 68: $1,0 \times 10^4$ TCID₅₀/ml en Influenza-virussen, die werden getest bij $2,0 \times 10^3$ TCID₅₀/ml. Enkel CT- en GC-monsters produceerden positieve resultaten in de Aptima Combo 2-assay. De lijst met organismen die in het eerste onderzoek werden getest, wordt weergegeven in Tabel 15 en de organismen die tijdens het tweede onderzoek werden getest, wordt weergegeven in Tabel 16.

Tabel 15: 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 Iwoffii</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>	Humana 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 Combo 2-assay op basis van het type kinetisch profiel en RLU.

Tabel 16: Kruisreactiviteit micro-organismen voor keel- en rectale monsters

Organisme	Organisme	Organisme
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumo-virus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epstein-barrvirus	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Respiratoir syncytieel virus
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Hepatitis-B-virus	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Hepatitis-C-virus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Menselijk influenzavirus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Menselijk influenzavirus B	<i>Streptococcus anginosus-groep</i>
Coxsackievirus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

Storende stoffen

De volgende storende stoffen werden individueel verrijkt in uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing: 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 CT en GC bij het geschatte rRNA-equivalent van 1,0 CT IFU/assay (5 fg/assay) en 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 Combo 2-assay.

Herstel

Escherichia coli en *Gardnerella vaginalis* ($2,4 \times 10^5$ cellen/assay) en *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* en *Staphylococcus epidermis* ($1,0 \times 10^8$ cellen/assay) werden toegevoegd aan monsters die het rRNA-equivalent bevatten van ongeveer 1,0 CT IFU (5 fg) en 50 GC cellen (250 fg). Deze toevoegingen stoorden de amplificatie en detectie van CT of GC rRNA met de Aptima Combo 2-assay niet.

Onderzoeken naar monsterstabiliteit

A. Endocervicale uitstrijkjes

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor endocervicale uitstrijkjes te ondersteunen werden gegenereerd met gepoolde negatieve uitstrijkjes. Vijf gepoolde monsters werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 10 IFU en 100 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, 35, 60 en 90. Alle testvoorwaarden waren positief voor zowel CT en GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

B. Vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing te ondersteunen werden gegenereerd met gepoolde negatieve vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing. Vier gepoolde monsters werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 10 IFU en 100 CFU per reactie. De vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden bewaard op 30 °C gedurende 7 dagen, daarna werd 1,0 ml van het monster toegevoegd aan een Aptima-overdrachtbuis. De verrijkte monsters werden bewaard bij 4 °C, 10 °C en 30 °C. De monsters werden opgeslagen op 4 °C en 10 °C, en dubbel getest op dagen 0, 6, 13, 26, 30 en 36. De monsters opgeslagen bij 30 °C werden dubbel getest op dagen 0, 5, 8, 14 en 17. Vier pools van verrijkte vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden toegevoegd aan Aptima-overdrachtbuizen en op 30 °C bewaard gedurende 14 dagen voordat ze werden opgeslagen op -20 °C of -70 °C. De monsters van -20 °C en monsters van -70 °C werden dubbel getest na 0, 30, 60, 90 en 106 dagen opslag. Alle testvoorwaarden waren positief voor zowel CT en GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

C. Vaginale uitstrijkjes

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor vaginale uitstrijkjes te ondersteunen werden gegenereerd met gepoolde negatieve uitstrijkjes. Vijftien pools van vaginale uitstrijkjes werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 1,0 IFU en 50 CFU per reactie. De verrijkte monsters werden bewaard bij -70 °C, -20 °C, 4 °C en 30 °C. De monsters werden getest met één aliquot op dagen 0, 20, 36, 73 en 114. Alle testvoorwaarden waren positief voor zowel CT en GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

D. Urinemonsters

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor urinemonsters te ondersteunen werden gegenereerd met tien vrouwelijke en tien mannelijke negatieve urinemonsters. De urinemonsters werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 10 IFU en 100 CFU per reactie. Twee sets van de verrijkte monsters werden gedurende 24 uur op 4 °C en 30 °C bewaard voordat ze werden toegevoegd aan de urinetransportmedia (UTM). De twee sets van UTM-monsters werden dan bewaard op 4 °C en 30 °C, en in drievoud getest op dagen 0, 1, 5, 20 en 35. Alle monsters waren positief voor zowel CT als GC wanneer de urinemonsters werden bewaard bij 4 °C vóór toevoeging van de UTM. Wanneer de urinemonsters werden bewaard bij 30 °C vóór toevoeging van de UTM, waren alle monsters positief voor CT en 95% van de monsters was positief voor GC op dag 35. Dezelfde monsters werden getest nadat ze 116 dagen werden bewaard bij -20 °C en -70 °C. Alle monsters testten positief voor CT en GC onder beide opslagomstandigheden.

E. 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 CT en GC bij respectievelijk 1,0 IFU en 50 CFU per reactie; 30 monsters werden verrijkt bij respectievelijk 0,1 IFU en 5 CFU per reactie; en 30 monsters werden niet verrijkt. De monsters werden bewaard bij -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 overeenstemming tussen resultaten van de Aptima Combo 2 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 Combo 2 assay op zowel het Tigris DTS-systeem als DTS-systemen bij Hologic.

Onderzoek van overeenstemming klinische monsters – Endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters

Mannelijke en vrouwelijke patiënten die klinieken voor spoedeisende hulp, soa-, volksgezondheids- en gezinsplanningsklinieken bezochten, waren afkomstig van zeven geografisch diverse klinische locaties met lage tot hoge prevalentie voor CT en GC. Het onderzoek naar de overeenstemming van klinische monsters evalueerde de overeenstemming tussen de twee systemen met behulp van uitstrijkjes en urinemonsters van 485 mannelijke en 576 vrouwelijke patiënten. Van de 1991 geteste monsters werd een klein percentage initieel getest als ongeldig of dubbelzinnig voor CT of GC in het Tigris DTS-systeem (20, 1,0%) en de DTS systems (14, 0,7%). Bij herhaald testen waren er twee (2) klinische monsters met dubbelzinnige GC-resultaten in het Tigris DTS-systeem; zij werden niet opgenomen in de berekeningen van de equivalentie. De totale procentuele overeenstemming en procentuele positieve en negatieve overeenstemmingen werden berekend. Monsters die afwijkende resultaten opleverden tussen de DTS-systemen en het Tigris DTS-systeem werden getest in alternatieve TMA-amplificatie-assays voor CT en GC; het ging om amplificatietests op basis van nucleïnezuur (NAAT's) met andere target-sequenties van CT of GC rRNA dan de target in de Aptima Combo 2 assay. Herhaald testen van de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems vond tevens plaats bij monsters die afwijkende resultaten voor het Tigris DTS-systeem en DTS systems opleverden.

Tabellen 17 en 18 tonen de totale procentuele overeenstemmingen voor alle gekoppelde testresultaten verkregen in het Tigris DTS-systeem en DTS systems voor respectievelijk uitstrijkjes en urinemonsters. De totale overeenstemmingen waren 98,3% voor uitstrijkjes en 99,2% voor urinemonsters. Raadpleeg Tabellen 5a en 9a voor geschatte prestaties van Aptima Combo 2 voor endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters getest in de DTS-systemen. Het kan worden verwacht dat de geschatte klinische prestaties voor het Tigris DTS-systeem met endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes en mannelijke en vrouwelijke urinemonsters vergelijkbaar zijn, gezien de bevindingen met betrekking tot de overeenstemming.

Onderzoek van overeenstemming klinische monsters – Vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Vrouwelijke patiënten die soa-, volksgezondheids- en OB/GYN-klinieken bezochten verstrekten vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing. De vaginale uitstrijkjes werden rechtstreeks overgebracht naar Hologic voor het testen terwijl de vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing werden verwerkt in 2 laboratoria voor cytopathologie voordat ze werden overgebracht. Bij Hologic werden de vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing eerst gescreend met de Aptima Combo 2 assay in de DTS-systemen. Monsters met ongeldige of dubbelzinnige eindresultaten voor de DTS-systemen werden niet geselecteerd voor verdere tests in het Tigris DTS-systeem. Positieve

monsters van Aptima Combo 2 assay en een subset van negatieve monsters van Aptima Combo 2 assay werden geselecteerd voor vergelijkende tests in het Tigris DTS-systeem. Honderdzeventig (170) vaginale uitstrijkjes en 170 vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing van 181 vrouwelijke patiënten werden getest in beide systemen. De meeste monsters (110 vaginale uitstrijkjes en 107 vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing) geselecteerd voor vergelijkende tests kwamen van symptomatische vrouwen. Zeventien (17) werklijsten werden gestart: 13 (76,5%) waren ongeldig en 4 (23,5%) werden ongeldig verklaard omdat het instrument een hoge achtergrond detecteerde aan de luminometer. Het instrument had losse Detect 1- en 2-fittingen, waardoor lucht in de leidingen terechtgekomen zou kunnen zijn of verkeerde hoeveelheden detectiereagentia geïnjecteerd zouden kunnen zijn. Deze werklijsten waren geldig bij het opnieuw testen. Van de 340 geteste monsters had geen enkele initiële ongeldige of dubbelzinnige testresultaten in het Tigris DTS-systeem.

Tabellen 19 en 20 toont de totale procentuele overeenstemmingen voor CT- en GC-detectie voor alle gekoppelde testresultaten verkregen in de Tigris DTS- en DTS-systemen voor vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing, respectievelijk. De totale overeenstemmingen waren 98,2% voor vaginale uitstrijkjes en 98,2% voor vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing. Raadpleeg Tabellen 5b, 5c, 9b, en 9c voor geschatte prestaties van Aptima Combo 2 assay voor vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing getest in de DTS-systemen. Het kan worden verwacht dat de geschatte klinische prestaties voor het Tigris DTS-systeem vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing vergelijkbaar zijn, gezien de bevindingen met betrekking tot de overeenstemming.

Onderzoek van overeenstemming klinische panels CT/GC – Endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urinemonsters

In het onderzoek naar de overeenstemming van klinische panels van CT/GC werd de equivalentie geëvalueerd tussen de twee systemen, met behulp van 13 door Hologic voorbereide klinische CT/GC-panels die 0 tot 2500 inclusievormende eenheden (IFU)/ml CT en/of 0 tot 125.000 kolonievormende eenheden (CFU)/ml GC bevatten. De klinische CT/GC-panels werden gecreëerd van uitstrijkjes en urinemonsters afgenomen bij 222 mannelijke en 117 vrouwelijke patiënten van wie werd bepaald dat ze niet besmet waren op basis van negatieve resultaten van Aptima Combo 2 assay voor uitstrijkjes en urinemonsters in de DTS systems. Elk van de 13 CT/GC-panels bestond uit 5 replica's van elk monstertype (endocervicaal uitstrijkje, mannelijk urethraal uitstrijkje, vrouwelijke urine, mannelijke urine) voor een totaal van 20 replica's per panel.

Tabel 21 toont de procentuele overeenstemmingen met verwachte CT- en GC-resultaten voor het Tigris DTS-systeem en voor de DTS systems voor elk van de 13 CT/GC-panels. De concentraties gingen van 10 maal onder tot 1000 maal boven de grenzen van analytische claim voor de Aptima Combo 2 assay van 1 IFU/assay voor CT en 50 CFU/assay voor GC. In Tabel 21 wordt tevens de totale procentuele overeenstemming (99,3%) getoond tussen de CT/GC-panelresultaten van het Tigris DTS-systeem en van de DTS systems. De positieve en negatieve overeenstemmingen worden getoond in Tabellen 22 en 23 voor respectievelijk CT- en GC-panelresultaten. Voor panels met uitstrijkjes en urine waren de positieve overeenstemmingen respectievelijk 100% en 96,2% voor CT, en beide waren 100% voor GC. De negatieve overeenstemmingen voor uitstrijkjes en urine waren respectievelijk 100% en 98,0% voor CT, en beide waren 100% voor GC. Drie van 5 replica's met vrouwelijke urinepanels, die één log onder de geclaimde analytische sensitiviteit voor de Aptima Combo 2 assay van 1 IFU/assay lagen voor CT, waren CT- in het Tigris-systeem. Eén van 5 replica's met vrouwelijke urinepanels van een afzonderlijk panel was CT- in de DTS systems.

Tabel 17: Onderzoek van overeenstemming klinische monsters: resultaten van endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes¹

Tigris DTS-systeem	DTS systems				Totaal
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	30	0	0	0	30
CT+/GC-	0	108	0	2 ⁵	110
CT-/GC+	1 ²	0	67	0	68
CT-/GC-	0	12 ³	2 ⁴	796	810
Totaal	31	120	69	798	1018
Percentuele overeenstemming (95% CI)	96,8% (83,3-99,9)	90,0% (83,2-94,7)	97,1% (89,9-99,6)	99,7% (99,1-100)	N.v.t.
Totale procentuele overeenstemming (95% CI): 98,3% (97,3-99,0)					

+ staat voor Positief, - staat voor Negatief, n.v.t. = niet van toepassing.

¹Gegevens niet getoond: twee monsters testten CT-/GC-dubbelzinnig in zowel de Tigris als DTS systems. Eén monster testte CT-/GC- in het Tigris DTS-systeem, maar CT-/GC-dubbelzinnig in de DTS systems. Bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems testte dit monster CT-/GC-. Het monster testte ook GC- in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

²1/1 was CT+/GC+ bij het opnieuw testen in de DTS systems en was CT+ in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

³11/12 werden opnieuw getest. 11/11 waren CT-/GC- wanneer ze opnieuw werden getest met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems. 9/11 waren CT- wanneer getest in de alternatieve TMA-amplificatie-assay en 2/11 waren CT+.

⁴2/2 waren CT-/GC- bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems en waren GC- in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

⁵2/2 waren CT-/GC- bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems en waren CT- in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

Tabel 18: Onderzoek van overeenstemming klinische monsters: resultaten van vrouwelijke en mannelijke urinemonsters

Tigris DTS-systeem	DTS systems				Totaal
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	32	0	0	0	32
CT+/GC-	0	100	0	1 ³	101
CT-/GC+	0	0	52	0	52
CT-/GC-	0	8 ¹	1 ²	776	785
Totaal	32	108	53	777	970
Percentuele overeenstemming (95% CI)	100% (89,1-100)	92,6% (85,9-96,7)	98,1% (89,9-100)	99,9% (99,3-100)	N.v.t.
Totale procentuele overeenstemming (95% CI): 99,2% (98,1-99,5)					

+ staat voor Positief, - staat voor Negatief, n.v.t. = niet van toepassing.

¹ 7/8 waren CT-/GC- bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems en waren CT- in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

1/8 was CT+/GC- bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems en was CT+ in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

² 1/1 was CT-/GC- bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems en was GC- in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

³ 1/1 was CT-/GC- bij het opnieuw testen met de Aptima Combo 2 assay in de DTS systems en was CT+ in de alternatieve TMA-amplificatie-assay.

Tabel 19: Onderzoek van overeenstemming klinische monsters: resultaten van vaginale uitstrijkjes

Tigris DTS-systeem	DTS-systemen				Totaal
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Totaal	26	44	25	75	170
Percentuele overeenstemming (95% CI)	100% (86,8-100)	100% (92,0-100)	96,0% (79,6-99,9)	97,3% (90,7-99,7)	N.v.t.
Totale procentuele overeenstemming (95% CI): 98,2% (94,9-99,6)					

+ staat voor Positief, - staat voor Negatief, n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 20: Onderzoek van overeenstemming klinische monsters: resultaten van vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Tigris DTS-systeem	DTS-systemen				Totaal
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	1	45
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	1	1	73	75
Totaal	26	45	25	74	170
Percentuele overeenstemming (95% CI)	100% (86,8-100)	97,8% (88,2-99,9)	96,0% (79,6-99,9)	98,6% (92,7-100)	N.v.t.
Totale procentuele overeenstemming (95% CI): 98,2% (94,9-99,6)					

+ staat voor Positief, - staat voor Negatief, n.v.t. = niet van toepassing.

Tabel 21: Onderzoek van overeenstemming klinische panels CT/GC: overeenstemming met verwachte CT- en GC-resultaten voor panels van endocervicale uitstrijkjes, mannelijke urethrale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urine

Panellid CT/GC	Concentratie panelleden ¹		Replica's	CT		GC	
	CT	GC		Tigris	DTS	Tigris	DTS
	IFU/ml	CFU/ml		%Agrmt	%Agrmt	%Agrmt	%Agrmt
Laag/Laag	2,5	125	20	100	100	100	100
Laag/Hoog	2,5	125.000	20	100	95 ³	100	100
Hoog/Laag	2.500	125	20	100	100	100	100
Hoog/Hoog	2.500	125.000	20	100	100	100	100
Zeer laag/Neg	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Laag/Neg	2,5	0	20	100	100	100	100
Medium/Neg	25	0	20	100	100	100	100
Hoog/Neg	2.500	0	20	100	100	100	100
Neg/Zeer laag	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg/Laag	0	125	20	100	100	100	100
Neg/Medium	0	1.250	19	100	100	100	100
Neg/Hoog	0	125.000	20	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	20	100	100	100	100

Totale procentuele overeenstemming tussen Tigris en DTS (95% CI): 99,3% (98,3-99,8).

IFU = Inclusievormende eenheden, CFU = Kolonievormende eenheden, Tigris %Agrmt = Overeenstemming tussen Tigris met verwachte resultaten, DTS %Agrmt = Overeenstemming tussen DTS met verwachte resultaten.

¹Een verzamelbuis bevat ongeveer 2,9 ml transportmedium voor uitstrijkjes en 4,0 ml mengsel van transportmedium/urine voor urinemonsters.

²De CT-concentratie in dit klinisch panellid van CT/GC is één log onder de geclaimde analytische sensitiviteit van de Aptima Combo 2 assay van 1 IFU/assay (7,25 IFU/uitstrijkje, 5 IFU/ml urine).

³Eén van 5 replica's met vrouwelijke urinepanels was CT- in de DTS systems.

⁴Drie van 5 replica's met vrouwelijke urinepanels waren CT- in het Tigris-systeem.

Tabel 22: Onderzoek van overeenstemming klinische panels CT/GC: CT-resultaten voor de panels met endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urine

Monster	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positieve overeenstemming (95% CI)	Negatieve overeenstemming (95% CI)
Uitstrijkje	129	80	0	0	49	100 (95,5-100)	100 (92,7-100)
Urine	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3-99,2)	98,0 (89,6-100)

+ staat voor Positief, - staat voor Negatief, CI = betrouwbaarheidsinterval.

¹Drie van 5 replica's met vrouwelijke urinepanels, die één log onder de geclaimde analytische sensitiviteit voor de Aptima Combo 2 assay van 1 IFU/assay lagen voor CT, waren CT- in het Tigris-systeem.

²Eén van 5 replica's met vrouwelijke urinepanels was CT- in de DTS systems.

Tabel 23: Onderzoek van overeenstemming klinische panels CT/GC: GC-resultaten voor de panels met endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes, en vrouwelijke en mannelijke urine

Monster	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positieve overeenstemming (95% CI)	Negatieve overeenstemming (95% CI)
Uitstrijkje	129	79	0	0	50	100 (95,4-100)	100 (92,9-100)
Urine	130	80	0	0	50	100 (95,5-100)	100 (92,9-100)

+ staat voor Positief, - staat voor Negatief, CI = betrouwbaarheidsinterval, Tigris = Tigris DTS.

Precisieonderzoek

Tigris DTS-systeemnauwkeurigheid (reproduceerbaarheid) is geëvalueerd bij één externe klinische locatie en bij Hologic. Aptima Combo 2 assaynauwkeurigheid is geëvalueerd in drie Tigris DTS-systemen, op twee studielocaties, in twee Aptima Combo 2 assay kitpartijen en met vier gebruikers. Tabel 24 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.

Op de externe locatie voerden twee gebruikers drie werklijsten (d.w.z. runs) per partij van Aptima Combo 2 assay-kit uit in één Tigris DTS-systeem, wat een totaal van 6 werklijsten elk opleverde. Bij Hologic voerden twee gebruikers drie werklijsten (d.w.z. runs) per partij van Aptima Combo 2 assay-kit uit in elk van twee Tigris DTS-systemen, wat een totaal van 12 werklijsten elk opleverde. In totaal werden dus 36 werklijsten afgewerkt. Elke werklijst bestond uit zes identieke precisiepanels met 12 leden die 0 tot 2000 fg/assay CT rRNA en/of 0 tot 2433 fg/assay GC rRNA bevatten. Elke werklijst bestond uit zes identieke precisiepanels met 12 leden die 0 tot 2000 fg/assay CT rRNA en/of 0 tot 5.000 fg/assay GC rRNA bevatten. De panelleden die CT en GC bevatten werden ingedeeld als leden met lage (5 of 100 fg/assay), gemiddelde (1000 fg/assay) of hoge (≥ 2000 fg/assay) CT-concentraties en met lage (≤ 250 fg/assay), gemiddelde (ca. 2400 fg/assay) of hoge (5000 fg/assay) GC-concentraties. De reproduceerbaarheid werd vastgesteld door uitstrijktransportmedium te verrijken met rRNA. De reproduceerbaarheid werd niet bepaald wanneer uitstrijkjes en urinemonsters met doelorganisme werden getest. De precisie werd geschat volgens de NCCLS-richtlijnen EP5-A (35).

Tabel 24: Precisiegegevens voor het Tigris DTS-systeem

Conc.		N	Gemiddelde		Binnen run		Tussen locaties		Tussen partijen		Tussen gebruikers		Tussen runs	
CT	GC		RLU (x1000)	% Agrmt	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)
Neg	Neg	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg	Hoog	215	1.216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Hoog	Neg	216	1.266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Hoog	Hoog	210	2.445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg	Laag ¹	217	1.132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Laag ¹	Neg	214	1.053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Gemi ddeld	Gemi ddeld	214	2.429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Laag ¹	Laag ¹	216	2.112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Laag ¹	Hoog	216	2.282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Hoog	Laag ¹	215	2.318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = Standaardafwijking; %CV = Percentage variatiecoëfficiënt; % Agrmt. = Percentuele overeenstemming, Conc. = Concentratie. 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 standaardafwijking en %CV ingesteld op 0. Zie Goedgekeurde NCCLS-richtlijnen EP5-A (35).

¹Lage panelleden werden verrijkt bij de geclaimde analytische sensitiviteiten van de assay (5 fg CT rRNA/assay, 250 fg GC rRNA/assay, of beide voor het dubbel positieve panellid). Voor CT is het geteste doelniveau het equivalent van ongeveer 36 fg/uitstrijkje en 25 fg/ml urine. Voor GC is het geteste doelniveau het equivalent van ongeveer 1800 fg/uitstrijkje en 1250 fg/ml urine. Op basis van de grootte van het genoom en de geschatte DNA:RNA-verhouding/cel van elk organisme is 5 fg het equivalent van 1 IFU CT en 250 fg is het equivalent van 50 cellen GC.

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

Verdunningen van drie CT-serovars (E, F, G) gekoppeld aan urogenitale aandoening werden getest in drie instrumenten van het Tigris DTS-systeem en parallel in de DTS systems. De CT-serovars werden verdund in uitstrijktransportmedia en een pool van verwerkt urinemonster. De concentraties gingen van 3 inclusievormende eenheden (IFU) per assay tot 0,1 IFU per assay, hetgeen één log onder de geclaimde analytische sensitiviteit voor de assay van één IFU per assay (7,25 IFU/uitstrijkje, 5 IFU/ml urine) ligt. De procentuele positiviteit tussen de Tigris DTS en DTS systems was equivalent aan 95% betrouwbaarheid voor de drie serovars tot het niveau van de analytische claim. Ook de verdunningen onder het niveau testten positief op beide platformen. In het algemeen werd de vergelijkbare sensitiviteit aangetoond op een detectieniveau van één IFU per assay tussen de Tigris DTS en DTS systems.

Eén sensitiviteitspanel in de pool met vaginale monsters en één sensitiviteitspanel in de pool met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing na verwerking werden voorbereid op CT 5 fg rRNA en 60 replica's werden getest in het Tigris DTS-systeem. De procentuele positiviteit (95% CI) in het Tigris DTS-systeem voor het vaginale uitstrijkje was 100% (95,1-100) en voor vloeibaar Pap-monster met PreservCyt-oplossing na verwerking 100% (95,1-100).

De analytische sensitiviteit voor de Finse variant van *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) werd bepaald door verdunningen van *in vitro* transcript te testen in negatieve urinemonsters, negatieve ThinPrep-monsters en gesimuleerde swabmatrixmonsters. Dertig replica's van elke verdunning werden getest op het Tigris DTS-systeem met elk van drie reagentiাপartijen van de bijgewerkte Aptima Combo 2 assay voor een totaal van 90 replica's per monstertype. De analytische sensitiviteit was minder dan één IFU per assay in urine-, ThinPrep- en gesimuleerde uitstrijkmatrixmonsters. De detectiemogelijkheden van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2 assay werden bevestigd voor meerdere CT-varianten.

Verdunningen van drie klinische isolaten van GC werden getest in drie Tigris DTS-systemen en parallel in de DTS systems. De GC-isolaten werden verdund in uitstrijktransportmedia en een pool van verwerkt urinemonster. De concentraties gingen van 150 cellen per assay tot 5 cellen per assay, hetgeen één log onder de geclaimde analytische sensitiviteit voor de assay van 50 cellen/assay (362 cellen/uitstrijkje, 250 cellen/ml urine) ligt. De procentuele positiviteit tussen de Tigris DTS en DTS systems was equivalent aan 95% betrouwbaarheid voor de drie isolaten tot het niveau van de analytische claim. Ook de verdunningen onder het niveau testten positief op beide platformen. In het algemeen werd de vergelijkbare sensitiviteit aangetoond op een detectieniveau van 50 cellen per assay tussen de Tigris DTS en DTS systems.

Eén sensitiviteitspanel in de pool met vaginale monsters en één sensitiviteitspanel in de pool met vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing na verwerking werden voorbereid op GC 250 fg rRNA en 60 replica's werden getest in het Tigris DTS-systeem. De procentuele positiviteit (95% CI) in het Tigris DTS-systeem voor het vaginale uitstrijkje was 100% (95,1-100) en voor vloeibaar Pap-monster met PreservCyt-oplossing na verwerking 100% (95,1-100).

Onderzoek van CT/GC rRNA-verrijkte klinische panels – Vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Het onderzoek van CT/GC rRNA-verrijkte klinische panels evalueerde de overeenstemming tussen de twee systemen met twee door Hologic voorbereide CT/GC klinische panels verrijkt met 0 tot 5000 fg rRNA/assay CT en/of 0 tot 250.000 fg rRNA/assay GC. De CT/GC klinische panels werden gecreëerd uit vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing afgenomen bij 309 vrouwelijke patiënten, van wie de monsters negatieve resultaten voor Aptima Combo 2 assay in de DTS-systemen vertoonden wanneer ze werden getest bij Hologic. De negatieve monsters werden gepoold volgens monstertype, al dan niet verrijkt met CT en/of GC rRNA en in aliquots verdeeld als replica's van elk panellid. Replica's van elk van de 13 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.

Eén replica van vaginaal uitstrijkje uit het panellid met zeer lage CT-concentratie (0,05 fg rRNA/assay) had een dubbelzinnig CT-resultaat in de DTS-systemen.

Tabel 25 toont de procentuele overeenstemmingen voor elk niveau van rRNA in de panels met vaginale uitstrijkjes en vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing, met verwachte CT- en GC-resultaten voor het Tigris DTS-systeem en voor de DTS-systemen. De concentraties gingen van 1 log onder tot 3 logs boven de 5 fg rRNA/assay voor CT en 250 fg rRNA/assay voor GC. In Tabel 25 worden ook de totale procentuele overeenstemmingen getoond (99,2% voor het panel van vaginale uitstrijkjes en 100% voor het panel van vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing).

Tabel 25: Onderzoek van CT/GC rRNA-verrijkte klinische panels: overeenstemming met verwachte CT- en GC-resultaten voor het panel van vaginale uitstrijkjes en het panel van vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing

Panellid CT/GC	Concentratie (fg rRNA/assay)		Replica's	Panel van vaginale uitstrijkjes				Panel van vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris %Agrmt	DTS %Agrmt	Tigris %Agrmt	DTS %Agrmt	Tigris %Agrmt	DTS %Agrmt	Tigris %Agrmt	DTS %Agrmt
Laag/Laag	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Laag/Hoog	5	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoog/Laag	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoog/Hoog	5000	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Zeer laag/Neg	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Laag/Neg	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Medium/Neg	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoog/Neg	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Zeer laag	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Laag	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Medium	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Hoog	0	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				Totale procentuele overeenstemming tussen Tigris en DTS (95% CI): 99,2% (95,8-100)				Totale procentuele overeenstemming tussen Tigris en DTS (95% CI): 100% (97,2-100)			

DTS % Agrmt = Overeenstemming tussen DTS en verwachte resultaten, Tigris % Agrmt = Overeenstemming tussen Tigris DTS en verwachte resultaten.

¹ 1/10 replica's had dubbelzinnige CT-resultaten in de DTS-systemen en werd uitgesloten uit de analyse. 8/9 kwamen overeen met de verwachte resultaten. 1/9 was CT- in de DTS-systemen. De CT-concentratie van dit panellid is 1 log onder 5 fg rRNA/assay.

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 Combo 2 assay identiek zijn tussen het Tigris DTS-systeem en de DTS systemen, werden experimenten rond analytische specificiteit in het Tigris DTS-systeem ontworpen om te focussen 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 15, waaronder 3 organismen die het nauwst verwant zijn aan CT en 17 organismen die het nauwst verwant zijn aan GC. Alle geteste organismen leverden negatieve resultaten op in het Tigris DTS-systeem.

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 de Tigris DTS en de equivalentie tussen het Tigris DTS-systeem en DTS-systemen met betrekking tot deze potentiële interferentie vast te stellen. Vers bloed werd toegevoegd aan pools van klinische uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing na verwerking en urinemonsters, en dan getest op mogelijke assay-interferentie in afwezigheid en aanwezigheid van CT- en GC-target. Het geschatte rRNA-equivalent van één CT IFU/assay (5 fg/assay) en 50 GC cellen/assay (250 fg/assay) werd gebruikt, aangezien deze de analytische sensitiviteit van de assay voorstelt. 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% (vol/vol) bloed in uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing na verwerking en 30% (vol/vol) bloed in urinemonsters. Alle monsters die geen target bevatten werden juist geïdentificeerd als negatief voor zowel CT als GC. Deze resultaten zijn identiek aan die aangetoond voor de DTS-systemen wanneer ze werden verrijkt met dezelfde hoeveelheden bloed.

Bloed toegevoegd aan uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, vloeibare Pap-monsters met PreservCyt-oplossing na verwerking en urinemonsters op veel hogere niveaus dan verwacht zou kunnen worden met normale monsterafname, stoorde de resultaten in het Tigris DTS-systeem niet.

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 analytisch onderzoek over meerdere dagen uitgevoerd met behulp van verrijkte panels op drie Tigris DTS-systemen. Tijdens het onderzoek 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 de loop van het onderzoek werden 1372 monsters met hoge target en 5516 negatieve monsters getest over de drie Tigris DTS-systemen. Het totale vermengingspercentage, inclusief de fout-positieve en dubbelzinnige resultaten, bedroeg gemiddeld 0,3% (18/5491). In totaal werden 25 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 vermengingspercentage voor deze subset van de populatie, inclusief zowel fout-positieve als dubbelzinnige resultaten, bedroeg gemiddeld 1,1% (12/1097). Voor fout-positieven in deze subset varieerde het

vermengingspercentage van 0% tot 1,1% over de drie Tigris DTS-systemen. Voor dubbelzinnige resultaten in deze subset varieerde het vermengingspercentage van 0% tot 0,9% over de drie Tigris DTS-systemen. Deze resultaten tonen aan dat besmetting door vermenging tot een minimum wordt beperkt in het Tigris DTS-systeem.

Analytische prestaties van het Panther-systeem**Onderzoek rond overeenstemming van verrijkte klinische panels**

Individuele negatieve urinemonsters werden verrijkt met CT-serovar G, GC of een combinatie van CT en GC om een panel van 120 CT-positieven, 120 GC-positieven en 120 dubbelpositieve panelleden te creëren. CT-positieve panelleden werden verrijkt met organismen bij 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml of 25 IFU/ml (0,5 fg/assay, 5 fg/assay of 50 fg/assay). 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). Dubbelpositieven werden verrijkt met CT-organismen bij 2,5 IFU/ml (5 fg/assay) en GC-organismen bij 2.500.000 CFU/ml (5.000.000 fg/assay) of CT bij 25 IFU/ml (50 fg/assay) en GC bij 1250 CFU/ml (2500 fg/assay) of CT bij 25.000 IFU/ml (50.000 fg/assay) en GC bij 125 CFU/ml (250 fg/assay) of CT bij 2,5 IFU/ml (5 fg/assay) en GC bij 125 CFU/ml (250 fg/assay). Daarnaast werden 120 CT- en GC-negatieve urinemonsters verzameld. De positieve en negatieve panels werden getest in drie Panther- en drie Tigris DTS-systemen. De positieve procentuele overeenstemming tussen het Panther-systeem en het Tigris DTS-systeem was 100% met een onderste 95% betrouwbaarheidsinterval van 99,5 voor CT en GC. De negatieve procentuele overeenstemming tussen de Panther-systemen en de Tigris DTS-systemen was 99,9% met een onderste 95% betrouwbaarheidsinterval van 99,5. De resultaten van het onderzoek worden getoond in Tabel 26.

Tabel 26: Onderzoek van verrijkte klinische panels: overeenstemming met verwachte CT- en GC-resultaten

Panellid	Concentratie (IFU of CFU/ml)		Concentratie (fg/assay)		Replica's	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris %Agrmt	Panther %Agrmt	Tigris %Agrmt	Panther %Agrmt
CT/GC-panels^{1,2}									
Laag/Laag	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Medium/Medium	25	1.250	50	2.500	90	100	100	100	100
Laag/Hoog	2,5	2.500.000	5	5.000.000	90	100	100	100	100
Hoog/Laag	25.000	125	50.000	250	90	100	100	100	100
GC-panels^{2,3}									
Neg/Zeer laag	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg/Laag	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg/Medium	0	1.250	0	2.500	120	100	99,2	100	100
CT-panels^{1,3}									
Zeer laag/Neg	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Laag/Neg	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Medium/Neg	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negatieve panels³									
Neg/Neg	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

*Eén panellid werd verkeerd geproduceerd en werd uitgesloten uit de analyse.

¹Totale positieve procentuele overeenstemming van CT tussen Tigris en Panther (95% CI): 100% (99,5-100).

²Totale positieve procentuele overeenstemming van GC tussen Tigris en Panther (95% CI): 100% (99,5-100).

³Totale negatieve procentuele overeenstemming tussen Tigris en Panther (95% CI): 99,9% (99,5-100).

In het onderzoek naar de overeenstemming van klinische panels werd de equivalentie geëvalueerd tussen de oorspronkelijke en bijgewerkte versies van de Aptima Combo 2 assay, met behulp van 20 voorbereide klinische CT/GC-panels die 0 tot 2500

inclusievormende eenheden (IFU)/ml wild type CT, 0 tot 500 IFU/ml FI-nvCT en 0 tot 125.000 kolonievormende eenheden (CFU)/ml GC in urine bevatten. Elk van de 20 panels werd in drievoud getest in twee runs per dag op drie Panther-systemen door twee operators met behulp van drie partijen reagentia, gedurende zes dagen. Tabel 27 toont de percentage-overeenstemming met verwachte CT- en GC-resultaten voor de twee versies van de Aptima Combo 2 assay.

Tabel 27: Oorspronkelijke en bijgewerkte versie Aptima Combo 2 assay CT/GC panelovereenstemming klinische studie

Concentratie panellid			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Origineel AC2 Verwacht resultaat	Origineel AC2% Overeenstemming	Bijgewerkt AC2 Verwacht resultaat	Bijgewerkt AC2% overeenstemming	Origineel AC2 Verwacht resultaat	Origineel AC2% Overeenstemming	Bijgewerkt AC2 Verwacht resultaat	Bijgewerkt AC2% overeenstemming
0	0	0	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0	12,5	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	1.250	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125.000	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0,25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2.500	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,02	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,05	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,2	0	Neg	98,2%	Pos	100%	Neg	99,1%	Neg	100%
0	500	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
25	0	1.250	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2.500	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2,5	0	125.000	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	500	125	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0,05	125.000	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2.500	500	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%

*De IFU-equivalenten werden berekend op basis van de genomgrootte en de geschatte DNA:RNA ratio/cel van elk organisme.

Onderzoek naar analytische sensitiviteit

De analytische sensitiviteit van de Aptima Combo 2-assay werd getest met drie representatieve monstermatrices. Deze werden verwerkt in urine met urinetransportmedium (UTM), PreservCyt Liquid Pap Solution vloeistof verdund met uitstrijktransportmedium (STM), en STM. CT en GC rRNA werden verrijkt in pools van deze drie matrices bij de volgende concentraties van RNA-equivalente concentraties 0,5 fg/assay, 5 fg/assay en 50 fg/assay (rRNA-equivalenten van 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml of 25 IFU/ml) voor CT of 25 fg/assay, 250 fg/assay of 2500 fg/assay voor GC (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-systemen met behulp van drie partijen van reagentia in replica's van 96. Overeenstemming met het verwachte resultaat werd berekend. Overeenstemming met verwachte resultaten was 100% (95% CI 96,1–100%) voor alle urinepanels, 100% (95% CI 96,0–100%) voor alle all PreservCyt Solution liquid Pap solution panels, en 100% (95% CI 96,1–100%) voor alle STM-panels. De analytische sensitiviteit voor de assay is 2,5 IFU/ml voor CT en 125 CFU/ml voor GC.

De analytische sensitiviteit voor FI-nvCT werd bepaald door verdunningen van *in vitro* transcript te testen in negatieve urinemonsters, negatieve ThinPrep-monsters en gesimuleerde swabmatrixmonsters. Dertig replica's van elke verdunning werden getest op het Panther system met elk van drie reagentiartijen van de bijgewerkte Aptima Combo 2 assay voor een totaal van 90 replica's per monstertype. De analytische sensitiviteit was minder dan één IFU per assay in urine-, ThinPrep- en gesimuleerde uitstrijkmatrixmonsters. De detectiemogelijkheden van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2 assay werden bevestigd voor meerdere CT-varianten.

Reproduceerbaarheidsonderzoek

De precisie van de Aptima Combo 2-assay werd geëvalueerd over drie Panther-systemen en drie partijen van Aptima Combo 2-assaykit, over een periode van 24 dagen. Panels werden gemaakt door CT en/of GC rRNA te verrijken in STM bij de concentraties getoond in Tabel 28. 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 (37). Het totale aantal replica's voor elk panel was 96. Tabel 28 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, en de totale variabiliteit.

Tabel 28: Panther-precisie voor Aptima Combo 2-assay

Matrix	CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)	N*	Gemid- delde 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	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96	1309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96	2509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1000	2500	96	2496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
1000	125	96	2471	100	83,63	3,4	9,36	0,4	0	0	52,35	2,1	99,1	4	
Urine	0	0	94	6	100	0,2	3,2	0,66	10,8	0,36	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95	863	100	70,73	8,2	165,65	19,2	47,97	5,6	132,27	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95	1129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96	1252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95	2290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
PreservCyt	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96	1113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1250	95	1239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95	2333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5

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%.

* Totaalaantal replica's voor elk panel = 96. In geselecteerde runs werden individuele ongeldige replica's niet opnieuw getest.

Analytische specificiteitsonderzoek

De analytische specificiteit van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2 assay werd geëvalueerd met behulp van een subset van micro-organismen, vermeld in Tabel 15 en Tabel 16. De 86 micro-organismen die werden getest bestonden voornamelijk uit virale, bacteriële en giststammen. Geen van de geteste micro-organismen bleek effect te hebben op de prestaties of analytische specificiteit van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2 assay.

Onderzoek naar equivalentie van interfererende stoffen

Bloed dat vaak wordt gevonden in urogenitale monsters kan interfereren met sommige amplificatie-assays. Volbloed werd gebruikt om de 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 dan getest op potentiële storing van de

assay in aan- en afwezigheid van CT- en GC-target. De geschatte rRNA-equivalenten van één CT IFU/assay (5 fg/assay) en 50 GC-cellen/assay (250 fg/assay) werden gebruikt als doelconcentraties, aangezien ze de analytische sensitiviteit van de assay voorstellen. 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 voor zowel CT als GC. 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 5×10^5 fg rRNA/ reactie (rRNA-equivalent van $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Het testen vond plaats met 5 runs in elk van de drie Panther-systemen met een totaal van 2936 negatieve monsters. Het totale vermengingspercentage was 0% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0-0,1%. Vier negatieve monsters gerapporteerd als ongeldig en werden uitgesloten uit de berekening.

Overeenstemmingsonderzoek klinisch monster

De overeenstemming van het klinische monster tussen de oorspronkelijke en bijgewerkte versies van de Aptima Combo 2 assay werd geëvalueerd met behulp van resterende uitstrijkmonsters die werden afgenomen bij patiënten die werden gescreend op *Chlamydia trachomatis* (CT) en/of *Neisseria gonorrhoeae* (GC). Een enkele replica van elk monster werd getest met zowel de oorspronkelijke versie en de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2 assay op het Panther-systeem. Tabel 29 en Tabel 30 tonen de CT en GC positieve, negatieve en algemene percentageovereenstemming voor de 325 geëvalueerde monsters.

Tabel 29: Overeenstemmingsonderzoek klinisch monster *Chlamydia trachomatis*

		Oorspronkelijke versie AC2 assay	
		CT positief	CT negatief
Bijgewerkte versie AC2 assay	CT positief	49	3
	CT negatief	0	273
Positieve percentageovereenstemming (95% C.I.): 100% (92,7% - 100%)			
Negatieve percentageovereenstemming (95% C.I.): 98,9% (96,9% - 99,6%)			
Algemene percentageovereenstemming (95% C.I.): 99,1% (97,3% - 99,7%)			

Tabel 30: Overeenstemmingsonderzoek klinisch monster *Neisseria gonorrhoeae*

		Oorspronkelijke versie AC2 assay	
		GC positief	GC negatief
Bijgewerkte versie AC2 assay	GC positief	47	1
	GC negatief	0	275
Positieve percentageovereenstemming (95% C.I.): 100% (92,4% - 100%)			
Negatieve percentageovereenstemming (95% C.I.): 99,6% (98,0% - 99,9%)			
Algemene percentageovereenstemming (95% C.I.): 99,7% (98,3% - 99,9%)			

Twee monsters met equivoque GC-resultaten werden uitgesloten van deze analyse.

Extragenitale monstertypen (keel- en rectale uitstrijkjes)

Overzicht

Gezamenlijk ondersteunen de hieronder verstrekte analytische en klinische gegevens het gebruik van de Aptima Combo 2 assay voor het testen van uitstrijkmonsters van keel en rectum voor de kwalitatieve detectie en differentiatie van ribosomaal RNA (rRNA) van *Chlamydia trachomatis* (CT) en/of *Neisseria gonorrhoeae* (GC) om te helpen bij de diagnose van chlamydiale en/of gonococcale aandoening.

Analytische specificiteitsonderzoek

De detectiegrens van 95% voor de extragenitale uitstrijkjes met de Aptima Combo 2-assay werd bepaald voor keel- en rectale uitstrijkjes. Twee CT-serovars (E en G) en twee klinische GC-isolaten werden verrijkt in pools van deze uitstrijkjes. De panels werden getest in twee Panther-systemen met behulp van één reagenspartij in replica's van minstens 20 over acht dagen.

De detectiegrens van 95% voor keeluitstrijkjes is 0,005 IFU/ml (95% CI 0,003-0,020) voor CT en 0,10 CFU/ml (95% CI 0,09-0,13) voor GC. De detectiegrens van 95% voor rectale uitstrijkjes is 0,007 IFU/ml (95% CI 0,005-0,023) voor CT en 0,10 CFU/ml (95% CI 0,09-0,12) voor GC.

Klinische prestaties

De klinische prestaties werden geëvalueerd aan de hand van 15 artikels uit de wetenschappelijke literatuur (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53), waarvan elk het gebruik van de Aptima Combo 2-Assay rapporteerde bij het testen van extragenitale monsters.

Voor CT-keeluitstrijkjes rapporteerden de onderzoeken puntschattingen van 100% voor de sensitiviteit en 100% voor de specificiteit (38). Voor rectale CT-uitstrijkjes rapporteerden de onderzoeken puntschattingen van de sensitiviteit van 71% tot 100% en van de specificiteit van 95,6% tot 100% (1, 2, 3, 13, 34, 38).

Voor GC-keeluitstrijkjes rapporteerden de onderzoeken puntschattingen van de sensitiviteit van 88,2% tot 100% en van de specificiteit van 87,8% tot 100% (2, 38). Voor rectale GC-uitstrijkjes rapporteerden de onderzoeken puntschattingen van de sensitiviteit van 75% tot 100% en van de specificiteit van 87,9% tot 100% (3, 13, 21, 34, 38, 48).

Kruisreactiviteit van micro-organismen

Raadpleeg Tabel 16 voor een lijst van micro-organismen die zijn getest op kruisreactiviteit in keel- en rectale uitstrijkjes.

Potentieel interfererende stoffen

De volgende interfererende stoffen die gevonden kunnen worden in extragenitale uitstrijkjes werden individueel verrijkt in STM: medicatie tegen koortslip, lippenbalsem, aambeienzalf, ontlasting, hoestmiddel, tandpasta, mondwater, laxerende zetpil, medicatie tegen diarree en maagzuurremmer. Ze werden allemaal getest op potentiële interferentie van de assay in af- en aanwezigheid van CT en GC bij 3X de detectiegrens van 95% van het monstertype. Monsters verrijkt met CT en GC vertoonden minstens 95% positiviteit in aanwezigheid van de stoffen. Stoffen die niet zijn verrijkt met CT of GC leverden geen positief resultaat op voor CT of GC.

Hantering en stabiliteit van de monsters

Gegevens om de aanbevolen opslagvoorwaarden voor extragenitale uitstrijkjes te ondersteunen werden gegenereerd met gepoolde negatieve uitstrijkjes. Pools van keel en rectum werden verrijkt met CT en GC in concentraties van 2X de 95% detectielimiet per elk type uitstrijkje. De verrijkte monsters werden bewaard bij -70 °C, -20 °C, 4 °C en 30 °C. De monsters werden getest op dagen 0, 8, 15, 23, 36 en 60. Alle testvoorwaarden waren minstens 95% positief voor zowel CT en GC op ieder moment en bij alle temperaturen.

Literatuur

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Jul 83(4):327-9. Epub 2007 May 2.
2. **Alexander S et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. Sex Transm Infect. Nov 84(6):488-92.
3. **Bachmann LH et al.** 2010. Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* Rectal Infections. J. Clin. Microbiol. 48(5):1827.
4. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. NEJM 296:306-310.
5. **Berger R, Alexander E, Harnisch J et al.** 1979. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 121(6), 750-754.
6. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J. Clin. Microbiol. 34:2395-2400.
7. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164:1771-1781.
8. **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).
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. DOI: 10.15620/cdc.79370.
10. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. Mol. Cell. Probes. 11:243-249.
11. **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.
12. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. 41:778-782.
13. **Cosentino LA et al.** 2012. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. J Clin Microbiol. Jun 50(6): 2005-2008.
14. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. J. Clin. Microbiol. 36:391-394.
15. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. 37:386-390.
16. **Freeman AH et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. Sex Transm Dis. Nov 38(11):1036-1039.
17. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics 95:28-32.
18. **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.
19. **Geiger R et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Int J STD AIDS. August.
20. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. J. Clin. Microbiol. 35:2628-2633.
21. **Harryman L et al.** 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. Sex Transm Infect. Feb 88(1):27-31.
22. **Hokynar K, et al.** The Finnish New Variant of Chlamydia trachomatis with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. Microorganisms 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
23. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. 74:979-993.
24. **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.
25. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. In K. Holmes et al. (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
26. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol. 31:1209-1212.

27. **Johansen TB, et al.** The 'Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*' escaping detection in the Aptima Combo 2 assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
28. **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.
29. **Lanjouw E, et al.** Int J STD AIDS. 2015. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/Chlamydia2015.pdf>.
30. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* 36:3122-3126.
31. **Mahto M., Mallinson H.** 2012. Response to 'Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect.* Apr; 88(3):211.
32. **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.
33. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory.* February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
34. **Moncada J et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-62.
35. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
36. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
37. **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).
38. **Ota KV et al.** 2009. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Hologic Aptima Combo 2 assay and culture. *Sex Transm Infect.* Jun 85(3):182-6.
39. **Papp JR et al.** 2007. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Nov 59(3):259-264. Epub 2007 Jul 26.
40. **Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
41. **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.
42. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
43. **Roberts DJ, et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
44. **Schachter, J.** 1985. *Chlamydiae* (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. In E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
45. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
46. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
47. **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.
48. **Schachter J et al.** 2008. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Jul 35(7):637-642.
49. **Sexton ME et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb 62(2):70-78.
50. **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.
51. **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.
52. **Turner AN et al.** HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhoeae in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a Midwestern US city. *Sex Transm Dis.* Jun 40(6):433-438.
53. **Turra M et al.** 2015. Detection and Confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* Infections in Genital and Extragenital Samples using Aptima assays on the Panther™ Instrument. *Microbiol Pathol.* 1(2): 018.
54. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.

55. **Unemo M, et al.** Letter to the editor: Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. Euro Surveill. 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
56. **Unemo M, et al.** Finnish new variant of Chlamydia trachomatis escaping detection in the Aptima Combo 2 assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. Euro Surveill. 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
57. **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.
58. **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. **3**:74-80.
59. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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.

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

eppendorf (gestileerd) en REPEATER zijn handelsmerken van Eppendorf AG.

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.

© 2001–2020 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-19693-1501 Rev. 001
2020-04