

Aptima Combo 2™ Assay

Diagnostiseen *in vitro* -käyttöön.

Ainoastaan vientiin Yhdysvalloista.

Yleisiä tietoja	2
Käyttötarkoitus	2
Testin yhteenveto ja kuvaus	2
Testauksen toimintaperiaate	3
Varoitukset ja varotoimet	4
Reagenssien säilytystä ja käsittelyä koskevat vaatimukset	6
Näytteenotto ja näytteiden säilytys	7
Testin tulkinta – QC-potilastulokset	22
Rajoitukset	25
Aptima Combo 2:n odotusarvot	28
Aptima Combo 2:n kliininen suorituskyky	30
Aptima Combo 2:n analyttinen suorituskyky	52
Tigris DTS System -järjestelmän kliinisten näytteiden yhenmukaisuus	56
Tigris DTS System -järjestelmän analyysin suorituskyky	63
Panther System -järjestelmän analyysin suorituskyky	67
Lähdeluettelo	74

Tigris™ DTS™

Tigris DTS System	9
Toimitetut reagenssit ja materiaalit	9
Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen	10
Valinnaiset materiaalit	11
Tigris DTS System -järjestelmän testausmenetelmä ...	11
Menetelmää koskevia huomautuksia	14

Panther™

Panther System	15
Toimitetut reagenssit ja materiaalit	15
Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen	16
Valinnaiset materiaalit	17
Panther System -järjestelmän testausmenetelmä	17
Menetelmää koskevia huomautuksia	20

Yleisiä tietoja

Käyttötarkoitus

Aptima Combo 2™ assay -määritys on kohteen monistuksen nukleinihappokoetintesti, jossa käytetään kohteen poimintaa *Chlamydia trachomatis* (CT)- ja/tai *Neisseria gonorrhoeae* (GC) -mikrobien ribosomin RNA:n (rRNA) kvalitatiiviseen *in vitro* -tunnistukseen ja -erotteluun. Näin saadaan helpommin diagnosoitua klamydia- ja/tai tippurisairaus Tigris™ DTS™ system- tai Panther™ system -järjestelmän avulla ohjeita noudattaen. Analyysiä voidaan käyttää seuraavien näytteiden testaamiseen sekä oireellisilta että oireettomilta henkilöiltä: kliinikon ottama endoservikaalinen, vaginan, miesten virtsaputken ja sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäyte; potilaan itse ottama vaginan, sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäyte¹ ja naisten ja miesten virtsanäyte. Analyysi on myös tarkoitettu käytettäväksi gynekologisten näytteiden testaukseen sekä oireellisilta että oireettomilta potilailta. Nämä PreservCyt™ Solution -injektiopulloihin otetut kohdunkaulan näytteet voidaan testata joko ennen papakäsittelyä tai sen jälkeen. Papakäsittelyn jälkeisten näytteiden testaus rajoittuu vain ThinPrep™ 2000 System- ja ThinPrep™ 5000 System -järjestelmillä käsiteltyihin näytteisiin.

¹ Potilaan itse ottamat vaginan vanupuikkonäytteet ovat vaihtoehto naisten seulonnassa, kun lantion tutkimusta ei ole määrätty. Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarjaa ei ole tarkoitettu kotikäyttöön.

Testin yhteenveto ja kuvaus

Chlamydia trachomatis (CT)- ja *Neisseria gonorrhoeae* (GC) -infektiot ovat kaksi maailman yleisintä sukupuoliteitse tarttuvaa infektiota. Vuonna 2018 pelkästään Yhdysvalloissa tartuntatautien valvontakeskuksille (CDC) ilmoitettiin yhteensä 1 758 668 CT-infektiotapausta (539,9/100 000 asukasta) ja 583 405 GC-infektiotapausta (179,1/100 000 asukasta) (9).

Klamydiat ovat ei-motiileja, gramnegatiivisia, obligaatista solunsisäisiä baktereita. CT-laji koostuu viidestätoista serovariantista (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 ja L3), jotka voivat aiheuttaa sairauksia ihmisillä (59). Serovariantit D–K ovat pääasiassa genitaalialueiden klamydiainfektioiden aiheuttajia naisilla ja miehillä (44). *C. trachomatis* voi aiheuttaa ei-gonokokkipiperäisen virtsaputkitulehduksen, peräsuolen tulehduksen, kohdunkaulan tulehduksen, akuutin munanjohtimen tulehduksen ja lantion tulehdussairauden (7, 24, 46, 47). *C. trachomatis* -infektiot ovat usein oireettomia sekä miehillä että naisilla. Infektoituneille äideille syntyneillä lapsilla on huomattavasti suurempi sidekalvotulehduksen ja klamydian aiheuttaman keuhkokuumeen riski (1, 17, 45).

Perinteisesti kliinisissä laboratorioissa on käytetty useita menetelmiä CT-infektioiden tunnistamiseen, mukaan lukien soluviljely, suora fluoresoiva vasta-ainetestaus ja entsyymi-immunoanalyysi. Uudempiä CT-infektioiden tunnistusmenetelmiä ovat suorat DNA-koetinanalyysit ja nukleinihappojen monistustestiin (NAAT) perustuvat DNA-koetinanalyysit. Soluviljelyä pidettiin aiemmin CT-infektioiden tunnistamisen parhaana standardina. Viljely on melko spesifistä, mutta tieteelliset julkaisut ovat osoittaneet, että NAAT-DNA-koetintekniikoilla on suurempi kliininen herkkyys kuin viljelyllä (6, 14, 26, 50). Koska viljelyllä on heikompi kliininen herkkyys ja sen suorituskyky vaihtelee laboratorioiden välillä, suorat DNA-koetin- ja NAAT-testit ovat korvanneet viljelyn monissa laboratorioissa.

N. gonorrhoeae on tippurisairautta aiheuttava bakteeri. *N. gonorrhoeae* on gramnegatiivinen diplokokki, joka ei ole motiili. Suurin osa tippuri-infektioista on komplikoitumattomia alasukupuoliteiden infektoita, ja ne voivat olla oireettomia. Jos ne jätetään hoitamatta naisilla, ne voivat levitä ja aiheuttaa lantion tulehdussairauden. Lantion tulehdussairauden oireita ovat

endometriitti, munanjohtimen tulehdus, lantion peritoniitti sekä munanjohtimen ja munasarjan abscessit. Miehillä tippurin komplikaatio voi olla epididymiitti. Tämä voi johtaa harvinaisissa tapauksissa hedelmättömyyteen (5). Pienemmälle osalle tippuri-infektioita sairastavista henkilöistä voi kehittyä laajalle levinnyt tippuri-infektio (DGI) (23, 32).

Perinteisessä GC-infektion diagnoosissa organismi on eristettävä selektiivisessä elatusaineessa tai diplokokkeja on tarkkailtava gramvärjätystä sivelynäytteistä (25). Viljelymenetelmillä voi olla hyvä kliininen herkkyys, mutta ne ovat pitkälti riippuvaisia asianmukaisesta näytteiden käsittelystä. Epäasianmukainen näytteiden säilytys ja kuljetus voivat aiheuttaa organismin kuoleamisen ja antaa vääriä negatiivisia tuloksia. Lisäksi heikko näytteenottometodiikka, myrkylliset näytteenottomateriaalit sekä kehon erittämien aineiden aiheuttama kasvun inhibitio voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia (11, 28). GC-infektioiden tunnistamiseen tarkoitettuja ei-viljelymenetelmiä ovat suorat NDA-koetintestit ja NAAT-testit.

CT- ja GC-infektioiden määrittämisessä ensimmäisen sukupolven NAAT-testeihin liittyy teknologisia ongelmia, jotka ovat rajoittaneet niiden suorituskykyä. Näitä ongelmia ovat vaivalloinen näytteiden käsittely ja näytteiden inhibitio, jotka voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). Aptima Combo 2 assay on toisen sukupolven NAAT, jossa käytetään kohteiden poiminta-, transkriptiovälitteisiä monistus (Transcription-Mediated Amplification, TMA)- ja Dual Kinetic Assay (DKA) -tekniikoita, jotka tehostavat näytteiden käsittelyä, monistavat kohde-rRNA:n ja tunnistavat amplikonit. Tutkimukset, joissa vertaillaan erilaisten monistusjärjestelmien suorituskykyä ja näytteiden inhibitiota, ovat osoittaneet kohteen poiminta-, TMA- ja DKA-tekniikoiden hyödyt (12, 18). Aptima Combo 2 assay tunnistaa kvalitatiivisesti CT:n ja/tai GC:n rRNA:n kliinikon ottamista oireellisten ja oireettomien henkilöiden endoservikaalisista, PreservCyt Solution -nesteeseen otetuista papanäytteistä, vaginan, miesten virtaputken ja sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteistä, potilaan itse ottamista vaginan ja sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteistä ja naisten ja miesten virtsanäytteistä.

Vuonna 2019 löydettiin uusia *C. trachomatis* -variantteja, jotka vaikuttavat Aptima Combo 2 assayn alkuperäisen version tunnistukseen (22, 27, 42, 43, 55, 56). Mutaatioita sisältävistä klamydian varianttikannoista, jotka vaikuttavat diagnostisen testin tehoon, on ilmoitettu aiemmin (54), ja ne ovat luonnollinen seuraus mikrobien evoluutiosta. Aptima Combo 2 assayn päivitetty versio tarjoaa havaitsemiskattavuuden vuonna 2019 esiin tulleiden *C. trachomatis* -varianttikannoille.

Testauksen toimintaperiaate

Aptima Combo 2 assay -määrittämisessä yhdistyvät kohteen poiminta-, TMA- ja DKA-tekniikat. Näytteet otetaan ja siirretään vastaaviin näytteiden siirtoputkiin. Näissä putkissa olevat siirtoliuokset vapauttavat rRNA-kohteet ja suojaavat niitä hajoamiselta säilytyksen aikana. Kun Aptima Combo 2 assay -määrittäminen suoritetaan laboratorioissa, kohde-rRNA-molekyylit eristetään näytteistä käyttämällä poimintaoligomeerejä kohteiden sieppauksella, jossa käytetään magneettisia mikrohiukkasia. Sieppausoligomeeri sisältää sekvenssejä, jotka ovat komplementaarisia kohdemolekyylien spesifisten alueiden kanssa, sekä joukon deoksiadenosiinitähteitä. Jokaiselle kohteelle käytetään erillistä poimintaoligomeeriä. Hybridisointivaiheen aikana poimintaoligomeerien sekvenssin spesifiset alueet sitoutuvat kohdemolekyylien spesifisiin alueisiin. Poimintaoligomeerin ja kohteen kompleksi poimitaan sen jälkeen liuksesta alentamalla reaktion lämpötila huoneenlämpöön. Tämä lämpötilan alentaminen mahdollistaa hybridisoinnin tapahtumisen poimintaoligomeerin deoksiadenosiinialueen ja magneettisiin hiukkasiin kovalenttisesti sitoutuneiden polydeoksitymidinimolekyylien välillä. Mikrohiukkaset, myös niihin sitoutuneet poimitut kohdemolekyylit, vedetään reaktioastian sivuun käyttämällä magneetteja, minkä jälkeen supernatantti imetään pois. Hiukkaset pestään, jotta saadaan poistettua jäljelle jäänyt

näytematriisi, joka voi sisältää monistusreaktiota inhiboivia aineita. Kun kohteen sieppaukset vaiheet on tehty, näytteet ovat valmiita monistusta varten.

Kohteen monistusanalyysit perustuvat komplementaaristen oligonukleotidialukkeiden kykyyn kiinnittyä spesifisesti ja mahdollistaa kohdenukleiinihapposäikeiden entsyymaattinen monistus. Aptima Combo 2 assay monistaa 23S-rRNA:n spesifisen alueen CT:stä ja 16S-rRNA:n spesifisen alueen GC:stä DNA-välituotteiden kautta. Kullekin kohdemolekyylille käytetään yksilöllistä alukesarjaa. rRNA:n monistustuotesekvenssien (amplikonien) tunnistus suoritetaan käyttämällä nukleiinihappojen hybridisaatiota. Yksijuosteiset kemiluminesoivat DNA-koettimet, jotka ovat komplementaarisia kunkin kohdeamplikonin alueen kanssa, on leimattu erilaisilla akridiniumesterimolekyyleillä. Leimatut DNA-koettimet yhdistyvät amplikonin kanssa muodostaen stabiileja RNA:DNA-hybridejä. Valikointireagenssi erottaa hybridisoidut koettimet hybridisoimattomista, mikä estää hybridisoimattoman koettimen muodostaman signaalin muodostumisen. Tunnistusvaiheessa leimatuista RNA:DNA-hybrideistä lähtevä valo mitataan fotonisignaaleina luminometrissä ja ilmoitetaan suhteellisen valotehon yksiköissä (RLU). Leimattujen CT- ja GC-koettimien kineettisten profiilien erot mahdollistavat signaalin erottumisen DKA-määrityksessä. Kineettiset profiilit saadaan mittaamalla fotonien tuotto tunnistuksen lukemisajan aikana. CT-signaalin kemiluminesenssin tunnistamisreaktiolla on erittäin nopea kineetiikka, ja sen kineetiikkaa kutsutaan välähdystyyppiseksi ("flasher"). GC-signaalin kemiluminesenssin tunnistamisreaktio on kineettisesti suhteellisen hidas, ja sitä kutsutaankin hehkutyyppiseksi ("glower"). Analyysin tulokset määritetään perustuen raja-arvoon, joka taas perustuu RLU-kokonaisarvoon ja kineettisen käyrän tyyppiin.

Varoitukset ja varotoimet

- A. Diagnostiseen *in vitro* -käyttöön.
- B. Ammattikäyttöön.
- C. Muut erityiset varoitukset, varotoimet ja toimenpiteet, joilla estetään Tigris DTS system -järjestelmän kontaminaatio, esitetään *Tigris DTS System -järjestelmän käyttöoppaassa*.
- D. Muut erityiset varoitukset, varotoimet ja toimenpiteet, joilla estetään Panther system -järjestelmän kontaminaatio, esitetään *Panther System -järjestelmän käyttöoppaassa*.

Laboratorioon liittyviä seikkoja

- E. Analyysiä ei ole arvioitu potilaspopulaatioilla, joilla CT-sairautta esiintyy vähän. Tästä syystä ei ole määritetty suorituskykyä alhaisen esiintymisosuuden olosuhteissa.
- F. Käytä vain toimitettuja tai määritettyjä kertakäyttöisiä laboratoriotarvikkeita.
- G. Käytä tavallisia laboratoriotarvikkeita koskevia varotoimia. Älä syö tai juo mitään tai tupakoi määritetyillä työskentelyalueilla. Käytä kertakäyttöisiä, jauheettomia käsineitä, silmäsuojaimia ja laboratoriotakkeja näytteiden ja tarvikesarjan reagenssien käsittelyn aikana. Pese kädet perusteellisesti näytteiden ja tarvikesarjan reagenssien käsittelyn jälkeen.
- H. **Varoitus: Ärsyttävät ja syövyttävät aineet:** Vältä Auto Detect 1- ja Auto Detect 2 -reagenssien kosketusta silmiin, ihoon ja limakalvoihin. Jos nämä nesteet koskettavat ihoon tai silmiin, pese ne vedellä. Jos näitä nesteitä roiskuu, laimenna roiskeet vedellä ja pyyhi sitten kuivaksi.
- I. Työskentelypinnat, pipetit ja muut laitteet on desinfioitava säännöllisesti 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella.

Näytteeseen liittyviä seikkoja

- J. Analyysi on testattu käyttämällä klinikon ottamia endoservikaalisia, PreservCyt Solution - nesteeseen otettuja papanäytteitä, vaginan, miesten virtaputken ja sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteitä, potilaan itse ottamista vaginan ja sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteitä ja naisten ja miesten virtsanäytteitä. Suorituskykyä muiden kuin *Näytteenotto ja näytteiden säilytys* -kohdassa mainittujen näytteiden kanssa ei ole arvioitu.




Laboratoriot voivat validoida muita näytteenottolaitteita (33, 36).

Gynekologiset näytteet, jotka on otettu valmisteltaviksi ThinPrep 2000 System- tai ThinPrep 5000 System -järjestelmällä, pitää ottaa käyttäen harjatyyppisiä tai endoservikaalisia harjan ja muovilastan yhdistelmällä varustettuja näytteenottolaitteita.

- K. Näytteenottosarjoissa mainitut viimeiset käyttöpäivät koskevat näytteenottopaikkaa eivätkä testauspaikkaa. Näytteet, jotka on otettu milloin tahansa ennen näytteenottosarjan viimeistä käyttöpäivää ja jotka on kuljetettu ja säilytetty pakkausselosteen mukaisesti, ovat kelpollisia testattaviksi, vaikka näytteenottoputken viimeinen käyttöpäivä olisi umpeutunut.
- L. PreservCyt Solution on validoitu vaihtoehtoiseksi aineeksi Aptima Combo 2 assay -määrityksellä testaamista varten. PreservCyt Solution -nesteessä olevia papanäytteitä, jotka on käsitelty ThinPrep 3000 Processor -laitteella tai muilla laitteilla, ei ole arvioitu *Chlamydia trachomatis*- ja *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerien testauksessa Aptima Combo 2 assay -määrityksellä.
- M. Kun virtsansiirtoputkeen on lisätty virtsaa, nesteen pinnantason on oltava putken etiketin kahden mustan osoitinviivan välissä. Muussa tapauksessa näyte on hylättävä.
- N. Pidä huolta, että näytteen kuljetuksen aikana säilytysolosuhteet ovat oikeanlaiset, jotta näyte säilyy kunnossa. Näytteen stabiiliutta muiden kuin suositeltujen toimitusolosuhteiden aikana ei ole arvioitu.
- O. Näytteet voivat olla tartuntavaarallisia. Sovella yleisiä varotoimia tämän määrityksen suorittamisen aikana. Laboratorion johtajan on määritettävä oikeanlaiset käsittely- ja hävitysmenetelmät. Vain henkilöstö, jolla on riittävä koulutus tartuntavaarallisten materiaalien käsittelystä, saa suorittaa tämän diagnostisen toimenpiteen.
- P. Vältä ristikontaminaatiota näytteiden käsittelyn aikana. Näytteet voivat sisältää erittäin suuria eliöpitoisuuksia. Varmista, että näytesäiliöt eivät koske toisiinsa, ja hävitä käytetyt materiaalit viemättä niitä avointen säiliöiden yli. Vaihda käsineet, jos ne koskevat näytteeseen.
- Q. Jos laboratorio vastaanottaa vanupuikkonäytteen siirtoputken, jossa ei ole vanupuikkoa, jossa on kaksi vanupuikkoa, puhdistusvanupuikko tai vanupuikko, jota Hologic ei ole toimittanut, näyte on hylättävä. Ennen kuin hylkää vanupuikon siirtoputken, jossa ei ole vanupuikkoa, tarkista, ettei se ole Aptima™-näytteesiirtoputki, sillä tämä näytteesiirtoputki ei sisällä vanupuikkoa.
- R. PreservCyt Solution -nesteeseen otetun papanäytteiden tapauksessa tee näytteenotto valmistajan ohjeiden mukaisesti. Näytteet, jotka poistetaan PreservCyt-pullosta Aptima Combo 2 assay -määrityksellä testausta varten, tulee käsitellä vain Aptima-näytteesiirtosarjalla.
- S. Jos Aptima-siirtoputken korkki lävistetään, siitä voi tietyissä olosuhteissa päästä ulos nestettä. Noudata asianmukaista *Testausmenettelyä*, jottei näin pääse käymään.

Analyysiin liittyviä seikkoja

- T. Aptima Combo 2 assay -määrityksen suorituskykyä ei ole arvioitu alle 14-vuotiailla.
- U. Älä käytä tätä sarjaa viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- V. **Älä vaihda, sekoita tai yhdistä analyysireagensseja tarvikesarjoista**, joiden eränumerot eivät ole samoja. Aptiman kontrolleilla ja analyysinesteillä voi olla eri eränumerot.

	<p>Aptima Oil Reagent <i>Polydimethylsiloxane 100%</i></p> <p>Varoitus H315 - Ärsyttää ihoa H319 - Ärsyttää voimakkaasti silmiä</p>
	<p>Selection Reagent Boric Acid 1-5% Sodium Hydroxide <1%</p> <p>Varoitus H315 - Ärsyttää ihoa H319 - Ärsyttää voimakkaasti silmiä</p>
	<p>Target Capture Reagent <i>EDTA 1-5%</i></p> <p>H411 - Myrkyllistä vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia P273 - Vältettävä päästämistä ympäristöön P280 - Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>

Huomautus: Vaarailmoitukset vastaavat EU:n käyttöturvallisuustiedotteiden luokituksia. Jos haluat tutustua oman alueesi vaarailmoitustietoihin, tutustu aluekohtaiseen käyttöturvallisuustiedotekirjastoon osoitteessa www.hologiccsds.com.

Reagenssien säilytystä ja käsittelyä koskevat vaatimukset

- A. Seuraavat reagenssit ovat vakaita, kun niitä säilytetään 2–8 °C:ssa (jääkaapissa):
- Aptima Combo 2:n monistusreagenssi
 - Aptima Combo 2:n entsyymireagenssi
 - Aptima Combo 2:n koetinreagenssi
 - Aptima Combo 2:n kohteen poimintareagenssi B
 - APTIMAn positiivinen CT-kontrolli / negatiivinen GC-kontrolli
 - APTIMAn positiivinen GC-kontrolli / negatiivinen CT-kontrolli
- B. Seuraavat reagenssit ovat vakaita 2–30 °C:ssa säilytettyinä:
- Aptima Combo 2:n monistussekoitusliuos
 - Aptima Combo 2:n entsyymin sekoitusliuos
 - Aptima Combo 2:n koettimen sekoitusliuos
 - Aptima Combo 2:n valintareagenssi
- C. Seuraavat reagenssit ovat vakaita 15–30 °C:ssa säilytettyinä (huoneenlämmössä):
- Kohteen poimintareagenssi
 - Aptima-pesuliuos
 - Aptiman deaktivoitinesteen puskuri
 - Aptiman öljyreagenssi

- D. Toimiva kohteen poimintareagenssi (wTCR) on stabiilia 30 päivän ajan 15–30 °C:ssa säilytettynä. Älä säilytä sitä jääkaapissa.
- E. Liuotuksen jälkeen entsyymireagenssi, monistusreagenssi ja koetinreagenssi ovat stabiileja 30 päivän jälkeen, kun niitä säilytetään 2–8 °C:ssa.
- F. Hävitä kaikki käyttämättömät liuotetut reagenssit ja wTCR 30 päivän kuluttua tai kun pääerän viimeinen käyttöpäivä on umpeutunut, kumpi tapahtuukin ensin.
- G. Kontrollit ovat stabiileja injektiopulloissa ilmoitettuun päivämäärään saakka.
- H. Tigris DTS system -järjestelmässä säilytetyt reagenssit säilyvät stabiileina 48 tunnin ajan.
- I. Panther system -järjestelmässä säilytetyt reagenssit säilyvät stabiileina 72 tunnin ajan.
- J. Koetinreagenssi ja sekoitettu koetinreagenssi ovat valoherkkiä. Säilytä reagenssit valolta suojattuina. Määritetty stabiilius sekoitettuna perustuu sekoitetun koetinreagenssin 12 tunnin altistukseen kahdelle 60 W:n fluoresoivalle valolle 43 cm:n etäisyydellä ja alle 30 °C:n lämpötilassa. Myös sekoitettujen koetinreagenssien altistumista valolle on rajoitettava.
- K. Huoneenlämpöön lämmitettäessä osa kontrolliputkista saattaa näyttää utuisilta tai sisältää sakkaa. Kontrolleihin liittyvä utuisuus tai sakka ei vaikuta kontrollien suorituskykyyn. Kontrolleja voidaan käyttää huolimatta siitä, ovatko ne selkeitä vai utuisia tai sakkaisia. Jos kontrollien halutaan olevan kirkkaita, liukenemista voidaan nopeuttaa inkuboimalla niitä huoneenlämpötilan yläalueella (15–30 °C:ssa).
- L. Älä jäädytä reagensseja.**

Näytteenotto ja näytteiden säilytys

Aptima Combo 2 assay on suunniteltu tunnistamaan CT:n ja GC:n esiintyminen seuraavissa näytteissä: kliinikon ottamat endoservikaaliset, PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet, potilaan itse ottamat vaginan, miesten virtaputken ja sekä miesten että naisten kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteet ja naisten ja miesten virtsanäytteet. Suorituskykyä muiden kuin seuraavilla näytteenottosarjoilla otettujen näytteiden kanssa ei ole arvioitu:

- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja endoservikaalisille ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteille
- Aptima Urine Collection Kit -näytteenottosarja miesten ja naisten virtsanäytteille
- Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja vanupuikkonäytteille
- Aptima Specimen Transfer Kit -näytteesiirtosarja (käytetään PreservCyt Solution -liuokseen kerättyjen gynekologisten näytteiden kanssa)

A. Näytteenotto-ohje:

Katso näytteenotto-ohjeet asiaankuuluvan näytteenottosarjan pakkausselosteesta.

B. Näytteen siirto ja säilytys ennen testausta:

1. Pumpulipuikkonäytteet:

- a. Kun näyte on otettu, kuljeta ja säilytä vanupuikkoa vanupuikkonäytteiden siirtoputkessa 2–30 °C:ssa testaukseen saakka. Näytteet pitää analysoida Aptima Combo 2 assay -määrityksellä 60 päivän kuluessa näytteenotosta. Jos niitä on säilytettävä pidempään, jäädytä näytteet –20 °C – –70 °C:seen enintään 12 kuukaudeksi näytteenoton jälkeen (katso *Näytteen stabiiliuden tutkimukset*).

2. Virtsanäytteet:
 - a. Virtsanäytteet, jotka ovat edelleen ensisijaisessa näytteenottosäiliössä, pitää kuljettaa laboratorioon 2–30 °C:ssa. Siirrä virtsanäyte Aptiman virtsanäytteiden siirtoputkeen 24 tunnin kuluessa näytteenotosta. Säilytä 2–30 °C:ssa ja testaa 30 päivän kuluessa näytteenotosta.
 - b. Kun näyte on otettu, kuljeta käsiteltyjä virtsanäytteitä Aptiman virtsanäytteiden siirtoputkessa 2–30 °C:ssa ja säilytä niitä 2–30 °C:ssa testaukseen saakka. Käsitellyt virtsanäytteet pitää analysoida Aptima Combo 2 assay -määrityksellä 30 päivän kuluessa näytteenotosta. Jos näytteitä on säilytettävä pidempään, jäädytä ne -20 °C – -70 °C:seen enintään 12 kuukauden ajaksi näytteenoton jälkeen (katso *Näytteen stabiiliuden tutkimukset*).
3. PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet:
 - a. PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet, jotka on tarkoitettu CT- ja/tai GC-testaukseen, pitää käsitellä sytologisesti ja/tai siirtää Aptima-näytteensiirtoputkeen 30 päivän kuluessa näytteenotosta, kun niitä säilytetään 2–30 °C:ssa (katso *Näytteen stabiiliuden tutkimukset*).
 - b. Jos käytetään ThinPrep-näytteenpoistomenettelyä, katso *ThinPrep 2000-, ThinPrep 3000- tai ThinPrep 5000 Processor -järjestelmän käyttöoppaan lisäosasta* lisätietoja alikvootin poistosta. Siirrä 1 ml poistettua alikvoottia Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima-näytteensiirtosarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.
 - c. Jos näyte testataan käsittelyn jälkeen ThinPrep 2000 Processor -käsittelylaitteella, käsittele PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet *ThinPrep 2000 Processor -järjestelmän käyttöoppaan* ja Aptima-näytteensiirtosarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Jos näyte testataan ThinPrep 5000 Processor -käsittelylaitteen käytön jälkeen, käsittele PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet *ThinPrep 5000 Processor -järjestelmän käyttöoppaan* ja Aptima-näytteensiirtosarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Siirrä 1 ml PreservCyt Solution -injektiopulloon jäänyttä nestettä Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima-näytteensiirtosarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.
 - d. Kun PreservCyt Solution -liuokseen otettu papanäyte siirretään Aptima-näytteensiirtoputkeen, näyte pitää analysoida Aptima Combo 2 assay -määrityksellä 30 päivän kuluessa 2–8 °C:ssa säilytettynä tai 14 päivän kuluessa 15–30 °C:ssa säilytettynä. Jos näytteitä on säilytettävä pidempään, jäädytä ne -20 – -70 °C:seen enintään 12 kuukaudeksi siirron jälkeen (katso *Näytteen stabiiliuden tutkimukset*).

C. Näytteen säilytys testauksen jälkeen:

1. Analysoituja näytteitä on säilytettävä pystysuorassa asennossa telineessä.
2. Näytteensiirtoputket on peitettävä uudella, puhtaalla muovikalvolla tai folioesteellä.
3. Jos analysoidut näytteet on jäädytettävä tai kuljetettava eteenpäin, ota läpäistävä korkki pois ja aseta uudet ei-läpäistävät korkit näytteensiirtoputkiin. Jos näytteet on toimitettava testattavaksi toiseen laitokseen, suositeltuja lämpötiloja on noudatettava. Ennen korkin pois ottamista aiemmin testatuista ja uudelleen korkilla suljetuista näytteistä näytteensiirtoputkia on sentrifugoitava 5 minuuttia 420 RCF:n (suhteellinen keskipakovoima) voimalla, jotta kaikki neste laskeutuu putken pohjalle. **Vältä läikkymistä ja ristikontaminaatiota.**

Huomautus: *Näytteet on kuljetettava soveltuvien kansallisten ja kansainvälisten kuljetussäännösten mukaisesti.*

Tigris DTS System

Aptima Combo 2 assay -määrityksen CT:lle ja GC:lle tarkoitetut reagenssit luetellaan alla Tigris DTS system -järjestelmälle. Reagenssin yksilöintimerkinnät luetellaan myös reagenssin nimen vieressä.

Toimitetut reagenssit ja materiaalit

Aptima Combo 2 Assay -määrityssarja, 250 testiä (2 laatikkoa ja 1 kontrollisarja) (Tuotenro PRD-05572 ja PRD-05572B)

Aptima Combo 2 -jääkaappilaatikko (laatikko 1/2)
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Merkintä	Ainesosa	Määrä
A	Aptima Combo 2:n monistusreagenssi <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot kuivattuina puskuriliuoksessa, joka sisältää alle 5 % täyteainetta.</i>	1 injektiopullo
E	Aptima Combo 2:n entsyymireagenssi <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattuina HEPES-puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 10 % täyttereagenssia.</i>	1 injektiopullo
P	Aptima Combo 2:n koetinreagenssi <i>Ei-infektoivat kemiluminesenssi-DNA-koettimet kuivattuina suksinaattipuskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 injektiopullo
TCR-B	Aptima Combo 2:n kohteen poimintareagenssi B <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 x 0,61 ml

Aptima Combo 2:n huoneenlämpöinen laatikko (laatikko 2/2)
(säilytä 15–30 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Merkintä	Ainesosa	Määrä
AR	Aptima Combo 2:n monistussekoitusliuos <i>Vesipitoinen säilöntäaineita sisältävä liuos.</i>	1 x 27,7 ml
ER	Aptima Combo 2:n entsyymin sekoitusliuos <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta ja glyserolia.</i>	1 x 11,1 ml
PR	Aptima Combo 2:n koettimen sekoitusliuos <i>Suksinaattipuskuroitu liuos, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 x 35,4 ml
S	Aptima Combo 2:n valintareagenssi <i>600 mM boraattipuskuroitu, pinta-aktiivista ainetta sisältävä liuos.</i>	1 x 108 ml
TCR	Aptima Combo 2:n kohteen poimintareagenssi <i>Puskuroitu suolaliuos, joka sisältää kiinteän faasin ja poimintaoligomeerejä.</i>	1 x 54 ml
	Liutuskaulukset	3
	Pääerän viivakoodiarkki	1 arkki

Aptima Controls Kit -kontrollisarja
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Merkintä	Ainesosa	Määrä
PCT/NGC	Aptiman positiivinen CT-kontrolli / negatiivinen GC-kontrolli <i>Ei-infektiivinen CT-nukleinihappo puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta. Jokainen 400 µl:n näyte sisältää arvioitua rRNA-ekvivalentin, joka on 1 CT IFU (5 fg/määritys*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	Aptiman positiivinen GC-kontrolli / negatiivinen CT-kontrolli <i>Ei-infektiivinen GC-nukleinihappo puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta. Jokainen 400 µl:n näyte sisältää arvioitua rRNA-ekvivalentin, joka on 50 GC-solua (250 fg/määritys*).</i>	5 x 1,7 ml

* rRNA-ekvivalentit laskettiin perustuen genomien kokoon ja arvioitua DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti.

Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen

Huomautus: Hologicilta saatavissa oleville materiaaleille on annettu tuotenumero, ellei toisin ole määritetty.

	<u>Tuotenro</u>
Tigris DTS System	105118
Aptima Assay Fluids Kit <i>(Aptima-pesuliuos, Aptiman deaktivoitinesteen puskuuri ja Aptiman öljyreagenssi)</i>	302382
Aptima Auto Detect Kit	301048
Aptima System -järjestelmän nestesäilöntäsarja	302380
Kärjet, 1 000 µl, sähköä johtavia, nesteen tunnistavia	10612513 (Tecan)
Tigris DTS System -järjestelmän ajosarja, joka sisältää seuraavat:	301191
<i>moniputkikiyksiköt (MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>MTU-kärkien jätepussisarja</i>	<i>900907</i>
<i>MTU-jäteohjauslevyt</i>	<i>900931</i>
<i>MTU-jätetsuojukset</i>	<i>105523</i>
Aptima-näytteensiirtosarja <i>Käytetään PreservCyt Solution -liuoksessa olevien näytteiden kanssa</i>	301154C
Aptima-näytteensiirtosarja — tulostettava <i>Käytetään PreservCyt Solution -liuoksessa olevien näytteiden kanssa</i>	PRD-05110
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja vanupuikkonäytteille	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja endoservikaalisille ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteille	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit -näytteenottosarja miesten ja naisten virtsanäytteille	301040
Aptiman miesten ja naisten virtsanäytteiden siirtoputket	105575
Valkaisuaine, 5–7-prosenttinen (0,7–1,0 M) natriumhypokloriittiliuos	–

	<u>Tuotenro</u>
Vesi Tigris DTS System -järjestelmää varten <i>Tutustu Tigris DTS System -järjestelmän käyttöoppaan teknisiin tietoihin</i>	–
Kertakäyttökäsineet	–
SysCheck-kalibrintistandardi	301078
Aptiman läpäistävät korkit	105668
Vaihdettavat korkit, joita ei voi läpäistä	103036A
Vaihtokorkit 250 testin sarjoille <i>Monistus- ja koetinreagenssien sekoitusliuokset</i>	–
	<i>CL0041 (100 korkkia)</i>
<i>Entsyymireagenssin sekoitusliuos</i>	<i>501616 (100 korkkia)</i>
<i>TCR- ja valikointireagenssi</i>	<i>CL0040 (100 korkkia)</i>

Valinnaiset materiaalit

	<u>Tuotenro</u>
Aptima Controls Kit -kontrollisarja	301110
Hologicin valkaisun parannusaine puhdistusta varten <i>pintojen ja laitteiden tavalliseen puhdistukseen</i>	302101

Tigris DTS System -järjestelmän testausmenetelmä

Huomautus: Katso tarkemmat tiedot Tigris DTS System -järjestelmän toimenpiteistä Tigris DTS system -järjestelmän käyttöoppaasta.

A. Työskentelyalueen valmistelu

1. Puhdista työskentelypinnat, joissa reagenssit ja näytteet valmistellaan. Pyyhi työskentelypinnat 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen koskea pintoihin vähintään 1 minuutin ajan ja huuhtelee sitten vedellä. Älä anna natriumhypokloriittiliuoksen kuivua. Peitä pöytäpinta, jolla reagenssit ja näytteet valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla imukykyisillä työpöytäpeitteillä.

B. Reagenssin sekoitus / uuden tarvikesarjan valmistus

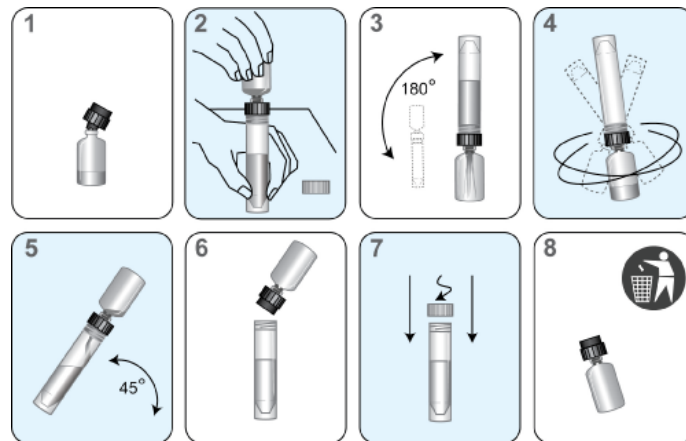
Huomautus: Reagenssin liuotus on tehtävä ennen minkään töiden aloittamista Tigris DTS system -järjestelmälle.

1. Sekoita monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssit yhdistämällä kylmäkuivatun reagenssin pullot sekoitusliuoksen kanssa. Jos sekoitusliuoksia säilytetään jääkaapissa, anna niiden lämmetä huoneenlämpöön ennen käyttöä.
 - a. Käytä jokaista sekoitusliuosta kylmäkuivatun reagenssinsa kanssa. Varmista, että sekoitusliuoksella ja kylmäkuivatulla reagenssilla on täsmäyvät etiketin värit, ennen kuin liität liuotuskauluksen.
 - b. Tarkista pääerän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia reagensseja.
 - c. Avaa kylmäkuivatun reagenssin injektiopullo ja aseta sekoituskauluksen toinen pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 1, vaihe 1).
 - d. Avaa täsmäävä sekoitusliuospullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työskentelypinnalle.

- e. Pidä sekoituspulloa pöydällä ja aseta liuotuskauluksen toinen pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 1, vaihe 2).
- f. Käännä koottuja pulloja hitaasti. Anna liuoksen valua pullosta lasiseen injektiopulloon (Kuva 1, vaihe 3).
- g. Pyörittele injektiopulloa varovasti, jotta liuos sekoittuu Vältä vaahdon muodostumista injektiopullon heiluttamisen aikana (Kuva 1, vaihe 4).
- h. Odota, jotta kylmäkuivattu reagenssi valuu liuokseen, ja käännä pulloja uudelleen kallistaen ne 45° kulmaan, mikä estää vaahdon muodostumista (Kuva 1, vaihe 5). Anna kaiken nesteen valua takaisin muovipulloon.
- i. Hävitä sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 1, vaihe 6).
- j. Aseta korkki takaisin muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja sekoituspäivä etikettiin (Kuva 1, vaihe 7).
- k. Hävitä sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 1, vaihe 8).

Vaihtoehto: Monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien lisääminen putkisekoittajaa käyttämällä on sallittu. Reagenssit voidaan sekoittaa asettamalla suljettu muovipullo putkisekoittajaan, jonka nopeudeksi on asetettu 20 r/min (tai vastaava), vähintään 5 minuutiksi.

Varoitus: Vältä vaahdon muodostumista sekoittaessasi reagensseja. Vaahto estää Tigris DTS system -järjestelmän pinnantason tunnistuksen toiminnan.



Kuva 1. Tigris DTS System- tai Panther System -järjestelmän liuotuksen kulku

2. Valmistele käytettävä kohteen poimintareagenssi (wTCR)
 - a. Aseta pareiksi pullot, joissa on yhdenmukaiset TCR ja TCR-B.
 - b. Tarkista reagenssierän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia sarjan reagensseja.
 - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työskentelypinnalle.
 - d. Avaa TCR-B-pullo ja kaada koko pullon sisältö TCR-pulloon. On täysin normaalia, että TCR-B-pulloon jää pieni määrä nestettä.
 - e. Aseta TCR-pulloon korkki ja sekoita sen sisältö heiluttamalla sitä kevyesti. Vältä vaahdon muodostumista heiluttamisen aikana.
 - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
 - g. Hävitä TCR-B-pullo ja korkki.

3. Valmistelevä valikointireagenssi
 - a. Tarkista reagenssipullon eränumero ja varmista, että se vastaa pääerän viivakoodiarkin eränumeroa.
 - b. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.

Huomautus: Sekoita kaikki reagenssit perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.

C. Reagenssin valmistus aiemmin sekoitettujen reagenssien tapauksessa

1. Aiemmin sekoitettujen monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien on lämmitettävä huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen määrittämisen aloittamista.
2. Jos sekoitettu koetinreagenssi sisältää sakkaa, joka ei liukene liuokseen huoneenlämmössä, lämmitä korkilla suljettua pulloa enintään 62 °C:n lämpötilassa 1–2 minuutin ajan. Tämän lämmitysvaiheen jälkeen koetinreagenssia voidaan käyttää, vaikka sakkaa jäisi jäljelle. Sekoita koetinreagenssi kääntämällä varoen, ettet aiheuta vaahdon muodostumista, ja lisää se järjestelmään vasta sitten.
3. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia varovasti ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.
4. Älä täytä vajaita reagenssipulloja. Tigris DTS system -järjestelmä tunnistaa ja hylkää liian täydet pullot.

D. Näytteiden käsittely

1. Anna kontrollien ja näytteiden lämmitä huoneenlämpöön ennen käsittelyä.
2. **Älä sekoita näytteitä vortex-sekoittimella.**
3. Tarkista silmämääräisesti, että jokainen näyteputki täyttää jonkin seuraavista ehtoista:
 - a. Kummankin sukupuolen näytteen siirto-putkessa on yksi sininen Aptiman näytteenottovanupuikko.
 - b. Multitest- tai vaginan vanupuikkonäytteen näytteen siirto-putkessa on yksi vaaleanpunainen Aptiman näytteenottovanupuikko.
 - c. Virtsan loppumäärä on virtsanäytteen siirto-putken mustien täyttöviivojen välissä.
 - d. Aptiman näytteen siirto-putkessa ei ole vanupuikkoa PreservCyt Solution -liuokseen otettuja papanäytteitä varten.
4. Tarkista näyteputket ennen telineeseen asettamista:
 - a. Jos näyteputkessa on kuplia nesteeseen ja korkin välisessä tilassa, sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 420 RCF:n voimakkuudella kuplien poistamiseksi.
 - b. Jos näyteputken tilavuus on pienempi kuin yleensä noudatettaessa näytteenotto-ohjeita, sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 420 RCF:n voimakkuudella, jotta voit varmistaa, ettei korkissa ole nestettä.
 - c. Jos nesteeseen pinnantasoon virtsanäyteputkessa ei ole etiketin kahden mustan merkkiviivan välissä, näyte pitää hylätä. Älä lävistä putkea, joka on täytetty liian täyteen.
 - d. Jos virtsanäyteputki sisältää sakkaa, kuumenna näytettä 37 °C:ssa enintään 5 minuutin ajan. Jos sakka ei liukene takaisin liuokseen, varmista silmämääräisesti, että sakka ei estä näytteen toimitusta.

Huomautus: Jos vaiheiden 4a–4c ohjeita ei noudateta, nestettä voi vuotaa näyteputken korkista.

Huomautus: Kullekin näyteputkelle voidaan testata enintään kolme erillistä alikvoottia. Jos näyteputkesta yritetään pipetoida enemmän kuin 3 alikvoottia, seurauksena voi olla virheitä riittämättömän tilavuuden vuoksi.

E. Järjestelmän valmistelu

Valmistelee järjestelmä ja työlista *Tigris DTS system -järjestelmän käyttöoppaan* ja *Menetelmää koskevia huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaisesti.

Menetelmää koskevia huomautuksia

A. Kontrollit

1. Jotta Tigris Aptima assay -määritysohjelmisto toimii asianmukaisesti, tarvitsen etu- ja loppukontrollit. Positiivisen kontrollin, CT / negatiivisen kontrollin, GC pitää olla työlistan ensimmäisessä paikassa ja toiseksi viimeisessä paikassa. Tämä kontrollin etiketti on vaaleanpunainen. Etiketissä lukee "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC". Positiivisen GC-kontrollin, negatiivisen CT-kontrollin pitää olla työlistan toisessa paikassa ja viimeisessä paikassa. Tämä kontrollin etiketti on sinivihreä. Etiketissä lukee "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT".
2. Kukin Aptiman kontrolliputki voidaan testata vain kerran. Jos putkesta yritetään pipetoida useammin kuin kerran, seurauksena voi olla virheitä riittämättömän tilavuuden vuoksi.

B. Lämpötila

Huoneenlämmöksi on määritetty 15–30 °C:n lämpötila.

C. Käsineiden jauhe

Kuten kaikkien reagenssijärjestelmien tapauksessa, tiettyjen käsineiden liian suuret jauhemäärät voivat aiheuttaa avattujen putkien kontaminoitumisen. Siksi suosittelemme jauheettomia käsineitä.

D. Laboratorion kontaminaation tarkkailuprotokolla Tigris DTS system -järjestelmää varten

Monet laboratoriokohtaiset tekijät voivat aiheuttaa kontaminaatioita, mukaan lukien testaustilavuus, työnkulku, sairauden yleisyys ja erilaiset muut laboratoriotöimenpiteet. Nämä tekijät pitää ottaa huomioon, kun kontaminaatioiden tarkkailutiheys määritetään. Kontaminaation tarkkailuväliä pitää määrittää kunkin laboratorion käytäntöjen ja menetelmien mukaisesti.

Jotta laboratorion kontaminaatioita voidaan tarkkailla, seuraava toimenpide on suoritettava käyttäen Aptiman kummankin sukupuolen (Unisex) endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteiden näytteenottosarjaa:

1. Merkitse vanupuikkojen siirtoputkiin numerot, jotka vastaavat testattavia alueita.
2. Poista näytteenottovanupuikko (sininen vanupuikon varsi, jossa on vihreä painatus) pakkauksestaan, kostuta vanupuikko vanupuikkojen siirtoaineella ja pyyhkäise vanupuikolla määritettyä aluetta pyörivin liikkein.
3. Aseta vanupuikko heti siirtoputkeen.
4. Riko vanupuikon varsi varovasti murtoviivan kohdalta. Varo, ettei sisältö pääse roiskumaan.
5. Aseta korkki tiukasti takaisin vanupuikon siirtoputkeen.
6. Toista vaiheet 2–5 kaikille alueille, joista on tarkoitus ottaa vanupuikkonäyte.

Jos tulokset ovat CT- tai GC-positiivisia tai kyseenalaisia, katso *Testin tulkinta – QC-potilastulokset*. Lisätietoja Tigris DTS system -järjestelmän kontaminaation seurannasta on *Tigris DTS System -järjestelmän käyttöoppaassa*.

Panther System

Aptima Combo 2 assay -määrityksen CT:lle ja GC:lle tarkoitetut reagenssit luetellaan alla Panther system -järjestelmälle. Reagenssin yksilöintimerkinnot luetellaan myös reagenssin nimen vieressä.

Toimitetut reagenssit ja materiaalit**Aptima Combo 2 Assay -määrityssarja**

100 testiä (2 laatikkoa ja 1 kontrollisarja) (Tuotenro PRD-05576)

250 testiä (2 laatikkoa ja 1 kontrollisarja) (Tuotenro PRD-05571)

**Aptima Combo 2 -jääkaappilaatikko (laatikko 1/2)
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)**

Merkintä	Ainesosa	Määrä 250 kpl:n testisarja	Määrä 100 kpl:n testisarja
A	Aptima Combo 2:n monistusreagenssi <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot kuivattuina puskuriliuoksessa, joka sisältää alle 5 % täyteainetta.</i>	1 injektiopullo	1 injektiopullo
E	Aptima Combo 2:n entsyymireagenssi <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattuina HEPES-puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 10 % täyttereagenssia.</i>	1 injektiopullo	1 injektiopullo
P	Aptima Combo 2:n koetinreagenssi <i>Ei-infektoivat kemiluminesenssi-DNA-koettimet kuivattuina suksinaattipuskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 injektiopullo	1 injektiopullo
TCR-B	Aptima Combon kohteen poimintareagenssi B <i>Ei-infektoivat nukleiinihapot puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

**Aptima Combo 2:n huoneenlämpöinen laatikko (laatikko 2/2)
(säilytä 15–30 °C:ssa vastaanoton jälkeen)**

Merkintä	Ainesosa	Määrä 250 kpl:n testisarja	Määrä 100 kpl:n testisarja
AR	Aptima Combo 2:n monistussekoitusliuos <i>Vesipitoinen säilöntäaineita sisältävä liuos.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
ER	Aptima Combo 2:n entsyymin sekoitusliuos <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta ja glyserolia.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
PR	Aptima Combo 2:n koettimen sekoitusliuos <i>Suksinaattipuskuroitu liuos, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml

Aptima Combo 2:n huoneenlämpöinen laatikko (laatikko 2/2)
(säilytä 15–30 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Merkintä	Ainesosa	Määrä 250 kpl:n testisarja	Määrä 100 kpl:n testisarja
S	Aptima Combo 2:n valintareagenssi <i>600 mM boraattipuskuroitu, pinta-aktiivista ainetta sisältävä liuos.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml
TCR	Aptima Combo 2:n kohteen poimintareagenssi <i>Puskuroitu suolaliuos, joka sisältää kiinteän faasin ja poimintaoligomeerejä.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Liutuskaulukset	3	3
	Pääerän viivakoodiarkki	1 arkki	1 arkki

Aptima Controls Kit -kontrollisarja
(säilytä 2–8 °C:ssa vastaanoton jälkeen)

Merkintä	Ainesosa	Määrä
PCT/NGC	Aptiman positiivinen CT-kontrolli / negatiivinen GC-kontrolli <i>Ei-infektiivinen CT-nukleinihappo puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta. Jokainen 400 µl:n näyte sisältää arvioitun rRNA-ekvivalentin, joka on 1 CT IFU (5 fg/määritys*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	Aptiman positiivinen GC-kontrolli / negatiivinen CT-kontrolli <i>Ei-infektiivinen GC-nukleinihappo puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää alle 5 % puhdistusainetta. Jokainen 400 µl:n näyte sisältää arvioitun rRNA-ekvivalentin, joka on 50 GC-solua (250 fg/määritys*).</i>	5 x 1,7 ml

* rRNA-ekvivalentit laskettiin perustuen genomien kokoon ja arvioitua DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti.

Materiaalit, jotka tarvitaan mutta jotka ovat saatavissa erikseen

Huomautus: Hologicilta saatavissa oleville materiaaleille on annettu tuotenumerot, ellei toisin ole määritetty.

	Tuotenro
Panther System	303095
Aptima Assay Fluids Kit <i>(Aptima-pesuliuos, Aptiman deaktivoitinesteen puskuuri ja Aptiman öljyreagenssi)</i>	303014 (1 000 testiä)
Aptima Auto Detect Kit	303013 (1 000 testiä)
Moniputkiyksiköt (MTU:t)	104772-02
Panther-jätepussipakkaus	902731
Panther-jäteastian kansi	504405
Vaihtoehtoisesti Panther Run Kit <i>sisältää moniputkiyksiköitä, jätepusseja, jäteastian kansia, määritysnesteitä ja automaattisen tunnistuksen reagensseja</i>	303096 (5000 testiä)

Kärjet, 1 000 µl, sähköä johtavia, nesteen tunnistavia	10612513 (Tecan)
Aptima-näytteesiirtosarja <i>Käytetään PreservCyt Solution -liuoksessa olevien näytteiden kanssa</i>	301154C
Aptima-näytteesiirtosarja — tulostettava <i>Käytetään PreservCyt Solution -liuoksessa olevien näytteiden kanssa</i>	PRD-05110
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja vanupuikkonäytteille	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja endoservikaalisille ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteille	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit -näytteenottosarja miesten ja naisten virtsanäytteille	301040
Aptiman miesten ja naisten virtsanäytteiden siirtoputket	105575
Valkaisuaine, 5–7-prosenttinen (0,7–1,0 M) natriumhypokloriittiliuos	–
Kertakäyttökäsineet	–
SysCheck-kalibrointistandardi	301078
Aptiman läpäistävät korkit	105668
Vaihdettavat korkit, joita ei voi läpäistä	103036A
Vaihtokorkit 250 testin sarjoille <i>Monistus- ja koetinreagenssien sekoitusliuokset</i>	–
	CL0041 (100 korkkia)
<i>Entsyymireagenssin sekoitusliuos</i>	501616 (100 korkkia)
<i>TCR- ja valikointireagenssi</i>	CL0040 (100 korkkia)
Vaihtokorkit 100 testin sarjoille <i>Monistus-, entsyymi-, koetinreagenssien sekoitusliuokset</i>	–
	CL0041 (100 korkkia)
<i>TCR- ja valikointireagenssi</i>	501604 (100 korkkia)

Valinnaiset materiaalit

	<u>Tuotenro</u>
Aptima Controls Kit -kontrollisarja	301110
Hologicin valkaisun parannusaine puhdistusta varten <i>pintojen ja laitteiden tavalliseen puhdistukseen</i>	302101

Panther System -järjestelmän testausmenetelmä

Huomautus: katso tarkemmat tiedot Panther System -järjestelmän toimenpiteistä Panther system -järjestelmän käyttöoppaasta.

A. Työskentelyalueen valmistelu

1. Puhdista työskentelypinnat, joissa reagenssit ja näytteet valmistellaan. Pyyhi työskentelypinnat 2,5–3,5-prosenttisella (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen koskea pintoihin vähintään 1 minuutin ajan ja huuhtelee sitten vedellä. Älä anna natriumhypokloriittiliuoksen kuivua. Peitä pöytäpinta, jolla reagenssit ja näytteet valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla imukykyisillä työpöytäpeitteillä.

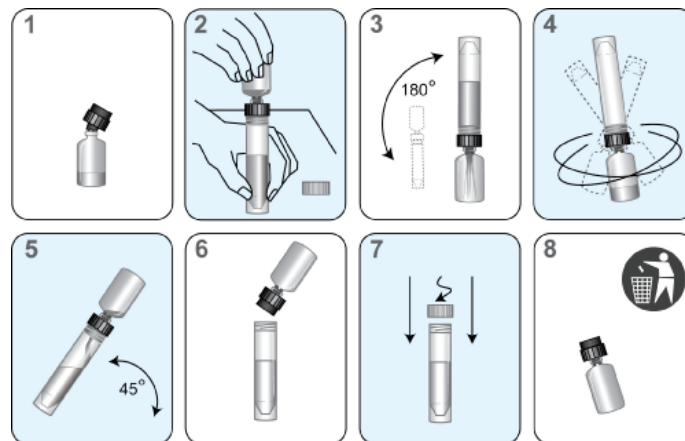
B. Reagenssin sekoitus / uuden tarvikesarjan valmistus

Huomautus: Reagenssin sekoitus on tehtävä ennen minkään töiden aloittamista Panther system -järjestelmälle.

1. Sekoita monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssit yhdistämällä kylmäkuivatun reagenssin pullot sekoitusliuoksen kanssa. Jos sekoitusliuoksia säilytetään jääkaapissa, anna niiden lämmetä huoneenlämpöön ennen käyttöä.
 - a. Käytä jokaista sekoitusliuosta kylmäkuivatun reagenssinsa kanssa. Varmista, että sekoitusliuksella ja reagenssilla on täsmäyvät etiketin värit ennen sekoituskauluksen kiinnittämistä.
 - b. Tarkista pääerän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia reagensseja.
 - c. Avaa kylmäkuivatun reagenssin injektiopullo ja aseta sekoituskauluksen toinen pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 2, vaihe 1).
 - d. Avaa täsmävä sekoitusliuospullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työskentelypinnalle.
 - e. Pidä sekoituspulloa pöydällä ja aseta liuotuskauluksen toinen pää pitävästi pullon aukkoon (Kuva 2, vaihe 2).
 - f. Käännä koottuja pulloja hitaasti. Anna liuoksen valua pullosta lasiseen injektiopulloon (Kuva 2, vaihe 3).
 - g. Pyörittele liuosta varovasti pullossa, jotta liuos sekoittuu Vältä vaahdon muodostumista pullon heiluttamisen aikana (Kuva 2, vaihe 4).
 - h. Odota, jotta kylmäkuivattu reagenssi valuu liuokseen, ja käännä pulloja uudelleen kallistaen ne 45° kulmaan, mikä estää vaahdon muodostumista (Kuva 2, vaihe 5). Anna kaiken nesteen valua takaisin muovipulloon.
 - i. Hävitä sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 2, vaihe 6).
 - j. Aseta korkki takaisin muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja liuotuspäivä etikettiin (Kuva 2, vaihe 7).
 - k. Hävitä sekoituskaulus ja lasinen injektiopullo (Kuva 2, vaihe 8).

Vaihtoehto: Monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien lisääminen putkisekoittajaa käyttämällä on sallittu. Reagenssit voidaan sekoittaa asettamalla suljettu muovipullo putkisekoittajaan, jonka nopeudeksi on asetettu 20 r/min (tai vastaava), vähintään 5 minuutiksi.

Varoitus: Vältä vaahdon muodostumista sekoittaessasi reagensseja. Vahto estää Panther system -järjestelmän pinnantason tunnistuksen toiminnan.



Kuva 2. Tigris DTS System- tai Panther System -järjestelmän liuotuksen kulku

2. Valmistele käytettävä kohteen poimintareagenssi (wTCR)
 - a. Aseta pareiksi pullot, joissa on yhdenmukaiset TCR ja TCR-B.
 - b. Tarkista reagenssierän viivakoodiarkin eränumerot ja varmista, että käytät yhdessä asianmukaisia sarjan reagensseja.
 - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työskentelypinnalle.
 - d. Avaa TCR-B-pullo ja kaada koko pullon sisältö TCR-pulloon. On täysin normaalia, että TCR-B-pulloon jää pieni määrä nestettä.
 - e. Aseta TCR-pulloon korkki ja sekoita sen sisältö heiluttamalla sitä kevyesti. Vältä vaahdon muodostumista heiluttamisen aikana.
 - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
 - g. Hävitä TCR-B-pullo ja korkki.

3. Valmistele valikointireagenssi
 - a. Tarkista reagenssipullon eränumero ja varmista, että se vastaa pääerän viivakoodiarkin eränumeroa.
 - b. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.

Huomautus: *Sekoita kaikki reagenssit perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.*

C. Reagenssin valmistus aiemmin sekoitettujen reagenssien tapauksessa

1. Aiemmin sekoitettujen monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien on lämmentävä huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen määrittämisen aloittamista.
2. Jos sekoitettu koetinreagenssi sisältää sakkaa, joka ei liukene liuokseen huoneenlämmössä, lämmitä korkilla suljettua pulloa enintään 62 °C:n lämpötilassa 1–2 minuutin ajan. Tämän lämmitysvaiheen jälkeen koetinreagenssia voidaan käyttää, vaikka sakkaa jäisi jäljelle. Sekoita koetinreagenssi kääntämällä varoen, ettet aiheuta vaahdon muodostumista, ja lisää se järjestelmään vasta sitten.
3. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti kääntämällä niitä kaikkia varovasti ennen järjestelmään asettamista. Vältä vaahdon muodostumista reagenssien kääntelyn aikana.
4. Älä täytä vajaita reagenssipulloja. Panther system -järjestelmä tunnistaa ja hylkää liian täydet pullot.

D. Näytteiden käsittely

1. Anna kontrollien ja näytteiden lämmitä huoneenlämpöön ennen käsittelyä.
2. **Älä sekoita näytteitä vortex-sekoittimella.**
3. Tarkista silmämääräisesti, että jokainen näyteputki täyttää jonkin seuraavista ehdoista:
 - a. Kummankin sukupuolen näytteesiirtoputkessa on yksi sininen Aptiman näytteenottovanupuikko.
 - b. Multitest- tai vaginan vanupuikonäytteen näytteesiirtoputkessa on yksi vaaleanpunainen Aptiman näytteenottovanupuikko.
 - c. Virtsan loppumäärä on virtsanäytteen siirtoputken mustien täyttöviivojen välissä.
 - d. Aptiman näytteesiirtoputkessa ei ole vanupuikkoa PreservCyt Solution -liuokseen otettuja papanäytteitä varten.
4. Tarkista näyteputket ennen telineeseen asettamista:
 - a. Jos näyteputkessa on kuplia nesteeseen ja korkin välisessä tilassa, sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 420 RCF:n voimakkuudella kuplien poistamiseksi.

- b. Jos näyteputken tilavuus on pienempi kuin yleensä noudatettaessa näytteenotto-ohjeita, sentrifugoi putkea 5 minuutin ajan 420 RCF:n voimakkuudella, jotta voit varmistaa, ettei korkissa ole nestettä.
- c. Jos nesteen pinnantaso virtsanäyteputkessa ei ole etiketin kahden mustan merkkiviivan välissä, näyte pitää hylätä. Älä lävistä putkea, joka on täytetty liian täyteen.
- d. Jos virtsanäyteputki sisältää sakkaa, kuumenna näytettä 37 °C:ssa enintään 5 minuutin ajan. Jos sakka ei liukene takaisin liuokseen, varmista silmämääräisesti, että sakka ei estä näytteen toimitusta.

Huomautus: Jos vaiheiden 4a–c ohjeita ei noudateta, nestettä voi vuotaa näyteputken korkista.

Huomautus: Kullekin näyteputkelle voidaan testata enintään 4 erillistä alikvoottia. Jos näyteputkesta yritetään pipetoida enemmän kuin 4 alikvoottia, seurauksena voi olla käsittelyvirheitä.

E. Järjestelmän valmistelu

1. Valmistele järjestelmä *Panther System -järjestelmän käyttöoppaan ja Menetelmää koskevia huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaisesti. Varmista, että käytetyt reagenssitelineet ja TCR-sovittimet ovat sopivankokoisia.
2. Lisää näytteet.

Menetelmää koskevia huomautuksia

A. Kontrollit

1. Jotta Panther Aptima assay -määritysohjelmisto toimii asianmukaisesti, tarvitset yhden parin kontrolleja. Positiivisen CT-kontrollin / negatiivisen GC-kontrollin ja positiivisen GC-kontrollin / negatiivisen CT-kontrollin putket voidaan asettaa mihin tahansa telineen paikkaan tai mille tahansa näyteosion kaistalle Panther system -järjestelmään. Potilasnäytteiden pipetointi aloitetaan, kun toinen seuraavista kahdesta ehdosta täyttyy:
 - a. Järjestelmä käsittelee parhaillaan kontrolliparia.
 - b. Järjestelmään on rekisteröity kelvolliset tulokset kontrolleille.
2. Kun kontrolliputket on pipetoitu ja niitä käsitellään tietyllä reagenssisarjalla, potilasnäytteet voidaan ajaa asiaankuuluvan sarjan kanssa viimeistään 24 tunnin kuluessa, **jos**
 - a. kontrollitulokset eivät ole virheellisiä
 - b. asiaankuuluvaa analyysireagenssisarjaa ei ole poistettu järjestelmästä
 - c. asiaankuuluvan analyysireagenssisarjan säilyvyysaika ei ole ylittynyt.
3. Kukin Aptiman kontrolliputki voidaan testata vain kerran. Jos putkesta yritetään pipetoida useammin kuin kerran, seurauksena voi olla käsittelyvirheitä.

B. Lämpötila

Huoneenlämmöksi on määritetty 15–30 °C:n lämpötila.

C. Käsineiden jauhe

Kuten kaikkien reagenssijärjestelmien tapauksessa, tiettyjen käsineiden liian suuret jauhemäärät voivat aiheuttaa avattujen putkien kontaminoitumisen. Siksi suosittelemme jauheettomia käsineitä.

D. Laboratorion kontaminaation tarkkailuprotokolla Panther system -järjestelmässä

Monet laboratorikohtaiset tekijät voivat aiheuttaa kontaminaatioita, mukaan lukien testaustilavuus, työnkulku, sairauden yleisyys ja erilaiset muut laboratoriotoimenpiteet. Nämä tekijät pitää ottaa huomioon, kun kontaminaatioiden tarkkailutiheys määritetään. Kontaminaation tarkkailuväliä pitää määrittää kunkin laboratorion käytäntöjen ja menetelmien mukaisesti.

Jotta laboratorion kontaminaatioita voidaan tarkkailla, seuraava toimenpide on suoritettava käyttäen Aptiman kummankin sukupuolen (Unisex) endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteiden näytteenottosarjaa:

1. Merkitse vanupuikkojen siirtoputkiin numerot, jotka vastaavat testattavia alueita.
2. Poista näytteenottovanupuikko (sininen vanupuikon varsi, jossa on vihreä painatus) pakkauksesta, kostuta vanupuikko vanupuikkojen siirtoaineella ja pyyhkäise vanupuikolla määritettyä aluetta pyörivin liikkein.
3. Aseta vanupuikko heti siirtoputkeen.
4. Riko vanupuikon varsi varovasti murtoviivan kohdalta. Varo, ettei sisältö pääse roiskumaan.
5. Aseta korkki tiukasti takaisin vanupuikon siirtoputkeen.
6. Toista vaiheet 2–5 kaikille alueille, joista on tarkoitus ottaa vanupuikkonäyte.

Jos tulokset ovat CT- tai GC-positiivisia tai kyseenalaisia, katso *Testin tulkinta – QC-potilastulokset*. Jos haluat lisätietoja Panther system -järjestelmää koskevasta kontaminaation tarkkailusta, ota yhteys Hologicin tekniseen tukeen.

Testin tulkinta – QC-potilastulokset

A. Testin tulkinta

Aptima assay -määritysohjelmisto tulkitsee automaattisesti määrityksen testitulokset Aptima Combo 2 -protokollalla ja esittää ne yksittäisinä CT- ja GC-testituloksina. Testitulos voi olla negatiivinen, kyseenalainen, positiivinen tai virheellinen tunnistusvaiheen kineettisen tyyppin ja RLU-kokonaisarvon mukaan vaihdellen (katso alla). Testitulos voi olla virheellinen siksi, että jokin parametri on normaalien odotettujen alueiden ulkopuolella. Alustavat kyseenalaiset ja virheelliset testitulokset on varmistettava uusilla testeillä.

Kineettinen tyyppi	RLU-kokonaisarvo (x 1 000), jolla saadaan CT-tulos		
	Negatiivinen	Kyseenalainen	Positiivinen
Vain CT	1-<25	25-<100	100-<4 500
CT ja GC	1-<85	85-<250	250-<4 500
CT epäselvä	1-<85	85-<4 500	–

Kineettinen tyyppi	RLU-kokonaisarvo (x 1 000), jolla saadaan GC-tulos		
	Negatiivinen	Kyseenalainen	Positiivinen
Vain GC	1-<60	60-<150	150-<4 500
GC ja CT	1-<85	85-<250	250-<4 500
GC epäselvä	1-<85	85-<4 500	–

B. Laadunvalvonnan tulokset ja hyväksyttävyys

Positiivinen CT-kontrolli / negatiivinen GC-kontrolli ja positiivinen GC-kontrolli / negatiivinen CT-kontrolli toimivat määrityksen kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheiden kontrolleina. Paikallisten, osavaltion ja/tai liittovaltion säännösten tai akkreditointiorganisaatioiden ohjeiden tai vaatimusten mukaisesti voidaan lisätä muita solujen hajoamista ja RNA:n vakautusta koskevia kontrolleja. Positiivinen CT-kontrolli / negatiivinen GC-kontrolli toimii GC-testitulosten negatiivisena kontrollina. Positiivinen GC-kontrolli / negatiivinen CT-kontrolli toimii CT-testitulosten negatiivisena kontrollina. Haluttaessa käyttäjän hankkima negatiivinen kontrolli voidaan lisätä määrityksen taustan tarkkailua varten. Näytteiden oikea valmistus varmistetaan silmämääräisesti yhden Aptima-näytteensiirtoputken läsnäololla vanupuikkonäytteen siirtoputkessa, virtsan loppumääränä virstanäytteen siirtoputken mustien täyttöviivojen välissä tai vanupuikon puuttumisella Aptima-näytteensiirtoputkessa PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden osalta.

Positiivisilla kontrolleilla pitää saada seuraavat testitulokset:

Kontrolli	RLU-kokonaisarvo (x 1 000)	CT-tulos	GC-tulos
Positiivinen CT-kontrolli / Negatiivinen GC-kontrolli	≥100 ja <3 000	Positiivinen	Negatiivinen
Positiivinen GC-kontrolli / Negatiivinen CT-kontrolli	≥150 ja <3 000	Negatiivinen	Positiivinen

1. Aptima assay -määrittelysohjelmisto arvioi automaattisesti kontrollit yllä esitettyjen ehtojen mukaisesti ja raportoi ajon tilaksi PASS (Läpäisty), jos ajon kontrollien ehdot eivät täyty, ja FAIL (Ei läpäisty), jos ajon kontrollien ehdot eivät täyty.
2. Jos ajon tila on FAIL (Ei läpäisty), kaikki saman ajon testitulokset ovat virheellisiä, eikä niitä saa raportoida.
3. Jokaisen laboratorion pitää soveltaa asianmukaisia kontrollimenettelyjä CLIA-säännösten vaatimusten täyttämiseksi (pykälä 493.1256).
4. Tigris DTS system -järjestelmän parametri sallii kunkin toimipaikan määrittää kontrollialueiden käytön tiheyden, jolloin työlistaan voidaan asettaa määrätyn välein kontrollien lisäjoukkoja. Jos tämä parametri määritetään, Tigris DTS system edellyttää kontrollijoukon asettamista näytteiden määritetyn määrän jälkeen kontrollialueelle. Tigris DTS system arvioi automaattisesti jokaisen työlistan kontrollin yllä esitettyjen ehtojen mukaisesti ja mitätöi kaikki asiaankuuluvien kontrollialueiden näytteet, jos kontrolliehdot eivät täyty. Katso lisätietoja *Tigris DTS System -järjestelmän käyttöoppaasta*.
5. Negatiiviset kontrollit eivät välttämättä ole toimivia satunnaisen kontaminaatioiden siirtymisen tarkkailussa. Katso *Tigris DTS System -järjestelmän analyysin suorituskyky* -kohdasta lisätietoja suuren kohdepitoisuuden analyysisestä kontaminaatioiden siirtymistutkimuksesta, joka suoritettiin kontaminaatioiden siirtymisen osoittamiseksi Tigris DTS system -järjestelmässä. Katso *Panther System -järjestelmän analyysin suorituskyky* -kohdasta lisätietoja suuren kohdepitoisuuden analyysisestä kontaminaatioiden siirtymistutkimuksesta, joka suoritettiin kontaminaatioiden siirtymisen osoittamiseksi Panther system -järjestelmässä.

C. Näytteen valmistelun kontrolli (valinnainen)

Positiivinen CT-kontrolli / negatiivinen GC-kontrolli ja positiivinen GC-kontrolli / negatiivinen CT-kontrolli, jotka toimitetaan sarjan mukana, toimivat määrittelyn kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheiden kontrolleina ja pitää sisällyttää analyysiajoon. Haluttaessa solujen hajoamisen ja RNA:n stabiloinnin kontrollit, jotka ovat asianmukaisessa siirtoaineessa (PreservCyt Solution -liuos, STM), voidaan testata asianmukaisten akkreditointiorganisaatioiden vaatimusten tai yksittäisen laboratorion menettelyohjeiden mukaisesti. Tunnetut positiiviset näytteet voivat toimia kontrolleina, kun ne valmistetaan ja testataan tunnettujen näytteiden kanssa. Valmistelun kontrolleina käytetyt näytteet pitää säilyttää, käsitellä ja testata pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Näytteen valmistelun kontrollit pitää tulkita samalla tavoin kuin potilaan testinäytteille on kuvattu. Katso *Testin tulkinta – QC-potilastulokset, Potilastestin tulokset*.

D. Potilastestin tulokset

1. Jos jonkin ajon kontrollit eivät anna odotettuja tuloksia, saman ajon potilasnäytteiden testituloksia ei pidä raportoida.
2. Vanupuikko-, PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden ja virtsanäytteiden tulokset. (Katso alta Huomautukset.)
 - a. Alustavat tulokset

CT-pos.	Positiivinen CT:n rRNA:n suhteen.
CT-neg.	Oletettu negatiiviseksi CT:n rRNA:n suhteen.
CT-ekviv.	Näyte on testattava uudelleen.
GC-pos.	Positiivinen GC:n rRNA:n suhteen.
GC-neg.	Oletettu negatiiviseksi GC:n rRNA:n suhteen.
GC-ekviv.	Näyte on testattava uudelleen.
Virheellinen	Näyte on testattava uudelleen.

b. Testaa tulokset uudelleen

CT-pos.	Positiivinen CT:n rRNA:n suhteen.
CT-neg.	Oletettu negatiiviseksi CT:n rRNA:n suhteen.
CT-ekviv.	Epäselvä, uusi näyte on otettava.
GC-pos.	Positiivinen GC:n rRNA:n suhteen.
GC-neg.	Oletettu negatiiviseksi GC:n rRNA:n suhteen.
GC-ekviv.	Epäselvä, uusi näyte on otettava.
Virheellinen	Epäselvä, uusi näyte on otettava.

Huomautukset:

- On suositeltavaa huomioida huolellisesti suorituskykytiedot Aptima Combo 2 -analyysi -määritysten tulosten tulkinnassa oireettomien henkilöiden tai alhaisen esiintymisosuuden populaatioiden henkilöiden tapauksessa.
- Kunkin analyysin ensimmäinen kelvollinen tulos on tulos, joka pitää raportoida.
- Negatiivinen tulos ei sulje pois CT- tai GC-infektion läsnäoloa, koska tulokset edellyttävät riittävän näytteenottoa, inhibiittorien poissaoloa ja riittävän rRNA-määrän tunnistusta. Testituloksiin voivat vaikuttaa epäasiallinen näytteenotto, epäasiallinen näytteen säilytys, tekninen virhe tai näytteen sekoittuminen.
- Kuten kaikissa menetelmissä, joissa ei käytetä viljelyä, potilaalta terapeuttisen hoidon jälkeen saatua positiivista näytettä ei voi tulkita merkiksi elossa olevien CT- tai GC-organismien läsnäolosta.
- Kuten kaikissa virtsatestimenetelmissä, negatiivinen virtsatestin tulos naispotilailla, joiden kohdalla on kliininen epäily klamydia- tai gonokokki-infektiosta, ei sulje pois CT:n tai GC:n läsnäoloa sukupuoliteissä.
- Vaginan valupuikkonäytettä suositellaan naispotilaille, joiden kohdalla on kliininen epäily klamydia- tai gonokokki-infektiosta (29, 40).
- Jos sekä papanäyte että endoservikaalinen vanupuikkonäyte otetaan, PreservCyt Solution -liuokseen otettava papanäyte on otettava ennen endoservikaalista vanupuikkonäytettä.

Rajoitukset

- A. Tätä analyysiä saavat käyttää vain toimenpiteen suorittamiseen koulutetut henkilöt. Tässä pakkauselosteessa annettujen ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa aiheuttaa virheellisiä tuloksia.
- B. Vanupuikkonäytteet arvioitiin Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä analyysiä häiritsevän veren, gynekologisten liukuaineiden ja spermisidien läsnäolon suhteen. Virtsanäytteet arvioitiin niissä olevan analyysiä häiritsevän veren, yleisesti käytettyjen vitamiinien, mineraalien ja ilman reseptiä myytävien kipulääkkeiden läsnäolon suhteen. Veren aiheuttama häiritsevyys arvioitiin Tigris DTS system -järjestelmällä ja Panther system -järjestelmällä. Vanupuikkonäytteet arvioitiin myös Panther system -järjestelmällä yskänrokkolääkkeen, huulirasvojen, yskänlääkkeiden, hammastahnan, suuveden, peräpukamavoiteen, laksatiivin, ripulilääkkeiden, antasidien ja ulosteiden läsnäolon aiheuttamien häiriöiden suhteen. Tiedot osoittivat, etteivät nämä aineet häiritse analyysiä.
- C. Tamponin käytön, suihkuttamisen ja näytteenoton muuttujien vaikutusta CT:n tai GC:n tunnistamiseen ei ole arvioitu.
- D. Endoservikaalisissa näytteissä oleva lima ei häiritse CT:n tai GC:n tunnistusta Aptima Combo 2 assay -määrityksellä. Jotta voidaan varmasti saada CT-infektoituja soluja näytteenottoa varten, näytteet on otettava kohdunkaulaa ympäröivistä lieriöepiteelin soluista. Jos liiallista limaa ei poisteta, näiden solujen näytteenotto ei ole varmaa.
- E. Tämä määritys on testattu ainoastaan seuraavia näytteitä käyttämällä:
- klinikon ottamat endoservikaaliset, vaginan, miesten virtsaputken, kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteet
 - klinikon ottamat PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet
 - potilaan itse ottamat vaginan, kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteet
 - potilaan itse ottamat naisten ja miesten virtsanäytteet.
- Suorituskykyä muiden kuin seuraavilla näytteenottosarjoilla otettujen näytteiden kanssa ei ole arvioitu:
- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja endoservikaalisille ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteille
 - Aptima Urine Collection Kit -näytteenottosarja miesten ja naisten virtsanäytteille
 - Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit -näytteenottosarja vanupuikkonäytteille
 - Aptima Specimen Transfer Kit -näytteensiirtosarja (käytetään PreservCyt Solution -liuokseen kerättyjen gynekologisten näytteiden kanssa)
- F. Virtsanäytteen, vaginan vanupuikkonäytteen ja PreservCyt Solution -liuokseen otettavan papanäytteen ottoa ei ole suunniteltu korvaamaan kohdunkaulan tutkimuksia ja endoservikaalisia näytteitä naisten urogenitaalisten infektioiden diagnosoinnissa. Potilailla voi olla kohdunkaulan tulehdus, virtsaputkitulehdus, virtsateiden infektiota tai vaginainfektioita, jotka johtuvat muista syistä, tai samanaikaisia infektiota, joilla on muita aiheuttajia.
- G. Aptima Combo 2 assay ei ole tarkoitettu epäillyn seksuaalisen hyväksikäytön tai muiden lääketieteellis-juridisten käyttötapojen arviointiin. Niiden potilaiden kohdalla, joilla väärä positiivinen tulos voi aiheuttaa haitallisen psykososiaalisen vaikutuksen, CDC suosittelee uudelleentestausta (8).

- H. Luotettavia tuloksia saadaan vain, kun otettu näyte on riittävän suuri. Koska tässä analyysissä käytetty siirtojärjestelmä ei mahdollista näytteen riittävyyden mikroskooppiarviointia, on tarpeen opettaa klinikoille oikeanlaiset näytteenottotekniikat. Tutustu asianmukaisen Hologic-näytteenottosarjan pakkausselosteeseen.
- I. Hoidon epäonnistumista tai onnistumista ei voi määrittää Aptima Combo 2 assay -määrityksellä, koska nukleiinihappoja voi jäädä jäljelle asianmukaisen mikrobilääkehoidon jälkeen.
- J. Aptima Combo 2 assay -määrityksen tulokset on tulkittava yhdessä muiden klinikon käytettävissä olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen avulla.
- K. Negatiivinen tulos ei sulje pois infektion mahdollisuutta, koska näytteenoton onnistuminen määrää, onko tulos luotettava. Testin tuloksiin voivat vaikuttaa sopimaton näytteenotto, tekninen virhe, näytteiden sekoittuminen keskenään tai kohteen pitoisuudet, jotka ovat määrityksen havaitsemisrajaa pienempiä.
- L. Aptima Combo 2 assay -määrityksellä saadaan kvalitatiivisia tuloksia. Tästä syystä positiivisen analyysisignaalin suuruuden ja näytteessä olevien organismien määrän välillä ei voida olettaa olevan korrelaatiota.
- M. Vaginan vanupuikko-, endoservikaalisen vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden kliinisiä tutkimuksia varten CT:n ja GC:n tunnistamisen suorituskyky saadaan suuren esiintymisosuuden populaatioista. Positiiviset tulokset alhaisen esiintymisosuuden populaatioissa pitää tulkita huolellisesti ymmärtäen sen, että väärän positiivisen tuloksen todennäköisyys voi olla oikeaa positiivista tulosta suurempi.
- N. PreservCyt Solution -nesteeseen otetun papanäytteen klinisen tutkimuksen tapauksessa Aptima Combo 2 assay -määrityksen suorituskyky CT:n ja GC:n tunnistamisessa saadaan pääasiassa alhaisen esiintymisosuuden populaatioista. Joka tapauksessa positiiviset tulokset alhaisen esiintymisosuuden populaatioissa pitää tulkita huolellisesti ymmärtäen, että väärän positiivisen tuloksen todennäköisyys voi olla oikeaa positiivista tulosta suurempi.
- O. Aptima-näytteesiirtosarjan suorituskykyä ei arvioitu saman PreservCyt Solution -liuokseen otetun papanäytteen testaamisessa ennen ThinPrep-papakäsittelyä ja sen jälkeen.
- P. PreservCyt Solution -nesteeseen otettuja papanäytteitä, jotka on käsitelty muilla laitteilla kuin ThinPrep 2000- tai ThinPrep 5000, ei ole arvioitu Aptima assay -määritysten kanssa käytössä.
- Q. Potilaan itse ottamat vaginan vanupuikkonäytteet ovat vaihtoehto naisten seulonnassa, kun lantion tutkimusta ei ole määrätty.
- R. Potilaan itse ottamien vaginan, kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteiden käyttö rajoittuu terveydenhuoltolaitoksiin, joissa on saatavissa toimenpiteitä ja varotoimia koskevaa tukea/ neuvontaa.
- S. Aptima Combo 2 assay -määritystä ei ole validoitu käyttöön potilaiden kotona ottamille näytteille.
- T. Aptima Combo 2 assay -määrityksen suorituskykyä ei ole arvioitu alle 14-vuotiailla.

- U. Tigris DTS system -järjestelmän suorituskykyä ei ole määritetty yli 2 240 metrin korkeudessa. Ylimääräiset volumetriset tarkistukset ja analyysikohtaiset tutkimukset suoritetaan ennen asennusta ja hyväksyntäprosessia tai niiden osana yli 2 240 metrin korkeudessa merenpinnasta sijaitsevilla laboratorioilla.
- V. Panther system -järjestelmän suorituskykyä ei ole arvioitu yli 2 000 metrin korkeudessa.
- W. Mikään ei viittaa siihen, että nukleiinihapot hajoaisivat PreservCyt Solution -liuoksessa. Jos PreservCyt Solution -liuokseen otetussa papanäytteessä on pieni määrä CT- ja GC-solumateriaalia, solumateriaali voi olla jakautunut epätasaisesti. PreservCyt Solution -liuoksen lisämäärä aiheuttaa näyttemateriaalin suuremman laimennoksen myös verrattaessa suoraan näytteenottoon Aptiman vanupuikkojen siirtoaineeseen. Nämä tekijät voivat vaikuttaa kykyyn havaita pieniä organismimääriä kerätystä materiaalista. Jos näytteellä saadut negatiiviset tulokset eivät vastaa kliinistä vaikutelmaa, voi olla tarpeen ottaa uusi näyte.
- X. Asiakkaiden on validoitava laboratorion tietojärjestelmän (LIS) siirtoprosessi itsenäisesti.

Aptima Combo 2:n odotusarvot

Huomautus: Seuraavat tulokset tuotettiin alkuperäisellä Aptima Combo 2 assaylla käyttämällä DTS-järjestelmiä.

Esiintymisosuus

CT- ja/tai GC-sairauden esiintymisosuus potilaspopulaatioissa määräytyy useiden riskitekijöiden mukaan, joita ovat mm. ikä, sukupuoli, oireiden esiintyminen, klinikan tyyppi ja testimenetelmä. Kolmen CT- ja GC-sairauden muodon esiintymisosuuksien yhteenveto Aptima Combo 2 assay -määrityksellä määritettynä esitetään taulukoissa Taulukot 1a, 1b ja 1c kolmelle kliiniseen monikeskustutkimukselle kliinisen tutkimuspaikan mukaan ja kaikille yhdessä.

C. trachomatis- ja/tai N. gonorrhoeae -sairauden esiintymisosuus Aptima Combo 2 Assay -määrityksellä kliinisen tutkimuspaikan mukaan**Taulukko 1a: Endoservikaaliset ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteet**

Paikka	Endoservikaaliset ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteet						Virtsanäyte					
	Esiintymisosuus (%) (posit. määrä / testattu määrä)						Esiintymisosuus (%) (posit. määrä / testattu määrä)					
	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)
Kaikki	6,2	(173/2 773)	13,2	(367/2 773)	11,9	(331/2 773)	5,7	(167/2 918)	12,6	(367/2 918)	10,6	(308/2 918)

Taulukko 1b: Potilaan itse ottamat vaginan vanupuikko- ja klinikon ottamat vaginan vanupuikkonäytteet

Paikka	Potilaan itse ottama vaginan vanupuikkonäyte						Klinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte					
	Esiintymisosuus (%) (posit. määrä / testattu määrä)						Esiintymisosuus (%) (posit. määrä / testattu määrä)					
	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)
Kaikki	2,4	(34/1 434)	11,6	(167/1 434)	3,3	(48/1 434)	2,4	(35/1 457)	12,1	(177/1 457)	3,3	(48/1 457)

Taulukko 1c: PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet

Paikka	PreservCyt Solution -nesteeseen otettua papaa Esiintymisosuus (%) (posit. määrä / testattu määrä)		
	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)
KAIKKI	0,4 (6/1 647)	5,6 (93/1 647)	0,6 (10/1 647)

CT:n ja GC:n esiintyminen lasketaan käyttäen Aptima Combo 2 assay -määrityksen tuloksia PreservCyt Solution -liuokseen otetuille papanäytteille.

Positiiviset ja negatiiviset ennustearvot hypoteettisille esiintymismäärille Pohjois-Amerikassa

Eri esiintymisosuuksien arvioidut positiiviset ja negatiiviset ennustearvot (PPV ja NPV) Aptima Combo 2 assay -määrityksen perusteella esitetään taulukoissa Taulukot 2 ja 3 CT:lle ja GC:lle. Nämä laskelmat perustuvat hypoteettisen esiintymisosuuteen ja kokonaisherkkyyteen ja spesifisyyteen, jotka on laskettu potilaan infektoidusta tilasta kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. CT:n kokonaisherkkyyden ja spesifisyyden olivat 96,1 % ja 98,0 % (Taulukko 2). GC:n kokonaisherkkyyden ja spesifisyyden olivat 97,8 % ja 99,2 % (Taulukko 3). Todellinen PPV ja NPV, jotka laskettiin käyttäen kliinisen tutkimuksen tietoja, esitetään taulukoissa Taulukot 6a ja 10a (vanupuikko- ja virtsanäytteet), Taulukot 6b ja 10b (vaginän vanupuikkonäytteet) ja Taulukot 6c ja 10c (PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet).

Taulukko 2: Hypoteettinen PPV ja NPV CT:lle

Esiintymisosuus (%)	Herkkyys (%)	Spesifisyys (%)	Positiivinen ennuste-arvo (%)	Negatiivinen ennuste-arvo (%)
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

Taulukko 3: Hypoteettinen PPV ja NPV GC:lle

Esiintymisosuus (%)	Herkkyys (%)	Spesifisyys (%)	Positiivinen ennuste-arvo (%)	Negatiivinen ennuste-arvo (%)
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

Aptima Combo 2:n kliininen suorituskyky

Huomautus: Seuraavat tulokset tuotettiin alkuperäisellä Aptima Combo 2 assaylla käyttämällä DTS-järjestelmiä.

Katso *Tigris DTS System -järjestelmän kliinisten näytteiden yhdenmukaisuus* -osion jälkeisestä *Tigris DTS System -järjestelmän kliinisten näytteiden yhdenmukaisuus* -kohdasta lisätietoja Tigris DTS -järjestelmää koskevasta kliinisestä suorituskyvystä.

Kliinisen tutkimuksen tulokset

Aptima Combo 2 assay -määrityksen suorituskyky DTS system -järjestelmissä arvioitiin kolmella kliinisellä monikeskustutkimuksella, jotka suoritettiin Pohjois-Amerikassa. Ensimmäisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin klinikon ottamat endoservikaaliset ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteet 1 363 mieheltä ja 1 569 naiselta, jotka osallistuivat tutkimukseen seitsemällä eri maantieteellisellä alueella sijaitsevalla kliinisellä tutkimuspaikalla. Toisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin potilaan itse ottamat ja klinikon ottamat vaginan vanupuikkonäytteet 1 464 naiselta, jotka osallistuivat tutkimukseen kahdeksalla eri maantieteellisellä alueella sijaitsevalla kliinisellä tutkimuspaikalla. Kolmannessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet 1 647 potilaalta, jotka osallistuivat tutkimukseen kuudella eri maantieteellisellä alueella sijaitsevalla kliinisellä tutkimuspaikalla. Oireiden tilaan perustuvissa suorituskykylaskelmissa tutkittavat luokiteltiin oireellisiksi, jos potilas ilmoitti oireista, joita olivat mm. vuoto, dysuria ja lantiokipu. Tutkittavat luokiteltiin oireettomiksi, jos tutkittava ei ilmoittanut mistään oireista.

Endoservikaalisten vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden kliininen tutkimus

Endoservikaalisten vanupuikko-, virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistui 2 932 oireellista ja oireetonta miestä ja naista, jotka olivat sukupuolitauti-, synnytys-/gynekologia- ja perhesuunnitteluklinikoiden asiakkaita. Miestutkittavilta otettiin kolme virtsaputken vanupuikkonäytettä ja yksi virtsanäyte ja naistutkittavilta neljä endoservikaalista vanupuikkonäytettä ja virtsanäyte. Niiden miesten osalta, jotka antoivat yhden virtsaputken vanupuikkonäytteen, tutkimuksessa testattiin vain GC-viljely. Niiden miesten osalta, jotka antoivat kolme vanupuikkonäytettä, tutkimuksessa testattiin GC-viljely, Aptima Combo 2 assay -määritys ja kaupallisesti saatavissa oleva NAAT CT:n ja GC:n suhteen. Endoservikaalisten vanupuikkojen testauksessa testattiin Aptima Combo 2 assay -määritys, kaksi kaupallisesti saatavaa NAAT-testiä, yksi kaupallisesti saatava NAAT GC:n suhteen ja GC-viljely. GC-viljelyn vanupuikkonäytteet otettiin ensin, ja jäljellä olevien vanupuikkojen näytteenottojärjestystä vaihdeltiin näytteenottojärjestelmän pienentämiseksi. Virtsa testattiin Aptima Combo 2 assay -määrityksellä, kahdella kaupallisesti saatavalla CT:n NAAT-testillä ja yhdellä kaupallisesti saatavalla GC:n monistetulla analyysillä. Kaupallisesti saatavia monistusanalyysijä käytettiin viiteanalyysinä tässä Aptima Combo 2 assay -määrityksen kliinisessä tutkimuksessa.

Kaikki suorituskykylaskelmat perustuivat Aptima Combo 2 assay -määrityksen endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja miesten ja naisten virtsanäytteiden kokonaismäärään verrattuna potilaan infektiotilan algoritmiin kunkin sukupuolen osalta. Kussakin sukupuolikohtaisessa algoritmista tutkittavan määritys infektoiduksi, ei-infektoiduksi tai epäselväksi tapaukseksi perustui NAAT-viitetestin endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden tulosten yhdistettyihin tuloksiin. CT:n infektiotilan osalta mitkä tahansa kaksi positiivista NAAT-viitetulosta millä tahansa vanupuikko- ja

virtsanäytteiden yhdistelmällä aiheutti tutkittavan määrityksen infektoiduksi. Jos kaikki viiteanalyysin tulokset olivat negatiivisia, tutkittava määritettiin ei-infektoiduksi. Jos positiivisia tuloksia oli vain yksi, tutkittava määritettiin epäselväksi tapaukseksi. GC:n infektiotilan osalta positiivinen viljely tai positiivinen vanupuikko- ja virtsanäytteen tulos monistetulla viiteanalyysillä aiheuttivat tutkittavan määrityksen infektoiduksi. Negatiivinen viljely ja yksi positiivinen tulos monistetulla viiteanalyysillä aiheuttivat tapauksen määrityksen epäselväksi. Jos kaikki viiteanalyysin tulokset olivat negatiivisia, tutkittava määritettiin ei-infektoiduksi. Taulukkoihin Taulukot 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c ja 12 on koottu kahden NAAT-viitetestin ja Aptima Combo 2 assay -määrityksen testitulosten yleisyys kliinisen tutkimuksen tutkittavien osalta.

Aptima Combo 2 assay -määrityksen tuloksia klinikon ottamien endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja miesten ja naisten virtsanäytteiden osalta verrattiin potilaan infektiotilan algoritmiin herkkyys-, spesifisyys- ja ennustearvojen määrittämistä varten. Tietojen analysoinnissa käytettiin yhteensä 15 661 CT- ja 14 144 GC-testitulosta. CT:n herkkyys ja spesifisyys sukupuolen, näytetyypin ja oireen tilan mukaan esitetään taulukossa Taulukko 5a. Taulukko 6a esittää Aptima Combo 2 assay -määrityksen herkkyys-, spesifisyys- ja ennustearvot CT:lle verrattuna potilaan infektiotilaan kussakin kliinisessä tutkimuspaikassa ja yhteensä. GC:n tunnistuksen herkkyys ja spesifisyys sukupuolen, näytetyypin ja oireen tilan mukaan esitetään taulukossa Taulukko 9a. Taulukko 10a esittää GC:n herkkyys-, spesifisyys- ja ennustearvot Aptima Combo 2 assay -määritykselle verrattuna potilaan infektiotilaan kussakin kliinisessä tutkimuspaikassa ja yhteensä. Näytteet, jotka antoivat Aptima Combo 2 assay -määrityksessä positiivisen tuloksen ja potilaan infektiotilan osalta negatiivisen tuloksen (eli ilmeisen väärän positiivisen tuloksen), testattiin Hologicin CT:tä ja GC:tä koskevissa vaihtoehtoisissa monistusanalyysissä. Nämä määritykset monistavat CT- ja GC-sekvenssit, jotka ovat erilaisia kuin Aptima Combo 2 assay -määrityksessä monistetut. Testaus tehtiin näytekohtaisesti (eli ei välttämättä vanupuikko- ja virtsanäytteiden pareille), ja vaihtoehtoisten monistusanalyysien tuloksia ei käytetty alkuperäisten potilasluokittelujen muuttamiseen (Taulukot 5a ja 9a).

Endoservikaalisista vanupuikkonäytteistä arvioitiin veren vaikutus CT:n ja GC:n määrityksen suorituskykyyn. CT-suorituskyvyn suhteen arvioiduista 2 454 näytteestä 234 (9,5 %) oli veripitoisia. GC-suorituskyvyn suhteen arvioiduista 2 829 näytteestä 247 (8,7 %) oli veripitoisia. CT:n eikä GC:n määrityksen suorituskyky eivät olleet tilastollisesti erilaisia veripitoisten näytteiden ja verta sisältämättömien näytteiden välillä. Lisätietoja veren vaikutuksen testaamisesta on *Testiä häiritsevät aineet* -kohdassa.

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin määrityksen suorituskyky raskaiden naisten endoservikaalisilla vanupuikko- ja virtsanäytteillä. CT:n osalta endoservikaalisten vanupuikko- ja virtsanäytteiden herkkyudet olivat 100 % (8/8) ja vastaavasti 100 % (8/8). Endoservikaalisten vanupuikko- ja virtsanäytteiden spesifisyydet olivat 95,8 % (23/24) ja vastaavasti 100 % (24/24). GC:n osalta endoservikaalisten vanupuikko- ja virtsanäytteiden herkkyudet olivat 100 % (8/8) ja vastaavasti 100 % (8/8). Endoservikaalisten vanupuikko- ja virtsanäytteiden spesifisyydet olivat 100 % (26/26) ja vastaavasti 100 % (26/26).

Tämän kliinisen monikeskustutkimuksen 11 406:n Aptima Combo 2 assay -määrityksen testituloksen joukossa kolme CT-tulosta ja yhdeksän GC-tulosta olivat kyseenalaisia toistotestauksessa ja suljettiin pois analyysistä. Yksi näyte oli virheellinen sekä CT:n että GC:n tulosten osalta ja suljettiin pois tutkimuksesta.

Vaginan vanupuikkonäytteiden kliininen tutkimus

Vaginan vanupuikkonäytteiden kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistui 1 464 oireellista ja oireetonta naista, jotka olivat sukupuolitauti-, synnytys-/gynekologia-, teini- ja perhesuunnitteluklinikoiden asiakkaita. 646 oireettomasta tutkimukseen osallistuneesta alle

16-vuotiaita oli kaksi, 16–20-vuotiaita 158, 21–25-vuotiaita 231 ja yli 25-vuotiaita 255. 818 oireellisesta tutkimukseen osallistuneesta 16–20-vuotiaita oli 160, 21–25-vuotiaita 324 ja yli 25-vuotiaita 334. Kultakin kelvolliselta tutkittavalta otettiin viisi näytettä: yksi virtsanäyte, yksi potilaan itse ottama vaginan vanupuikkonäyte, yksi klinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte ja kaksi satunnaistettua endoservikaalista vanupuikkonäytettä. Aptima Combo 2 assay -määrityksen tulokset luotiin kahdesta vaginan vanupuikkonäytteestä, yhdestä endoservikaalisesta vanupuikkonäytteestä ja virtsanäytteen alikvootista. Toinen endoservikaalinen vanupuikko ja virtsanäytteen toinen alikvootti testattiin käyttämällä kaupallisesti saatavaa CT:n NAAT-testiä ja toista kaupallisesti saatavaa GC:n NAAT-testiä. Endoservikaalisia vanupuikko- ja virtsanäytteitä, jotka testattiin Aptima Combo 2 assay -määrityksellä ja muilla kaupallisesti saatavilla NAAT-testeillä, käytettiin NAAT-viitetesteinä kunkin tutkittavan infektio-tilan määrittämiseksi vaginan vanupuikkonäytteiden kliinisessä tutkimuksessa. Näytteiden testaus suoritettiin joko tutkimuspaikassa, jossa tutkittava osallistui tutkimukseen, tai ulkoisessa testauspaikassa.

Kaikki suorituskykylaskelmat perustuivat Aptima Combo 2 assay -määrityksen potilaan itse ottamien ja klinikon ottamien vaginan vanupuikkonäytteiden kokonaismäärään verrattuna potilaan infektio-tilan algoritmiin. Tietojen analysoinnissa käytettiin yhteensä 2 073 CT:n ja 2 073 GC:n vaginan vanupuikkonäytteen testitulosta. Algoritmissa tutkittavan määrittäminen CT- tai GC-infektio-tilaksi tai -infektio-tilattomaksi perustui endoservikaalisten vanupuikko- ja virtsanäytteiden tuloksiin kaupallisesti saatavasta Aptima Combo 2 assay -määrityksestä ja muista kaupallisesti saatavista NAAT-testeistä. Tutkittavien katsottiin saaneen CT- tai GC-infektion, jos kaksi neljästä endoservikaalisesta vanupuikko- ja virtsanäytteestä antoi positiivisen tuloksen Aptima Combo 2 assay -määrityksessä ja muussa NAAT-viitetestissä (yksi näyte antoi positiivisen testituloksen kussakin NAAT-testissä). Tutkittavien katsottiin olevan infektio-tilattomia, jos alle kaksi NAAT-viitetestin tulosta oli positiivisia. Taulukot 7b ja 11b sisältää yhteenvedot oireellisten ja oireettomien, CT- tai GC-infektio-tilaksi tai ei-infektio-tilaksi määritettyjen tutkittavien osalta tutkittavan infektio-tilan algoritmin mukaan. Tässä kliinisessä tutkimuksessa GC-infektio-tila määritettiin kahdella kaupallisesti saatavalla NAAT-testillä. Viljelyä ei käytetty viitetestinä, koska Aptima Combo 2 assay -määritys oli jo arvioitu muiden näytetyyppien viljelyn suhteen (katso lisätietoja *Endoservikaalisten vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden kliininen tutkimus* -kohdasta).

CT:n herkkyys ja spesifisyys sukupuolen, näytetyypin ja oireen tilan mukaan esitetään taulukossa Taulukko 5b. Taulukko 6b esittää Aptima Combo 2 assay -määrityksen herkkyys-, spesifisyys- ja ennustearvot CT:lle verrattuna potilaan infektio-tilaan kussakin kliinisessä tutkimuspaikassa ja yhteensä. GC:n tunnistuksen herkkyys ja spesifisyys sukupuolen, näytetyypin ja oireen tilan mukaan esitetään taulukossa Taulukko 9b. Taulukko 9b esittää GC:n herkkyys-, spesifisyys- ja ennustearvot Aptima Combo 2 assay -määritykselle verrattuna potilaan infektio-tilaan kussakin kliinisessä tutkimuspaikassa ja yhteensä. Näytteet, jotka antoivat Aptima Combo 2 assay -määrityksessä positiivisen tuloksen ja potilaan infektio-tilan osalta negatiivisen tuloksen (eli ilmeisen väärän positiivisen tuloksen), testattiin vaihtoehtoisilla TMA-määrityksillä CT:n ja GC:n suhteen. Nämä vaihtoehtoiset TMA-määritykset kohdentuvat sekvensseihin, jotka eivät ole samoja kuin Aptima Combo 2 assay -määrityksessä kohdennetut sekvenssit. Vaihtoehtoisten TMA-määritysten tuloksia ei käytetty alkuperäisten potilasluokittelujen muuttamiseen (Taulukot 5b ja 9b).

1 464 osallistuneesta tutkittavasta 13 oli tutkittavia, joiden CT-infektio-tilaa ei tunnettu, ja 14 tutkittavia, joiden GC-infektio-tilaa ei tunnettu. Tutkittaville määritettiin tuntematon potilaan infektio-tila, jos puuttui tuloksia, jotka estivät yksiselitteisen infektio-tilan määrittämisen. Näitä tutkittavien tuloksia ei sisällytetty mihinkään suorituskykylaskelmiin. 5 782 Aptima Combo 2 assay -määrityksen vaginan vanupuikon tuloksesta, jotka saatiin kliinisessä

monikeskustutkimuksessa, vaginan vanupuikkonäytteitä, jotka antoivat aluksi väärän tai kyseenalaisen tuloksen CT:lle tai GC:lle, oli pieni määrä (28, 0,5 %). Toistotestauksessa kolme CT-tulosta ja kaksi GC-tulosta olivat kyseenalaisia ja suljettiin pois analyysistä. Mitkään näytteistä eivät antaneet virheellistä tulosta toistotestauksessa.

PreservCyt Solution -nesteeseen otetun papanäytteen kliininen tutkimus

Prospektiivisella kliinisellä monikeskustutkimuksella arvioitiin PreservCyt Solution -liuoksen (joka on osa ThinPrep 2000 System -järjestelmää) käyttö vaihtoehtoisena aineena gynekologisille näytteille CT:n ja GC:n tunnistamista varten. Tässä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin tuhatkuusisataneljäkymmentäseitsemän (1 647) oireellista ja oireetonta naispotilasta, jotka olivat synnytys-/gynekologia-, perhesuunnittelu-, julkisen terveydenhuollon, naisten- ja sukupuolitautien klinikoiden asiakkaita. Näistä 1 647 saatavilla olevasta potilaasta 1 288 oli oireettomia potilaita ja 359 oireellisia potilaita. Potilaat rekisteröitiin tutkimukseen toimipaikoista, joissa CT:n esiintymisosuus oli 3,2–14,0 % ja GC:n esiintymisosuus 0–5,0 %. Kultakin kelvolliselta potilaalta otettiin kaksi näytettä: yksi PreservCyt Solution -liuokseen otettava papanäyte ja yksi endoservikaalinen vanupuikkonäyte. PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet käsiteltiin ThinPrep 2000 Processor -laitteen käyttöoppaan ja Aptima-näytteensiirtosarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaan. Kun PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet oli käsitelty ThinPrep 2000 Processor -laitteella, näyte siirrettiin Aptima-näytteensiirtosarjaan Aptima Combo 2 assay -määrityksellä testausta varten. PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet ja endoservikaaliset vanupuikkonäytteet testattiin Aptima Combo 2 assay -määrityksellä.

PreservCyt Solution -nesteeseen otettujen papanäytteiden herkkyys ja spesifisyys laskettiin vertaamalla tuloksia potilaan infektiotilan algoritmiin. Algoritmissa tutkittavan määrittäminen CT- tai GC-infektoiduksi tai -infektoimattomaksi perustui endoservikaalisten vanupuikkonäytteiden tuloksiin kahdesta kaupallisesti saatavasta NAAT-testistä (Taulukot 7c ja 11c). CT:n tapauksessa NAAT-viitetestit sisälsivät Aptima Combo 2 assay -määrityksen ja Aptima CT assay -määrityksen. GC:n tapauksessa NAAT-viitetestit sisälsivät Aptima Combo 2 assay -määrityksen ja Aptima GC assay -määrityksen. Potilaan *infektoitumisen* määrittämiseen tarvittiin positiiviset tulokset kummastakin NAAT-viitetestistä. Potilaan *infektoitumattomuus* määritettiin, jos kahden NAAT-viitetestin tulokset eivät ole yhtäläiset tai jos ne olivat negatiivisia.

CT:n herkkyys ja spesifisyys PreservCyt Solution -liuokseen otettujen, Aptima Combo 2 assay -määrityksellä testattujen papanäytteiden suhteen esitetään taulukossa Taulukko 5c oireen tilan mukaan ja kokonaisuudessaan. CT:n osalta kokonaisherakkyys oli 96,7 % (87/90). Oireellisilla ja oireettomilla tutkittavilla herakkyudet olivat 96,7 % (29/30) ja vastaavasti 96,7 % (58/60). CT PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden kokonaisspesifisyys oli 99,2 % (1 545/1 557). Oireellisilla ja oireettomilla tutkittavilla spesifisyydet olivat 98,5 % (324/329) ja vastaavasti 99,4 % (1 221/1 228). Taulukko 6c esittää Aptima Combo 2 assay -määrityksen herakkyuden ja spesifisyyden arvot PreservCyt Solution -nesteeseen otetuille papanäytteille kliinisen tutkimuspaikan mukaan ja kokonaisuudessaan. CT:n suhteen herakkyys oli 92,9–100 %. Spesifisyys oli 97,7–100 %.

GC:n herkkyys ja spesifisyys PreservCyt Solution -nesteeseen otettujen, Aptima Combo 2 assay -määrityksellä testattujen papanäytteiden suhteen esitetään taulukossa Taulukko 9c oireen tilan mukaan ja kokonaisuudessaan. GC:n osalta kokonaisherakkyys oli 92,3 % (12/13). Oireellisilla ja oireettomilla tutkittavilla herakkyudet olivat 100 % (7/7) ja vastaavasti 83,3 % (5/6). GC:n PreservCyt Solution -nesteeseen otettujen papanäytteiden kokonaisspesifisyys oli 99,8 % (1 630/1 634). Oireellisilla ja oireettomilla tutkittavilla spesifisyydet olivat 100 % (352/352) ja vastaavasti 99,7 % (1 278/1 282). Taulukko 10c esittää Aptima Combo 2 assay -

määrityksen herkkyyden ja spesifisyyden arvot GC:n suhteen PreservCyt Solution - nesteeseen otetuille papanäytteille kliinisen tutkimuspaikan mukaan ja kokonaisuudessaan. GC:n suhteen herkkyys oli 80,0–100 %. Spesifisyys oli 99,0–100 %.

Kliinisessä tutkimuksessa käytettyjen kohdunkaulan näytteenottolaitteiden jakauma kliinisen tutkimuspaikan mukaan on koostettu taulukkoon Taulukko 4.

Taulukko 4: PreservCyt Solution -nesteeseen otettujen papanäytteiden tutkimuksessa käytettyjen kohdunkaulan näytteenottolaitteiden yhteenveto

Kohdunkaulan näytteenottolaite	Kliininen näytteenottoaika						Yhteensä
	1	2	3	4	5	6	
Lasta / sytologinen harja	0	124	475	287	57	364	1 307
Harjatyyppinen laite	100	0	0	0	240	0	340

Chlamydia trachomatis -suorituskykytaulukot

C. trachomatis -herkkyys ja -spesifisyys

Taulukko 5a: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen näytteet verrattuna potilaan infektiotilaan

Näyte	Oireiden tila	N	TP	FP ^a	TN	FN	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	
Mies	Vanupuikko	Oireell.	676	190	15 ^a	464	7	96,4 % (92,8–98,6)	96,9 % (94,9–98,2)
		Oireeton	388	70	5 ^b	309	4	94,6 % (86,7–98,5)	98,4 % (96,3–99,5)
		Kaikki ¹	1 065	260	20 ^c	774	11	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)
	Virtsa	Oireell.	694	199	8 ^d	484	3	98,5 % (95,7–99,7)	98,4 % (96,8–99,3)
		Oireeton	400	77	4 ^e	316	3	96,3 % (89,4–99,2)	98,8 % (96,8–99,7)
		Kaikki ¹	1 095	276	12 ^f	801	6	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)
Nainen	Vanupuikko	Oireell.	819	133	22 ^g	653	11	92,4 % (86,7–96,1)	96,7 % (95,1–97,9)
		Oireeton	569	61	6 ^h	501	1	98,4 % (91,3–100)	98,8 % (97,4–99,6)
		Kaikki ²	1 389	195	28 ⁱ	1 154	12	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)
	Virtsa	Oireell.	821	136	8 ^j	668	9	93,8 % (88,5–97,1)	98,8 % (97,7–99,5)
		Oireeton	569	60	5 ^k	502	2	96,8 % (88,8–99,6)	99,0 % (97,7–99,7)
		Kaikki ²	1 391	197	13 ^l	1 170	11	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)
Yhteensä	Vanupuikko	Oireell.	1 495	323	37 ^m	1 117	18	94,7 % (91,8–96,8)	96,8 % (95,6–97,7)
		Oireeton	957	131	11 ⁿ	810	5	96,3 % (91,6–98,8)	98,7 % (97,6–99,3)
		Kaikki ³	2 454	455	48 ^o	1 928	23	95,2 % (92,9–96,9)	97,6 % (96,8–98,2)
	Virtsa	Oireell.	1 515	335	16 ^p	1 152	12	96,5 % (94,0–98,2)	98,6 % (97,8–99,2)
		Oireeton	969	137	9 ^q	818	5	96,5 % (92,0–98,8)	98,9 % (97,9–99,5)
		Kaikki ³	2 486	473	25 ^r	1 971	17	96,5 % (94,5–98,0)	98,7 % (98,2–99,2)

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

¹ Sisältää yhden miestutkittavan, jonka oireita ei ole raportoitu.

² Sisältää yhden naistutkittavan, jonka oireita ei ole raportoitu.

³ Sisältää yhden mies- ja yhden naistutkittavan, joiden oireita ei ole raportoitu.

⁴ CT:n vaihtoehtoiset TMA-tulokset edustavat positiivisten tulosten määrää / testattujen näytteiden määrä: 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 ja r: 7/25.

Taulukko 5b: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen vaginan vanupuikkonäytteet verrattuna potilaan infektiotilaan

	Näyte	Oireen tila	N	TP	FP ¹	TN	FN	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)
Potilaan itse ottama	vaginan vanupuikkonäyte	Oireeton	628	60	18 ^a	549	1	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)
		Oireell.	809	111	25 ^b	669	4	96,5 % (91,3–99,0)	96,4 % (94,7–97,7)
Kliinikon ottama	vaginan vanupuikkonäyte	Oireeton	636	59	16 ^c	559	2	96,7 % (88,7–99,6)	97,2 % (95,5–98,4)
		Kaikki	1 445	170	41 ^d	1 228	6	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

¹ CT:n vaihtoehtoiset TMA-monistustulokset edustavat positiivisten tulosten määrää / testattujen näytteiden määrää: a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16 ja d: 32/41.

Taulukko 5c: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen PreservCyt-näytteet verrattuna potilaan infektiotilaan

Oireen tila	AC2:n/CT:n PreservCyt-tulos	+/+	+/-	-/+	-/-	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)
Oireeton	Positiivinen	58	1	0	6	96,7 % (88,5–99,6)	99,4 % (98,8–99,8)
	Negatiivinen	2	1	12	1 208		
	Yhteensä	60	2	12	1 214		
Oireell.	Positiivinen	29	0	0	5	96,7 % (82,8–99,9)	98,5 % (96,5–99,5)
	Negatiivinen	1	3	4	317		
	Yhteensä	30	3	4	322		
Kaikki	Positiivinen	87	1	0	11	96,7 % (90,6–99,3)	99,2 % (98,7–99,6)
	Negatiivinen	3	4	16	1 525		
	Yhteensä	90	5	16	1 536		

+/+ = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

+/- = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

-/+ = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

-/- = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

C. trachomatis -suorituskyky kliinisen tutkimuspaikan mukaan**Taulukko 6a: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen näyte verrattuna potilaan infektiotilaan**

Näyte	Paikka	N	TP	FP	TN	FN	Esiint. (%)	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	PPV (%)	NPV (%)
Vanupuikko	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
	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
	KAIKKI	1 065	260	20	774	11	25,4	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)	92,9	98,6
Mies	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
	KAIKKI	1 095	276	12	801	6	25,8	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)	95,8	99,3
Vanupuikko	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
	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
	KAIKKI	1 389	195	28	1 154	12	14,9	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)	87,4	99,0
Nainen	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
	KAIKKI	1 391	197	13	1 170	11	15,0	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)	93,8	99,1

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

* Esiintyvyys on arvioitu liian suureksi, koska alkuperäinen näytteenotto rajoittui oireellisten tutkittavien seulontaan.

Taulukko 6b: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen vaginan vanupuikkonäytteet verrattuina potilaan infektio-tilaan

Näyte	Paikka	N	TP	FP	TN	FN	Esiint. (%)	Herkkyys (95 %-n LV)	Spesifisyys (95 %-n LV)	PPV (%)	NPV (%)
Potilaan itse ottama vaginan vanupuikkonäyte	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
	KAIKKI	628	60	18	549	1	9,7	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)	76,9	99,8
Kliinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte	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
	KAIKKI	1 445	170	41	1 228	6	12,2	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)	80,6	99,5

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

Taulukko 6c: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen PreservCyt-näytteet verrattuna potilaan infektiotilaan

Paikka	AC2:n/CT:n PreservCyt-tulos	+/+	+/-	-/+	-/-	Esiint (%)	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positiivinen	14	0	0	2	14,0	100 % (76,8–100)	97,7 % (91,9–99,7)	87,5	100
	Negatiivinen	0	0	1	83					
	Yhteensä	14	0	1	85					
2	Positiivinen	4	0	0	0	3,2	100 % (39,8–100)	100 % (97,0–100)	100	100
	Negatiivinen	0	0	2	118					
	Yhteensä	4	0	2	118					
3	Positiivinen	29	0	0	2	6,5	93,5 % (78,6–99,2)	99,5 % (98,4–99,9)	93,5	99,5
	Negatiivinen	2	0	2	440					
	Yhteensä	31	0	2	442					
4	Positiivinen	8	1	0	4	2,8	100 % (63,1–100)	98,2 % (95,9–99,4)	61,5	100
	Negatiivinen	0	2	1	271					
	Yhteensä	8	3	1	275					
5	Positiivinen	13	0	0	2	4,7	92,9 % (66,1–99,8)	99,3 % (97,5–99,9)	86,7	99,6
	Negatiivinen	1	1	4	276					
	Yhteensä	14	1	4	278					
6	Positiivinen	19	0	0	1	5,2	100 % (82,4–100)	99,7 % (98,4–100)	95,0	100
	Negatiivinen	0	1	6	337					
	Yhteensä	19	1	6	338					
Kaikki	Positiivinen	87	1	0	11	5,5	96,7 % (90,6–99,3)	99,2 % (98,7–99,6)	87,9	99,8
	Negatiivinen	3	4	16	1 525					
	Yhteensä	90	5	16	1 536					

+/+ = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

+/- = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

-/+ = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

-/- = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos ACT-määrityksessä.

Chlamydia trachomatis -analyysi naispotilaiden infektiotilalle**Taulukko 7a: Endoservikaalinen vanupuikko- ja virtsanäyte**

Potilaan infektiotila	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Oireell.	Oireeton
Infektio	-	-	+	+	+	+	1	0
Infektio	-	+	-	+	+	+	1	0
Infektio	-	+	+	+	-	+	0	1
Infektio	-	+	-	+	-	+	1	0
Infektio	-	+	-	+	-	+	4	0
Infektio	-	+	-	+	+	+	6	1
Infektio	-	+	+	+	-	+	1	0
Infektio	-	+	+	+	+	+	7	3
Infektio	+	-	+	+	+	+	1	0
Infektio	+	-	-	+	+	-	1	0
Infektio	+	-	+	-	-	-	1	0
Infektio	+	-	+	-	+	-	7	1
Infektio	+	-	+	-	+	+	2	1
Infektio	+	-	+	+	+	-	1	0
Infektio	+	-	+	+	+	+	3	3
Infektio	+	+	-	+	+	+	6	2
Infektio	+	+	-	-	+	+	1	0
Infektio	+	+	-	+	+	+	7	3
Infektio	+	+	+	-	+	+	1	0
Infektio	+	+	+	-	+	+	2	2
Infektio	+	+	+	+	-	-	1	0
Infektio	+	+	+	+	-	+	1	1
Infektio	+	+	+	+	+	-	1	0
Infektio	+	+	+	+	+	+	88	44
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	1	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	2	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	648	497
Ei infektiota	-	-	-	-	-	+	18	4
Ei infektiota	-	-	-	-	+	-	4	3
Ei infektiota	-	-	-	-	+	+	4	2
Yhteensä							822	570

FU = naisen virtsanäyte; **FS** = naisen endoservikaalinen vanupuikkonäyte.

"-" tarkoittaa, ettei näytettä ole saatu tai ettei se ole testattavissa.

Taulukko 7b: Potilaan itse ottama ja klinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte

Potilaan infektio-tila	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila		Yhteensä
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Oireell.	Oireeton	
Infektio	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infektio	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infektio	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infektio	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Infektio	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infektio	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infektio	+	-	+	+	-	+	1	0	1
Infektio	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infektio	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infektio	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infektio	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infektio	-	-	+	+	+	+	1	0	1
Infektio	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infektio	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infektio	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infektio	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infektio	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infektio	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infektio	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Ei infektiota	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Ei infektiota	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Ei infektiota	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Ei infektiota	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Ei infektiota	-	-	+	-	-	+	1	0	1
Ei infektiota	-	-	+	-	-	-	1	0	1
Ei infektiota	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Ei infektiota	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Ei infektiota	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Ei infektiota	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Ei infektiota	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Ei infektiota	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Ei infektiota	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Ei infektiota	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	623	516	1 139
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	0	2	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	+	0	1	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	11	8	19
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	1	0	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	=	0	1	1
Ei infektiota	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	2	2	4
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	0	1	1
Ei infektiota	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Ei infektiota	-	=	-	-	-	-	0	1	1
Ei infektiota	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	0	1	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	5	4	9

Taulukko 7b: Potilaan itse ottama ja klinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte (jatkoa)

Potilaan infektiotila	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila		Yhteensä
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Oireell.	Oireeton	
Ei infektiota	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Ei infektiota	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Yhteensä							811	640	1 451

FS = naisen endoservikaalinen vanupuikkonäyte; FU = naisen virtsanäyte; PVS = oireettoman potilaan itse ottama vaginan vanupuikkonäyte; CVS = klinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte. "–" tarkoittaa, ettei näytettä ole saatu tai ettei se ole testattavissa. Yhtäläisyysmerkki (=) tarkoittaa kyseenalaista tulosta toistotestauksessa.

Taulukko 7c: PreservCyt Solution -nesteeseen otetun papanäytteen kliinisen tutkimuksen potilaan infektiotilan tulokset C. trachomatiksen osalta

Potilaan infektiotila	Endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos		Oireen tila	
	AC2	ACT	Oireell.	Oireeton
Infektio	+	+	30	60
Ei infektiota	-	+	4	12
Ei infektiota	+	-	3	2
Ei infektiota	-	-	322	1 214
Yhteensä			359	1 288

C. trachomatiksen analyysi miespotilaiden infektiotilasta**Taulukko 8: C. trachomatiksen virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden analyysi miespotilaiden infektiotilan osalta**

Potilaan infektiotila	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila	
	MU	MS	MU	MU	MS	Oireell.	Oireeton
Infektio	-	+	+	+	+	2	0
Infektio	-	+	+	+	+	10	4
Infektio	+	-	+	+	-	4	6
Infektio	+	-	+	+	-	2	0
Infektio	+	-	+	+	+	21	1
Infektio	+	-	+	+	-	3	3
Infektio	+	-	+	+	+	4	3
Infektio	+	+	-	-	+	1	0
Infektio	+	+	-	+	+	8	2
Infektio	+	+	-	+	+	12	4
Infektio	+	+	+	-	-	1	0
Infektio	+	+	+	-	+	1	3
Infektio	+	+	+	+	-	1	0
Infektio	+	+	+	+	-	1	1
Infektio	+	+	+	+	+	131	53
Ei infektiota	-	-	-	-	-	0	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	13	8
Ei infektiota	-	-	-	-	-	461	303
Ei infektiota	-	-	-	-	+	10	5
Ei infektiota	-	-	-	+	-	3	4
Ei infektiota	-	-	-	+	+	5	0
Yhteensä						694	402

MU = miesten virtsanäyte; MS = miesten virtsaputken vanupuikkonäyte. "–" tarkoittaa, ettei näytettä ole saatu tai ettei se ole testattavissa.

Neisseria gonorrhoeae -suorituskykytaulukot**N. gonorrhoeae -herkkyys ja -spesifisyys****Taulukko 9a: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen näytteet verrattuina potilaan infektiotilaan**

Näyte	Oireet	N	TP	FP ^a	TN	FN	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	
Mies	Vanupuikko	Oireell.	724	304	5 ^a	412	3	99,0 % (97,2–99,8)	98,8 % (97,2–99,6)
		Oireeton	378	15	12 ^b	351	0	100 % (78,2–100)	96,7 % (94,3–98,3)
		Kaikki ¹	1 103	319	17 ^c	764	3	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)
	Virtsa	Oireell.	750	311	1 ^d	433	5	98,4 % (96,3–99,5)	99,8 % (98,7–100)
		Oireeton	383	13	2 ^e	368	0	100 % (75,3–100)	99,5 % (98,1–99,9)
		Kaikki ¹	1 134	324	3 ^f	802	5	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)
Nainen	Vanupuikko	Oireell.	881	94	15 ^g	772	0	100 % (96,2–100)	98,1 % (96,9–98,9)
		Oireeton	596	31	2 ^h	562	1	96,9 % (83,8–99,9)	99,6 % (98,7–100)
		Kaikki ²	1 479	126	17 ⁱ	1 335	1	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)
	Virtsa	Oireell.	883	87	7 ^j	782	7	92,6 % (85,3–97,0)	99,1 % (98,2–99,6)
		Oireeton	599	28	3 ^k	564	4	87,5 % (71,0–96,5)	99,5 % (98,5–99,9)
		Kaikki ²	1 484	116	10 ^l	1 347	11	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)
Yhteensä	Vanupuikko	Oireell.	1 605	398	20 ^m	1 184	3	99,3 % (97,8–99,8)	98,3 % (97,4–99,0)
		Oireeton	974	46	14 ⁿ	913	1	97,9 % (88,7–99,9)	98,5 % (97,5–99,2)
		Kaikki ³	2 582	445	34 ^o	2 099	4	99,1 % (97,7–99,8)	98,4 % (97,8–98,9)
	Virtsa	Oireell.	1 633	398	8 ^p	1 215	12	97,1 % (94,9–98,5)	99,3 % (98,7–99,7)
		Oireeton	982	41	5 ^q	932	4	91,1 % (78,8–97,5)	99,5 % (98,8–99,8)
		Kaikki ³	2 618	440	13 ^r	2 149	16	96,5 % (94,4–98,0)	99,4 % (99,0–99,7)

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

¹ Sisältää yhden miestutkittavan, jonka oireita ei ole raportoitu.

² Sisältää yhden naisen, jonka oireita ei ole raportoitu.

³ Sisältää yhden mies- ja yhden naistutkittavan, joiden oireita ei ole raportoitu.

⁴ GC:n vaihtoehtoiset TMA-tulokset edustavat positiivisten tulosten määrää / testattujen näytteiden määrä: 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 ja r: 6/12.

Taulukko 9b: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen vaginan vanupuikkonäytteet verrattuina potilaan infektiotilaan

Näyte	Oireen tila	N	TP	FP ¹	TN	FN	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	
Potilaan itse ottama	vaginan vanupuikkonäyte	Oireeton	629	21	3 ^a	605	0	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)
Kliinikon ottama	vaginan vanupuikkonäyte	Oireell.	807	51	7 ^b	747	2	96,2 % (87,0–99,5)	99,1 % (98,1–99,6)
		Oireeton	637	21	4 ^c	611	1	95,5 % (77,2–99,9)	99,3 % (98,3–99,8)
		Kaikki	1 444	72	11 ^d	1 358	3	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

¹ GC:n vaihtoehtoiset TMA-monistustulokset edustavat positiivisten tulosten määrää / testattujen näytteiden määrä: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4 ja d: 9/11.

Taulukko 9c: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen PreservCyt-näytteet verrattuina potilaan infektiotilaan

Oireen tila	AC2:n/GC:n PreservCyt-tulos	+/+	+/-	-/+	-/-	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)
Oireeton	Positiivinen	5	0	1 ¹	3	83,3 % (35,9–99,6)	99,7 % (99,2–99,9)
	Negatiivinen	1	0	5	1 273		
	Yhteensä	6	0	6	1 276		
Oireell.	Positiivinen	7	0	0	0	100 % (59,0–100)	100 % (99,0–100)
	Negatiivinen	0	0	0	352		
	Yhteensä	7	0	0	352		
Kaikki	Positiivinen	12	0	1	3	92,3 % (64,0–99,8)	99,8 % (99,4–99,9)
	Negatiivinen	1	0	5	1 625		
	Yhteensä	13	0	6	1 628		

¹ Yhdelle näytteelle saatiin ristiriitainen tulos: Kyseenalainen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos Aptima Combo 2 assay -määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos Aptima GC assay -määrityksessä.

+/+ = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

+/- = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

-/+ = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

-/- = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

Neisseria gonorrhoeae -suorituskyky kliinisen tutkimuspaikan mukaan**Taulukko 10a: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen näytteet verrattuina potilaan infektiotilaan**

Näyte	Paikka	N	TP	FP	TN	FN	Esiint (%)	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	PPV (%)	NPV (%)
Vanupuikko	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
	KAIKKI	1 103	319	17	764	3	29,2	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)	94,9	99,6
Mies	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
	KAIKKI	1 134	324	3	802	5	29,0	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)	99,1	99,4
Vanupuikko	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
	KAIKKI	1 479	126	17	1 335	1	8,6	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)	88,1	99,9
Nainen	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
	KAIKKI	1 484	116	10	1 347	11	8,6	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

* Esiintyvyyden arvioitiin liian suureksi, koska alkuperäinen näytteenotto rajoittui oireellisten tutkittavien seulontaan.

Taulukko 10b: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen vaginan vanupuikkonäytteet verrattuina potilaan infektiotilaan

Näyte	Paikka	N	TP	FP	TN	FN	Esiint (%)	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	PPV (%)	NPV (%)
Potilaan itse ottama vaginan vanupuikkonäyte	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	–	100 % (94,7–100)	–	100
	8	43	0	0	43	0	0,0	–	100 % (91,8–100)	–	100
	KAIKKI	629	21	3	605	0	3,3	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)	87,5	100
Kliinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte	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	–	100 % (96,4–100)	–	100
	8	50	1	0	49	0	2,0	100 % (2,5–100)	100 % (92,7–100)	100	100
	KAIKKI	1 444	72	11	1 358	3	5,2	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)	86,7	99,8

TP = tosi positiivinen, FP = väärä positiivinen, TN = tosi negatiivinen, FN = väärä positiivinen.

Taulukko 10c: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen PreservCyt-näytteet verrattuina potilaan infektiotilaan

Paikka	AC2:n/GC:n PreservCyt-tulos	+/+	+/-	-/+	-/-	Esiint (%)	Herkkyys (95 %:n LV)	Spesifisyys (95 %:n LV)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positiivinen	5	0	0	0	5,0	100 % (47,8–100)	100 % (96,2–100)	100	100
	Negatiivinen	0	0	0	95					
	Yhteensä	5	0	0	95					
2	Positiivinen	1	0	0	0	0,8	100 % (2,5–100)	100 % (97,0–100)	100	100
	Negatiivinen	0	0	0	123					
	Yhteensä	1	0	0	123					
3	Positiivinen	4	0	0	0	1,1	80,0 % (28,4–99,5)	100 % (99,2–100)	100	99,8
	Negatiivinen	1	0	0	470					
	Yhteensä	5	0	0	470					
4	Positiivinen	1	0	0	0	0,3	100 % (2,5–100)	100 % (98,7–100)	100	100
	Negatiivinen	0	0	3	283					
	Yhteensä	1	0	3	283					
5	Positiivinen	0	0	0	3	0,0	–	99,0 % (97,1–99,8)	0,0	100
	Negatiivinen	0	0	0	294					
	Yhteensä	0	0	0	297					
6	Positiivinen	1	0	1 ¹	0	0,3	100 % (2,5–100)	99,7 % (98,5–100)	50,0	100
	Negatiivinen	0	0	2	360					
	Yhteensä	1	0	3	360					
Kaikki	Positiivinen	12	0	1	3	0,8	92,3 % (64,0–99,8)	99,8 % (99,4–99,9)	75,0	99,9
	Negatiivinen	1	0	5	1 625					
	Yhteensä	13	0	6	1 628					

¹ Yhdelle näytteelle saatiin ristiriitainen tulos: Kyseenalainen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos Aptima Combo 2 assay -määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos Aptima GC assay -määrityksessä.

+/+ = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

+/- = positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

-/+ = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / positiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

-/- = negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AC2-määrityksessä / negatiivinen endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos AGC-määrityksessä.

Neisseria gonorrhoeae -analyysi naispotilaiden infektiotilalle**Taulukko 11a: Endoservikaalinen vanupuikko- ja virtsanäyte**

Potilaan infektiotila	NAAT		Viljely	Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila	
	FU	FS	FS	FU	FS	Oireell.	Oireeton
Infektio	-	+	+	+	+	1	1
Infektio	-	-	+	-	-	0	1
Infektio	-	+	+	-	+	5	2
Infektio	-	+	+	+	+	9	2
Infektio	+	-	+	+	+	1	0
Infektio	+	-	+	+	+	3	1
Infektio	+	+	-	+	+	0	1
Infektio	+	+	-	+	+	11	2
Infektio	+	+	+	-	+	2	1
Infektio	+	+	+	+	+	62	21
Ei infektiota	-	-	-	-	-	2	3
Ei infektiota	-	-	-	-	-	768	559
Ei infektiota	-	-	-	-	+	12	2
Ei infektiota	-	-	-	+	-	4	3
Ei infektiota	-	-	-	+	+	3	0
Yhteensä						883	599

FU = naisen virtsanäyte; **FS** = naisen endoservikaalinen vanupuikkonäyte.
 "-" tarkoittaa, ettei näytettä ole saatu tai ettei se ole testattavissa.

Taulukko 11b: Potilaan itse ottaman ja klinikon ottaman vaginan vanupuikkonäytteen analyysi

Potilaan infektio-tila	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila		Yhteensä
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Oireell.	Oireeton	
Infektio	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infektio	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infektio	+	+	+	+	-	+	0	1	1
Infektio	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infektio	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Infektio	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infektio	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infektio	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infektio	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infektio	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infektio	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infektio	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infektio	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infektio	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Ei infektiota	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Ei infektiota	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Ei infektiota	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Ei infektiota	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Ei infektiota	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Ei infektiota	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Ei infektiota	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Ei infektiota	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	698	577	1 275
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	0	2	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	15	9	24
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	1	0	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	2	2	4
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	0	1	1
Ei infektiota	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Ei infektiota	-	=	-	-	-	-	0	1	1
Ei infektiota	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	0	1	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	-	5	4	9
Ei infektiota	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Yhteensä							810	640	1 450

FS = naisen endoservikaalinen vanupuikkonäyte; **FU** = naisen virtsanäyte; **PVS** = oireettoman potilaan itse ottama vaginan vanupuikkonäyte; **CVS** = klinikon ottama vaginan vanupuikkonäyte; "-" tarkoittaa, ettei näytettä ole saatu tai ettei se ole testattavissa. Yhtäläisyysmerkki (=) tarkoittaa kyseenalaista tulosta toistotestauksessa.

***N. gonorrhoeae* -analyysi naispotilaiden infektiotilalle**
Taulukko 11c: PreservCyt Solution -nesteeseen otetun papanäytteen
kliinisen tutkimuksen potilaan infektiotilan tulokset *N. gonorrhoeae*
osalta

Potilaan infektiotila	Endoservikaalisen vanupuikkonäytteen tulos		Oireen tila	
	AC2	AGC	Oireell.	Oireeton
Infektio	+	+	7	6
Ei infektiota	=	+	0	1
Ei infektiota	-	+	0	5
Ei infektiota	-	-	352	1 276
Yhteensä			359	1 288

***N. gonorrhoeae* analyysi miespotilaiden infektiotilasta**

Taulukko 12: Virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäyte

Potilaan infektiotila	NAAT 1		Viljely	Aptima Combo 2 Assay		Oireen tila	
	MU	MS	MS	MU	MS	Oireell.	Oireeton
Infektio	-	+	+	+	+	1	0
Infektio	-	-	+	-	+	0	1
Infektio	-	-	+	+	+	1	0
Infektio	-	-	+	-	-	1	0
Infektio	-	+	+	+	+	4	1
Infektio	+	-	+	-	+	0	1
Infektio	+	-	+	+	-	8	0
Infektio	+	-	+	+	-	1	0
Infektio	+	-	+	+	+	50	1
Infektio	+	-	+	+	+	4	1
Infektio	+	+	-	+	+	1	0
Infektio	+	+	-	+	+	11	1
Infektio	+	+	+	-	-	1	0
Infektio	+	+	+	-	+	3	0
Infektio	+	+	+	+	-	1	0
Infektio	+	+	+	+	+	229	9
Ei infektiota	-	-	-	-	-	0	1
Ei infektiota	-	-	-	-	+	0	1
Ei infektiota	-	-	-	-	-	17	9
Ei infektiota	-	-	-	-	-	411	349
Ei infektiota	-	-	-	-	+	5	10
Ei infektiota	-	-	-	+	-	1	1
Ei infektiota	-	-	-	+	+	0	1
Yhteensä						750	387

MU = miesten virtsanäyte; **MS** = miesten virtsaputken vanupuikkonäyte; - = näytettä ei ole saatu tai se ei ollut testattavissa.

Aptima-kontrollien RLU-jakauma

Aptiman positiivisen GC-kontrollin / negatiivisen CT-kontrollin ja Aptiman positiivisen CT-kontrollin / negatiivisen GC-kontrollin RLU-arvojen jakauma kaikista Aptima Combo 2 assay -määritysajoista, jotka suoritettiin kliinisen näytteen tutkimusten aikana, esitetään taulukossa Taulukko 13.

Taulukko 13: Aptima Combo 2 Assay -määrityksen kontrollien RLU-kokonaisarvojen jakauma

Kontrolli	Tilastotieto	RLU-kokonaisarvo (x 1 000)		
		Endoservikaalisten vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden kliininen tutkimus	Vaginan vanupuikkonäytteiden kliininen tutkimus	PreservCyt Solution - nesteeseen otetun papanäytteen kliininen tutkimus
Positiivinen CT-kontrolli/ negatiivinen GC-kontrolli	Maksimi	1 572	1 996	1 747
	75. persentiili	1 160	1 279	1 264
	Mediaani	1 063	1 135	1 165
	25. persentiili	996	933	1 024
	Minimi	274	174	494
Positiivinen GC-kontrolli/ negatiivinen CT-kontrolli	Maksimi	1 359	1 420	1 438
	75. persentiili	1 202	1 255	1 288
	Mediaani	1 093	1 169	1 201
	25. persentiili	989	1 084	1 099
	Minimi	167	249	166

Tarkkuustutkimus

Tarkkuustestaus suoritettiin kolmessa tutkimuspaikassa toistettavuuden ja uusittavuuden selvittämiseksi. Tarkkuustutkimukset suoritettiin osana endoservikaalisten vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja virtsanäytteiden kliinistä tutkimusta ja PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden kliinistä tutkimusta. Ensin mainitussa tutkimuksessa jokaiselle tutkimuspaikalle annettiin kolme identtistä testisarjaa, joissa oli 13 näytettä, jotka sisälsivät 0–500 fg CT:n rRNA:ta, 0–25 000 fg GC:n rRNA:ta tai sekä CT:n että GC:n rRNA:ta. Testaus suoritettiin kolmena päivänä käyttämällä eri analyysisarjan erää joka päivä. RLU-kokonaisarvon, ajon sisäiset, ajojen väliset ja tutkimuspaikkojen väliset kuvaavat tilastotiedot on koottu taulukkoon Taulukko 14a.

Jälkimmäistä tarkkuustutkimusta varten uusittavuus määritettiin 12-jäsenisellä testisarjalla, joka luotiin lisäämällä PreservCyt Solution -liuokseen 0–2 000 fg/määritys CT:n rRNA:ta ja 0–5 000 fg/määritys GC:n rRNA:ta ja ottamalla 1,0 ml:n alikvootti Aptima-näytteesiirtosarjan näytteenottoputkeen. Kaksi (2) käyttäjää kussakin tutkimuspaikassa suoritti yhden ajon päivässä kunakin kolmena päivänä, jolloin saatiin yhteensä kolme kelvollista ajoa käyttäjää kohti. Testaus suoritettiin käyttämällä yhtä analyysisarjan erää. Tämän tarkkuustutkimuksen tulokset on koostettu taulukkoon Taulukko 14b.

Kummassakin tutkimuksessa uusittavuus määritettiin lisäämällä asianmukaiseen siirtoaineeseen (STM, PreservCyt Solution) rRNA:ta. Uusittavuutta testattaessa kliinisiä vanupuikko-, virtsa- tai PreservCyt Solution -liuokseen otettuja papanäytteitä, jotka sisältävät kohdeorganismia, ei ole määritetty.

Taulukko 14a: Vanupuikon siirtoaine

Testisarjan jäsen	N	RLU-k.a. (x 1 000)	Ajon sisällä		Ajojen välillä		Tutk.paik. välillä		
			KH (RLU)	VK (%)	KH (RLU)	VK (%)	KH (RLU)	VK (%)	
Suuri	CT-vanup.	54	1 055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Kaksoisvanup.*	54	2 338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Kaksoisvirtsa*	54	2 281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
Keski	GC-vanup.	54	1 265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
	CT-vanup.	54	1 001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Kaksoisvanup.*	54	2 241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
Pieni	GC-vanup.	54	1 249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
	CT-vanup.	54	1 013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Kaksoisvanup.*	54	2 085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
Negatiivinen	Kaksoisvirtsa*	54	2 201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
	GC-vanup.	54	1 177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
	Vanupuikko	54	7	1 301	18,3	2 311	32,5	1 901	26,8
	Virtsa	54	7	861	12,0	2 299	32,1	1 994	27,9

* Kaksoispositiiviset testisarjan jäsenet sisälsivät sekä CT:n että GC:n rRNA:ta.

Taulukko 14b: PreservCyt Solution

Pitoisuus (fg/määritys)		N	Yhdenmuk.	RLU-k.a. (x 1 000)	Ajon sisällä		Ajojen välillä		Tutk.paik. välillä		Käyttäjien välillä	
CT	GC				KH (x 1 000)	VK (%)	KH (x 1 000)	VK (%)	KH (x 1 000)	VK (%)	KH (x 1 000)	VK (%)
0	0	162	97,5 %	9,7	31,6	–	3,4	–	6,4	–	4,7	–
0	5 000	54	96,3 %	1 296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2 000	0	54	100 %	1 140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2 000	5 000	54	100 %	2 345	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 %	2 294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1 %	1 911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5 000	54	100 %	2 136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2 000	250	54	96,3 %	2 044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU = suhteellisen valotehon yksiköt; KH = keskihajonta; VK = variaatiokerroin; – = näyte ei sovellu negatiivisille testisarjan jäsenille.

Näytteet, joilla on ristiriitaisia ja kyseenalaisia tuloksia, sisällyttiin signaalin vaihtelevuuden analyysiin.

Jos VK- ja KH-arvot ovat yhtä kuin 0,0, tästä lähteestä johtuva vaihtelu on hyvin pieni suhteessa muihin vaihtelun lähteisiin.

Aptima Combo 2:n analyttinen suorituskyky

Huomautus: Seuraavat tulokset tuotettiin alkuperäisellä Aptima Combo 2 assaylla käyttämällä DTS-järjestelmiä.

Katso *Tigris DTS system -järjestelmän klinisten näytteiden yhdenmukaisuus* -osion jälkeisestä *Tigris DTS system -järjestelmän analyysin suorituskyky* -kohdasta tiedot Tigris DTS system -järjestelmää koskevasta analyysin suorituskyvystä.

Katso *Panther system -järjestelmän analyysin suorituskyky* -kohdasta tarkempia tietoja Panther system -järjestelmää koskevasta analyysin suorituskyvystä.

Analyysin herkkyys

Chlamydia trachomatis -määrityksen herkkyys (tunnistusrajat) määritettiin suoraan vertaamalla CT-organismien laimennoksia soluviljelyssä ja määrityksessä. Määrityksen analyysin herkkyuden vaatimus on yksi inkluusion muodostava yksikkö (IFU, Inclusion-Forming Unit) analyysiä kohti (7,25 IFU / vanupuikko, 5,0 IFU / ml virtsaa, 9,75 IFU / ml PreservCyt Solution -liukseen otettua papanäytettä) kaikille 15 CT-serovariantille (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 ja L3). Kaikkien serovarianttien laimennokset, joiden pitoisuus oli alle 1,0 IFU/määritys, antoivat positiivisen testituloksen Aptima Combo 2 assay -määrityksessä.

Neisseria gonorrhoeae -määrityksen herkkyys määritettiin vertaamalla 57 kliinisen isolaatin tuloksia suoraan viljelyn ja Aptima Combo 2 assay -määrityksen välillä vanupuikko- ja virtsanäytteisiin ja 20 kliinistä isolaattia PreservCyt Solution -liukseen otettuihin papanäytteisiin. Määrityksen analyysin herkkyuden vaatimus on 50 solua/määritys (362 solua / vanupuikko, 250 solua / ml virtsaa, 488 solua / ml PreservCyt Solution -liukseen otettua papanäytettä). Kaikki kannat antoivat kuitenkin positiivisen testituloksen pitoisuudella, joka oli alle 50 solua/määritys.

Analyysin spesifisyys

Yhteensä 198 organismia arvioitiin käyttämällä Aptima Combo 2 assay -määritystä kahdessa tutkimuksessa. Alkuperäisessä tutkimuksessa oli 154 viljelmän isolaattia, jotka sisälsivät 86 organismia, jotka voidaan eristää sukupuoliteistä, ja 68 muuta organismia, jotka edustavat organismien fylogeneettistä poikkileikkausta. Sukupuolielinten ulkopuolisten näytteiden lisätutkimukseen sisällytettiin 44 mikrobia, joita voi esiintyä sukupuolielinten ulkopuolisissa vanupuikkonäytteissä. Testattuja organismeja olivat bakteerit, sienet, hiivat, loiseläimet ja virukset.

Alustavassa tutkimuksessa kaikki organismit paitsi *C. psittaci*, *C. pneumoniae* ja virukset testattiin pitoisuudella $1,0 \times 10^6$ solua/määritys sekä vanupuikoissa että virtsan siirtoaineessa. Chlamydia- ja Neisseria-organismit testattiin PreservCyt Solution -liuksessa. *C. psittaci* ja *C. pneumoniae* testattiin pitoisuudella $1,0 \times 10^5$ IFU/määritys. Virukset testattiin seuraavasti: (a) herpes simplex -virukset I ja II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/määritys, (b) ihmisen papilloomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA-kopiota/määritys; ja (c) sytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ infektoitua soluviljelmän solua/määritys.

Toisessa tutkimuksessa kaikki organismit testattiin STM:ssä. Kaikki muut kuin virusisolaatit testattiin pitoisuudella $1,0 \times 10^6$ CFU/ml, pois lukien *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* ja *Peptostreptococcus micros*, jotka testattiin pitoisuudella $1,0 \times 10^6$ RNA-kopiota/ml. Virukset testattiin pitoisuudella $1,0 \times 10^5$ TCID₅₀/ml, pois lukien norovirusryhmä II: $1,0 \times 10^6$ TCID₅₀/ml, enterovirustyyppi 68: $1,0 \times 10^4$ TCID₅₀/ml, ja influenssavirukset, jotka testattiin pitoisuudella $2,0 \times 10^3$ TCID₅₀/ml. Vain CT- ja GC-näytteet antoivat positiivisen

tuloksen Aptima Combo 2 assay -määrityksessä. Ensimmäisessä tutkimuksessa testattujen organismien luettelo esitetään taulukossa Taulukko 15 ja toisessa tutkimuksessa testatut organismit taulukossa Taulukko 16.

Taulukko 15: Analyysin spesifisyys

Organismi	Organismi	Organismi
<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 simplex -virus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes simplex -virus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Ihmisen papilloomavirus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis, seroryhmä A</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
Sytomegalovirus	<i>N. meningitidis, seroryhmä B</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis, seroryhmä C</i> (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Dexia gummosa</i>	<i>N. meningitidis, seroryhmä D</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis, seroryhmä Y</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis, seroryhmä W135</i>	<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)" tarkoittaa testattujen kantojen määrää.

Kaikki testatut organismit antoivat negatiivisen tuloksen Aptima Combo 2 assay -määrityksessä kineettisen profiilin tyyppin ja RLU-arvon perusteella.

Taulukko 16: Kurkun ja peräaukon näytteiden ristireagoivat organismit

Organismi	Organismi	Organismi
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumovirus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epstein-Barr-virus	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	RS-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>	Hepatiitti B -virus	<i>Shigella flexneri</i>
Koronavirus	Hepatiitti C -virus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Ihmisen influenssavirus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Ihmisen influenssavirus B	<i>Streptococcus anginosus</i> -ryhmä
Koksakkievirus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

Testiä häiritsevät aineet

Vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liukseen otettuihin papanäytteisiin lisättiin yksitellen seuraavia häiritseviä aineita: 10 % verta, ehkäisyvahto, spermisidi, kosteutusaine, peräpukama-anesteetti, vartaloöljy, jauhe, sienilääkevoide, vaginan liukastusaineet, naisten deodorantti ja leukosyytit (1,0 x 10⁶ solua / ml). Virtsanäytteisiin lisättiin yksitellen seuraavia häiritseviä aineita: 30 % verta, virtsa-analyytit, proteiini, glukoosi, ketonit, bilirubiini, nitraatti, urobilinogeeni, pH 4 (hapan), pH 9 (emäksinen), leukosyytit (1,0 x 10⁶ solua/ml) solujäte, vitamiinit, mineraalit, asetaminofeeni, aspiriini ja ibuprofeeni. Kaikki testattiin mahdollisen määrityksen häiritsevyyden suhteen CT:n ja GC:n läsnä ja poissa ollessa arvioidulla rRNA-ekvivalentilla 1,0 CT IFU/määritys (5 fg/määritys) ja 50 GC-solua/määritys (250 fg/määritys). rRNA-ekvivalentit laskettiin perustuen genomien kokoon ja arvioituun DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti.

Testattujen aineiden läsnä ollessa ei havaittu mitään häiriöitä. Monistusta inhiboivia tekijöitä ei havaittu Aptima Combo 2 assay -määrityksessä.

Talteenotto

Escherichia colia ja *Gardnerella vaginalista* (2,4 x 10⁵ solua/määritys) ja *Lactobacillus acidophilusta*, *Gardnerella vaginalista*, *Bacteroides ureolyticusta* ja *Staphylococcus epidermistä* (1,0 x 10⁸ solua/määritys) lisättiin näytteisiin, jotka sisälsivät rRNA-ekvivalentin, joka on noin 1,0 CT IFU (5 fg) ja 50 GC solua (250 fg). Nämä lisäykset eivät häirinneet CT:n tai GC:n rRNA:n monistusta ja tunnistusta Aptima Combo 2 assay -määrityksessä.

Näytteen stabiiliuden tutkimukset

A. Endoservikaaliset vanupuikkonäytteet

Tiedot, jotka tukevat endoservikaalisten vanupuikkonäytteiden suositeltuja toimitus- ja säilytysolosuhteita, luotiin negatiivisten vanupuikkonäytteiden poolia käyttäen. Viiteen yhdistettyyn näytteeseen lisättiin CT:tä ja GC:tä loppupitoisuuksilla 10 IFU ja 100 CFU reaktiota kohti. Väkevöidyt näytteet pidettiin -70 °C:ssa, -20 °C:ssa, 4 °C:ssa ja 30 °C:ssa. Näytteet testattiin kaksin kappalein päivinä 0, 20, 35, 60 ja 90. Kaikki testiolosuhteet olivat positiivisia sekä CT:n että GC:n suhteen kaikkina ajankohtina ja kaikissa lämpötiloissa.

B. PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet

Tiedot, jotka tukevat PreservCyt Solution -liukseen otettujen papanäytteiden suositeltuja toimitus- ja säilytysolosuhteita, luotiin negatiivisten PreservCyt Solution -liukseen otettujen papanäytteiden poolia käyttäen. Neljään yhdistettyyn näytteeseen lisättiin CT:tä ja GC:tä loppupitoisuuksilla 10 IFU ja 100 CFU reaktiota kohti. PreservCyt Solution -nesteeseen otetut papanäytteet asetettiin 30 °C:seen 7 päiväksi, minkä jälkeen 1,0 ml näytettä lisättiin Aptima-näytteensiirtoputkeen. Väkevöidyt näytteet pidettiin 4 °C:ssa, 10 °C:ssa ja 30 °C:ssa. 4 °C:ssa ja 10 °C:ssa säilytetyt näytteitä testattiin kaksin kappalein päivinä 0, 6, 13, 26, 30 ja 36. 30 °C:ssa säilytetyt näytteet testattiin kaksin kappalein päivinä 0, 5, 8, 14 ja 17. Neljä väkevöityä PreservCyt Solution -liukseen otettujen papanäytteiden poolia lisättiin Aptima-siirtoputkiin ja asetettiin 30 °C:seen 14 päiväksi, minkä jälkeen niitä säilytettiin joko -20 °C:ssa tai -70 °C:ssa. -20 °C:n näytteet ja -70 °C:n näytteet testattiin kaksin kappalein 0, 30, 60, 90 ja 106 päivän säilytyksen jälkeen. Kaikki testiolosuhteet olivat positiivisia sekä CT:n että GC:n suhteen kaikkina ajankohtina ja kaikissa lämpötiloissa.

C. Vaginan vanupuikkonäytteet

Tiedot, jotka tukevat vaginan vanupuikkonäytteiden suositeltuja toimitus- ja säilytysolosuhteita, luotiin negatiivisten vanupuikkonäytteiden poolia käyttäen. Viiteentoista vaginan vanupuikkonäytteiden pooliin lisättiin CT:tä ja GC:tä loppupitoisuuksilla 1,0 IFU ja 50 CFU reaktiota kohti. Väkevöidyt näytteet pidettiin -70 °C:ssa, -20 °C:ssa, 4 °C:ssa ja 30 °C:ssa. Näytteet testattiin käyttäen yhtä alikvoottia päivinä 0, 20, 36, 73 ja 114. Kaikki testiolosuhteet olivat positiivisia sekä CT:n että GC:n suhteen kaikkina ajankohtina ja kaikissa lämpötiloissa.

D. Virtsanäytteet

Tiedot, jotka tukevat virtsanäytteiden suositeltuja toimitus- ja säilytysolosuhteita, luotiin kymmentä naisten ja kymmentä miesten negatiivista virtsanäytettä käyttäen. Virtsanäytteisiin lisättiin CT:tä ja GC:tä loppupitoisuuksilla 10 IFU ja 100 CFU reaktiota kohti. Kahta väkevöityjen virtsanäytteiden joukkoa pidettiin 4 °C:ssa ja 30 °C:ssa 24 tunnin ajan, ennen kuin ne lisättiin virtsan siirtoaineeseen (UTM). Sen jälkeen kahta UTM-näytteiden joukkoa pidettiin 4 °C:ssa ja 30 °C:ssa, ja ne testattiin kolmin kappalein päivinä 0, 1, 5, 20 ja 35. Kaikki näytteet olivat positiivisia sekä CT:n että GC:n osalta, kun virtsanäytteitä pidettiin 4 °C:ssa ennen UTM:n lisäämistä. Kun virtsanäytteitä pidettiin 30 °C:ssa ennen UTM:n lisäämistä, kaikki näytteet olivat positiivisia CT:n suhteen ja 95 % näytteistä oli positiivisia GC:n suhteen päivänä 35. Nämä samat näytteet testattiin 116 päivän -20 °C:ssa ja -70 °C:ssa säilytyksen jälkeen. Kaikki näytteet olivat positiivisia CT:n ja GC:n suhteen molemmissa säilytysolosuhteissa.

E. Ylimääräinen jäädytettyjen (-20 °C:n) näytteiden stabiiliuden tutkimus

Tiedot, jotka tukevat endoservikaalisten vanupuikko-, virtsaputken vanupuikko-, vaginan vanupuikko-, naisten virtsa-, miesten virtsa- ja PreservCyt Solution -liukseen otettujen papanäytteiden suositeltua säilytystä -20 °C:ssa, luotiin käyttäen 90 näytettä kullekin tyypille, jotka antoivat negatiivisen tuloksen, jolloin 30 näytteeseen lisättiin CT:tä ja GC:tä pitoisuudella 1,0 IFU ja 50 CFU reaktiota kohti, 30 näytteeseen lisättiin CT:tä ja GC:tä pitoisuudella 0,1 IFU ja 5 CFU reaktiota kohti, ja 30 näytteeseen ei lisätty mitään. Näytteitä säilytettiin -20 °C:ssa, ja ne testattiin päivinä 0, 200 ja 400. Kaikki väkevöidyt näytteet täyttivät hyväksyntäehdon, joka on 95 %:n yhdenmukaisuus odotettujen tulosten kanssa.

Tigris DTS System -järjestelmän kliinisten näytteiden yhdenmukaisuus

Tigris DTS System -järjestelmän yhdenmukaisuus

Aptima Combo 2 assay -tulosten, jotka on luotu käyttäen täysautomaattista Tigris DTS system -järjestelmää ja puoliautomaattisia DTS system -järjestelmiä, yhdenmukaisuus arvioitiin testaamalla endoservikaaliset vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko-, naisten ja miesten virtsa-, vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet. Jokainen kliinisistä näytteistä testattiin yksitellen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä sekä Tigris DTS system- että DTS system -järjestelmällä Hologicin tiloissa.

Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus – endoservikaaliset vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteet

Mies- ja naispotilaat, jotka olivat sukupuolitauti-, ensihoito-, julkisen terveydenhuollon ja perhesuunnitteluklinikoiden asiakkaita, rekisteröitiin tutkimukseen seitsemässä eri maantieteellisellä alueella sijaitsevassa kliinisessä tutkimuspaikassa CT:n ja GC:n esiintymisosuuden ollessa pieni–suuri. Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimuksessa arvioitiin kahden järjestelmän välinen yhdenmukaisuus käyttämällä vanupuikko- ja virtsanäytteitä 485 mies- ja 576 naistutkittavalta. 1 991 testatun näytteen joukosta pieni osuus antoi aluksi väärän tai kyseenalaisen tuloksen CT:n ja GC:n osalta Tigris DTS system -järjestelmässä (20, 1,0 %) ja DTS system -järjestelmässä (14, 0,7 %). Toistotestauksessa kaksi (2) kliinistä näytettä antoi kyseenalaiset GC-tulokset Tigris DTS system -järjestelmässä, eikä niitä otettu mukaan ekvivalenssilaskelmiin. Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus ja prosentuaaliset positiiviset ja negatiiviset yhdenmukaisuudet laskettiin. Ristiriitaisia tuloksia DTS system- ja Tigris DTS system -järjestelmien välillä antaneet näytteet testattiin vaihtoehtoisilla TMA-monistustesteillä CT:n ja GC:n suhteen; nämä ovat nukleinihappojen monistustestejä (NAAT), jotka kohdentuvat eri CT:n tai GC:n rRNA-sekvensseihin kuin Aptima Combo 2 assay. Aptima Combo 2 assay -määrityksen toistotestaus DTS system -järjestelmällä suoritettiin myös näytteille, jotka antoivat ristiriitaisen tuloksen Tigris DTS system -järjestelmän ja DTS system -järjestelmän välillä.

Taulukot 17 ja 18 esittää prosentuaaliset kokonaisyhdenmukaisuudet kaikille parillisille testituloksille Tigris DTS system -järjestelmällä ja DTS system -järjestelmällä vanupuikko- ja virtsanäytteiden osalta. Kokonaisyhdenmukaisuudet olivat 98,3 % vanupuikkonäytteille ja 99,2 % virtsanäytteille. Katso taulukoista Taulukot 5a ja 9a Aptima Combo 2 -määrityksen suorituskyyriviitot endoservikaalisille vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteille, jotka on testattu DTS system -järjestelmällä. Tigris DTS system -järjestelmän kliinisen suorituskyyvyn arvioiden endoservikaalisille vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteille odotetaan olevan samanlainen ottaen huomioon yhdenmukaisuustulokset.

Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus – vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet

Naispotilaat, jotka olivat sukupuolitauti-, julkisen terveydenhuollon ja synnytys-/gynekologia-klinikoiden asiakkaita, antoivat vaginan vanupuikkonäytteen ja PreservCyt Solution -liuokseen annettavan papanäytteen. Vaginan vanupuikkonäytteet siirrettiin suoraan Hologicin testattavaksi, kun taas PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet käsiteltiin kahdessa sytopatologisessa laboratoriossa ennen siirtoa. Hologicin tiloissa vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet seulottiin ensin Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä. Näytteitä, jotka antoivat vääriä tai kyseenalaisia tuloksia DTS system -järjestelmällä, ei valittu lisätestaukseen Tigris DTS

system -järjestelmällä. Aptima Combo 2 assay -määrityksen positiivinen näytteet ja Aptima Combo 2 assay -määrityksen negatiivisten näytteiden alajoukko valittiin vertailtaviksi Tigris DTS system -järjestelmässä. Kummallakin järjestelmällä testattiin sataseitsemänkymmentä (170) vaginan vanupuikko- ja 170 PreservCyt Solution -liuokseen otettua papanäytettä 181 naistutkittavalta. Suurin osa näytteistä (110 vaginan vanupuikko- ja 107 PreservCyt Solution -liuokseen otettua papanäytettä), jotka valittiin vertailutestiin, oli oireellisilta naisilta. Seitsemäntoista (17) työstä aloitettiin: 13 (76,5 %) oli kelvollisia ja 4 (23,5 %) mitätöitiin, koska laite havaitsi suuren tausta-arvon luminometrillä. Laitteessa oli löyhät Detect 1 ja 2 -asetukset, jotka olisivat voineet mahdollistaa ilman pääsyn linjoihin tai virheellisten tunnistusreagenssien ruiskutuksen. Nämä työstä olivat kelvollisia uudelleen testattuina. 340 testatusta näytteestä yksikään ei antanut alun perin vääriä tai kyseenalaisia tuloksia Tigris DTS system -järjestelmässä.

Taulukot 19 ja 20 esittää prosentuaaliset kokonaisyhdenmukaisuudet CT:n ja GC:n tunnistukselle kaikille parillisille testituloksille Tigris DTS system -järjestelmässä vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otettujen virtsanäytteiden osalta. Kokonaisyhdenmukaisuudet olivat 98,2 % vaginan vanupuikkonäytteille ja 98,2 % PreservCyt Solution -liuokseen otetuille virtsanäytteille. Taulukoissa Taulukot 5b, 5c, 9b ja 9c esitetään Aptima Combo 2 assay -määrityksen suorituskykyarviot vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetuille papanäytteille, jotka on testattu DTS system -järjestelmällä. Tigris DTS system -järjestelmän kliinisen suorituskyvyn arvioiden vaginan vanupuikkonäyte- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetuille papanäytteille odotetaan olevan samanlaisia ottaen huomioon yhdenmukaisuustulokset.

CT:n/GC:n kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus – endoservikaaliset vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteet

CT:n/GC:n kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimuksessa arvioitiin kahden järjestelmän välillä käyttäen 13 Hologicin valmistamaa CT:n/GC:n kliinistä testisarjaa, jotka sisälsivät 0–2 500 inklusion muodostavaa yksikköä (IFU)/ml CT:tä ja/tai 0–125 000 pesäkkeen muodostavaa yksikköä (CFU)/ml GC:tä. CT:n/GC:n kliiniset testisarjat luotiin vanupuikko- ja virtsanäytteistä, jotka otettiin 222 mies- ja 117 naistutkittavalta, joiden määritettiin olevan infektoitumattomia negatiivisten Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä saatujen vanupuikko- ja virtsanäytetulosten perusteella. Kukin 13:sta CT:n/GC:n testisarjasta koostui viidestä kunkin näytetyypin replikaatista (endoservikaalinen vanupuikko, miesten virtsaputken vanupuikko, naisten virtsa, miesten virtsa), jolloin testisarjaa kohti oli yhteensä 20 replikaattia.

Taulukko 21 esittää prosentuaaliset yhdenmukaisuudet odotettujen CT- ja GC-tulosten kanssa Tigris DTS system -järjestelmälle ja DTS system -järjestelmille kullekin 13 CT:n/GC:n testisarjalle. Pitoisuus oli 10 kertaa alle - 1 000 kertaa yli Aptima Combo 2 assay -määrityksen analyttisten vaatimusrajojen, jotka olivat 1 IFU/määritys CT:lle ja 50 CFU/määritys GC:lle. Lisäksi Taulukko 21 esittää prosentuaalisen kokonaisyhdenmukaisuuden (99,3 %) Tigris DTS system -järjestelmän ja DTS system -järjestelmien CT-/GC-testisarjan tulosten välillä. Positiiviset ja negatiiviset yhdenmukaisuudet esitetään taulukoissa Taulukot 22 ja 23 CT- ja GC-testisarjojen tuloksille. Vanupuikko- ja virtsatestisarjojen osalta positiiviset yhdenmukaisuudet olivat 100 % ja vastaavasti 96,2 % CT:lle ja kumpikin 100 % GC:lle. Vanupuikko- ja virtsanäytteiden negatiiviset yhdenmukaisuudet olivat 100 % ja vastaavasti 98,0 % CT:lle ja kumpikin 100 % GC:lle. Kolme viidestä naisten virtsatestisarjan replikaatista, jotka olivat yhden logaritmin pienempiä kuin Aptima Combo 2 assay -määrityksen analyysin herkkyuden vaatimus 1 IFU/määritys CT:lle, antoivat tuloksen CT- Tigris system -järjestelmässä. Yksi viidestä naisten virtsatestisarjan replikaatista erillisestä testisarjasta antoi tuloksen CT- DTS system -järjestelmissä.

Taulukko 17: Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus: endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikkonäytteiden tulokset¹

Tigris DTS System	DTS system				Yhteensä
	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
Yhteensä	31	120	69	798	1 018
Prosentuaalinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)	96,8 % (83,3–99,9)	90,0 % (83,2–94,7)	97,1 % (89,9–99,6)	99,7 % (99,1–100)	–
Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus (95 %:n LV): 98,3 % (97,3–99,0)					

+ tarkoittaa positiivista, - tarkoittaa negatiivista, – tarkoittaa, ettei testi sovellu.

¹ Tietoja ei näydetä: Kaksi näytettä antoi kyseenalainen tuloksen CT-/GC sekä Tigris- että DTS system -järjestelmissä. Yksi näyte antoi testeissä tuloksen CT-/GC- Tigris DTS system -järjestelmässä mutta kyseenalaisen tuloksen CT-/GC DTS system -järjestelmässä. Kun tämä näyte testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, se antoi tuloksen CT-/GC-. Näyte antoi myös tuloksen GC- vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

² 1/1 antoi tuloksen CT+/GC+, kun se testattiin DTS system -järjestelmällä, ja tuloksen CT+ vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

³ 11/12 testattiin uudelleen. 11/11 antoi tuloksen CT-/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä. 9/11 antoi tuloksen CT-, kun testattiin vaihtoehdoisella TMA-monistusmäärityksellä, ja 2/11 antoi tuloksen CT+.

⁴ 2/2 antoi tuloksen CT-/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, ja tuloksen GC- vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

⁵ 2/2 antoi tuloksen CT-/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, ja tuloksen CT- vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

Taulukko 18: Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus: naisten ja miesten virtsanäytteiden tulokset

Tigris DTS System	DTS system				Yhteensä
	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
Yhteensä	32	108	53	777	970
Prosentuaalinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)	100 % (89,1–100)	92,6 % (85,9–96,7)	98,1 % (89,9–100)	99,9 % (99,3–100)	–
Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus (95 %:n LV): 99,2 % (98,1–99,5)					

+ tarkoittaa positiivista, - tarkoittaa negatiivista, – tarkoittaa, ettei testi sovellu.

¹ 7/8 antoi tuloksen CT-/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, ja tuloksen CT- vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

1/8 antoi tuloksen CT+/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, ja tuloksen CT+ vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

² 1/1 antoi tuloksen CT-/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, ja tuloksen GC- vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

³ 1/1 antoi tuloksen CT-/GC-, kun ne testattiin uudelleen Aptima Combo 2 assay -määrityksellä DTS system -järjestelmässä, ja tuloksen CT+ vaihtoehdoisessa TMA-monistusmäärityksessä.

Taulukko 19: Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus: vaginan vanupuikkonäytteiden tulokset

Tigris DTS System	DTS System				Yhteensä
	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
Yhteensä	26	44	25	75	170
Prosentuaalinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)	100 % (86,8–100)	100 % (92,0–100)	96,0 % (79,6–99,9)	97,3 % (90,7–99,7)	–
Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus (95 %:n LV): 98,2 % (94,9–99,6)					

+ tarkoittaa positiivista, - tarkoittaa negatiivista, – tarkoittaa, ettei testi sovellu.

Taulukko 20: Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus: PreservCyt Solution -nesteeseen otettujen papanäytteiden tulokset

Tigris DTS System	DTS System				Yhteensä
	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
Yhteensä	26	45	25	74	170
Prosentuaalinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)	100 % (86,8–100)	97,8 % (88,2–99,9)	96,0 % (79,6–99,9)	98,6 % (92,7–100)	–
Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus (95 %:n LV): 98,2 % (94,9–99,6)					

+ tarkoittaa positiivista, - tarkoittaa negatiivista, – tarkoittaa, ettei testi sovellu.

Taulukko 21: CT:n/GC:n kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus: yhdenmukaisuus endoservikaalisten vanupuikko-, miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteiden testisarjojen odotettujen CT- ja GC-tulosten kanssa

Testisarjan jäsen CT/GC	Testisarjan jäsenen pitoisuus ¹		Replikaatit	CT		GC	
	CT IFU/ml	GC CFU/ml		Tigris %-yhtäpit.	DTS %-yhtäpit.	Tigris %-yhtäpit.	DTS %-yhtäpit.
Pieni/pieni	2,5	125	20	100	100	100	100
Pieni/suuri	2,5	125 000	20	100	95 ³	100	100
Suuri/pieni	2 500	125	20	100	100	100	100
Suuri/suuri	2 500	125 000	20	100	100	100	100
Hyvin pieni/neg.	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Pieni/neg.	2,5	0	20	100	100	100	100
Keskitaso/neg.	25	0	20	100	100	100	100
Suuri/neg.	2 500	0	20	100	100	100	100
Neg./hyvin pieni	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg./pieni	0	125	20	100	100	100	100
Neg./keskitaso	0	1 250	19	100	100	100	100
Neg./suuri	0	125 000	20	100	100	100	100
Neg./neg.	0	0	20	100	100	100	100

Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus Tigris- ja DTS-järjestelmien välillä (95 %:n LV): 99,3 % (98,3–99,8)

IFU = Inclusion Forming Unit (inkluusion muodostava yksikkö), CFU = Colony Forming Unit (pesäkkeen muodostava yksikkö), Tigris %-yhtäpit. = Tigrisin ja odotettujen tulosten yhdenmukaisuus, DTS %-yhtäpit. = DTS:n ja odotettujen tulosten yhdenmukaisuus.

¹ Näytteenottoputki sisältää noin 2,9 ml siirtoainetta vanupuikkonäytteille ja 4,0 ml siirtoainetta/virtsaseosta virtsanäytteitä varten.

² Tämän kliinisen CT/GC-testisarjan jäsenen CT-pitoisuus on yhden logaritmin pienempi kuin Aptima Combo 2 assay -määrityksen analyysin herkkyyden vaatimus, joka on 1 IFU/määritys (7,25 IFU/vanupuikko, 5 IFU/ml virtsaa).

³ Yksi viidestä naisten virtsatestisarjan replikaatista antoi tuloksen CT- DTS system -järjestelmissä.

⁴ Kolme viidestä naisten virtsatestisarjan replikaatista antoi tuloksen CT- Tigris system -järjestelmässä.

Taulukko 22: CT:n/GC:n kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus: endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteiden testisarjojen CT-tulokset

Näyte	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positiivinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)	Negatiivinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)
Vanupuikko	129	80	0	0	49	100 (95,5–100)	100 (92,7–100)
Virtsa	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3–99,2)	98,0 (89,6–100)

+ tarkoittaa positiivista, - tarkoittaa negatiivista, LV = luottamusväli.

¹ Kolme viidestä naisten virtsanäytteiden testisarjan replikaateista, jotka olivat yhden logaritmin pienempiä kuin Aptima Combo 2 assay -määrityksen analyysin herkkyyden vaatimus, joka on 1 IFU/määritys CT:lle, antoivat tuloksen CT- Tigris system -järjestelmällä.

² Yksi viidestä naisten virtsatestisarjan replikaatista antoi tuloksen CT- DTS system -järjestelmissä.

Taulukko 23: CT:n/GC:n kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus: endoservikaalisten ja miesten virtsaputken vanupuikko- ja naisten ja miesten virtsanäytteiden testisarjojen GC-tulokset

Näyte	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positiivinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)	Negatiivinen yhdenmukaisuus (95 %:n LV)
Vanupuikko	129	79	0	0	50	100 (95,4–100)	100 (92,9–100)
Virtsa	130	80	0	0	50	100 (95,5–100)	100 (92,9–100)

+ tarkoittaa positiivista, - tarkoittaa negatiivista, LV = luottamusväli, Tigris = Tigris DTS.

Tarkkuustutkimus

Tigris DTS -järjestelmän tarkkuus (eli toistettavuus) arvioitiin yhdellä ulkoisella kliinisellä tutkimuspaikalla ja Hologicin tiloissa. Aptima Combo 2 -määrityksen tarkkuus arvioitiin kolmella Tigris DTS -järjestelmällä, kahdessa tutkimuspaikassa, kahdella Aptima Combo 2 -määrityspakkauserällä ja neljällä käyttäjällä. Taulukko 24 esittää tarkkuuden RLU-tiedot keskiarvona, keskihajontana, variaatiokertoimenä (VK) ja prosentuaalisena yhdenmukaisuutena odotettujen tulosten kanssa tutkimuspaikkojen välisen, käyttäjien välisen, erien välisen, ajojen välisen ja ajon sisäisen vaihtelevuuden laskelmille.

Ulkoisessa tutkimuspaikassa kaksi käyttäjää suoritti kolme työlisterä (eli ajoa) yhtä Aptima Combo 2 assay -sarjan erää kohti yhdellä Tigris DTS system -järjestelmällä suorittaen kumpikin yhteensä 6 työlisterää. Hologicin tiloissa kaksi käyttäjää suoritti kolme työlisterää yhtä Aptima Combo 2 assay -sarjan erää kohti kummallakin kahdesta Tigris DTS system -järjestelmästä suorittaen kumpikin yhteensä 12 työlisterää. Siten yhteensä työlisteröitä suoritettiin 36 kappaletta. Jokainen työlisterä koostui kuudesta identtisestä, 12 jäsenen tarkkuustestisarjasta, jotka sisälsivät 0–2 000 fg/määritys CT:n rRNA:ta ja/tai 0–2 433 fg/määritys GC:n rRNA:ta. Jokainen työlisterä koostui kuudesta identtisestä, 12 jäsenen tarkkuustestisarjasta, jotka sisälsivät 0–2 000 fg/määritys CT:n rRNA:ta ja/tai 0–5 000 fg/määritys GC:n rRNA:ta. CT:tä ja GC:tä sisältävät testisarjat luokiteltiin CT:tä pienellä (5 tai 100 fg/määritys), keskitason (1 000 fg/määritys) tai suurella ($\geq 2 000$ fg/määritys) pitoisuudella ja GC:tä pienellä (≤ 250 fg/määritys), keskitason (noin 2 400 fg/määritys) tai suurella (5 000 fg/määritys) pitoisuudella sisältäviksi. Toistettavuus määritettiin lisäämällä vanupuikkojen siirtoaineeseen rRNA:ta. Toistettavuutta ei ole määritetty kohdeorganismia sisältävien vanupuikko- ja virtsanäytteiden testauksen yhteydessä. Tarkkuus arvioitiin NCCLS-ohjeiden EP5-A (35) mukaisesti.

Taulukko 24: Tigris DTS System -järjestelmän tarkkuustiedot

Pitois.		Ajon sisällä			Tutk.paik. välillä		Erien välillä		Käyttäjien välillä		Ajojen välillä			
CT	GC	N	Keskim. RLU (x 1 000)	% Yhtäpit.	KH (RLU x 1 000)	VK (%)	KH (RLU x 1 000)	VK (%)	KH (RLU x 1 000)	VK (%)	KH (RLU x 1 000)	VK (%)	KH (RLU x 1 000)	VK (%)
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	Suuri	215	1 216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Suuri	Neg	216	1 266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Suuri	Suuri	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	Pieni ¹	217	1 132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Pieni 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
Keski	Keski	214	2 429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Pieni ¹	Pieni 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
Pieni ¹	Suuri	216	2 282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Suuri	Pieni 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

KH = keskihajonta, %VK = prosentuaalinen variaatiokerroin, % yhtäpit. = prosentuaalinen yhdenmukaisuus, Pitois. = pitoisuus. Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi olla numeerisesti negatiivista, mikä voi tapahtua, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Kun näin käy, vaihtelevuus mitattuna keskihajonnalla ja %VK-arvolla on asetettu nolnaan. Katso NCCLS:n hyväksytyt ohjeet EP5-A (35).

¹ Pienen pitoisuuden testisarjan jäsenet väkevöitiin määrittelyä esitetyillä analyysin herkkyyksillä (5 fg CT:n rRNA:ta/määritys, 250 fg GC:n rRNA:ta/määritys tai kumpikin kaksoispositiivisen testisarjan jäsenen tapauksessa). CT:n osalta testattu tavoitetaso on ekvivalentti, joka on noin 36 fg/vanupuikko ja 25 fg/ml virtsaa. GC:n osalta testattu tavoitetaso on ekvivalentti, joka on noin 1 800 fg/vanupuikko ja 1 250 fg/ml virtsaa. Perustuen genomien kokoon ja arvioituun DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti 5 fg vastaa 1 IFU CT:tä ja 250 fg vastaa 50 solua GC:tä.

Tigris DTS System -järjestelmän analyysin suorituskyky

Katso *Panther system -järjestelmän analyysin suorituskyky* -kohdasta tarkempia tietoja Panther system -järjestelmää koskevasta analyysin suorituskyvystä.

Analyyysin herkkyysden ekvivalenssitutkimus

Kolmen urogenitaaliseen sairauteen liittyvän CT-serovariantin (E, F, G) laimennokset testattiin kolmessa Tigris DTS system -järjestelmän laitteessa ja rinnakkain DTS system -järjestelmissä. CT-serovariantit laimennettiin vanupuikon siirtoaineeseen ja käsiteltyjen virtsanäytteiden pooliin. Pitoisuus oli 3 inklusion muodostavaa yksikköä (Inclusion-Forming Unit, IFU) analyysiä kohti - 0,1 IFU analyysiä kohti, joka on yhden logaritmin pienempi kuin analyyysin herkkyysvaatimus, joka on yksi IFU analyysiä kohti (7,25 IFU/vanupuikko, 5 IFU/ml virtsaa). Prosentuaalinen positiivisuus Tigris DTS- ja DTS system -järjestelmien välillä vastasi 95 %:n luottamusväliä kaikille kolmelle serovariantille analyyysin vaatimustasolle saakka. Myös tasoa pienemmillä laimennoksilla saatiin positiivinen tulos kummallakin järjestelmällä. Verrannollinen kokonaisherkkyys osoitettiin tunnistustasolla yksi IFU analyysiä kohti Tigris DTS- ja DTS system -järjestelmien välillä.

Yksi vaginan näytepoolin herkkyystestisarja ja yksi jälkikäsiteltyjen PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden poolin herkkyystestisarja valmisteltiin pitoisuudella 5 fg CT:n rRNA:ta ja testattiin 60 replikaattia Tigris DTS system -järjestelmällä. Prosentuaalinen positiivisuus (95 %:n LV) Tigris DTS system -järjestelmässä vaginan vanupuikkonäytteiden osalta oli 100 % (95,1–100) ja jälkikäsiteltyjen PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden osalta 100 % (95,1–100).

Analyyttinen herkkyys suomalaiselle *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) -variantille määritettiin testaamalla *in vitro* -transkriptien laimennoksia negatiivisissa virtsanäytteissä, negatiivisissa ThinPrep-näytteissä ja simuloituissa vanupuikkomatriisinäytteissä. Jokaisen laimennoksen 30 replikaattia testattiin Tigris DTS -järjestelmässä Aptima Combo 2 assayn päivitetyn version jokaisen kolmen reagenssierän kanssa; yhteensä 90 replikaattia näytetyyppejä kohden. Analyyttisen herkkyysden määritettiin olevan alle yksi IFU/määritys virtsa-, ThinPrep- ja simuloituissa vanupuikkomatriisinäytteissä. Aptima Combo 2 assayn päivitetyn version tunnistusominaisuudet vahvistettiin useilla CT-varianteilla.

Kolmen GC:n kliinisen isolaatin laimennokset testattiin kolmella Tigris DTS system -järjestelmällä ja rinnakkain DTS system -järjestelmissä. GC-isolaatit laimennettiin vanupuikon siirtoaineeseen ja käsiteltyjen virtsanäytteiden pooliin. Pitoisuus oli 150 solua analyysiä kohti - 5 solua analyysiä kohti, mikä on yhden logaritmin pienempi kuin analyyysin herkkyysvaatimus, joka on 50 solua/määritys (362 solua/vanupuikko, 250 solua/ml virtsaa). Prosentuaalinen positiivisuus Tigris DTS- ja DTS system -järjestelmien välillä vastasi 95 %:n luottamusväliä kaikille kolmelle isolaatille analyyysin vaatimustasolle saakka. Myös tasoa pienemmillä laimennoksilla saatiin positiivinen tulos kummallakin järjestelmällä. Verrannollinen kokonaisherkkyys osoitettiin tunnistustasolla 50 solua analyysiä kohti Tigris DTS- ja DTS system -järjestelmien välillä.

Yksi vaginan näytepoolin herkkyystestisarja ja yksi jälkikäsiteltyjen PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden poolin herkkyystestisarja valmisteltiin pitoisuudella 250 fg GC:n rRNA:ta ja testattiin 60 replikaattia Tigris DTS system -järjestelmällä. Prosentuaalinen positiivisuus (95 %:n LV) Tigris DTS system -järjestelmässä vaginan vanupuikkonäytteiden osalta oli 100 % (95,1–100) ja jälkikäsiteltyjen PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden osalta 100 % (95,1–100).

Lisättyä CT:n/GC:n rRNA:ta sisältävän kliinisen testisarjan tutkimus – vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetut papanäytteet

Lisättyä CT:n/GC:n rRNA:ta sisältävän kliinisen testisarjan tutkimuksessa arvioitiin yhdenmukaisuus kahden järjestelmän välillä käyttäen Hologicin valmistamia CT:n/GC:n kliinisiä testisarjoja, joihin oli lisätty 0–5 000 fg CT:n rRNA:ta/määritys ja/tai 0–250 000 fg GC:n rRNA:ta/määritys. CT:n/GC:n kliiniset testisarjat luotiin vaginan vanupuikko- ja PreservCyt Solution -liuokseen otetuista papanäytteistä, jotka oli otettu 309 naispotilaalta, joiden näytteet antoivat negatiiviset Aptima Combo 2 assay -analyysitulokset DTS system -järjestelmällä Hologicin tiloissa testattuina. Negatiiviset näytteet yhdistettiin seuraavien mukaan: näytetyyppi ja se, sisältävätkö ne lisättyä CT:n ja/tai GC:n rRNA:ta. Näytteistä otettiin alikvootit kunkin testisarjan jäsenen replikaatteina. Kunkin 13 testisarjan jäsenen, joissa oli lisättyä rRNA:ta eri tasoilla, replikaatit yhdistettiin niin, että kullekin näytetyypille saatiin yksi kliininen testisarja. Jokainen testisarja sisälsi yhteensä 132 replikaattia.

Yksi vaginan vanupuikkonäytteen replikaatti erittäin pienen CT-pitoisuuden testisarjan jäseneltä (0,05 fg rRNA/määritys) sai kyseenalaisen CT-tuloksen DTS system -järjestelmällä testauksessa.

Taulukko 25 esittää prosentuaalisen yhdenmukaisuuden kullekin vaginan vanupuikkojen ja vastaavasti PreservCyt Solution -liuoksessa olevien papatestisarjojen rRNA-pitoisuudelle sekä odotetut CT- ja GC-tulokset Tigris DTS system- ja DTS system -järjestelmille. Pitoisuus oli 1 logaritmia alle – 3 logaritmia yli CT:n 5 fg rRNA/määritys -raja-arvon ja GC:n 250 fg rRNA/määritys -raja-arvon. Lisäksi Taulukko 25 esittää prosentuaaliset kokonaisyhdenmukaisuudet (99,2 % vaginan vanupuikkojen testisarjalle ja 100 % PreservCyt Solution -liuoksella olevien papanäytteiden testisarjalle).

Taulukko 25: CT:n/GC:n rRNA-lisäyksellisen kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus: yhdenmukaisuus odotettujen CT- ja GC-tulosten kanssa vaginan vanupuikkonäytteiden testisarjan ja PreservCyt Solution -liuoksessa olevien papanäytteiden testisarjan osalta

Testisarjan jäsen CT/GC	Pitoisuus (fg rRNA/määritys)		Replikaatit	Vaginan vanupuikkotestisarja				PreservCyt-nesteeseen otettujen papanäytteiden testisarja			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris %-yhtäpit.	DTS %-yhtäpit.	Tigris %-yhtäpit.	DTS %-yhtäpit.	Tigris %-yhtäpit.	DTS %-yhtäpit.	Tigris %-yhtäpit.	DTS %-yhtäpit.
Pieni/pieni	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Pieni/suuri	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Suuri/pieni	5 000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Suuri/suuri	5 000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hyvin pieni/neg.	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Pieni/neg.	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Keskitaso/neg.	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Suuri/neg.	5 000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./hyvin pieni	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./pieni	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./keskitaso	0	2 500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./suuri	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
				Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus Tigris- ja DTS-järjestelmien välillä (95 %:n LV):				Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus Tigris- ja DTS-järjestelmien välillä (95 %:n LV):			
				99,2 % (95,8–100)				100 % (97,2–100)			

DTS %-yhtäpit. = DTS:n ja odotettujen tulosten yhdenmukaisuus, Tigris %-yhtäpit. = Tigris DTS:n ja odotettujen tulosten yhdenmukaisuus.

¹ 1/10 replikaatista antoi kyseenalaiset CT-tulokset DTS system -järjestelmällä ja suljettiin pois tästä analyysistä. 8/9 piti yhtä odotettujen tulosten kanssa. 1/9 antoi tulokseksi CT- DTS system -järjestelmissä. Tämän testisarjan jäsenen CT-pitoisuus on 1 logaritmin pienempi kuin 5 fg rRNA:ta/määritys.

Analyyysin spesifisyyden ekvivalenssitutkimus

Nukleiinihappojen monistusanalyysiä varten yksittäisten organismien suhteen analyysin spesifisyys määräytyy pitkälti määrittämisen kemian (esim. oligonukleotidisekvenssien) mukaan järjestelmän mukaan. Koska Aptima Combo 2 assay -määrittämisen reagenssit ovat identtisiä Tigris DTS system -järjestelmän ja DTS system -järjestelmien välillä, Tigris DTS system -järjestelmän analyysin spesifisyyden vaatimukset suunniteltiin kaikkein haastavimpia viljelmien isolaatteja varten. Näihin organismeihin kuuluvat organismit, joiden tiedetään ristireagoivan muissa monistusanalyysissä. Kaksikymmentäneljä (24) viljelmän isolaattia valittiin taulukon Taulukko 15 organismien testisarjasta, mukaan lukien 3 organismia, jotka liittyvät läheisimmin CT:hen, ja 17 organismia, jotka liittyvät läheisimmin GC:hen. Kaikki testatut organismit antoivat negatiiviset tulokset Tigris DTS system -järjestelmässä.

Häiritsevien aineiden ekvivalenssitutkimus

Urogenitaalisissa näytteissä usein oleva veri voi häiritä jotain monistusanalyysijä. Kokoveren avulla määritettiin, miten suuria häiriöitä veri voi aiheuttaa Tigris DTS system -järjestelmässä sekä Tigris DTS system -järjestelmän ja DTS System -järjestelmien välisen ekvivalenssin mahdollisen häiritsevän aineen suhteen. Tuoretta verta lisättiin kliinisten vanupuikko-, vaginan vanupuikko-, jälkikäsiteltyjen PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden tai virtsanäytteiden pooleihin, minkä jälkeen niistä testattiin mahdollinen määrittämisen häiritseminen CT- ja GC-kohteen läsnä ja poissa ollessa. Arvioitua rRNA-ekvivalenttia, joka oli yksi CT IFU/määrittäminen (5 fg/määrittäminen) ja 50 GC-solua /määrittäminen (250 fg/määrittäminen), käytettiin määrittämisen analyysin herkkyyden esittämiseen. rRNA-ekvivalentit laskettiin perustuen genomien kokoon ja arvioitua DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti. Näytteet testattiin kahdella Tigris DTS system -järjestelmällä. Kaikki kohdenukleiinihappoa sisältävät näytteet olivat positiivisia, kun ne testattiin 10 %:n (tilavuus/tilavuus) veripitoisuuden vanupuikkonäytteistä, vaginan vanupuikkonäytteistä, jälkikäsitellyistä PreservCyt Solution -liuokseen otetuista papanäytteistä ja 30 %:n (tilavuus/tilavuus) veripitoisuuden virtsanäytteistä. Kaikki näytteet, jotka eivät sisältäneet kohdetta, tunnistettiin oikein negatiiviseksi sekä CT:n että GC:n osalta. Nämä tulokset ovat identtisiä DTS system -järjestelmille osoitettujen tulosten kanssa, kun lisättyä verta on sama määrä.

Vanupuikko-, vaginan vanupuikko-, jälkikäsiteltyihin PreservCyt Solution -liuokseen otettuihin papanäytteisiin ja virtsanäytteisiin lisätty virtsa, jota on paljon suuremmalla pitoisuudella kuin on odotettavissa normaalissa näytteenotossa, ei häirinnyt Tigris DTS system -järjestelmän tuloksia.

Kontaminaatioiden siirtymistä koskevat tutkimukset Tigris DTS -järjestelmällä

Jotta voitiin osoittaa, että Tigris DTS -järjestelmä vähentää näytteiden välisen kontaminaation aiheuttamien väärin positiivisten tulosten riskiä, suoritettiin monipäiväinen analyttinen tutkimus kolmella Tigris DTS system -järjestelmällä, joissa käytettiin väkevöityjä testisarjoja. Tutkimuksessa käytettiin 20 %:n suuren kohdepitoisuuden GC-näytteitä, jotka sisälsivät $1,0 \times 10^9$ solua/reaktio ja jotka asetettiin satunnaisin välein vanupuikkojen siirtoaineeseen, jossa oli 80 % negatiivisia näytteitä. Tutkimuksen aikana 1 372 suuren kohdepitoisuuden näytettä ja 5 516 negatiivista näytettä testattiin kolmella Tigris DTS system -järjestelmällä. Kontaminaatioiden kokonaissiirtymisosuus, mukaan lukien väärät positiiviset ja kyseenalaiset tulokset, oli keskimäärin 0,3 % (18/5 491). Yhteensä 25 negatiivista näytettä ilmoitettiin virheellisiksi, ja ne poistettiin laskennasta. Tutkimuspopulaation alaryhmälle, joka koostui negatiivisista näytteistä, joiden perään saatiin heti korkean kohdepitoisuuden positiivinen tulos, suoritettiin erillinen analyysi. Tämän populaation alaryhmän kontaminaatioiden kokonaissiirtymisosuus, mukaan lukien sekä väärät positiiviset että kyseenalaiset tulokset, oli keskimäärin 1,1 % (12/1 097). Tämän alaryhmän väärin positiivisten tapauksessa

kontaminaatioiden siirtymisosuus oli 0–1,1 % kolmessa Tigris DTS system -järjestelmässä. Tämän alaryhmän kyseenalaisten osalta kontaminaatioiden siirtymisosuus oli 0–0,9 % kolmessa Tigris DTS system -järjestelmässä. Nämä tulokset osoittavat, että kontaminaatioiden siirtyminen on hyvin vähäistä Tigris DTS system -järjestelmässä.

Panther System -järjestelmän analyysin suorituskyky**Väkevöidyn kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus**

Yksittäisiin negatiivisiin virtsanäytteisiin lisättiin CT-serovarianttia G, GC:tä tai CT:n ja GC:n yhdistelmää, jolloin saadaan testisarjan, jossa on 120 CT-positiivista, 120 GC-positiivista ja 120 kaksoispositiivista testisarjan jäsentä. CT-positiivisiin testisarjan jäseniin lisättiin organismeja pitoisuuksilla 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml tai 25 IFU/ml (0,5 fg/määritys, 5 fg/määritys tai 50 fg/määritys). GC-positiivisiin testisarjan jäseniin lisättiin organismeja pitoisuuksilla 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml tai 1 250 CFU/ml (25 fg/määritys, 250 fg/määritys tai 2 500 fg/määritys). Kaksoispositiivisiin testisarjan jäseniin lisättiin CT-organismeja pitoisuudella 2,5 IFU/ml (5 fg/määritys) ja GC-organismeja pitoisuudella 2 500 000 CFU/ml (5 000 000 fg/määritys) tai CT-organismeja pitoisuudella 25 IFU/ml (50 fg/määritys) ja GC-organismeja pitoisuudella 1 250 CFU/ml (2 500 fg/määritys) tai CT-organismeja pitoisuudella 25 000 IFU/ml (50 000 fg/määritys) ja GC-organismeja pitoisuudella 125 CFU/ml (250 fg/määritys) tai CT-organismeja pitoisuudella 2,5 IFU/ml (5 fg/määritys) ja GC-organismeja pitoisuudella 125 CFU/ml (250 fg/määritys). Lisäksi otettiin 120 CT- ja GC-negatiivista virtsanäytettä. Positiiviset ja negatiiviset testisarjat testattiin kolmella Panther system -järjestelmällä ja kolmella Tigris DTS system -järjestelmällä. Positiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus Panther system- ja Tigris DTS system -järjestelmien välillä oli 100 % alemmalla 95 %:n luottamusvälillä 99,5 % CT:lle ja GC:lle. Negatiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus Panther system- ja Tigris DTS system -järjestelmien välillä oli 99,9 %; 95 %:n luottamusvälin alaraja oli 99,5. Tutkimuksen tiedot on esitetty taulukossa Taulukko 26.

Taulukko 26: Väkevöidyn kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus: yhdenmukaisuus odotettujen CT- ja GC-tulosten kanssa

Testisarjan jäsen	Pitoisuus (IFU tai CFU/ml)		Pitoisuus (fg/määritys)		Replikaatit	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris	Panther	Tigris	Panther
						%-yhtäpit.	%-yhtäpit.	%-yhtäpit.	%-yhtäpit.
CT/GC-testisarjat^{1,2}									
Pieni/pieni	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Siirtoaine/siirtoaine	25	1 250	50	2 500	90	100	100	100	100
Pieni/suuri	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Suuri/pieni	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
GC-testisarjat^{2,3}									
Neg./hyvin pieni	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg./pieni	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg./keskitaso	0	1 250	0	2 500	120	100	99,2	100	100
CT-testisarjat^{1,3}									
Hyvin pieni/neg.	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Pieni/neg.	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Keskitaso/neg.	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negatiiviset testisarjat³									
Neg./neg.	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

* Yksi testisarjan jäsen valmistettiin virheellisesti ja suljettiin pois analyysistä.

¹ CT:n positiivisten näytteiden prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus Tigris- ja Panther-järjestelmien välillä (95 %:n luottamusväli): 100 % (99,5–100).

² GC:n positiivisten näytteiden prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus Tigris- ja Panther-järjestelmien välillä (95 %:n luottamusväli): 100 % (99,5–100).

³ Negatiivisten näytteiden prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus Tigris- ja Panther-järjestelmien välillä (95 %:n luottamusväli): 99,9 % (99,5–100).

Kliinisen testisarjan yhdenmukaisuustutkimus arvioi Aptima Combo 2 assayn alkuperäisen ja päivitetyn version välistä ekvivalenssia käyttämällä 20 valmistettua kliinistä CT-/GC-testisarjaa, joissa oli 0–2 500 IFU/ml villiä tyyppiä, 0–500 IFU/ml FI-nvCT:tä ja 0–125 000 CFU/ml GC:tä virtsanäytteissä. Kaksi käyttäjää testasi jokaisen 20 testisarjasta kolmeen kertaan kahdella ajolla päivässä kolmessa Panther system -järjestelmässä kolmea reagenssierää käyttämällä kuuden päivän aikana. Taulukko 27 näyttää prosentuaaliset yhdenmukaisuudet odotettujen CT- ja GC-tulosten kanssa Aptima Combo 2 assayn kahdella versiolla.

Taulukko 27: Alkuperäisen ja päivitetyn Aptima Combo 2 assayn kliinisen CT-/GC-testisarjan yhdenmukaisuustutkimus

Testisarjan jäsenen pitoisuus			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Alkuperäinen AC2 Odotettu tulos	Alkuperäinen AC2% Yhdenmukaisuus	Päivitetty AC2 Odotettu tulos	Päivitetty AC2%-yhdenmukaisuus	Alkuperäinen AC2 Odotettu tulos	Alkuperäinen AC2% Yhdenmukaisuus	Päivitetty AC2 Odotettu tulos	Päivitetty AC2%-yhdenmukaisuus
0	0	0	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0	12,5	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	1 250	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125 000	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0,25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2 500	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,02	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,05	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,2	0	Neg	98,2%	Pos	100%	Neg	99,1%	Neg	100%
0	500	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
25	0	1 250	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2 500	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2,5	0	125 000	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	500	125	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0,05	125 000	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2 500	500	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%

*IFU-ekvivalentit laskettiin perustuen genomin kokoon ja arvioituaan DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti.

Analyttinen herkkyystutkimus

Aptima Combo 2 assay -määrityksen analyttinen herkkyys testattiin käyttämällä kolmea edustavaa näytematriisia. Ne virtsakäsiteltiin virtsan siirtoaineella (UTM), PreservCyt Liquid Pap Solution -nesteellä, jota oli laimennettu vanupuikon siirtoaineella (STM), ja STM:llä. CT:n ja GC:n rRNA:ta lisättiin näiden kolmen matriisin pooleihin seuraavilla pitoisuuksilla RNA:n ekvivalenttipitoisuuksilla 0,5 fg/määritys, 5 fg/määritys ja 50 fg/määritys (rRNA-ekvivalentit 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml tai 25 IFU/ml) CT:n osalta tai 25 fg/määritys, 250 fg/määritys tai 2 500 fg/määritys GC:n osalta (rRNA-ekvivalentit 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml tai 1 250 CFU/ml). rRNA-ekvivalentit laskettiin perustuen genomien kokoon ja arvioituun DNA:RNA-suhteeseen kunkin organismin solua kohti. Nämä testisarjat testattiin kolmella Panther system -järjestelmällä käyttäen kolmea reagenssierää ja 96 kappaletta replikaatteja. Yhdenmukaisuus odotetun tuloksen kanssa laskettiin. Yhdenmukaisuus odotettujen tulosten kanssa oli 100 % (95 %:n luottamusväli 96,1–100 %) kaikille virtsan testisarjoille, 100 % (95 %:n luottamusväli 96,0–100 %) kaikille PreservCyt Solution -nesteeseen otettujen papaliuosten testisarjoille ja 100 % (95 %:n luottamusväli 96,1–100 %) kaikille STM-testisarjoille. Määrityksen analyttinen herkkyys on 2,5 IFU/ml CT:n osalta ja 125 CFU/ml GC:n osalta.

Analyttinen herkkyys FI-nvCT:lle määritettiin testaamalla *in vitro* -transkriptien laimennoksia negatiivisissa virtsanäytteissä, negatiivisissa ThinPrep-näytteissä ja simuloituissa vanupuikkomatriisinäytteissä. Jokaisen laimennoksen 30 replikaattia testattiin Panther system -järjestelmässä päivitetyn Aptima Combo 2 assay -version jokaisen kolmen reagenssierän kanssa; yhteensä 90 replikaattia näytetyyppejä kohden. Analyttisen herkkyyden määritettiin olevan alle yksi IFU/määritys virtsa-, ThinPrep- ja simuloituissa vanupuikkomatriisinäytteissä. Aptima Combo 2 assay:n päivitetyn version tunnistusominaisuudet vahvistettiin useilla CT-varianteilla.

Toistettavuustutkimus

Aptima Combo 2 assay -määrityksen tarkkuus arvioitiin kolmella Panther system -järjestelmällä ja kolmella Aptima Combo 2 assay -määrityssarjan erällä 24 vuorokauden ajalta. Paneelit muodostettiin lisäämällä CT:n ja/tai GC:n rRNA:ta STM:ään taulukossa Taulukko 28 esitetyillä pitoisuuksilla. Käyttäjät suorittivat kaksi ajoa vuorokaudessa ja ajoivat jokaisen testisarjan jäsenen kahtena replikaattia ajoa kohti. Yhdenmukaisuus odotetun tuloksen kanssa laskettiin, ja tarkkuus arvioitiin NCCLS-ohjeiden EP5-A2 (37) mukaisesti. Kunkin testisarjan replikaattien kokonaismäärä oli 96. Taulukko 28 esittää tarkkuuden RLU-tiedot keskiarvona, keskihajontana, variaatiokertoimena (VK) ja prosentuaalisena yhdenmukaisuutena odotettujen tulosten kanssa ja laitteiden välisen, erien välisen, ajojen välisen ja ajon sisäisen vaihtelevuuden sekä kokonaisvaihtelun.

Taulukko 28: Panther System -järjestelmän tarkkuus Aptima Combo 2 Assay -määrityksen kanssa

Matriisi	CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)	N*	RLU-k.a. (x 1 000)	% yhtäpit.	Laitteiden välillä		Erien välillä		Ajojen välillä		Ajon sisällä		Yhteensä	
						KH	VK	KH	VK	KH	VK	KH	VK	KH	VK
						(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)
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	1 226	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	1 249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1 268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1 081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1 266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1 250	96	1 309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2 456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2 500	96	2 509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1 000	2 500	96	2 496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
Virtsa	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	1 129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1 246	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	1 016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1 209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1 250	96	1 252	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	2 290	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	1 113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1 194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1 222	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	1 189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1 250	95	1 239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95	2 333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5

Huomautus: Joidenkin tekijöiden aiheuttama vaihtelu voi olla numeerisesti negatiivista, mikä voi tapahtua, jos näiden tekijöiden aiheuttama vaihtelu on erittäin pientä. Kun näin tapahtuu, keskihajonta (KH) = 0 ja variaatiokerroin (VK) = 0 %.

* Replikaattien kokonaismäärä kullekin testisarjalle = 96. Valituissa ajoissa yksittäisiä virheellisiä replikaatteja ei testattu uudelleen.

Analyttisen spesifisyyden tutkimus

Aptima Combo 2 assain päivitetyn version analyttinen spesifisyys määritettiin käyttämällä kohdissa Taulukko 15 ja Taulukko 16 lueteltujen mikro-organismien osajoukkoa. Testatut 86 mikro-organismia koostuivat pääasiassa virus-, bakteeri- ja hiivakannoista. Millään testatuista mikro-organismeista ei havaittu olevan vaikutusta Aptima Combo 2 assain päivitetyn version suorituskykyyn tai analyttiseen spesifisyyteen.

Häiritsevien aineiden ekvivalenssitutkimus

Urogenitaalisissa näytteissä usein oleva veri voi häiritä jotain monistusanalyysijä. Kokoveren avulla määritettiin, miten suuria häiriöitä veri voi aiheuttaa Panther system -järjestelmässä. Tuoretta verta lisättiin vaginan vanupuikkonäytteiden, jälkikäsiteltyjen PreservCyt Solution -liuokseen otettujen papanäytteiden tai virtsanäytteiden kliinisiin pooleihin, minkä jälkeen niistä testattiin mahdollinen määrityksen häiritseminen CT- ja GC-kohteen läsnä ja poissa ollessa.

Arvioituja rRNA-ekvivalenteja yksi CT:n IFU/määritys (5 fg/määritys) ja 50 GC:n solua/määritys (250 fg/määritys) käytettiin tavoitepitoisuuksina, sillä ne edustavat määrityksen analyysin herkkyyttä. Näytteet testattiin Panther system -järjestelmällä. Kaikki kohdenukleinihappoa sisältävät näytteet olivat positiivisia, kun ne testattiin 10 %:n (tilavuus/tilavuus) veripitoisuuden vanupuikko- tai PreservCyt Solution -liuokseen otetuista papanäytteistä ja 30 %:n (tilavuus/tilavuus) veripitoisuuden virtsanäytteistä. Kaikki näytteet, jotka eivät sisältäneet kohdetta, tunnistettiin oikein negatiiviseksi sekä CT:n että GC:n osalta. Nämä tulokset ovat identtisiä Tigris DTS system -järjestelmille saatujen tulosten kanssa, kun lisättyä verta on sama määrä. Vanupuikko-, PreservCyt- ja virtsanäytteisiin lisätty veri, jota on paljon suuremmalla pitoisuudella kuin on odotettavissa normaalissa näytteenotossa, ei häirinyt Panther system -järjestelmän tuloksia.

Kontaminaatioiden siirtymistä koskevat tutkimukset Panther System -järjestelmällä

Käyttämällä väkevöityjä testisarjoja kolmessa Panther system -järjestelmässä määritettiin, että Panther system -järjestelmä vähentää näytteiden välisen kontaminaation aiheuttamien väärien positiivisten tulosten riskiä. Kontaminaatioiden siirtyminen arvioitiin käyttämällä noin 20 % suuremman pitoisuuden GC-näytteitä, jotka oli hajautettu negatiivisten näytteiden väliin. Ajot sisälsivät suurten positiivisten tuloksien näytteiden ryväksiä ja negatiivisten näytteiden ryväksiä sekä yksittäisiä suuren positiivisen tuloksen näytteitä tietyllä tavalla ajon sisään hajautettuina. Suuren pitoisuuden näytteet valmistettiin käyttäen GC:n rRNA:ta, jota lisättiin STM:ään siten, että loppupitoisuudeksi saatiin 5×10^5 fg rRNA:ta reaktiota kohti (rRNA-ekvivalentti $2,5 \times 10^5$ CFU / ml). Testaus suoritettiin viidellä ajolla kussakin kolmesta Panther systems -järjestelmästä, ja testauksessa tunnistettiin yhteensä 2 936 negatiivista näytettä. Kontaminaatioiden siirtymisosuus oli 0 %, kun 95 %:n luottamusväli oli 0–0,1 %. Neljä negatiivista näytettä ilmoitettiin virheellisiksi, ja ne poistettiin laskennasta.

Kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus

Aptima Combo 2 assain alkuperäisen version ja päivitetyn version välinen kliinisen näytteen yhdenmukaisuus määritettiin käyttämällä *Chlamydia trachomatis*- (CT) ja/tai *Neisseria gonorrhoeae* (GC) -seulonnessa olevilta potilailta kerättyjä, jäljelle jääneitä vanupuikkonäytteitä. Kunkin näytteen yksi replikaatti testattiin sekä alkuperäisellä Aptima Combo 2 assay -versiolla että päivitetyllä versiolla Panther system -järjestelmässä. Taulukko 29 ja Taulukko 30 näyttävät CT:n ja GC:n positiivisen, negatiivisen ja prosentuaalisen kokonaisyhdenmukaisuuden arvioiduille 325 näytteelle.

Taulukko 29: *Chlamydia trachomatis*, kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus

		Alkuperäinen versio AC2 Assay	
		CT-positiivinen	CT-negatiivinen
Päivitetty versio AC2 Assay	CT-positiivinen	49	3
	CT-negatiivinen	0	273
Positiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus (luottamusväli 95 %): 100 % (92,7 % – 100 %)			
Negatiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus (luottamusväli 95 %): 98,9 % (96,9 % – 99,6 %)			
Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus (luottamusväli 95 %): 99,1 % (97,3 % – 99,7 %)			

Taulukko 30: *Neisseria gonorrhoeae*, kliinisen näytteen yhdenmukaisuustutkimus

		Alkuperäinen versio AC2 Assay	
		GC-positiivinen	GC-negatiivinen
Päivitetty versio AC2 Assay	GC-positiivinen	47	1
	GC-negatiivinen	0	275
Positiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus (luottamusväli 95 %): 100 % (92,4 % – 100 %)			
Negatiivinen prosentuaalinen yhdenmukaisuus (luottamusväli 95 %): 99,6 % (98,0 % – 99,9 %)			
Prosentuaalinen kokonaisyhdenmukaisuus (luottamusväli 95 %): 99,7 % (98,3 % – 99,9 %)			

Kaksi näytettä, joilla oli epämääräiset GC-tulokset, jätettiin pois tästä analyysistä.

Sukupuoliteiden ulkopuoliset näytetyypit (kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteet)

Yhteenveto

Alla esitetyt analyytiset ja kliiniset tiedot tukevat yhdessä Aptima Combo 2 assay -määrityksen käyttöä kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteiden testauksessa, jossa määritetään ribosomin RNA:n (rRNA) kvalitatiivinen tunnistus ja erottaminen *Chlamydia trachomatiksesta* (CT) ja/tai *Neisseria gonorrhoeaesta* (GC), mikä edistää klamydia- ja/tai tippurisairausten diagnoosia.

Analyytinen herkkyystutkimus

Sukupuoliteiden ulkoisten vanupuikkojen 95 %:n tunnistusraja Aptima Combo 2 assay -määrityksessä määritettiin kurkun ja peräaukon vanupuikoille. Kahta CT-serovarianttia (E ja G) ja kahta kliinistä GC-isolaattia lisättiin näiden vanupuikkonäytteiden pooleihin. Testisarjat testattiin kahdella Panther system -järjestelmällä käyttäen yhtä reagenssierää vähintään 20 kappaleen replikaatteina kahdeksan päivän ajalta.

Kurkun vanupuikkonäytteiden 95 %:n luottamusväli on 0,005 IFU/ml (95 %:n luottamusväli 0,003–0,020) CT:n osalta ja 0,10 CFU/ml (95 %:n luottamusväli 0,09–0,13) GC:n osalta. Peräaukon vanupuikkonäytteiden 95 %:n luottamusväli on 0,007 IFU/ml (95 %:n luottamusväli 0,005–0,023) CT:n osalta ja 0,10 CFU/ml (95 %:n luottamusväli 0,09–0,12) GC:n osalta.

Kliiniset suorituskykytiedot

Kliiniset suorituskykytiedot arvioitiin 15 tieteellisestä artikkelista (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53), joista kussakin raportoitiin Aptima Combo 2 assay -määrityksen käyttöä sukupuoliteiden ulkoisten näytteiden testauksessa.

CT:n määrittämiseksi otettujen kurkun vanupuikkonäytteiden tapauksessa otettujen raportoitiin pistearviot 100 % herkkyydelle ja 100 % spesifisyydelle (38). CT:n määrittämiseksi otettujen peräaukon vanupuikkonäytteiden tapauksessa tutkimuksissa raportoitiin herkkyyspistearviot, jotka vaihtelivat 71 prosentista 100 prosenttiin, ja spesifisyyden pistearviot, jotka vaihtelivat 95,6 prosentista 100 prosenttiin (1, 2, 3, 13, 34, 38).

GC:n määrittämiseksi otettujen kurkun vanupuikkonäytteiden tapauksessa tutkimuksissa raportoitiin herkkyyspistearviot, jotka olivat 88,2–100 %, ja spesifisyyden pistearviot, jotka olivat 87,8–100 % (2, 38). GC:n määrittämiseksi otettujen peräaukon vanupuikkonäytteiden

tapauksessa tutkimuksissa raportoitiin herkkyuden pistearviot, jotka olivat 75–100 %, ja spesifisyyden pistearviot, jotka olivat 87,9–100 % (3, 13, 21, 34, 38, 48).

Mikro-organismien ristireaktiivisuus

Jos haluat nähdä luettelon mikro-organismeista, jotka on testattu ristireaktiivisuuden suhteen kurkun ja peräaukon vanupuikkonäytteistä, tutustu taulukkoon 16.

Mahdollisesti häiritsevät aineet

Seuraavia häiritseviä aineita, joita voi olla solunulkoisissa vanupuikoissa, lisättiin yksitellen STM:ään: herpeslääke, huulirasva, peräpukamavoide, ihmisen uloste, yskänlääke, hammastahna, suuvesi, laksatiivinen peräpuikko, ripulilääke ja antasidi. Kaikki testattiin mahdollisen määrityksen häiritsevyyden suhteen CT:n ja GC:n läsnä ja poissa ollessa kolme kertaa näytetyypin 95 %:n havaitsemisrajalla. Näytteillä, joihin oli lisätty CT:tä ja GC:tä, oli vähintään 95 %:n positiivisuus näiden aineiden läsnä ollessa. Aineet, joihin ei ollut lisätty CT:tä tai GC:tä, eivät antaneet positiivista tulosta CT:n eikä GC:n suhteen.

Näytteiden käsittely ja stabiilius

Tiedot, jotka tukevat sukupuoliteiden ulkoisten vanupuikkonäytteiden suositeltuja säilytysolosuhteita, luotiin negatiivisten vanupuikkonäytteiden poolia käyttäen. Kurkun ja peräaukon näytepooleihin lisättiin CT:tä ja GC:tä pitoisuuksilla, jotka olivat kaksi kertaa kunkin vanupuikkonäytetyypin 95 %:n tunnistusraja. Väkevöityjä näytteitä pidettiin –70 °C:ssa, –20 °C:ssa, 4 °C:ssa ja 30 °C:ssa. Näytteet testattiin päivinä 0, 8, 15, 23, 36 ja 60. Kaikki testiolosuhteet olivat vähintään 95-prosenttisesti positiivisia sekä CT:n että GC:n suhteen kaikkina ajankohtina ja kaikilla lämpötiloilla.

Lähdeluettelo

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

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

Tekninen tuki: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Lisää yhteystietoja on osoitteessa www.hologic.com.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, ThinPrep ja Tigris ovat Hologic, Inc. -yhtiön ja/tai sen tytäryhtiöiden tavaramerkkejä Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa.

Eppendorf (stylisoitu) ja REPEATER ovat Eppendorf AG:n tavaramerkkejä.
TECAN ja FREEDOM EVO ovat Tecan Group AG:n tavaramerkkejä.

Kaikki muut tässä pakkausselosteessa olevat tavaramerkit ovat omistajiensa omaisuutta.

Tämä tuote voi olla suojattu yhdellä tai useammalla www.hologic.com/patents-sivustolla mainitulla US-patentilla.

© 2001–2020 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

AW-19693-1701 vers. 001
2020-04