

## Aptima Combo 2™ Assay

Pro diagnostické použití *in vitro*.

Pouze pro export z USA.

<b>Obecné informace</b> .....	<b>2</b>
Určené použití .....	2
Shrnutí a vysvětlení testu .....	2
Principy postupu .....	3
Varování a bezpečnostní opatření .....	4
Požadavky na skladování reagensů a zacházení s nimi .....	6
Odběr a skladování vzorků .....	7
<b>Interpretace testů – Výsledky QC pacienta</b> .....	<b>22</b>
<b>Omezení</b> .....	<b>25</b>
<b>Aptima Combo 2 – Očekávané hodnoty</b> .....	<b>27</b>
<b>Aptima Combo 2 – Klinická účinnost</b> .....	<b>29</b>
<b>Aptima Combo 2 – Analytická účinnost</b> .....	<b>51</b>
<b>Shoda klinických vzorků v systému Tigris DTS</b> .....	<b>55</b>
<b>Analytická účinnost systému Tigris DTS</b> .....	<b>62</b>
<b>Analytická účinnost systému Panther</b> .....	<b>65</b>
<b>Literatura</b> .....	<b>72</b>

### Tigris™ DTS™

<b>Systém Tigris DTS</b> .....	<b>9</b>
Reagencie a materiály, které jsou součástí dodávky .....	9
Požadované materiály, které jsou dodávány samostatně .....	10
Volitelné materiály .....	11
<b>Postup testu na systému Tigris DTS</b> .....	<b>11</b>
Poznámky k postupu .....	14

### Panther™

<b>Systém Panther</b> .....	<b>15</b>
Reagencie a materiály, které jsou součástí dodávky .....	15
Požadované materiály, které jsou dodávány samostatně ..	16
Volitelné materiály .....	17
<b>Postup testu na systému Panther</b> .....	<b>17</b>
Poznámky k postupu .....	20

## Obecné informace

### Určené použití

Test Aptima Combo 2™ assay je cílový amplifikační test sondy nukleové kyseliny, který využívá technologii záchytu cíle pro *in vitro* kvalitativní detekci a diferenciaci ribozomální RNA (rRNA) *Chlamydia trachomatis* (CT) a/nebo *Neisseria gonorrhoeae* (GC), které napomáhají diagnostice chlamydiového a/nebo gonokokového onemocnění pomocí systému Tigris™ DTS™ nebo Panther™, dle specifikací. Tento test lze použít k testování následujících vzorků od symptomatických i asymptomatických jedinců: klinické endocervikální, vaginální, mužské uretrální vzorky a vzorky ze stěru z krku a z rektálního stěru u mužů a žen, pacienty odebrané vaginální vzorky a mužské i ženské vzorky ze stěru z krku a rektálního stěru<sup>1</sup> a vzorky ženské i mužské moči. Test je určen také k použití při testování gynekologických vzorků od symptomatických i asymptomatických pacientů. Tyto cervikální vzorky odebrané do lahviček s roztokem PreservCyt™ mohou být testovány buď před zpracováním, nebo po zpracování Pap. Testování zpracovaných vzorků po zpracování Pap je omezeno na vzorky zpracované pouze systémem ThinPrep™ 2000 a systémem ThinPrep™ 5000.

<sup>1</sup>Vzorky vaginálních stěrů odebrané pacientkou představují alternativní způsob screeningu žen, u kterých není indikováno pánevní vyšetření. Souprava pro odběr vzorků tampónem Aptima Multitest není určena pro domácí použití.

### Shrnutí a vysvětlení testu

Infekce *Chlamydia trachomatis* (CT) a *Neisseria gonorrhoeae* (GC) patří mezi nejčastější pohlavně přenosné infekce na světě. Pouze ve Spojených státech bylo v roce 2018 do Center pro kontrolu nemocí hlášeno celkem 1 758 668 případů infekcí CT (539,9 na 100 000 obyvatel) a 583 405 případů infekcí GC (179,1 na 100 000 obyvatel) (9).

Chlamydie jsou nepohyblivé, gram-negativní, obligátně intracelulární bakterie. Druh CT se skládá z patnácti sérovarů (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 a L3) způsobujících onemocnění u člověka (59). Sérovary D až K jsou hlavní příčinou genitálních chlamydiových infekcí u mužů a žen (44). *C. trachomatis* může způsobit negonokokovou uretritidu, epididymitidu, proktitidu, cervicitidu, akutní salpingitidu a hluboký pánevní zánět (PID) (7, 24, 46, 47). Infekce *C. trachomatis* jsou u mužů i u žen často asymptomatické. Děti narozené infikovaným matkám mají výrazně vyšší riziko inkluzní konjunktivitidy a chlamydiové pneumonie (1, 17, 45).

V minulosti bylo v klinických laboratořích použito několik metod detekce CT, včetně buněčné kultivace, přímého testování fluorescenčních protilátek a enzymové imunoanalýzy. Novější metody detekce CT zahrnují přímé testy sondou DNA a testy sondou DNA pro amplifikaci nukleových kyselin (NAAT). Buněčná kultivace byla dříve považována za „zlatý standard“ při detekci CT. Kultivace je poměrně specifická, ale vědecké publikace prokázaly, že technologie sondy DNA NAAT mají vyšší klinickou citlivost (6, 14, 26, 50). Vzhledem k nižší klinické citlivosti a variabilní účinnosti mezi laboratořemi byla kultivace v mnoha laboratořích nahrazena přímou sondou DNA a NAAT.

*N. gonorrhoeae* jsou příčinnými činiteli onemocnění rodu gonorrhea. *N. gonorrhoeae* jsou nepohyblivé, gram-negativní diplokoky. Většina infekcí rodem gonorrhea jsou nekomplikované infekce spodního genitálního traktu, které mohou být asymptomatické. Jestliže se však u žen ponechají bez léčby, mohou se infekce rozšířit a způsobit PID. PID se může projevit jako endometritida, salpingitida, pánevní peritonitida a tubo-ovariální abscesy. U mužů může být onemocnění rodem gonorrhea komplikováno epididymitidou. To může ve

vzácných případech vést k neplodnosti (5). U menšího procenta osob s gonokokovými infekcemi se může vyvinout diseminovaná gonokoková infekce (DGI) (23, 32).

Konvenční diagnostika infekce GC vyžaduje izolaci organismu na selektivním médiu nebo pozorování diplokoků ve stěrech obarvených dle Grama (25). Kultivační metody mohou mít dobrou klinickou citlivost, ale jsou vysoce závislé na správném zacházení se vzorky. Nesprávné skladování a transport vzorků může vést ke ztrátě životaschopnosti organismu a k falešně negativním výsledkům. Falešné negativní výsledky mohou být způsobeny také špatnou technikou odběru vzorků, toxickými odběrovými materiály a inhibicí růstu složkami tělesných sekretů (11, 28). Nekultivační metody pro detekci GC zahrnují přímé testy sondou DNA a NAAT.

První generace NAAT pro CT a GC využívaly nedokonalé technologie, což omezilo jejich účinnost. Mezi tyto problémy patřilo těžkopádné zpracování vzorků a inhibice vzorků, která mohla přinést falešně negativní výsledky (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). Test Aptima Combo 2 assay je druhá generace NAAT, která využívá technologii záchytu cíle, transkripčně zprostředkovanou amplifikaci (TMA) a technologii dvojitého kinetického testu Dual Kinetic Assay (DKA) pro zjednodušení zpracování vzorků, amplifikaci cílové rRNA a detekci amplikonu. Studie porovnávající účinnost a inhibici vzorků různých zesilovacích (amplifikačních) systémů prokázaly přínosy technologií záchytu cíle, TMA a DKA (12, 18). Test Aptima Combo 2 assay kvalitativně detekuje CT a/nebo GC rRNA v klinických endocervikálních, kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt, vaginálních, mužských uretrálních vzorcích a vzorcích ze stěru z krku a z rektálního stěru u mužů a žen, pacienty odebraných vaginálních vzorcích a mužských i ženských vzorcích ze stěru z krku a rektálního stěru a vzorcích ženské i mužské moči od symptomatických i asymptomatických jedinců.

V roce 2019 byly objeveny nové varianty *C. trachomatis*, které obsahují genové mutace ovlivňující detekci původní verze testu Aptima Combo 2 assay (22, 27, 42, 43, 55, 56). Varianty kmenů chlamydií s mutacemi ovlivňujícími výkonnost diagnostických testů byly hlášeny již dříve (54) a jsou přirozeným produktem mikrobiální evoluce. Aktualizovaná verze testu Aptima Combo 2 assay poskytuje detekční pokrytí variantních kmenů *C. trachomatis*, které se objevily v roce 2019.

## Principy postupu

Test Aptima Combo 2 assay kombinuje technologie záchytu cíle, TMA a DKA. Vzorky se odebírají a přenášejí do příslušných transportních zkumavek. Transportní roztoky v těchto zkumavkách uvolňují cíle rRNA a chrání je před degradací během skladování. Když se test Aptima Combo 2 assay provádí v laboratoři, jsou cílové molekuly rRNA izolovány ze vzorků za použití záchytových oligomerů pomocí technologie záchytu cíle, která využívá magnetické mikročástice. Záchytové oligomery obsahují sekvence komplementární ke specifickým oblastem cílových molekul a řetězce deoxyadenosinových zbytků. Pro každý cíl je použit samostatný záchytový oligomer. Během hybridizačního kroku se sekvenčně specifické oblasti záchytových oligomerů vážou na specifické oblasti cílových molekul. Komplex záchytového oligomeru a cíle se poté vychytá z roztoku snížením teploty reakce na pokojovou teplotu. Díky tomuto snížení teploty může proběhnout hybridizace mezi deoxyadenosinovou oblastí záchytového oligomeru a polydeoxythymidinovými molekulami, které jsou kovalentně navázané na magnetické částice. Mikročástice, včetně zachycených cílových molekul, které jsou k nim navázané, jsou pomocí magnetů přitaženy ke stranám reakční nádoby a supernatant se odsaje. Částice se promyjí, aby se odstranila zbytková matrice vzorku, která může obsahovat inhibitory amplifikační reakce. Po dokončení kroků záchytu cíle jsou vzorky připraveny k amplifikaci.

Testy amplifikace cíle jsou založeny na schopnosti komplementárních oligonukleotidových primerů specificky zesílit a umožňovat enzymatickou amplifikaci cílových řetězců nukleové kyseliny. Test Aptima Combo 2 assay replikuje specifickou oblast 23S rRNA z CT a specifickou oblast 16S rRNA z GC přes meziprodukty DNA. Pro každou cílovou molekulu se používá unikátní sada primerů. Detekce sekvencí produktů amplifikace rRNA (amplikon) se provádí za použití hybridizace nukleových kyselin. Jednovláknové chemiluminiscenční sondy DNA, které jsou komplementární k oblasti každého cílového amplikonu, jsou značeny různými molekulami akridinium esteru. Označené sondy DNA se kombinují s amplikonem za vzniku stabilních hybridů RNA : DNA. Selekční reagentie rozlišuje hybridizovanou sondu od nehybridizované sondy, čímž eliminuje generování signálu z nehybridizované sondy. Během detekčního kroku se světlo emitované z označených hybridů RNA : DNA měří jako fotonové signály v luminometru a jsou uváděny jako relativní světelné jednotky (RLU). Při DKA umožňují rozdíly v kinetických profilech sond značených CT a GC diferenciaci signálu; kinetické profily jsou odvozeny z měření výstupu fotonů během detekční doby čtení. Chemiluminiscenční detekční reakce pro signál CT má velmi rychlou kinetiku a má kinetický typ „flasher“. Chemiluminiscenční detekční reakce pro signál GC je relativně pomalejší a má kinetický typ „glower“. Výsledky testu jsou určeny mezní hodnotou vycházející z celkového počtu RLU a typu kinetické křivky.

### Varování a bezpečnostní opatření

- A. Pro diagnostické použití *in vitro*.
- B. Pouze pro odborné použití.
- C. Další specifické varování, bezpečnostní opatření a postupy pro kontrolu kontaminace systému Tigris DTS naleznete v *Návodu k obsluze systému Tigris DTS*.
- D. Další specifické varování, bezpečnostní opatření a postupy pro kontrolu kontaminace systému Panther naleznete v *Návodu k obsluze systému Panther*.

### Související s laboratoří

- E. Tento test nebyl hodnocen u populací pacientů s nízkou prevalencí onemocnění CT, účinnost v nastavení nízké prevalence proto nebyla stanovena.
- F. Používejte pouze dodané nebo specifikované jednorázové laboratorní vybavení.
- G. Dodržujte běžná laboratorní bezpečnostní opatření. Ve vyhrazených pracovních prostorech nejezte, nepijte ani nekuřte. Při manipulaci se vzorky a reagentii soupravy používejte jednorázové rukavice bez talku, ochranné brýle a laboratorní pláště. Po manipulaci se vzorky a reagentii soupravy si pečlivě omyjte ruce.
- H. **Varování: Dráždivé a žíravé:** Zabraňte styku autodetekčních reagentií 1 a 2 s kůží, očima a sliznicemi. Pokud tyto tekutiny přijdou do styku s pokožkou nebo očima, omyjte vodou. Pokud dojde k úniku těchto tekutin, zředte před osušením vodou.
- I. Pracovní povrchy, pipety a další vybavení pravidelně dekontaminujte 2,5 % až 3,5 % (0,35 mol až 0,5 mol) roztokem chlornanu sodného.

### Související se vzorkem

- J. Tento test byl testován pomocí klinických endocervikálních, kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt, vaginálních, mužských uretrálních vzorků a vzorků ze stěru z krku

a z rektálního stěru u mužů a žen, pacienty odebraných vaginálních vzorků a mužských i ženských vzorků ze stěru z krku a rektálního stěru a vzorků ženské i mužské moči. Účinnost u jiných vzorků, než které jsou uvedeny v bodě *Odběr a skladování vzorků*, nebyla hodnocena.




Laboratoře mohou validovat další odběrové prostředky (33, 36).

Gynekologické vzorky odebrané pro přípravu pomocí systému ThinPrep 2000 nebo ThinPrep 5000 je třeba odebrat pomocí kombinovaných odběrových prostředků s endocervikálním kartáčkem / plastovou špachtlí.

- K. Data použitelnosti uvedená na odběrových soupravách se vztahují na místo odběru a nikoli na testovací zařízení. Vzorky odebrané kdykoli před datem použitelnosti odběrové soupravy a přepravované a uložené v souladu s příbalovou informací jsou platné pro testování i v případě, že uplyne datum použitelnosti na odběrové zkumavce.
- L. Roztok PreservCyt byl validován jako alternativní médium pro testování pomocí testu Aptima Combo 2 assay. Kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt, které byly zpracovány pomocí procesoru ThinPrep 3000 nebo jiných přístrojů, nebyly hodnoceny pro testování *Chlamydia trachomatis* a *Neisseria gonorrhoeae* za použití testu Aptima Combo 2 assay.
- M. Po přidání moči do transportní zkumavky pro vzorek moči musí hladina kapaliny spadat mezi dvě černé indikátorové linky na štítku zkumavky. V opačném případě musí být vzorek zamítnut.
- N. Chcete-li zajistit integritu vzorku, zajistěte při přepravě vzorků vhodné přepravní podmínky. Stabilita vzorků za jiných než doporučených přepravních podmínek nebyla hodnocena.
- O. Vzorky mohou být infekční. Při provádění tohoto testu dodržujte univerzální bezpečnostní opatření. Je třeba, aby vedoucí laboratoře stanovil správné postupy manipulace s jednorázovým materiálem a postupy jeho likvidace. Tuto diagnostickou proceduru smí provádět pouze personál adekvátně vyškolený v manipulaci s infekčními materiály.
- P. Při manipulaci se vzorky zabraňte zkřížené kontaminaci. Vzorky mohou obsahovat extrémně vysoké koncentrace organismů. Zajistěte, aby se jednotlivé nádoby na vzorky vzájemně nedotýkaly, a použité materiály při likvidaci nepřenášejte nad otevřenými nádobami. Pokud se vzorku dotknete, vyměňte si rukavice.
- Q. Pokud laboratoř obdrží transportní zkumavku bez tampónu, se dvěma tampóny, s čistícím tampónem nebo tampónem nedodaným společností Hologic, musí být vzorek odmítnut. Před odmítnutím transportní zkumavky bez tampónu ověřte, že se nejedná o zkumavku Aptima™ pro přenos vzorků, protože tato zkumavka neobsahuje tampón.
- R. Kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt odebírejte podle pokynů výrobce. Alikvoty následně odebrané z lahvičky PreservCyt pro testování testem Aptima Combo 2 assay, lze zpracovat pouze za použití soupravy pro přenos vzorků Aptima.
- S. Za určitých podmínek může začít z uzávěru po propíchnutí transportní zkumavky Aptima vytékat tekutina. Postupujte podle pokynů v příslušném *postupu testu*, abyste tomu zabránili.

**Související s testem**

- T. Účinnost testu Aptima Combo 2 assay nebyla hodnocena u dospívajících mladších 14 let.
- U. Tuto soupravu nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.
- V. **Nezaměňujte, nemíchejte ani nekombinujte reagentie testu** ze souprav s různými čísly šarží. Kontroly a kapaliny Aptima používané při testu mohou být z různých čísel šarží.

	<p><b>Aptima Oil Reagent - olejová reagentie Aptima</b>  <i>Polydimethylsiloxan 100%</i></p> <p><b>Varování</b>            H315 - Dráždí kůži            H319 - Způsobuje vážné podráždění očí</p>
	<p><b>Selection Reagent - selekční reagentie</b>            Kyselina boritá 1-5%            Hydroxid sodný &lt;1%</p> <p><b>Varování</b>            H315 - Dráždí kůži            H319 - Způsobuje vážné podráždění očí</p>
	<p><b>Target Capture Reagent - reagentie pro záchyt cíle</b>  <i>EDTA 1-5%</i></p> <p>H411 - Toxický pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky            P273 - Zabraňte uvolnění do životního prostředí            P280 - Používejte ochranné rukavice/ochranný oděv/ochranné brýle/obličejový štít</p>

**Poznámka:** Informace o nebezpečí jsou v souladu s klasifikacemi bezpečnostních listů (SDS) EU. Informace o nebezpečí specifické pro vaši oblast naleznete v listu SDS specifickém pro danou oblast v knihovně bezpečnostních listů na adrese [www.hologicds.com](http://www.hologicds.com).

**Požadavky na skladování reagentií a zacházení s nimi**

- A. Následující reagentie jsou stabilní při skladování při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce):  
 Amplifikační reagentie Aptima Combo 2  
 Enzymová reagentie Aptima Combo 2  
 Reagentie sondy Aptima Combo 2  
 Reagentie pro záchyt cíle B Aptima Combo 2  
 Pozitivní kontrola APTIMA, CT / negativní kontrola APTIMA, GC  
 Pozitivní kontrola APTIMA, GC / negativní kontrola APTIMA, CT
- B. Následující reagentie jsou stabilní při skladování při teplotě 2 °C až 30 °C:  
 Rekonstituční roztok pro amplifikaci Aptima Combo 2  
 Rekonstituční roztok pro enzymy Aptima Combo 2  
 Rekonstituční roztok pro sondy Aptima Combo 2  
 Selekční reagentie Aptima Combo 2
- C. Následující reagentie jsou stabilní při skladování při teplotě 15 °C až 30 °C (při pokojové teplotě):  
 Reagentie pro záchyt cíle  
 Promývací roztok Aptima  
 Pufr Aptima pro deaktivální kapalinu  
 Olejová reagentie Aptima

- D. Pracovní reagentie záchytu cíle (wTCR) je stabilní při skladování při teplotě 15 °C až 30 °C po dobu 30 dnů. Neuchovávejte v chladničce.
- E. Po rekonstituci jsou enzymová reagentie, amplifikační reagentie a reagentie sondy stabilní po dobu 30 dnů, pokud jsou skladovány při teplotě 2 °C až 8 °C.
- F. Každou nepoužitou rekonstituovanou reagentii a wTCR zlikvidujte po uplynutí 30 dnů nebo po uplynutí data spotřeby hlavní šarže (podle toho, co nastane dříve).
- G. Kontroly jsou stabilní do data vyznačeného na lahvičkách.
- H. Reagentie skladované v systému Tigris DTS jsou stabilní po dobu 48 hodin.
- I. Reagentie skladované v systému Panther jsou stabilní po dobu 72 hodin.
- J. Reagentie sondy i rekonstituovaná reagentie sondy jsou fotosenzitivní. Skladujte reagentie tak, aby byly chráněny před světlem. Uvedená rekonstituovaná stabilita je založena na 12 hodinovém vystavení rekonstituované reagentie sondy dvěma fluorescenčním 60W žárovkám ve vzdálenosti 43 cm a teplotě nižší než 30 °C. Expozice rekonstituované reagentie světlu by měla být odpovídajícím způsobem omezena.
- K. Při ohřátí na pokojovou teplotu se mohou některé kontrolní zkumavky zakalit nebo mohou obsahovat sraženiny. Zakalení nebo sraženiny spojené s kontrolami nemá vliv na účinnost kontroly. Kontroly mohou být použity, ať už jsou čiré nebo zakalené/vysrážené. Pokud jsou požadovány čiré kontroly, může být rozpuštění urychleno jejich inkubací na horním konci teplotního rozmezí (15 °C až 30 °C).
- L. **Reagentie nezmrazujte.**

## Odběr a skladování vzorků

Test Aptima Combo 2 assay byl vytvořen k detekci přítomnosti CT a GC v těchto vzorcích: klinických endocervikálních, kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt, vaginálních, mužských uretrálních vzorcích a vzorcích ze stěru z krku a z rektálního stěru u mužů a žen, pacienty odebraných vaginálních vzorcích a mužských i ženských vzorcích ze stěru z krku a rektálního stěru a vzorcích ženské i mužské moči. Účinnost u jiných vzorků než těch, které byly odebrány následujícími soupravami pro odběr vzorků, nebyla hodnocena:

- Souprava Aptima pro odběr endocervikálních a mužských uretrálních stěrů
- Souprava Aptima pro odběr vzorků ženské a mužské moči
- Souprava pro odběr více typů stěrů Aptima Multitest
- Souprava pro přenos vzorků Aptima (pro použití s gynekologickými vzorky odebranými v roztoku PreservCyt)

### A. Pokyny pro odběr:

Pokyny pro odběr naleznete v příslušné příbalové informaci k soupravě pro odběr vzorků.

### B. Přeprava a skladování vzorků před testováním:

#### 1. Stěry:

- a. Po odběru přepravte a uložte stěr do transportní zkumavky na stěry při teplotě 2 °C až 30 °C, kde musí být ponechán, dokud nebude testován. Vzorky musejí být testovány pomocí testu Aptima Combo 2 assay do 60 dnů od odběru. Pokud je potřeba delší skladování, mrazte při -20 °C až -70 °C po dobu až 12 měsíců po odběru (viz *Studie stability vzorku*).

2. Vzorky moči:
  - a. Vzorky moči, které jsou stále v primární odběrové nádobě, musejí být přepravovány do laboratoře při teplotě 2 °C až 30 °C. Vzorek moči přeneste do transportní zkumavky pro vzorky moči Aptima do 24 hodin po odběru. Uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a testujte do 30 dnů od odběru.
  - b. Po odběru přepravujte zpracované vzorky moči v transportní zkumavce pro vzorky moči Aptima při teplotě 2 °C až 30 °C a uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C až do testování. Zpracované vzorky moči je třeba testovat pomocí testu Aptima Combo 2 assay do 30 dnů od odběru. Pokud je zapotřebí delší skladování, mrazte při -20 °C až -70 °C po dobu až 12 měsíců po odběru (viz *Studie stability vzorku*).
3. Kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt:
  - a. Kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt určené k testování CT a/nebo GC musí být zpracovány pro cytologii a/nebo přeneseny do transferové zkumavky na vzorek Aptima do 30 dnů po odebrání, pokud jsou uchovávány při teplotě 2 °C až 30 °C (viz *Studie stability vzorku*).
  - b. Pokud chcete použít postup odebrání alikvotních podílů ThinPrep, postupujte podle pokynů pro odebrání alikvotních podílů uvedených v *Dodatku k Návodu k obsluze procesoru ThinPrep 2000, ThinPrep 3000 nebo ThinPrep 5000*. Přeneste 1 ml odebraného alikvotního podílu do transferové zkumavky na vzorek Aptima podle pokynů v příbalové informaci soupravy pro přenos vzorků Aptima.
  - c. Pokud testujete vzorek po zpracování pomocí procesoru ThinPrep 2000, zpracujte kapalnou vzorek Pap v roztoku PreservCyt v souladu s *Návodem k obsluze procesoru ThinPrep 2000* a příbalovou informací soupravy pro přenos vzorků Aptima. Při testování vzorku po použití procesoru ThinPrep 5000 zpracujte kapalnou vzorek Pap v roztoku PreservCyt v souladu s *Návodem k obsluze procesoru ThinPrep 5000* a příbalovou informací soupravy pro přenos vzorků Aptima. Přeneste 1 ml tekutiny, která zůstává v lahvičce roztoku PreservCyt, do transferové zkumavky na vzorek Aptima podle pokynů v příbalové informaci soupravy pro přenos vzorků Aptima.
  - d. Jakmile je kapalnou vzorek Pap v roztoku PreservCyt přenesen do transferové zkumavky na vzorek Aptima, musí být vzorek testován pomocí testu Aptima Combo 2 assay do 30 dnů při skladování při teplotě 2 °C až 8 °C nebo do 14 dnů při skladování při 15 °C až 30 °C. Pokud je zapotřebí delší skladování, zmrazte při teplotě -20 °C až -70 °C po dobu až 12 měsíců po přenosu (viz *Studie stability vzorku*).

C. Skladování vzorků po testování:

1. Otestované vzorky je nutné skladovat ve stojanu ve svislé poloze.
2. Transportní zkumavky na vzorek je třeba zakrýt novým, čistým plastovým filmem nebo fóliovou bariérou.
3. Je-li nutné zmrazit nebo odeslat otestované vzorky, odstraňte z transportní zkumavky na vzorek propichovací uzávěr a nasadte na ni nový, nepropichovací uzávěr. Je-li nutné odeslat vzorky k testování na jiné pracoviště, musejí se dodržet doporučené teploty. Před otevřením dříve testovaných a opětovně uzavřených vzorků musejí být transportní zkumavky na vzorky centrifugovány po dobu 5 minut při relativní odstředivé síle (RCF) 420, aby se veškerá kapalina dostala až na dno zkumavky. **Zabraňte rozstříkávání a zkřížené kontaminaci.**

**Poznámka:** Vzorky je nutné odeslat v souladu s platnými národními a mezinárodními dopravními předpisy.



**Systém Tigris DTS**

Reagencie pro test Aptima Combo 2 assay pro CT a GC pro systém Tigris DTS jsou uvedeny níže. Vedle názvu reagentie jsou rovněž uvedeny symboly pro identifikaci reagentií.

**Reagencie a materiály, které jsou součástí dodávky**

**Souprava testu Aptima Combo 2 Assay**, 250 testů (2 krabice a 1 souprava kontrol) (Kat. č. PRD-05572 a PRD-05572B)

**Chladicí box Aptima Combo 2 (krabice 1 ze 2)**  
(po přijetí skladujte při teplotě 2 °C až 8 °C)

Symbol	Položka	Množství
A	<b>Amplifikační reagentie Aptima Combo 2</b> <i>Neinfekční nukleové kyseliny vysušené v pufrovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % objemového činidla.</i>	1 lahvička
E	<b>Enzymová reagentie Aptima Combo 2</b> <i>Reverzní transkriptáza a RNA polymeráza vysušená v roztoku pufrovaném HEPES obsahujícím &lt; 10 % objemového činidla.</i>	1 lahvička
P	<b>Reagentie sondy Aptima Combo 2</b> <i>Neinfekční chemiluminiscenční sondy DNA vysušené v sukcinátem pufrovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu.</i>	1 lahvička
TCR-B	<b>Reagentie pro záchyt cíle B Aptima Combo 2</b> <i>Neinfekční nukleové kyseliny v pufrovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu.</i>	1 x 0,61 ml

**Box s pokojovou teplotu Aptima Combo 2 (krabice 2 ze 2)**  
(po přijetí skladujte při teplotě 15 °C až 30 °C)

Symbol	Položka	Množství
AR	<b>Rekonstituční roztok pro amplifikaci Aptima Combo 2</b> <i>Vodný roztok obsahující konzervační látky.</i>	1 x 27,7 ml
ER	<b>Rekonstituční roztok pro enzymy Aptima Combo 2</b> <i>Roztok pufrovaný HEPES obsahující surfaktant a glycerol.</i>	1 x 11,1 ml
PR	<b>Rekonstituční roztok pro sondy Aptima Combo 2</b> <i>Sukcinátem pufrovaný roztok obsahující &lt; 5 % detergentu.</i>	1 x 35,4 ml
S	<b>Selekční reagentie Aptima Combo 2</b> <i>600 mmol boritanem pufrovaného roztoku obsahujícího surfaktant.</i>	1 x 108 ml
TCR	<b>Reagentie pro záchyt cíle Aptima Combo 2</b> <i>Pufrovaný solný roztok obsahující tuhé fáze a záchytové oligomery.</i>	1 x 54 ml
	<b>Rekonstituční objímky</b>	3
	<b>List s čárovým kódem hlavní šarže</b>	1 list

**Souprava kontrol Aptima**  
(po přijetí skladujte při teplotě 2 °C až 8 °C)

Symbol	Položka	Množství
<b>PCT/ NGC</b>	<b>Pozitivní kontrola Aptima, CT / negativní kontrola Aptima, GC</b> <i>Neinfekční CT nukleová kyselina v pufovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu. Každý vzorek o objemu 400 µl obsahuje odhadovaný ekvivalent rRNA 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
<b>PGC/ NCT</b>	<b>Pozitivní kontrola Aptima, GC / negativní kontrola Aptima, CT</b> <i>Neinfekční GC nukleová kyselina v pufovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu. Každý vzorek o objemu 400 µl obsahuje odhadovaný ekvivalent rRNA 50 buněk GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

\* Ekvivalenty rRNA byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňky každého organismu.

**Požadované materiály, které jsou dodávány samostatně**

**Poznámka:** *Není-li uvedeno jinak, materiály dodávané společností Hologic mají uvedeno katalogové číslo.*

	<u>Kat. č.</u>
Systém Tigris DTS	105118
Souprava kapalin pro test Aptima <i>(Promývací roztok Aptima, Pufr Aptima pro deaktivaci kapalinu a olejová reagentie Aptima.)</i>	302382
Autodetekční souprava Aptima	301048
Souprava konzervantů kapalin pro systém Aptima	302380
Špičky, 1000 µl, vodivé, detekující kapalinu	10612513 (Tecan)
Souprava pro běh systému Tigris DTS obsahující	301191
<i>Vícezkumavkové jednotky (MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>Souprava odpadních vaků na MTU-špičky</i>	<i>900907</i>
<i>Deflektor pro odpadní MTU</i>	<i>900931</i>
<i>Kryt pro odpadní MTU</i>	<i>105523</i>
Souprava pro přenos vzorků Aptima <i>Pro použití se vzorky v roztoku PreservCyt.</i>	301154C
Souprava pro přenos vzorků Aptima — potisknutelné <i>Pro použití se vzorky v roztoku PreservCyt.</i>	PRD-05110
Souprava pro odběr více typů stěrů Aptima Multitest	PRD-03546
Souprava Aptima pro odběr endocervikálních a mužských uretrálních stěrů	301041
Souprava Aptima pro odběr vzorků mužské a ženské moči	301040
Transportní zkumavky Aptima pro vzorky mužské a ženské moči	105575
Bělidlo 5 % až 7 % (0,7 mol až 1,0 mol) roztok chlornanu sodného	–
Voda pro systém Tigris DTS <i>Specifikace naleznete v Návodu k obsluze systému Tigris DTS.</i>	–
Jednorázové rukavice	–
Kalibrační standard SysCheck	301078

	<u>Kat. č.</u>
Propichovací uzávěry Aptima	105668
Náhradní nepropichovací uzávěry	103036A
Náhradní uzávěry pro soupravy s 250 testy	–
<i>Rekonstituční roztoky pro amplifikaci a reagensie sondy</i>	
CL0041 (100 uzávěrů)	
<i>Rekonstituční roztok pro enzymovou reagensii</i>	501616 (100 uzávěrů)
<i>TCR a selekční reagensie</i>	CL0040 (100 uzávěrů)

## Volitelné materiály

	<u>Kat. č.</u>
Souprava kontrol Aptima	301110
Hologic Bleach Enhancer pro čištění	302101
<i>Pro rutinní čištění povrchů a zařízení.</i>	

## Postup testu na systému Tigris DTS

**Poznámka:** Další informace o postupu testu naleznete v Návodu k obsluze systému Tigris DTS.

### A. Příprava pracovní plochy

- Očistěte pracovní povrchy, kde budou připravovány reagensie a vzorky. Otřete pracovní povrchy 2,5 % až 3,5 % (0,35 mol až 0,5 mol) roztokem chlornanu sodného. Nechte chlornan sodný působit na povrchy alespoň 1 minutu a poté je opláchněte vodou. Roztok chlornanu sodného nenechte zaschnout. Pokryjte povrchy stolů, na kterých budou připravovány reagensie a vzorky, čistým laboratorním absorpčním ubrusem s gumovou vrstvou.

### B. Rekonstituce/příprava reagensie z nové soupravy

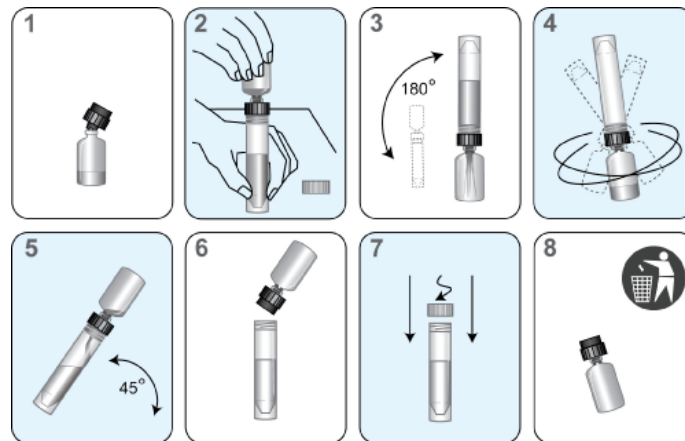
**Poznámka:** Před zahájením jakékoli práce na systému Tigris DTS je třeba provést rekonstituci reagensií.

- K rekonstituci amplifikační reagensie, enzymové reagensie a reagensie sondy smíchejte obsah lahvičky s lyofilizovanou reagensií a rekonstitučním roztokem. V případě, že rekonstituované roztoky byly uloženy v chladničce, nechte je před použitím dosáhnout pokojové teploty.
  - Každý rekonstituční roztok spárujte s odpovídající lyofilizovanou reagensií. Před připojením rekonstituční objímky se ujistěte, že rekonstituční roztoky a reagensie mají shodné barvy štítků.
  - Zkontrolujte čísla šarže na listu s čárovým kódem hlavní šarže, abyste zajistili správné spárování reagensií.
  - Otevřete lahvičku s lyofilizovanou reagensií a pevně zasuňte vroubkovaný konec rekonstituční objímky do otvoru lahvičky (Obrázek 1, krok 1).
  - Otevřete odpovídající lahvičku s rekonstitučním roztokem a uzávěr odložte na čistý a zakrytý pracovní povrch.
  - Držte lahvičku s rekonstitučním roztokem na stole a pevně zasuňte druhý konec rekonstituční objímky do otvoru v lahvičce (Obrázek 1, krok 2).

- f. Pomalu překlopte spojené lahvičky. Nechte roztok přetéct z lahvičky do skleněné lahvičky (Obrázek 1, krok 3).
- g. Roztok v lahvičce jemně kroužením promíchejte. Při promíchávání lahvičky zabraňte tvorbě pěny (Obrázek 1, krok 4).
- h. Počkejte, až se lyofilizovaná reagensie zcela rozpustí, obraťte spojené lahvičky zpět vzájemným nakloněním pod úhlem 45°, aby nedocházelo k tvorbě pěny (Obrázek 1, krok 5). Nechte veškerou tekutinu vytéct zpět do plastové lahvičky.
- i. Odstraňte rekonstituční objímku a skleněnou lahvičku (Obrázek 1, krok 6).
- j. Znovu uzavřete plastovou lahvičku uzávěrem. Na štítek napište iniciály obsluhy a datum rekonstituce (Obrázek 1, krok 7).
- k. Zlikvidujte rekonstituční objímku a skleněnou lahvičku (Obrázek 1, krok 8).

**Možnost:** Je povoleno dodatečné promíchání amplifikačních a enzymových reagensií a reagensií sond pomocí kývačky zkumavek. Činidla mohou být promíchána umístěním opětovně uzavřené plastové lahvičky do kývačky zkumavek nastavené na 20 ot/min (nebo ekvivalentní) po dobu minimálně 5 minut.

**Varování:** Při rekonstituci reagensií zabraňte tvorbě pěny. Pěna ovlivňuje detekci hladin v systému Tigris DTS.



**Obrázek 1. Postup rekonstituce v systému Tigris DTS nebo v systému Panther**

2. Příprava pracovní reagensie záchytu cíle (wTCR)
  - a. Spárujte odpovídající lahvičky TCR a TCR-B.
  - b. Zkontrolujte čísla šarže reagensií na listu s čárovým kódem hlavní šarže, abyste zajistili správné spárování reagensií v soupravě.
  - c. Otevřete lahvičku TCR a uzávěr odložte na čistý a zakrytý pracovní povrch.
  - d. Otevřete lahvičku TCR-B a nalijte celý obsah do lahvičky TCR. Malé množství roztoku zůstane v lahvičce s TCR-B.
  - e. Uzavřete lahvičku s TCR a krouživými pohyby jemně promíchejte její obsah. Při tomto kroku zabraňte tvorbě pěny.
  - f. Na štítek napište iniciály obsluhy a aktuální datum.
  - g. Zlikvidujte lahvičku TCR-B a její uzávěr.
3. Příprava selekční reagensie
  - a. Zkontrolujte číslo šarže na lahvičce s reagensiemi, abyste se ujistili, že odpovídá číslu šarže na listu s čárovým kódem hlavní šarže.

b. Na štítek zapište iniciály obsluhy a aktuální datum.

**Poznámka:** Před vložením do systému všechny reagenty pečlivě promíchejte opatrným převrácením. Při převrácení lahvíček s reagenty zabraňte tvorbě pěny.

#### C. Příprava dříve rekonstituovaných reagentů

1. Před zahájením testu musejí dříve rekonstituované amplifikační reagenty, enzymové reagenty a reagenty sondy dosáhnout pokojové teploty (15 °C až 30 °C).
2. Pokud rekonstituovaná reagenty sondy obsahuje sraženinu, která se při pokojové teplotě nerozpustí, zahřívejte uzavřenou lahvičku při teplotě, která nepřekročí 62 °C, po dobu 1 až 2 minut. Po tomto kroku ohřevu může být reagenty sondy použita i v případě, že v ní zůstane zbytková sraženina. Reagenty sondy promíchejte převrácením, přičemž dbejte na to, aby před vložením do systému nevznikla pěna.
3. Před vložením reagentů do systému všechny reagenty pečlivě promíchejte opatrným převrácením. Při převrácení lahvíček s reagenty zabraňte tvorbě pěny.
4. Lahve s reagenty nedoplňujte. Systém Tigris DTS rozpozná lahvičky, které byly doplněny, a zamítne je.

#### D. Manipulace se vzorkem

1. Před zpracováním nechte kontroly a vzorky dosáhnout pokojové teploty.
2. **Vzorky neprotřepávejte na vortexové třepačce.**
3. Vizualně zkontrolujte, zda všechny zkumavky na vzorky splňují jedno z těchto kritérií:
  - a. Přítomnost jediného modrého odběrového tampónu Aptima v unisexové transportní zkumavce na vzorky.
  - b. Přítomnost jediného růžového odběrového tampónu Aptima v transportní zkumavce pro odběr více typů stěrů Multitest nebo vaginální stěry.
  - c. Konečný objem moči mezi černými plnicími liniemi transportní zkumavky pro vzorky moči.
  - d. Nepřítomnost tampónu v transportní zkumavce Aptima pro kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt.
4. Před vložením zkumavek do stojanu zkontrolujte následující:
  - a. Pokud zkumavka se vzorkem obsahuje bubliny v prostoru mezi roztokem a uzávěrem, centrifugujte zkumavku po dobu 5 minut při 420 RCF, abyste bubliny odstranili.
  - b. Pokud má zkumavka se vzorkem nižší objem, než je typicky pozorován při dodržení pokynů k odběru, centrifugujte zkumavku po dobu 5 minut při 420 RCF, abyste zajistili, že v uzávěru není kapalina.
  - c. Pokud se hladina kapaliny ve zkumavce se vzorkem moči nenachází mezi dvěma černými indikátorovými linkami na štítku, musí být vzorek odmítnut. Nepropichujte přeplněnou zkumavku.
  - d. Pokud zkumavka se vzorkem moči obsahuje sraženinu, zahřívejte vzorek při 37 °C po dobu až 5 minut. Pokud se sraženina nerozpustí, vizualně ověřte, že sraženina nebude bránit dodávání vzorku.

**Poznámka:** Pokud nedodržíte kroky 4 a-c, může z uzávěru zkumavky se vzorkem vytéct kapalina.

**Poznámka:** Z každé zkumavky se vzorkem lze otestovat až 3 samostatné alikvoty. Snahy odpipetovat více než 3 alikvoty ze zkumavky se vzorkem mohou vést k chybám v důsledku nedostatečného objemu.

## E. Příprava systému

Připravte systém a pracovní seznam podle pokynů uvedených v *Návodu k obsluze systému Tigris DTS a Poznámky k postupu*.

**Poznámky k postupu**

## A. Kontroly

1. Chcete-li správně pracovat s programem Tigris Aptima assay Software, musíte použít přední a koncové kontroly. Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC musí být v první pozici a předposlední pozici pracovního seznamu. Tento kontrolní štítek je růžový. Text štítku je „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC“. Pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT musí být ve druhé pozici a poslední pozici pracovního seznamu. Tento kontrolní štítek je modrozelený. Text štítku je „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“.
2. Každá zkumavka s kontrolou Aptima může být testována jednou. Pokusy pipetovat ze zkumavky více než jednou mohou vést k chybám v důsledku nedostatečného objemu.

## B. Teplota

Pokožková teplota je definována jako 15 °C až 30 °C.

## C. Talek na rukavicích

Stejně jako u jiných systémů reagentů může nadbytek talku na rukavicích způsobit kontaminaci otevřených zkumavek. Doporučujeme používat rukavice bez talku.

## D. Protokol monitorování kontaminace laboratoří pro systém Tigris DTS

Existuje mnoho laboratorně specifických faktorů, které mohou přispět ke kontaminaci, včetně počtu prováděných testů, pracovního postupu, výskytu onemocnění a různých dalších laboratorních činností. Tyto faktory je třeba brát v úvahu při zjišťování frekvence monitorování kontaminace. Intervaly pro sledování kontaminace je třeba stanovit na základě postupů a praxe jednotlivých laboratoří.

Ke sledování laboratorní kontaminace je možné provést následující postup pomocí soupravy pro odběr vzorků Aptima Unisex pro endocervikální a mužské vzorky z uretrálních stěrů:

1. Označte transportní zkumavky pro přepravu stěrů čísly odpovídajícími oblastem, které mají být testovány.
2. Vyjměte tampón pro odběr vzorku (modrý tyčinkový tampón se zeleným potiskem) z obalu, navlhčete tampón v médiu pro přepravu stěrů a kruhovým pohybem proveďte stěr určené oblasti.
3. Okamžitě vložte tampón do transportní zkumavky.
4. Opatrně odlomte tyčinku tampónu v místě označení; dbejte přitom na to, aby nedošlo k rozstříknutí obsahu.
5. Transportní zkumavku pro přepravu stěrů znovu těsně uzavřete.
6. Opakujte kroky 2 až 5 pro každou oblast, kde má být proveden stěr.

Pokud jsou výsledky CT nebo GC pozitivní nebo nejednoznačné, viz část *Interpretace testů – Výsledky QC pacienta*. Další informace o monitorování kontaminace specifickým pro systém Tigris DTS najdete v *Uživatelské příručce k systému Tigris DTS*.

**Systém Panther**

Reagencie pro test Aptima Combo 2 assay pro CT a GC pro systém Panther jsou uvedeny níže. Vedle názvu reagentie jsou rovněž uvedeny symboly pro identifikaci reagentií.

**Reagencie a materiály, které jsou součástí dodávky****Souprava testu Aptima Combo 2 Assay**

100 testů (2 krabice a 1 sada kontrol) (Kat. č. PRD-05576)

250 testů (2 krabice a 1 sada kontrol) (Kat. č. PRD-05571)

**Chladicí box Aptima Combo 2 (krabice 1 ze 2)**  
(po přijetí skladujte při teplotě 2 °C až 8 °C)

Symbol	Položka	Množství souprava s 250 testy	Množství souprava se 100 testy
<b>A</b>	<b>Amplifikační reagentie Aptima Combo 2</b> <i>Neinfekční nukleové kyseliny vysušené v pufrovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % objemového činidla.</i>	1 lahvička	1 lahvička
<b>E</b>	<b>Enzymová reagentie Aptima Combo 2</b> <i>Reverzní transkriptáza a RNA polymeráza vysušená v roztoku pufrovaném HEPES obsahujícím &lt; 10 % objemového činidla.</i>	1 lahvička	1 lahvička
<b>P</b>	<b>Reagentie sondy Aptima Combo 2</b> <i>Neinfekční chemiluminiscenční sondy DNA vysušené v sukcinátem pufrovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu.</i>	1 lahvička	1 lahvička
<b>TCR-B</b>	<b>Reagentie pro záchyt cíle B Aptima Combo</b> <i>Neinfekční nukleové kyseliny v pufrovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

**Box s pokojovou teplotu Aptima Combo 2 (krabice 2 ze 2)**  
(po přijetí skladujte při teplotě 15 °C až 30 °C)

Symbol	Položka	Množství souprava s 250 testy	Množství souprava se 100 testy
<b>AR</b>	<b>Rekonstituční roztok pro amplifikaci Aptima Combo 2</b> <i>Vodný roztok obsahující konzervační látky.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
<b>ER</b>	<b>Rekonstituční roztok pro enzymy Aptima Combo 2</b> <i>Roztok pufrovaný HEPES obsahující surfaktant a glycerol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
<b>PR</b>	<b>Rekonstituční roztok pro sondy Aptima Combo 2</b> <i>Sukcinátem pufrovaný roztok obsahující &lt; 5 % detergentu.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml

Box s pokojovou teplotu Aptima Combo 2 (krabice 2 ze 2)  
(po přijetí skladujte při teplotě 15 °C až 30 °C)

Symbol	Položka	Množství souprava s 250 testy	Množství souprava se 100 testy
S	<b>Selekční reagentie Aptima Combo 2</b> <i>600 mmol boritanem pufovaného roztoku obsahujícího surfaktant.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml
TCR	<b>Reagentie pro záchyt cíle Aptima Combo 2</b> <i>Pufovaný solný roztok obsahující tuhé fáze a záchytové oligomery.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	<b>Rekonstituční objímky</b>	3	3
	<b>List s čárovým kódem hlavní šarže</b>	1 list	1 list

Souprava kontrol Aptima  
(po přijetí skladujte při teplotě 2 °C až 8 °C)

Symbol	Položka	Množství
PCT/NGC	<b>Pozitivní kontrola Aptima, CT / negativní kontrola Aptima, GC</b> <i>Neinfekční CT nukleová kyselina v pufovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu. Každý vzorek o objemu 400 µl obsahuje odhadovaný ekvivalent rRNA 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	<b>Pozitivní kontrola Aptima, GC / negativní kontrola Aptima, CT</b> <i>Neinfekční GC nukleová kyselina v pufovaném roztoku obsahujícím &lt; 5 % detergentu. Každý vzorek o objemu 400 µl obsahuje odhadovaný ekvivalent rRNA 50 buněk GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

\* Ekvivalenty rRNA byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňky každého organismu.

### Požadované materiály, které jsou dodávány samostatně

**Poznámka:** *Není-li uvedeno jinak, materiály dodávané společností Hologic mají uvedeno katalogové číslo.*

	<u>Kat. č.</u>
Systém Panther	303095
Souprava kapalin pro test Aptima <i>(Promývací roztok Aptima, Pufr Aptima pro deaktivaci kapalinu a olejová reagentie Aptima.)</i>	303014 (1000 testů)
Autodetekční souprava Aptima	303013 (1000 testů)
Vícezkumavkové jednotky (MTU)	104772-02
Souprava odpadních vaků Panther	902731
Kryt odpadního koše Panther	504405
Nebo Souprava pro běhy Panther <i>Obsahuje MTU, odpadní vaky, kryty odpadních košů, kapaliny pro test a autodetekční reagentie.</i>	303096 (5000 testů)



Špičky, 1000 µl, vodivé, detekující kapalinu	10612513 (Tecan)
Souprava pro přenos vzorků Aptima <i>Pro použití se vzorky v roztoku PreservCyt.</i>	301154C
Souprava pro přenos vzorků Aptima — potisknutelné <i>Pro použití se vzorky v roztoku PreservCyt.</i>	PRD-05110
Souprava pro odběr více typů stěrů Aptima Multitest	PRD-03546
Souprava Aptima pro odběr endocervikálních a mužských uretrálních stěrů	301041
Souprava Aptima pro odběr vzorků mužské a ženské moči	301040
Transportní zkumavky Aptima pro vzorky mužské a ženské moči	105575
Bělidlo 5 % až 7 % (0,7 mol až 1,0 mol) roztok chlornanu sodného	–
Jednorázové rukavice	–
Kalibrační standard SysCheck	301078
Propichovací uzávěry Aptima	105668
Náhradní nepropichovací uzávěry	103036A
Náhradní uzávěry pro soupravy s 250 testy <i>Rekonstituční roztoky pro amplifikaci a reagensie sondy</i>	–
	CL0041 (100 uzávěrů)
<i>Rekonstituční roztok pro enzymovou reagensii</i>	501616 (100 uzávěrů)
<i>TCR a selekční reagensie</i>	CL0040 (100 uzávěrů)
Náhradní uzávěry pro soupravy se 100 testy <i>Rekonstituční roztoky pro amplifikaci, enzymy a reagensie sondy</i>	–
	CL0041 (100 uzávěrů)
<i>TCR a selekční reagensie</i>	501604 (100 uzávěrů)

## Volitelné materiály

	<u>Kat. č.</u>
Souprava kontrol Aptima	301110
Hologic Bleach Enhancer pro čištění <i>Pro rutinní čištění povrchů a zařízení.</i>	302101

## Postup testu na systému Panther

**Poznámka:** Další informace o postupu testu naleznete v *Návodu k obsluze systému Panther*

### A. Příprava pracovní plochy

- Očistěte pracovní povrchy, kde budou připravovány reagensie a vzorky. Otřete pracovní povrchy 2,5 % až 3,5 % (0,35 mol až 0,5 mol) roztokem chlornanu sodného. Nechte chlornan sodný působit na povrchy alespoň 1 minutu a poté je opláchněte vodou. Roztok chlornanu sodného nenechte zaschnout. Pokryjte povrchy stolů, na kterých budou připravovány reagensie a vzorky, čistým laboratorním absorpčním ubrusem s gumovou vrstvou.

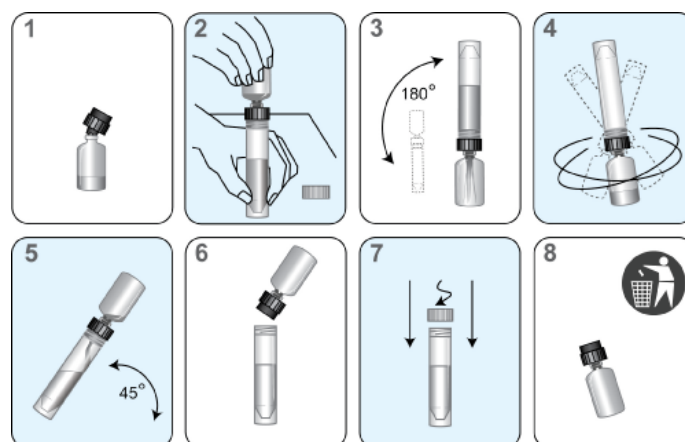
### B. Rekonstrukce/příprava reagensie z nové soupravy

**Poznámka:** Před zahájením jakékoli práce na systému Panther je třeba provést rekonstrukci reagensií.

1. K rekonstituci amplifikační reagentie, enzymové reagentie a reagentie sondy smíchejte obsah lahvičky s lyofilizovanou reagentií a rekonstitučním roztokem. V případě, že rekonstituované roztoky byly uloženy v chladničce, nechte je před použitím dosáhnout pokojové teploty.
  - a. Každý rekonstituční roztok spárujte s odpovídající lyofilizovanou reagentií. Před připojením rekonstituční objímky se ujistěte, že rekonstituční roztoky a reagentie mají shodné barvy štítků.
  - b. Zkontrolujte čísla šarže na listu s čárovým kódem hlavní šarže, abyste zajistili správné spárování reagentií.
  - c. Otevřete lahvičku s lyofilizovanou reagentií a pevně zasuňte vroubkovaný konec rekonstituční objímky do otvoru lahvičky (Obrázek 2, krok 1).
  - d. Otevřete odpovídající lahvičku s rekonstitučním roztokem a uzávěr odložte na čistý a zakrytý pracovní povrch.
  - e. Držte lahvičku s rekonstitučním roztokem na stole a pevně zasuňte druhý konec rekonstituční objímky do otvoru v lahvičce (Obrázek 2, krok 2).
  - f. Pomalu překlopte spojené lahvičky. Nechte roztok přetéct z lahvičky do skleněné lahvičky (Obrázek 2, krok 3).
  - g. Roztok v lahvičce promíchejte opatrným kroužením. Při promíchávání lahvičky zabraňte tvorbě pěny (Obrázek 2, krok 4).
  - h. Počkejte, až se lyofilizovaná reagentie zcela rozpustí, obraťte spojené lahvičky zpět vzájemným nakloněním pod úhlem 45°, aby nedocházelo k tvorbě pěny (Obrázek 2, krok 5). Nechte veškerou tekutinu vytéct zpět do plastové lahvičky.
  - i. Odstraňte rekonstituční objímku a skleněnou lahvičku (Obrázek 2, krok 6).
  - j. Znovu uzavřete plastovou lahvičku uzávěrem. Na štítek zapište iniciály obsluhy a datum rekonstituce (Obrázek 2, krok 7).
  - k. Zlikvidujte rekonstituční objímku a skleněnou lahvičku (Obrázek 2, krok 8).

**Možnost:** Je povoleno dodatečné promíchání amplifikačních a enzymových reagentií a reagentií sond pomocí kývačky zkumavek. Činidla mohou být promíchána umístěním opětovně uzavřené plastové lahvičky do kývačky zkumavek nastavené na 20 ot/min (nebo ekvivalentní) po dobu minimálně 5 minut.

**Varování:** Při rekonstituci reagentií zabraňte tvorbě pěny. Pěna ovlivňuje detekci hladin v systému Panther.



Obrázek 2. Postup rekonstituce v systému Tigris DTS nebo v systému Panther

2. Příprava pracovní reagentie záchytu cíle (wTCR)
  - a. Spárujte odpovídající lahvičky TCR a TCR-B.
  - b. Zkontrolujte čísla šarže reagentií na listu s čárovým kódem hlavní šarže, abyste zajistili správné spárování reagentií v soupravě.
  - c. Otevřete lahvičku TCR a uzávěr odložte na čistý a zakrytý pracovní povrch.
  - d. Otevřete lahvičku TCR-B a nalijte celý obsah do lahvičky TCR. Malé množství roztoku zůstane v lahvičce s TCR-B.
  - e. Uzavřete lahvičku s TCR a krouživými pohyby jemně promíchejte její obsah. Při tomto kroku zabraňte tvorbě pěny.
  - f. Na štítek zapište iniciály obsluhy a aktuální datum.
  - g. Zlikvidujte lahvičku TCR-B a její uzávěr.
3. Příprava selekční reagentie
  - a. Zkontrolujte číslo šarže na lahvičce s reagentiemi, abyste se ujistili, že odpovídá číslu šarže na listu s čárovým kódem hlavní šarže.
  - b. Na štítek zapište iniciály obsluhy a aktuální datum.

**Poznámka:** Před vložením do systému všechny reagentie pečlivě promíchejte opatrným převrácením. Při převrácení lahviček s reagentiemi zabraňte tvorbě pěny.

#### C. Příprava dříve rekonstituovaných reagentií

1. Před zahájením testu musejí dříve rekonstituované amplifikační reagentie, enzymové reagentie a reagentie sondy dosáhnout pokojové teploty (15 °C až 30 °C).
2. Pokud rekonstituovaná reagentie sondy obsahuje sraženinu, která se při pokojové teplotě nerozpustí, zahřívějte uzavřenou lahvičku při teplotě, která nepřekročí 62 °C, po dobu 1 až 2 minut. Po tomto kroku ohřevu může být reagentie sondy použita i v případě, že v ní zůstane zbytková sraženina. Reagentii sondy promíchejte převrácením, přičemž dbejte na to, aby před vložením do systému nevznikla pěna.
3. Před vložením reagentií do systému všechny reagentie pečlivě promíchejte opatrným převrácením. Při převrácení lahviček s reagentiemi zabraňte tvorbě pěny.
4. Lahve s reagentiemi nedoplňujte. Systém Panther rozpozná lahvičky, které byly doplněny, a zamítne je.

#### D. Manipulace se vzorkem

1. Před zpracováním nechte kontroly a vzorky dosáhnout pokojové teploty.
2. **Vzorky neprotřepávejte na vortexové třepačce.**
3. Vizually zkontrolujte, zda všechny zkumavky na vzorky splňují jedno z těchto kritérií:
  - a. Přítomnost jediného modrého odběrového tampónu Aptima v unisexové transportní zkumavce na vzorky.
  - b. Přítomnost jediného růžového odběrového tampónu Aptima v transportní zkumavce pro odběr více typů stěrů Multitest nebo vaginální stěry.
  - c. Konečný objem moči mezi černými plnicími liniemi transportní zkumavky pro vzorky moči.
  - d. Nepřítomnost tampónu v transportní zkumavce Aptima pro kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt.
4. Před vložením zkumavek do stojanu zkontrolujte následující:
  - a. Pokud zkumavka se vzorky obsahuje bubliny v prostoru mezi roztokem a uzávěrem, centrifugujte zkumavku po dobu 5 minut při 420 RCF, abyste bubliny odstranili.

- b. Pokud má zkumavka se vzorkem nižší objem, než je typicky pozorován při dodržení pokynů k odběru, centrifugujte zkumavku po dobu 5 minut při 420 RCF, abyste zajistili, že v uzávěru není kapalina.
- c. Pokud se hladina kapaliny ve zkumavce se vzorkem moči nenachází mezi dvěma černými indikátorovými linkami na štítku, musí být vzorek odmítnut. Nepropichujte přeplněnou zkumavku.
- d. Pokud zkumavka se vzorkem moči obsahuje sraženinu, zahřívajte vzorek při 37 °C po dobu až 5 minut. Pokud se sraženina nerozpustí, vizuálně ověřte, že sraženina nebude bránit dodávání vzorku.

**Poznámka:** Pokud nedodržíte kroky 4a-c, může z uzávěru zkumavky se vzorky vytéct kapalina.

**Poznámka:** Z každé zkumavky se vzorkem lze otestovat až 4 samostatné alikvoty. Pokud se pokusíte odpipetovat více než 4 alikvoty ze zkumavky se vzorkem, může dojít k chybám zpracování.

#### E. Příprava systému

1. Nastavte systém podle pokynů uvedených v *Návodu k obsluze systému Panther a Poznámky k postupu*. Nezapomeňte použít vhodnou velikost stojanů na reagentie a adaptérů TCR.
2. Vložte vzorky.

### Poznámky k postupu

#### A. Kontroly

1. Chcete-li správně pracovat s programem Panther Aptima assay Software, je nutné použít jeden pár kontrol. Zkumavky s pozitivní kontrolou, CT / negativní kontrolou, GC a pozitivní kontrolou, GC / negativní kontrolou CT zkumavek můžete vložit do libovolné pozice na stojanu nebo do libovolné řady vzorků v systému Panther. Pipetování vzorku pacienta začne, jestliže byla splněna jedna z následujících dvou podmínek:
  - a. Systém momentálně zpracovává pár kontrol.
  - b. V systému jsou registrovány platné výsledky kontrol.
2. Jakmile byly kontrolní zkumavky napipetovány a zpracovávány pro konkrétní soupravu reagentií, mohou být vzorky pacientů použity s přiřazenou soupravou do 24 hodin, **mimo následujících výjimek:**
  - a. Výsledky kontrol jsou neplatné.
  - b. Přiřazená souprava reagentií testu je vyjmuta ze systému.
  - c. Přiřazená souprava reagentií testu překročila limity stability.
3. Každá zkumavka s kontrolou Aptima může být testována jednou. Chcete-li ze zkumavky pipetovat více než jednou, může dojít k chybám zpracování.

#### B. Teplota

Pokožková teplota je definována jako 15 °C až 30 °C.

#### C. Talek na rukavicích

Stejně jako u jiných systémů reagentií může nadbytek talku na rukavicích způsobit kontaminaci otevřených zkumavek. Doporučujeme používat rukavice bez talku.

## D. Protokol monitorování kontaminace laboratoří pro systém Panther

Existuje mnoho laboratorně specifických faktorů, které mohou přispět ke kontaminaci, včetně počtu prováděných testů pracovního postupu, výskytu onemocnění a různých dalších laboratorních činností. Tyto faktory je třeba brát v úvahu při zjišťování frekvence monitorování kontaminace. Intervaly pro sledování kontaminace je třeba stanovit na základě postupů a praxe jednotlivých laboratoří.

Ke sledování laboratorní kontaminace je možné provést následující postup pomocí soupravy pro odběr vzorků Aptima Unisex pro endocervikální a mužské vzorky z uretrálních stěrů:

1. Označte transportní zkumavky pro přepravu stěrů čísly odpovídajícími oblastem, které mají být testovány.
2. Vyjměte tampón pro odběr vzorku (modrý tyčinkový tampón se zeleným potiskem) z obalu, navlhčete tampón v médiu pro přepravu stěrů a kruhovým pohybem proveďte stěr určené oblasti.
3. Okamžitě vložte tampón do transportní zkumavky.
4. Opatrně odlomte tyčinku tampónu v místě označení; dbejte přitom na to, aby nedošlo k rozstříknutí obsahu.
5. Transportní zkumavku pro přepravu stěrů znovu těsně uzavřete.
6. Opakujte kroky 2 až 5 pro každou oblast, kde má být proveden stěr.

Pokud jsou výsledky CT nebo GC pozitivní nebo nejednoznačné, viz část *Interpretace testů – Výsledky QC pacienta*. Další informace o monitorování kontaminace u systému Panther vám poskytne technická podpora společnosti Hologic.

**Interpretace testů – Výsledky QC pacienta**

## A. Interpretace testu

Výsledky testu automaticky interpretuje program Aptima assay Software pomocí protokolu Aptima Combo 2 a jsou prezentovány jako jednotlivé výsledky testů CT a GC. Výsledek testu může být negativní, nejednoznačný, pozitivní nebo neplatný, jak je určeno kinetickým typem a celkovým RLU v detekčním kroku (viz níže). Výsledek testu může být neplatný kvůli parametru mimo normální očekávaná rozmezí. Počáteční nejednoznačné a neplatné výsledky testů je třeba znovu otestovat.

Kinetický typ	Celková hodnota RLU (x 1000) poskytuje výsledek CT		
	Negativní	Nejednoznačný	Pozitivní
Pouze CT	1 až < 25	25 až < 100	100 až < 4500
CT a GC	1 až < 85	85 až < 250	250 až < 4500
CT neurčité	1 až < 85	85 až < 4500	NA

Kinetický typ	Celková hodnota RLU (x 1000) poskytuje výsledek GC		
	Negativní	Nejednoznačný	Pozitivní
Pouze GC	1 až < 60	60 až < 150	150 až < 4500
GC a CT	1 až < 85	85 až < 250	250 až < 4500
GC neurčité	1 až < 85	85 až < 4500	NA

## B. Výsledky kontroly kvality a přijatelnost

Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC a pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT působí jako kontroly pro kroky záchytu cíle, amplifikace a detekce v rámci testu. V souladu s pokyny nebo požadavky místních, státních a/nebo federálních předpisů nebo akreditačních organizací mohou být zahrnuty další kontroly pro lýzu buněk a stabilizaci RNA. Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC slouží jako negativní kontrola výsledků testů GC. Pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT slouží jako negativní kontrola výsledků testů CT. Je-li to žádoucí, může být přidána dvojité negativní kontrola poskytnutá uživatelem monitorující pozadí testu. Správná příprava vzorků je vizuálně potvrzena přítomností jediného tampónu Aptima v transportní zkumavce pro vzorky ze stěrů, konečným objemem moči mezi černými plnicími liniemi transportní zkumavky pro vzorek moči nebo nepřítomností tampónu v transportní zkumavce pro vzorek Aptima pro kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt.

Pozitivní kontroly musí vytvářet následující výsledky testu:

Kontrola	Celkový počet RLU (x 1000)	Výsledek CT	Výsledek GC
Pozitivní kontrola, CT / Negativní kontrola, GC	≥ 100 a < 3000	Pozitivní	Negativní
Pozitivní kontrola, GC / Negativní kontrola, CT	≥ 150 a < 3000	Negativní	Pozitivní

1. Program Aptima assay Software automaticky vyhodnocuje kontroly podle výše uvedených kritérií a hlásí stav běhu jako PASS (PROŠEL), jsou-li splněna kritéria kontroly běhu, a FAIL (NEPROŠEL), pokud nejsou splněna kritéria kontroly běhu.

2. Pokud je stav běhu FAIL (NEPROŠEL), všechny výsledky testů v daném běhu jsou neplatné a nesmí být hlášeny.
3. Každá laboratoř by měla zavést vhodné kontrolní postupy pro splnění požadavků nařízení CLIA (oddíl 493.1256).
4. Parametr systému Tigris DTS umožňuje každému pracovišti určit frekvenci „mezí kontroly“, pomocí které lze v pracovním seznamu umístit další sady kontrol v definovaných intervalech. Pokud je tento parametr specifikován, systém Tigris DTS bude vyžadovat sadu kontrol umístěnou za definovaný počet vzorků v kontrolní mezi. Systém Tigris DTS automaticky vyhodnotí každou kontrolu v pracovním seznamu v souladu s výše uvedenými kritérii a všechny vzorky v postižených kontrolních mezích budou neplatné, pokud kontrolní kritéria nejsou splněna. Více informací naleznete v *Návodu k obsluze systému Tigris DTS*.
5. Negativní kontroly nemusí být účinné při sledování náhodného přenosu. Výsledky z vysoce cílené studie analýzy přenosu, která byla provedena za účelem demonstrace kontroly přenosu na systému Tigris DTS, jsou k dispozici v části *Analytická účinnost systému Tigris DTS*. Výsledky z vysoce cílené studie analýzy přenosu, která byla provedena za účelem demonstrace kontroly přenosu na systému Panther, jsou k dispozici v části *Analytická účinnost systému Panther*.

#### C. Kontrola přípravy vzorků (volitelné)

Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC a pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT poskytnuté v soupravě působí jako kontroly pro kroky zachytu cíle, amplifikace a detekce v rámci testu a musí být zahrnuty do každého běhu testu. Je-li to žádoucí, lze testovat lýzu buněk a stabilizaci RNA na vhodných transportních médiích (roztoky PreservCyt, STM) v souladu s požadavky příslušných akreditačních organizací nebo jednotlivých laboratorních postupů. Známé pozitivní vzorky mohou sloužit jako kontroly tím, že jsou připraveny a testovány ve spojení s neznámými vzorky. Vzorky používané jako kontroly přípravy musí být uchovávané, používány a testovány v souladu s příbalovou informací. Kontroly přípravy vzorků musí být interpretovány stejným způsobem, jaký je popsán u vzorků pacientů. Viz část *Interpretace testů – Výsledky QC pacienta, Výsledky testů pacienta*.

#### D. Výsledky testů pacienta

1. Pokud kontroly v jakémkoli běhu nevedou k očekávaným výsledkům, výsledky testů vzorků pacienta ve stejném běhu nesmí být hlášeny.
2. Výsledky vzorků ze stěru, kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt a vzorků moči. (Viz níže uvedené poznámky.)
  - a. Počáteční výsledky

CT Poz	Pozitivní na CT rRNA.
CT Neg	Předpokládaný negativní výsledek na CT rRNA.
CT Nejednoznačný	Vzorek musí být znovu otestován.
GC Poz	Pozitivní na GC rRNA.
GC Neg	Předpokládaný negativní výsledek na GC rRNA.
GC Nejednoznačný	Vzorek musí být znovu otestován.
Invalid (neplatné)	Vzorek musí být znovu otestován.

## b. Výsledky opakovaného testování

CT Poz	Pozitivní na CT rRNA.
CT Neg	Předpokládaný negativní výsledek na CT rRNA.
CT Nejednoznačný	Neurčitě, je nutné odebrat nový vzorek.
GC Poz	Pozitivní na GC rRNA.
GC Neg	Předpokládaný negativní výsledek na GC rRNA.
GC Nejednoznačný	Neurčitě, je nutné odebrat nový vzorek.
Invalid (neplatné)	Neurčitě, je nutné odebrat nový vzorek.

*Poznámky:*

- Při interpretaci výsledků testu Test Aptima Combo 2 u asymptomatických jedinců nebo u některých jedinců v populacích s nízkou prevalencí se doporučuje pečlivě zvážení údajů o účinnosti.
- První platný výsledek pro každou analyzovanou látku je výsledek, který by měl být zaznamenán.
- Negativní výsledek nevylučuje přítomnost infekce CT nebo GC, protože výsledky jsou závislé na adekvátním odběru vzorků, nepřítomnosti inhibitorů a dostatku rRNA k detekci. Výsledky testu mohou být ovlivněny nesprávným odebráním vzorku, nesprávným uchováním vzorku, technickou chybou nebo záměnou vzorku.
- Stejně jako u všech metod bez kultivace nemůže být pozitivní vzorek získaný od pacienta po terapeutické léčbě interpretován jako indikativní pro přítomnost životaschopného CT nebo GC.
- Stejně jako u jakékoli jiné metody testování moči nevylučuje negativní výsledek moči u pacientky, u níž existuje klinické podezření na infekci chlamydií nebo gonokokem, přítomnost CT nebo GC v urogenitálním traktu.
- Vaginální výtěr se doporučuje provést u pacientek, u nichž existuje klinické podezření na infekci chlamydií nebo gonokokem (29, 40).
- Pokud jsou odebrány stěry vzorku Pap i endocervikální stěry, musí být kapalným vzorkem Pap v roztoku PreservCyt odebrán před vzorkem endocervikálního stěru.



## Omezení

- A. Tento test mohou používat pouze osoby vyškolené v provedení příslušných postupů. Nedodržení pokynů uvedených v této příbalové informaci povede k chybným výsledkům.
- B. Vzorky stěru byly vyhodnoceny pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému DTS z hlediska interference krve, gynekologických lubrikantů a spermicidů. Vzorky moči byly hodnoceny z hlediska interference krve, běžně používaných vitaminů, minerálů a volně prodejných léků proti bolesti. Interference s krví byla vyhodnocena v systému Tigris DTS a v systému Panther. Stěry byly také vyhodnoceny v systému Panther z hlediska interference s léčbou nachlazení, balzámy na rty, léky proti kašli, zubní pastou, ústní vodou, hemoroidním krémem, laxativem, léky proti průjmům, antacidy a výkaly. Data naznačují, že tyto látky nemají na testy rušivý vliv.
- C. Účinky používání tampónů, výplachů vagíny a proměnné odebírání vzorků nebyly hodnoceny z hlediska jejich vlivu na detekci CT či GC.
- D. Přítomnost hlenu v endocervikálních vzorcích nezasahuje do detekce CT nebo GC testem Aptima Combo 2 assay. Aby však byl zajištěn odběr buněk infikovaných CT, měly by být odebrány cylindrické epitelální buňky endocervixu. Není-li nadbytečný hlen odstraněn, nelze zajistit odběr vzorků těchto buněk.
- E. Tento test byl proveden s použitím pouze následujících vzorků:
- Vzorky endocervikálních, vaginálních, mužských uretrálních, krčních a rektálních stěrů odebrané lékařem
  - Kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt odebrané lékařem
  - Vzorky vaginálního, krčního a rektálního stěru odebrané pacientem
  - Vzorky ženské i mužské moči odebrané pacientem
- Účinnost u jiných vzorků než těch, které byly odebrány následujícími soupravami pro odběr vzorků, nebyla hodnocena:
- Souprava Aptima Unisex pro odběr endocervikálních a mužských uretrálních stěrů
  - Souprava Aptima pro odběr vzorků ženské a mužské moči
  - Souprava pro odběr více typů stěrů Aptima Multitest
  - Souprava pro přenos vzorků Aptima (pro použití s gynekologickými vzorky odebranými v roztoku PreservCyt)
- F. Odběr vzorků moči, vaginálních stěrů a kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt nemá sloužit jako náhrada cervikálního vyšetření a endocervikálních vzorků při diagnostice urogenitálních infekcí u žen. Pacientky mohou mít zánět děložního hrdla (cervicitida), zánět močové trubice (uretritida), infekce močových cest nebo vaginální infekce v důsledku jiných příčin nebo souběžných infekcí způsobených jinými činiteli.
- G. Test Aptima Combo 2 assay není určen k hodnocení podezření ze sexuálního zneužívání nebo pro jiné medicínsko-právní indikace. U pacientů, u nichž může mít falešně pozitivní výsledek nepříznivý psychosociální dopad, CDC doporučuje provést opakované testování (8).
- H. Spolehlivé výsledky jsou závislé na adekvátním odběru vzorků. Vzhledem k tomu, že transportní systém použitý pro tento test neumožňuje mikroskopické posouzení přiměřenosti vzorku, je nezbytné proškolit klinické lékaře o vhodných technikách odběru vzorků. Přečtěte si příbalovou informaci příslušné soupravy společnosti Hologic pro odběr vzorků.
- I. Terapeutické selhání nebo úspěch nelze v rámci testu Aptima Combo 2 assay určit, jelikož nukleová kyselina může přetrvávat i po vhodné antimikrobiální terapii.
- J. Výsledky testu Aptima Combo 2 assay je třeba interpretovat ve spojení s dalšími laboratorními a klinickými údaji, které má klinický lékař k dispozici.

- K. Negativní výsledek nevylučuje možnou infekci, protože výsledky závisí na adekvátním odběru vzorků. Výsledky testu mohou být ovlivněny nesprávným odebráním vzorku, technickou chybou, promícháním vzorku nebo cílovými hladinami pod detekčním limitem testu.
- L. Test Aptima Combo 2 assay poskytuje kvalitativní výsledky. Proto není možné provést korelaci mezi velikostí signálu pozitivního testu a počtem organismů ve vzorku.
- M. U vaginálních stěrů, endocervikálních stěrů, mužských uretrálních stěrů a klinických studií vzorků moči je účinnost týkající se detekce CT a GC odvozena z populací s vysokou prevalencí. Pozitivní výsledky u populací s nízkou prevalencí je nutné vykládat opatrně s přihlédnutím ke skutečnosti, že pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků může být vyšší než těch skutečně pozitivních.
- N. Pro klinické studie kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt je účinnost testu Aptima Combo 2 assay při detekci CT a GC odvozena primárně od populací s nízkou prevalencí. Pozitivní výsledky v populacích s nízkou prevalencí je však třeba opatrně interpretovat s tím, že pravděpodobnost falešného pozitivního výskytu může být vyšší než výskyt skutečně pozitivního.
- O. Účinnost soupravy pro přenos vzorků Aptima nebyla vyhodnocena pro testování stejného kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt před a po zpracování ThinPrep Pap.
- P. Kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt, které byly zpracovány jinými přístroji než procesory ThinPrep 2000 nebo ThinPrep 5000, nebyly hodnoceny pro použití v testech Aptima.
- Q. Vzorky vaginálních stěrů odebrané pacientkou představují alternativní způsob screeningu žen, u kterých není indikováno pánevní vyšetření.
- R. Pacienty odebrané vzorky vaginálního, krčního a rektálního stěru jsou omezeny na zdravotnické zařízení, kde je k dispozici podpora/poradenství pro vysvětlení příslušných postupů a bezpečnostních opatření.
- S. Test Aptima Combo 2 assay nebyl validován z hlediska použití se vzorky odebranými pacienty doma.
- T. Účinnost testu Aptima Combo 2 assay nebyla hodnocena u dospívajících mladších 14 let.
- U. Účinnost systému Tigris DTS nebyla vyhodnocena v nadmořských výškách nad 2240 m. Dodatečné volumetrické ověření a specifické studie pro test se budou provádět před zavedením nebo schválením (nebo v jeho rámci) pro laboratoře v nadmořské výšce vyšší než 2240 m.
- V. Účinnost systému Panther nebyla vyhodnocena v nadmořských výškách nad 2000 m.
- W. Neexistuje žádný důkaz degradace nukleových kyselin v roztoku PreservCyt. Pokud má kapalně vzorek Pap v roztoku PreservCyt malý počet buněk CT a GC, může dojít k nerovnoměrnému rozložení tohoto buněčného materiálu. Také ve srovnání s přímým odběrem vzorků pomocí transportních médií Aptima vede dodatečný objem roztoku PreservCyt k většímu ředění vzorku materiálu. Tyto faktory mohou ovlivnit schopnost detekovat malé množství organismů v odebraném materiálu. Pokud negativní výsledky ze vzorku neodpovídají klinickému obrazu, může být nutné odebrat nový vzorek.
- X. Zákazníci musí nezávisle validovat proces přenosu LIS.

**Aptima Combo 2 – Očekávané hodnoty**

**Poznámka:** Následující výsledky byly získány pomocí původní verze testu Aptima Combo 2 assay za použití systémů DTS.

**Prevalence**

Prevalence onemocnění CT a/nebo GC v populacích pacientů závisí na rizikových faktorech, jako je věk, pohlaví, přítomnost příznaků, typ kliniky a testovací metody. Souhrn prevalence tří výsledků onemocnění CT a GC stanovených testem Aptima Combo 2 assay je zobrazen v Tabulkách 1a, 1b, a 1c pro tři multicentrické klinické studie podle klinických pracovišť a celkově.

**Prevalence infekce *C. trachomatis* a/nebo *N. gonorrhoeae*, jak je určeno výsledky testu Aptima Combo 2 Assay podle klinického pracoviště**

**Tabulka 1a: Endocervikální a mužské vzorky uretrálního stěru a moči**

Pracoviště	Endocervikální a mužský uretrální stěr						Moč					
	% prevalence (počet pozitivních/testovaných)						% prevalence (počet pozitivních/testovaných)					
	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)
<b>Vše</b>	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

**Tabulka 1b: Vzorky vaginálního stěru odebrané pacientkou a vzorky vaginálního stěru odebrané lékařem**

Pracoviště	Vaginální stěr odebraný pacientkou						Vaginální stěr odebraný lékařem					
	% prevalence (počet pozitivních/testovaných)						% prevalence (počet pozitivních/testovaných)					
	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)
<b>Vše</b>	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

**Tabulka 1c: Kapalný vzorek Pap v roztoku PreservCyt**

Pracoviště	Kapalný Pap v roztoku PreservCyt % prevalence (počet pozitivních/testovaných)		
	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)
<b>VŠE</b>	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

Prevalence CT a GC byla vypočítána za použití výsledků testu Aptima Combo 2 assay z kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt.

### Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty hypotetických prevalencí v Severní Americe

Odhady pozitivních a negativních prediktivních hodnot (PPV a NPV) pro různé míry prevalence při použití testu Aptima Combo 2 assay jsou uvedeny v Tabulkách 2 a 3 pro CT a GC. Tyto výpočty vycházejí z hypotetické prevalence a celkové citlivosti a specifity vypočtené na základě infekčního stavu pacienta pro dvě multicentrické klinické studie. Celková citlivost a specifita pro CT byla 96,1 %, resp. 98,0 % (Tabulka 2). Celková citlivost a specifita pro GC byla 97,8 %, resp. 99,2 % (Tabulka 3). Skutečné hodnoty PPV a NPV vypočtené pomocí údajů z klinických studií jsou uvedeny v Tabulkách 6a a 10a (vzorky stěrů a moči), Tabulkách 6b a 10b (vzorky vaginálních stěrů) a Tabulkách 6c a 10c (kapalné vzorky Pap v roztoku PreservCyt).

**Tabulka 2: Hypotetické hodnoty PPV a NPV pro CT**

Míra prevalence (%)	Citlivost (%)	Specifita (%)	Pozitivní prediktivní hodnota (%)	Negativní prediktivní hodnota (%)
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

**Tabulka 3: Hypotetické hodnoty PPV a NPV pro GC**

Míra prevalence (%)	Citlivost (%)	Specifita (%)	Pozitivní prediktivní hodnota (%)	Negativní prediktivní hodnota (%)
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 – Klinická účinnost**

**Poznámka:** Následující výsledky byly získány pomocí původní verze testu Aptima Combo 2 assay za použití systémů DTS.

Viz část *Shoda klinických vzorků v systému Tigris DTS* následující po části *Aptima Combo 2 – Analytická účinnost* týkající se specifické klinické účinnosti systému Tigris DTS.

### **Výsledky klinické studie**

Účinnost testu Aptima Combo 2 assay na systémech DTS byla stanovena ve třech multicentrických klinických studiích provedených v Severní Americe. První multicentrická klinická studie hodnotila vzorky endocervikálních a mužských uretrálních stěrů odebraných lékařem a vzorky mužské a ženské moči od 1363 mužů a 1569 žen zařazených do sedmi geograficky odlišných klinických pracovišť. Druhá multicentrická klinická studie hodnotila vzorky vaginálních stěrů odebraných pacienty a lékaři od 1464 žen zařazených do osmi geograficky odlišných klinických pracovišť. Třetí multicentrická klinická studie hodnotila kapalně vzorky Pap s roztokem PreservCyt od 1647 subjektů zařazených do šesti klinických pracovišť. Ve výpočtech účinnosti založených na stavu symptomů byli pacienti klasifikováni jako symptomatictí, pokud hlásili příznaky jako výtok, dysurie a bolest v pánevní oblasti. Pacienti, kteří žádné příznaky nehlásili, byli klasifikováni jako asymptomatictí.

### **Klinická studie s endocervikálními stěry, mužskými uretrálními stěry a se vzorky moči**

V multicentrické klinické studii hodnotící endocervikální stěry, uretrální stěry a vzorky moči bylo zahrnuto 2932 symptomatických a asymptomatických mužů a žen, kteří docházeli na oddělení venerologie (STD), gynekologie/porodnictví (OB/GYN) a plánování rodiny. Od mužských jedinců byly shromážděny až tři uretrální stěry a vzorek moči a od ženských subjektů byly získány čtyři endocervikální stěry a vzorek moči. U mužů poskytujících jeden uretrální stěr testování zahrnovalo pouze kulturu GC. U mužů poskytujících tři stěry byla testována kultura GC, dále byl proveden test Aptima Combo 2 assay a komerčně dostupný NAAT pro CT a GC. Testování endocervikálních stěrů zahrnovalo test Aptima Combo 2 assay, dva komerčně dostupné NAAT pro CT, jeden komerčně dostupný NAAT pro GC a kulturu GC. Nejprve by odebrán stěr na kulturu GC a příkaz k odběru zbývajících stěrů se posouval tak, aby se minimalizovalo zkreslení odběru. Moč byla testována testem Aptima Combo 2 assay, dvěma komerčně dostupnými NAAT pro CT a jedním komerčně dostupným amplifikačním testem pro GC. Jako referenční testy byly v této klinické studii testu Aptima Combo 2 assay použity komerčně dostupné amplifikační testy.

Veškeré výpočty účinnosti byly založeny na celkovém počtu vzorků z endocervikálního a mužského uretrálního stěru a mužských a ženských vzorků moči v testu Aptima Combo 2 assay ve srovnání s algoritmem infekčního stavu pacienta pro každé pohlaví. V každém genderově specifickém algoritmu bylo určení subjektu jako infekčního, neinfekčního nebo nejednoznačného založeno na kombinovaných výsledcích referenčního endocervikálního NAAT a mužského uretrálního stěru a výsledcích moči. U stavů infikovaných CT mohly být kterékoli dva pozitivní referenční výsledky NAAT v jakékoli kombinaci stěru a moči označeny jako infikované. Pokud byly všechny výsledky referenčního testu negativní, byl subjekt označen jako neinfikovaný. Pokud byl získán pouze jeden pozitivní výsledek, subjekt byl označen jako nejednoznačný. U stavů infikovaných GC označuje pozitivní kultura nebo pozitivní stěr a moč zjištěné amplifikačním referenčním testem subjekt jako infikovaný. Negativní kultura a jediný pozitivní výsledek amplifikačního referenčního testu vedly k neprůkaznému stavu. Pokud byly všechny výsledky referenčního testu negativní, byl subjekt označen jako neinfikovaný. Tabulky 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c a 12 shrnují četnost

výsledků testů pro dva referenční testy NAAT a test Aptima Combo 2 assay pro subjekty klinických studií.

Výsledky testu Aptima Combo 2 assay z endocervikálního a mužského uretrálního stěru odebraného lékařem a vzorků moči od mužů a od žen byly porovnány s algoritmem infekčního stavu pacienta za účelem stanovení citlivosti, specificity a prediktivních hodnot. K analýze dat bylo použito celkem 15 661 výsledků testů CT a 14 144 výsledků testů GC. Citlivost a specifická pro CT podle pohlaví, typu vzorku a stavu symptomů uvádí Tabulka 5a. Tabulka 6a zobrazuje citlivost, specifickou a prediktivní hodnoty CT pro test Aptima Combo 2 assay v porovnání s infekčním stavem pacienta pro každé klinické pracoviště a celkově. Citlivost a specifická pro detekci GC podle pohlaví, typu vzorku a stavu symptomů uvádí Tabulka 9a. Tabulka 10a zobrazuje citlivost, specifickou a prediktivní hodnoty GC pro test Aptima Combo 2 assay v porovnání s infekčním stavem pacienta pro každé klinické pracoviště a celkově. Vzorky, které byly pozitivní podle testu Aptima Combo 2 assay a negativní podle infekčního stavu pacienta (tj. zjevné falešně pozitivní), byly testovány na CT a GC alternativními amplifikačními testy Hologic. Tyto testy amplifikují sekvence CT a GC, které se liší od sekvencí amplifikovaných v testu Aptima Combo 2 assay. Testování bylo provedeno na bázi jednotlivých vzorků (tj. ne nutně na párových stěrech a vzorcích moči) a výsledky alternativních amplifikačních testů nebyly použity ke změně původní kategorizace pacientů (Tabulkách 5a a 9a).

Vzorky z endocervikálního stěru byly hodnoceny z hlediska vlivu krve na účinnost testů CT a GC. Z 2454 vzorků hodnocených z hlediska výsledků CT bylo 234 (9,5 %) krvavých. Z 2829 vzorků hodnocených z hlediska výsledků GC bylo krvavých 247 (8,7 %). Účinnost testů CT ani GC nebyla statisticky odlišná u krvavých vzorků ve srovnání s nekrvavými vzorky. Další údaje o testování krve lze nalézt v části *Interferující látky*.

Vyhodnocení testu endocervikálního stěru a vzorku moči těhotných žen bylo hodnoceno v klinické studii. U CT byla citlivost u endocervikálních stěrů a vzorků moči 100 % (8/8), resp. 100 % (8/8). Specifická endocervikálních stěrů a vzorků moči byla 95,8 % (23/24), resp. 100 % (24/24). U GC byla citlivost u endocervikálních stěrů a vzorků moči 100 % (8/8), resp. 100 % (8/8). Specifická endocervikálních stěrů a vzorků moči byla 100 % (26/26), resp. 100 % (26/26).

Z 11 406 výsledků testu Aptima Combo 2 assay získaných v rámci této multicentrické klinické studie byly tři výsledky CT a devět výsledků GC nejednoznačné při opakovaném testování a byly vyloučeny z analýzy. Jeden vzorek byl neplatný pro výsledky CT i GC a byl vyloučen ze studie.

## Klinická studie s vaginálními stěry

Do multicentrické klinické studie s vaginálními stěry bylo zařazeno 1464 symptomatických a asymptomatických žen navštěvujících oddělení venerologie (STD), gynekologie/porodnictví (OB/GYN), pro dospívající pacienty a pro plánování rodiny. Ze 646 asymptomatických subjektů zahrnutých do studie byly dva mladší 16 let, 158 ve věku 16 až 20 let, 231 ve věku od 21 do 25 let a 255 bylo starší 25 let. Z 818 symptomatických subjektů zahrnutých do studie bylo 160 ve věku 16 až 20 let, 324 ve věku od 21 do 25 let a 334 bylo starší 25 let. Od každého oprávněného subjektu bylo odebráno pět vzorků; jeden vzorek moči, jeden vaginální stěr odebraný pacientkou, jeden vaginální stěr odebraný lékařem a dva náhodné endocervikální stěry. Výsledky testu Aptima Combo 2 assay byly získány ze dvou vaginálních stěrů, jednoho endocervikálního stěru a alikvotu vzorku moči. Druhý endocervikální stěr a druhý alikvot vzorků moči byly testovány s použitím jiného komerčně dostupného NAAT pro CT a jiného komerčně dostupného NAAT pro GC. Endocervikální stěr a vzorky moči testované v testu Aptima Combo 2 assay a pomocí jiných komerčně

dostupných NAAT byly použity jako referenční NAAT ke stanovení infikovaného stavu u každého subjektu v klinické studii s vaginálními stěry. Testování vzorků bylo provedeno buď v místě registrace subjektu, nebo v externím testovacím pracovišti.

Všechny výpočty účinnosti byly založeny na celkovém počtu výsledků testu Aptima Combo 2 assay provedených na vaginálních stěrech odebraných pacientem a lékařem, ve srovnání s algoritmem infekčního stavu pacienta. V analýze dat bylo použito celkem 2073 výsledků CT a 2073 výsledků GC vaginálního stěru. V algoritmu bylo označení subjektu infekčního nebo neinfekčního CT nebo GC založeno na výsledku endocervikálního stěru a vzorku moči z komerčně dostupného testu Aptima Combo 2 assay a dalšího komerčně dostupného NAAT. Subjekty byly považovány za infikované CT nebo GC, pokud dva ze čtyř endocervikálních stěrů a vzorků moči byly pozitivně testovány v testu Aptima Combo 2 assay a dalším referenčním NAAT (jeden vzorek pozitivní v každém NAAT). Subjekty byly považovány za neinfekční pokud byly pozitivní méně než dva referenční výsledky NAAT. Tabulkách 7b a 11b shrnují počet výsledků symptomatických a asymptomatických subjektů označených jako infekční nebo neinfekční CT nebo GC podle algoritmu infikovaného stavu pacienta. Pro tuto klinickou studii byly pro stanovení infekčního stavu GC použity dva komerčně dostupné NAAT. Kultivace kultur nebyly použity jako referenční testy, protože test Aptima Combo 2 assay byl již vyhodnocen proti kulturám pro jiné typy vzorků (podrobnosti viz část *Klinická studie s endocervikálními stěry, mužskými uretrálními stěry a se vzorky moči*).

Citlivost a specifita pro CT podle pohlaví, typu vzorku a stavu symptomů uvádí Tabulka 5b. Tabulka 6b zobrazuje citlivost, specifitu a prediktivní hodnoty CT pro test Aptima Combo 2 assay v porovnání s infekčním stavem pacienta pro každé klinické pracoviště a celkově. Citlivost a specifita pro detekci GC podle pohlaví, typu vzorku a stavu symptomů uvádí Tabulka 9b. Tabulka 9b zobrazuje citlivost, specifitu a prediktivní hodnoty GC pro test Aptima Combo 2 assay v porovnání s infekčním stavem pacienta pro každé klinické pracoviště a celkově. Vzorky, které byly pozitivní podle testu Aptima Combo 2 assay a negativní podle infekčního stavu pacienta (tj. zjevně falešně pozitivní), byly testovány na CT a GC alternativními testy TMA; tyto alternativní testy TMA se zaměřují na sekvence, které jsou jedinečné od těch, na které cílí test Aptima Combo 2 assay. Výsledky alternativních testů TMA nebyly použity ke změně původní kategorizace pacientů (Tabulkách 5b a 9b).

Z registrovaných 1464 subjektů mělo 13 subjektů neznámý stav infekce CT a 14 subjektů mělo neznámý stav infekce GC. Subjekty byly označeny jako pacienti s neznámým stavem infekce, pokud chyběly výsledky, bez nichž nelze přesvědčivě určit stav infekce. Výsledky těchto subjektů nebyly zahrnuty do výpočtů účinnosti. Z 5782 výsledků testů vaginálních stěrů Aptima Combo 2 assay pocházejících z multicentrické klinické studie bylo zjištěno malé procento (28, 0,5 %) vzorků vaginálních stěrů, které byly při počátečním testování na CT nebo GC označeny za neplatné nebo nejednoznačné. Při opakovaném testování byly pouze tři výsledky CT a dva výsledky GC označeny za nejednoznačné a byly vyloučeny z analýzy. Při opakovaném testování nebyly žádné vzorky neplatné.

### **Klinická studie kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt**

Byla provedena prospektivní multicentrická klinická studie s cílem zhodnotit použití roztoku PreservCyt (součást systému ThinPrep 2000) jako alternativního média pro gynekologické vzorky pro detekci CT a GC. Během klinické studie bylo hodnoceno tisíc šest set čtyřicet sedm (1647) symptomatických a asymptomatických žen, které navštěvovaly oddělení gynekologie/porodnictví (OB/GYN), plánování rodiny, oddělení veřejného zdraví, ženské oddělení a oddělení venerologie (STD). Z 1647 dostupných subjektů bylo 1288 subjektů asymptomatických a 359 pacientů bylo symptomatických. Subjekty byly zařazeny z pracovišť s prevalencí CT, která se pohybovala v rozmezí od 3,2 % do 14,0 % a prevalence GC se pohybovala od 0 % do 5,0 %. Od každého vhodného subjektu byly odebrány dva vzorky:

jeden kapalný vzorek Pap v roztoku PreservCyt a jeden endocervikální stěr. Kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly zpracovány v souladu s Návodem k obsluze procesoru ThinPrep 2000 a příbalovou informací soupravy pro přenos vzorků Aptima. Po zpracování kapalně vzorku Pap s roztokem PreservCyt pomocí procesoru ThinPrep 2000 byl vzorek převeden do soupravy pro přenos vzorků Aptima pro testování pomocí testu Aptima Combo 2 assay. Kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt a vzorky z endocervikálního stěru byly testovány pomocí testu Aptima Combo 2 assay.

Citlivost a specifita pro kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly vypočteny porovnáním výsledků s algoritmem pacienta v infikovaném stavu. V tomto algoritmu bylo označení subjektu infekčního nebo neinfekčního CT nebo GC založeno na výsledku testu endocervikálního stěru ze dvou komerčně dostupných NAAT (Tabulkách 7c a 11c). Pro CT byly referenční NAAT test Aptima Combo 2 assay a test Aptima CT. Pro GC byly referenční NAAT test Aptima Combo 2 assay a test Aptima GC. Ke stanovení *infekčního* stavu pacienta byly požadovány pozitivní výsledky z obou referenčních NAAT. Jako *neinfikovaný* byl určen ten pacient, jehož výsledky dvou referenčních testů NAAT byly nesouhlasné nebo negativní.

Citlivost a specifitu pro CT v kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt testovaných v testu Aptima Combo 2 assay, podle stavu symptomů a celkově, uvádí Tabulka 5c. U CT byla celková citlivost 96,7 % (87/90). U symptomatických a asymptomatických pacientů byla citlivost 96,7 % (29/30), resp. 96,7 % (58/60). Celková specifita pro kapalně vzorky Pap CT v roztoku PreservCyt byla 99,2 % (1545/1557). U symptomatických a asymptomatických subjektů byla specifita 98,5 % (324/329), resp. 99,4 % (1221/1228). Tabulka 6c ukazuje hodnoty citlivosti a specifity testu Aptima Combo 2 assay pro CT v kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt podle klinického pracoviště a celkově. U CT se citlivost pohybovala od 92,9 % do 100 %. Specifita se pohybovala od 97,7 % do 100 %.

Citlivost a specifitu pro GC v kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt testovaných testem Aptima Combo 2 assay, podle stavu symptomů a celkového stavu, uvádí Tabulka 9c. U GC byla celková citlivost 92,3 % (12/13). U symptomatických a asymptomatických pacientů byla citlivost 100 % (7/7), resp. 83,3 % (5/6). Celková specifita pro kapalně vzorky Pap GC v roztoku PreservCyt byla 99,8 % (1630/1634). U symptomatických a asymptomatických subjektů byla specifita 100 % (352/352), resp. 99,7 % (1278/1282). Tabulka 10c ukazuje hodnoty citlivosti a specifity testu Aptima Combo 2 assay pro GC v kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt podle klinického pracoviště a celkově. U GC se citlivost pohybovala od 80,0 % do 100 %. Specifita se pohybovala od 99,0 % do 100 %.

Přehled cervikálních odběrových prostředků používaných v této klinické studii podle klinického pracoviště uvádí Tabulka 4.

**Tabulka 4: Souhrn cervikálních odběrových prostředků použitých ve studii kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt**

Prostředek pro odběr cervikálních vzorků	Místo klinického odběru						Celkem
	1	2	3	4	5	6	
Špachtle / cytologický kartáček	0	124	475	287	57	364	1307
Prostředek typu metlička	100	0	0	0	240	0	340



Tabulky účinnosti – *Chlamydia trachomatis*

## C. trachomatis – citlivost a specifická

Tabulka 5a: Vzorky testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta

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

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

<sup>1</sup>Zahrnuje 1 mužský subjekt, u kterého nebyly hlášeny příznaky.

<sup>2</sup>Zahrnuje 1 ženský subjekt, u kterého nebyly hlášeny příznaky.

<sup>3</sup>Zahrnuje 1 mužský a 1 ženský subjekt, u kterých nebyly hlášeny příznaky.

<sup>a</sup>Výsledky alternativního TMA testu CT představují počet pozitivních výsledků / počet testovaných vzorků: 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; a r: 7/25.

Tabulka 5b: Test Aptima Combo 2 Assay vaginálního stěru ve srovnání s infekčním stavem pacienta

Vzorek	Stav symptomů	N	TP	FP <sup>1</sup>	TN	FN	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	
Odebráno pacientkou	Vaginální stěr	Asympt	628	60	18 <sup>a</sup>	549	1	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)
		Sympt	809	111	25 <sup>b</sup>	669	4	96,5 % (91,3–99,0)	96,4 % (94,7–97,7)
Odebráno lékařem	Vaginální stěr	Asympt	636	59	16 <sup>c</sup>	559	2	96,7 % (88,7–99,6)	97,2 % (95,5–98,4)
		Vše	1445	170	41 <sup>d</sup>	1228	6	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

<sup>1</sup>Výsledky alternativního amplifikačního testu TMA na CT představují počet pozitivních výsledků / počet testovaných vzorků: a: 15/18; b: 17/25; c: 15/16 a d: 32/41.

**Tabulka 5c: Vzorky PreservCyt testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta**

Stav symptomů	Výsledek AC2/CT PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)
Asympt	Pozitivní	58	1	0	6	96,7 % (88,5–99,6)	99,4 % (98,8–99,8)
	Negativní	2	1	12	1208		
	Celkem	60	2	12	1214		
Sympt	Pozitivní	29	0	0	5	96,7 % (82,8–99,9)	98,5 % (96,5–99,5)
	Negativní	1	3	4	317		
	Celkem	30	3	4	322		
Vše	Pozitivní	87	1	0	11	96,7 % (90,6–99,3)	99,2 % (98,7–99,6)
	Negativní	3	4	16	1525		
	Celkem	90	5	16	1536		

+/+ = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu ACT.

+/- = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu ACT.

-/+ = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu ACT.

-/- = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu ACT.

**C. trachomatis – Účinnost podle klinického pracoviště****Tabulka 6a: Vzorky testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta**

Vzorek	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prevalence (%)	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
Stěr	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
	VŠE	1065	260	20	774	11	25,4	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)	92,9	98,6
Muž	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
	VŠE	1095	276	12	801	6	25,8	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)	95,8	99,3
Stěr	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
	VŠE	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)	87,4	99,0
Žena	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
	VŠE	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)	93,8	99,1

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

\*Prevalence nadhodnocená v důsledku počátečního odběru je omezena na screening u symptomatických subjektů.

Tabulka 6b: Test Aptima Combo 2 Assay vaginálního stěru ve srovnání s infekčním stavem pacienta

Vzorek	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prevalence (%)	Citlivost (95 % CI)	Specificita (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)	
Odebráno pacientkou	Vaginální stěr	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
		VŠE	628	60	18	549	1	9,7	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)	76,9	99,8
Odebráno lékařem	Vaginální stěr	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
		VŠE	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)	80,6	99,5

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

Tabulka 6c: Vzorky PreservCyt testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta

Pracoviště	Výsledek AC2/CT PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prevalence (%)	Čitlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitivní	14	0	0	2	14,0	100 % (76,8–100)	97,7 % (91,9–99,7)	87,5	100
	Negativní	0	0	1	83					
	Celkem	14	0	1	85					
2	Pozitivní	4	0	0	0	3,2	100 % (39,8–100)	100 % (97,0–100)	100	100
	Negativní	0	0	2	118					
	Celkem	4	0	2	118					
3	Pozitivní	29	0	0	2	6,5	93,5 % (78,6–99,2)	99,5 % (98,4–99,9)	93,5	99,5
	Negativní	2	0	2	440					
	Celkem	31	0	2	442					
4	Pozitivní	8	1	0	4	2,8	100 % (63,1–100)	98,2 % (95,9–99,4)	61,5	100
	Negativní	0	2	1	271					
	Celkem	8	3	1	275					
5	Pozitivní	13	0	0	2	4,7	92,9 % (66,1–99,8)	99,3 % (97,5–99,9)	86,7	99,6
	Negativní	1	1	4	276					
	Celkem	14	1	4	278					
6	Pozitivní	19	0	0	1	5,2	100 % (82,4–100)	99,7 % (98,4–100)	95,0	100
	Negativní	0	1	6	337					
	Celkem	19	1	6	338					
Vše	Pozitivní	87	1	0	11	5,5	96,7 % (90,6–99,3)	99,2 % (98,7–99,6)	87,9	99,8
	Negativní	3	4	16	1525					
	Celkem	90	5	16	1536					

+/+ = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu ACT.

+/- = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu ACT.

-/+ = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu ACT.

-/- = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu ACT.

**Chlamydia trachomatis – Analýza infekčního stavu pacientky****Tabulka 7a: Endocervikální stěr a vzorek moči**

Infekční stav pacienta	NAAT 1		NAAT 2		Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt	Asympt
Infikován	NA	NA	+	+	+	+	1	0
Infikován	NA	+	NA	+	+	+	1	0
Infikován	NA	+	+	+	-	+	0	1
Infikován	-	+	NA	+	-	+	1	0
Infikován	-	+	-	+	-	+	4	0
Infikován	-	+	-	+	+	+	6	1
Infikován	-	+	+	+	-	+	1	0
Infikován	-	+	+	+	+	+	7	3
Infikován	+	NA	+	+	+	+	1	0
Infikován	+	-	NA	+	+	-	1	0
Infikován	+	-	+	-	-	-	1	0
Infikován	+	-	+	-	+	-	7	1
Infikován	+	-	+	-	+	+	2	1
Infikován	+	-	+	+	+	-	1	0
Infikován	+	-	+	+	+	+	3	3
Infikován	+	+	NA	+	+	+	6	2
Infikován	+	+	-	NA	+	+	1	0
Infikován	+	+	-	+	+	+	7	3
Infikován	+	+	+	NA	+	+	1	0
Infikován	+	+	+	-	+	+	2	2
Infikován	+	+	+	+	-	-	1	0
Infikován	+	+	+	+	-	+	1	1
Infikován	+	+	+	+	+	NA	1	0
Infikován	+	+	+	+	+	+	88	44
Neinfikován	-	-	-	-	NA	-	1	1
Neinfikován	-	-	-	-	-	NA	2	1
Neinfikován	-	-	-	-	-	-	648	497
Neinfikován	-	-	-	-	-	+	18	4
Neinfikován	-	-	-	-	+	-	4	3
Neinfikován	-	-	-	-	+	+	4	2
Celkem							822	570

FU = ženská moč; FS = ženský endocervikální stěr.

„NA“ označuje vzorek, který nebyl získán nebo není dostupný pro testování.

Tabulka 7b: Vaginální stěry odebrané pacientkou a lékařem

Infekční stav pacienta	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů		Celkem
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Infikován	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infikován	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infikován	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infikován	+	+	+	+	NA	-	1	0	1
Infikován	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infikován	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infikován	+	-	+	+	NA	+	1	0	1
Infikován	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infikován	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infikován	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infikován	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infikován	-	NA	+	+	+	+	1	0	1
Infikován	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infikován	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infikován	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infikován	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infikován	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infikován	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infikován	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Neinfikován	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Neinfikován	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Neinfikován	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Neinfikován	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Neinfikován	-	-	+	-	NA	+	1	0	1
Neinfikován	-	-	+	-	NA	-	1	0	1
Neinfikován	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Neinfikován	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Neinfikován	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Neinfikován	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Neinfikován	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Neinfikován	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Neinfikován	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Neinfikován	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Neinfikován	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Neinfikován	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Neinfikován	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Neinfikován	-	-	-	-	NA	+	0	1	1
Neinfikován	-	-	-	-	NA	-	11	8	19
Neinfikován	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Neinfikován	-	-	-	-	NA	=	0	1	1
Neinfikován	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Neinfikován	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Neinfikován	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Neinfikován	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Neinfikován	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Neinfikován	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Neinfikován	-	-	-	NA	-	-	0	1	1

Tabulka 7b: Vaginální stěry odebrané pacientkou a lékařem (pokračování)

Infekční stav pacienta	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů		Celkem
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Neinfikován	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Neinfikován	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Neinfikován	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Celkem							811	640	1451

FS = ženský endocervikální stěr; FU = ženská moč; PVS = asymptomatický vaginální stěr odebraný pacientkou;  
CVS = vaginální stěr odebraný lékařem. „NA“ označuje vzorek, který nebyl získán nebo není dostupný pro testování.  
Symbol rovnítko (=) znamená nejednoznačný výsledek při opakovaném testování.

Tabulka 7c: Klinická studie kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt – Výsledky stavu infikovaných pacientů z hlediska *C. trachomatis*

Infekční stav pacienta	Výsledek endocervikálního stěru		Stav symptomů	
	AC2	ACT	Symp	Asymp
Infikován	+	+	30	60
Neinfikován	-	+	4	12
Neinfikován	+	-	3	2
Neinfikován	-	-	322	1214
Celkem			359	1288

### C. trachomatis – Analýza infekčního stavu pacienta

Tabulka 8: Analýza *C. trachomatis* z uretrálního stěru a vzorku moči u infekčního stavu pacienta

Infekční stav pacienta	NAAT 1		NAAT 2	Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sympt	Asympt
Infikován	NA	+	+	+	+	2	0
Infikován	-	+	+	+	+	10	4
Infikován	+	NA	+	+	NA	4	6
Infikován	+	NA	+	+	-	2	0
Infikován	+	NA	+	+	+	21	1
Infikován	+	-	+	+	-	3	3
Infikován	+	-	+	+	+	4	3
Infikován	+	+	NA	-	+	1	0
Infikován	+	+	NA	+	+	8	2
Infikován	+	+	-	+	+	12	4
Infikován	+	+	+	-	-	1	0
Infikován	+	+	+	-	+	1	3
Infikován	+	+	+	+	NA	1	0
Infikován	+	+	+	+	-	1	1
Infikován	+	+	+	+	+	131	53
Neinfikován	-	-	-	NA	-	0	2
Neinfikován	-	-	-	-	NA	13	8
Neinfikován	-	-	-	-	-	461	303
Neinfikován	-	-	-	-	+	10	5
Neinfikován	-	-	-	+	-	3	4
Neinfikován	-	-	-	+	+	5	0
Celkem						694	402

MU = mužská moč; MS = mužský uretrální stěr.

„NA“ označuje vzorek, který nebyl získán nebo není dostupný pro testování.



**Neisseria gonorrhoeae – Tabulky účinnosti****N. gonorrhoeae – Citlivost a specifická****Tabulka 9a: Vzorky testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta**

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

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

<sup>1</sup>Zahrnuje 1 mužský subjekt, u kterého nebyly hlášeny příznaky.

<sup>2</sup>Zahrnuje 1 ženu, u které nebyly hlášeny příznaky.

<sup>3</sup>Zahrnuje 1 muže a 1 ženu, u kterých nebyly hlášeny příznaky.

<sup>4</sup>Výsledky alternativních TMA testů na GC představují počet pozitivních výsledků / počet testovaných vzorků: 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 a r: 6/12.

**Tabulka 9b: Test Aptima Combo 2 Assay vaginálního stěru ve srovnání s infekčním stavem pacienta**

Vzorek	Stav symptomů	N	TP	FP <sup>1</sup>	TN	FN	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	
Odebráno pacientkou	Vaginální stěr	Asympt	629	21	3 <sup>a</sup>	605	0	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)
Odebráno lékařem	Vaginální stěr	Sympt	807	51	7 <sup>b</sup>	747	2	96,2 % (87,0–99,5)	99,1 % (98,1–99,6)
		Asympt	637	21	4 <sup>c</sup>	611	1	95,5 % (77,2–99,9)	99,3 % (98,3–99,8)
		Vše	1444	72	11 <sup>d</sup>	1358	3	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

<sup>1</sup>Výsledky alternativního amplifikačního testu TMA na GC představují počet pozitivních výsledků / počet testovaných vzorků: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4 a d: 9/11.

**Tabulka 9c: Vzorky PreservCyt testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta**

Stav symptomů	Výsledek AC2/GC PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)
Asympt	Pozitivní	5	0	1 <sup>1</sup>	3	83,3 % (35,9–99,6)	99,7 % (99,2–99,9)
	Negativní	1	0	5	1273		
	Celkem	6	0	6	1276		
Sympt	Pozitivní	7	0	0	0	100 % (59,0–100)	100 % (99,0–100)
	Negativní	0	0	0	352		
	Celkem	7	0	0	352		
Vše	Pozitivní	12	0	1	3	92,3 % (64,0–99,8)	99,8 % (99,4–99,9)
	Negativní	1	0	5	1625		
	Celkem	13	0	6	1628		

<sup>1</sup>Jeden vzorek měl nesouhlasný výsledek: Nejednoznačný výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 assay / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu APTIMA GC.

+/+ = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu AGC.

+/- = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AGC.

-/+ = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AGC.

-/- = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AGC.

## Neisseria gonorrhoeae – Účinnost podle klinického pracoviště

Tabulka 10a: Vzorky testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta

Vzorek	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prevalence (%)	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
Stěr	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
	VŠE	1103	319	17	764	3	29,2	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)	94,9	99,6
Muž	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
	VŠE	1134	324	3	802	5	29,0	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)	99,1	99,4
Stěr	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
	VŠE	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)	88,1	99,9
Žena	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
	VŠE	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

\*Prevalence nadhodnocená v důsledku počátečního odběru je omezena na screening u symptomatických subjektů.

Tabulka 10b: Test Aptima Combo 2 Assay vaginálního stěru ve srovnání s infekčním stavem pacienta

Vzorek	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prevalence (%)	Citlivost (95 % CI)	Specificita (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)	
Odebráno pacientkou	Vaginální stěr	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	NA	100 % (94,7–100)	NA	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	NA	100 % (91,8–100)	NA	100
		VŠE	629	21	3	605	0	3,3	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)	87,5	100
Odebráno lékařem	Vaginální stěr	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	NA	100 % (96,4–100)	NA	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 % (2,5–100)	100 % (92,7–100)	100	100
		VŠE	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)	86,7	99,8

TP = skutečně pozitivní; FP = falešně pozitivní; TN = skutečně negativní; FN = falešně negativní.

**Tabulka 10c: Vzorky PreservCyt testu Aptima Combo 2 Assay ve srovnání s infekčním stavem pacienta**

Pracoviště	Výsledek AC2/GC PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prevalence (%)	Citlivost (95 % CI)	Specificita (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitivní	5	0	0	0	5,0	100 % (47,8–100)	100 % (96,2–100)	100	100
	Negativní	0	0	0	95					
	Celkem	5	0	0	95					
2	Pozitivní	1	0	0	0	0,8	100 % (2,5–100)	100 % (97,0–100)	100	100
	Negativní	0	0	0	123					
	Celkem	1	0	0	123					
3	Pozitivní	4	0	0	0	1,1	80,0 % (28,4–99,5)	100 % (99,2–100)	100	99,8
	Negativní	1	0	0	470					
	Celkem	5	0	0	470					
4	Pozitivní	1	0	0	0	0,3	100 % (2,5–100)	100 % (98,7–100)	100	100
	Negativní	0	0	3	283					
	Celkem	1	0	3	283					
5	Pozitivní	0	0	0	3	0,0	NA	99,0 % (97,1–99,8)	0,0	100
	Negativní	0	0	0	294					
	Celkem	0	0	0	297					
6	Pozitivní	1	0	1 <sup>1</sup>	0	0,3	100 % (2,5–100)	99,7 % (98,5–100)	50,0	100
	Negativní	0	0	2	360					
	Celkem	1	0	3	360					
Vše	Pozitivní	12	0	1	3	0,8	92,3 % (64,0–99,8)	99,8 % (99,4–99,9)	75,0	99,9
	Negativní	1	0	5	1625					
	Celkem	13	0	6	1628					

<sup>1</sup>Jeden vzorek měl nesouhlasný výsledek: Nejednoznačný výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 assay / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu APTIMA GC.

+/+ = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu AGC.

+/- = pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AGC.

-/+ = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / pozitivní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AGC.

-/- = negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AC2 / negativní výsledek vzorku endocervikálního stěru v testu AGC.

**Neisseria gonorrhoeae – Analýza infekčního stavu pacientky****Tabulka 11a: Endocervikální stěr a vzorek moči**

Infekční stav pacienta	NAAT		Kultivace	Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů	
	FU	FS	FS	FU	FS	Symp	Asymp
Infikován	NA	+	+	+	+	1	1
Infikován	-	-	+	-	-	0	1
Infikován	-	+	+	-	+	5	2
Infikován	-	+	+	+	+	9	2
Infikován	+	NA	+	+	+	1	0
Infikován	+	-	+	+	+	3	1
Infikován	+	+	NA	+	+	0	1
Infikován	+	+	-	+	+	11	2
Infikován	+	+	+	-	+	2	1
Infikován	+	+	+	+	+	62	21
Neinfikován	-	-	-	-	NA	2	3
Neinfikován	-	-	-	-	-	768	559
Neinfikován	-	-	-	-	+	12	2
Neinfikován	-	-	-	+	-	4	3
Neinfikován	-	-	-	+	+	3	0
Celkem						883	599

**FU** = ženská moč; **FS** = ženský endocervikální stěr.

„NA“ označuje vzorek, který nebyl získán nebo není dostupný pro testování.

**Tabulka 11b: Analýza vzorků z vaginálních stěrů odebraných pacientem a odebraných lékařem**

Infekční stav pacienta	NAAT 1		NAAT 2		Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů		Celkem
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Infikován	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infikován	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infikován	+	+	+	+	NA	+	0	1	1
Infikován	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infikován	+	NA	+	+	+	+	1	0	1
Infikován	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infikován	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infikován	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infikován	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infikován	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infikován	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infikován	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infikován	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infikován	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Neinfikován	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Neinfikován	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Neinfikován	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Neinfikován	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Neinfikován	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Neinfikován	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Neinfikován	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Neinfikován	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Neinfikován	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Neinfikován	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Neinfikován	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Neinfikován	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Neinfikován	-	-	-	-	NA	-	15	9	24
Neinfikován	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Neinfikován	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Neinfikován	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Neinfikován	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Neinfikován	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Neinfikován	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Neinfikován	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Neinfikován	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Neinfikován	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Celkem							810	640	1450

**FS** = ženský endocervikální stěr; **FU** = ženská moč; **PVS** = asymptomatický vaginální stěr odebraný pacientkou; **CVS** = vaginální stěr odebraný lékařem; „NA“ představuje vzorek, který nebyl odebrán nebo není k dispozici k testování. Symbol rovnítko (=) znamená nejednoznačný výsledek při opakovaném testování.

***N. gonorrhoeae*** – Analýza infekčního stavu pacientky  
**Tabulka 11c: Klinická studie kapalných Pap vzorků v roztoku PreservCyt –  
 Výsledky infekčních stavů pacientů z hlediska *N. gonorrhoeae***

Infekční stav pacienta	Výsledek endocervikálního stěru		Stav symptomů	
	AC2	AGC	Symp	Asymp
Infikován	+	+	7	6
Neinfikován	=	+	0	1
Neinfikován	-	+	0	5
Neinfikován	-	-	352	1276
Celkem			359	1288

***N. gonorrhoeae*** – Analýza infekčního stavu pacienta

**Tabulka 12: Uretrální stěr a vzorek moči**

Infekční stav pacienta	NAAT 1		Kultivace	Test Aptima Combo 2 Assay		Stav symptomů	
	MU	MS	MS	MU	MS	Symp	Asymp
Infikován	NA	+	+	+	+	1	0
Infikován	-	NA	+	NA	+	0	1
Infikován	-	NA	+	+	+	1	0
Infikován	-	-	+	-	-	1	0
Infikován	-	+	+	+	+	4	1
Infikován	+	NA	+	NA	+	0	1
Infikován	+	NA	+	+	NA	8	0
Infikován	+	NA	+	+	-	1	0
Infikován	+	NA	+	+	+	50	1
Infikován	+	-	+	+	+	4	1
Infikován	+	+	NA	+	+	1	0
Infikován	+	+	-	+	+	11	1
Infikován	+	+	+	-	-	1	0
Infikován	+	+	+	-	+	3	0
Infikován	+	+	+	+	NA	1	0
Infikován	+	+	+	+	+	229	9
Neinfikován	-	-	-	NA	-	0	1
Neinfikován	-	-	-	NA	+	0	1
Neinfikován	-	-	-	-	NA	17	9
Neinfikován	-	-	-	-	-	411	349
Neinfikován	-	-	-	-	+	5	10
Neinfikován	-	-	-	+	-	1	1
Neinfikován	-	-	-	+	+	0	1
Celkem						750	387

**MU** = mužská moč; **MS** = mužský uretrální stěr; **NA** = vzorek nebyl získán nebo není k dispozici pro testování.



## Distribuce RLU kontrol Aptima

Distribuci RLU pro Aptima – pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT a Aptima – pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC ze všech testů Aptima Combo 2 assay probíhajících během studií klinických vzorků uvádí Tabulka 13.

**Tabulka 13: Distribuce celkových RLU kontrol testu Aptima Combo 2 Assay**

Kontrola	Statistika	Celkový počet RLU (x 1000)		
		Klinická studie s endocervikálními stěry, mužskými uretrálními stěry a se vzorky moči	Klinická studie s vaginálními stěry	Klinická studie kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt
Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC	Maximum	1572	1996	1747
	75. percentil	1160	1279	1264
	Medián	1063	1135	1165
	25. percentil	996	933	1024
	Minimum	274	174	494
Pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT	Maximum	1359	1420	1438
	75. percentil	1202	1255	1288
	Medián	1093	1169	1201
	25. percentil	989	1084	1099
	Minimum	167	249	166

## Studie přesnosti

Testování přesnosti bylo provedeno na třech pracovištích, aby bylo možné zjistit opakovatelnost a reprodukovatelnost testu. Studie přesnosti byly provedeny jako součást klinické studie endocervikálního stěru, mužského uretrálního stěru a vzorku moči a klinické studie kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt. Pro předchozí studii bylo každé pracoviště opatřeno třemi identickými panely 13 vzorků obsahujících 0 až 500 fg CT rRNA, 0 až 25 000 fg GC rRNA nebo kombinací CT a GC rRNA. Testování bylo prováděno po dobu tří dnů za použití různých šarží soupravy testu každý den. Celkové RLU, popisné statistiky v rámci běhu, mezi běhy a mezi pracovišti uvádí Tabulka 14a.

Pro druhou studii přesnosti byla stanovena reprodukovatelnost s 12členným panelem generovaným standardním přídatkem (spikováním) roztoku PreservCyt 0 až 2000 fg/test CT a 0 až 5000 fg/test GC rRNA a alikvotací 1,0 ml do odběrové zkumavky soupravy pro přenos vzorků Aptima. Dva (2) operátoři v každém, z těchto tří pracovišť provedli jeden běh denně v každém ze tří dnů, celkem tedy tři platné běhy na jednoho operátora. Testování bylo provedeno za použití jedné šarže soupravy testu. Výsledky této studie přesnosti shrnuje Tabulka 14b.

U obou studií byla reprodukovatelnost stanovena standardním přídatkem (spikováním) vhodného transportního média (STM, roztok PreservCyt) rRNA. Reprodukovatelnost při testování stěru, moči nebo klinických kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt obsahujících cílový organismus nebyla stanovena.

Tabulka 14a: Transportní médium pro stěry

Člen panelu	N	Průměrná hodnota RLU (x 1000)	V rámci běhu		Mezi běhy		Mezi pracovišti		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
Vysoká	CT stěr	54	1055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Dvojitý stěr*	54	2338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Dvojitá moč*	54	2281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
	GC stěr	54	1265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
Střední	CT stěr	54	1001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Dvojitý stěr*	54	2241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
	GC stěr	54	1249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
Nizká	CT stěr	54	1013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Dvojitý stěr*	54	2085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
	Dvojitá moč*	54	2201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
	GC stěr	54	1177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
Negativní	Stěr	54	7	1301	18,3	2311	32,5	1901	26,8
	Moč	54	7	861	12,0	2299	32,1	1994	27,9

\*Dva pozitivní členy panelu obsahovaly jak CT, tak GC rRNA.

Tabulka 14b: Roztok PreservCyt

Koncentrace (fg/test)		N	Shoda	Průměrná hodnota RLU (x 1000)	V rámci běhu		Mezi běhy		Mezi pracovišti		Mezi operátory	
CT	GC				SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)
0	0	162	97,5 %	9,7	31,6	NA	3,4	NA	6,4	NA	4,7	NA
0	5000	54	96,3 %	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2000	0	54	100 %	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2000	5000	54	100 %	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100 %	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100 %	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1000	2500	54	100 %	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1 %	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5000	54	100 %	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2000	250	54	96,3 %	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU = relativní světelné jednotky; SD = směrodatná odchylka; CV = variační koeficient; NA znamená vzorek, který se nevztahuje na negativní členy panelu.

Vzorky s nesouhlasnými a nejednoznačnými výsledky byly zahrnuty v analýze variability signálu.

U hodnot CV a SD rovných 0,0 je variabilita způsobená tímto zdrojem velmi malá vzhledem k jiným zdrojům variace.

## Aptima Combo 2 – Analytická účinnost

**Poznámka:** Následující výsledky byly získány pomocí původní verze testu Aptima Combo 2 assay za použití systémů DTS.

Viz část *Analytická účinnost systému Tigris DTS* následující po části *Shoda klinického vzorku v systému Tigris DTS*, ve které naleznete informace o analytické účinnosti systému Tigris DTS.

Viz část *Analytická účinnost systému Panther*, kde naleznete informace o analytické účinnosti systému Panther.

### **Analytická citlivost**

Analytická citlivost *Chlamydia trachomatis* (meze detekce) byla stanovena přímým porovnáním ředění CT organismů v buněčné kultuře a v testu. Požadavek na analytickou citlivost pro test je jedna jednotka tvořící inkluzi (IFU) na jeden test (7,25 IFU/stěr, 5,0 IFU/ml moči, 9,75 IFU/ml kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt) pro všech 15 CT sérovarů (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 a L3). Nicméně ředění menší než 1,0 IFU/test všech sérovarů mělo v testu Aptima Combo 2 assay pozitivní výsledek.

Analytická citlivost *Neisseria gonorrhoeae* byla stanovena přímým porovnáním ředění 57 různých klinických izolátů v kultivaci a v testu Aptima Combo 2 assay se stěry a vzorky moči a 20 klinickými izoláty s kapalnými vzorky Pap v roztoku PreservCyt. Požadavek analytické citlivosti pro test je 50 buněk/test (362 buněk/stěr, 250 buněk / ml moči, 488 buněk / ml kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt). Nicméně všechny testované kmeny byly pozitivní při hodnotě menší než 50 buněk/test.

### **Analytická specifita**

Pomocí testu Aptima Combo 2 assay bylo hodnoceno celkem 198 organismů ve dvou studiích. Počáteční studie zahrnovala 154 izolátů kultur, které obsahovaly 86 organismů, které mohou být izolovány z urogenitálního traktu, a 68 dalších organismů, které představují fylogenetický průřez organismů. Další studie extragenitálních vzorků zahrnovala 44 mikroorganismů, které lze nalézt na extragenitálních stěrech. Testované organismy zahrnovaly bakterie, houby, kvasinky, parazity a viry.

V počáteční studii byly testovány všechny organismy kromě *C. psittaci*, *C. pneumoniae* a viry v množství  $1,0 \times 10^5$  buněk/test ze stěru a v médiu pro přenos moči. Organismy *Chlamydia* a *Neisseria* byly testovány médiu s roztokem PreservCyt. *C. psittaci* a *C. pneumoniae* byly testovány při  $1,0 \times 10^5$  IFU/test. Viry byly testovány následovně: (a) viry herpes simplex I a II:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/test, (b) lidský papillomavirus 16:  $2,9 \times 10^6$  kopií DNA / test a (c) cytomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  infikovaných buněčných kultur / test.

Ve druhé studii byly všechny organismy testovány v STM. Všechny neviróvé izoláty byly testovány v koncentraci  $1,0 \times 10^6$  CFU/ml kromě *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* a *Peptostreptococcus micros*, které byly testovány při  $1,0 \times 10^6$  RNA kopiích / ml. Viry byly testovány při  $1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml s výjimkou skupiny Norovirus II:  $1,0 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/ml, Enterovirus typu 68:  $1,0 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml a viry chřipky, které byly testovány při  $2,0 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml. Pouze vzorky CT a GC měly v testu Aptima Combo 2 assay pozitivní výsledky. Seznam organismů testovaných v první studii uvádí Tabulka 15 a organismy testované ve druhé studii uvádí Tabulka 16.

Tabulka 15: Analytická specifická

Organismus	Organismus	Organismus
<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>	Virus lidského papillomu 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bakteriodes 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 parapsilóza</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> séroskupina A	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Cytomegalovirus</i>	<i>N. meningitidis</i> séroskupina B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> séroskupina C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> séroskupina D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> séroskupina Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> séroskupina W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

„(n)“ představuje počet testovaných kmenů.

Všechny testované organismy měly negativní výsledek v testu Aptima Combo 2 assay založeném na typu kinetického profilu a RLU.

Tabulka 16: Zkřížené reaktivní mikroorganismy pro vzorky z krku a konečníku

Organismus	Organismus	Organismus
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>	Respirační syncytiální 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>	Virus hepatitidy B	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Virus hepatitidy C	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Virus lidské chřipky A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Virus lidské chřipky B	Skupina <i>Streptococcus anginosus</i>
Virus Coxsackie	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

## Interferující látky

Následující interferující látky byly jednotlivě přidány standardním přídatkem (spikováním) do vzorků stěru a kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt: 10 % krev, antikoncepční gel, spermicid, zvlhčovací krém, hemoroidní anestetikum, tělový olej, pudr, antifungální krém, vaginální lubrikanty, ženský sprej a leukocyty ( $1,0 \times 10^6$  buněk/ml). Následující interferující látky byly jednotlivě přidány standardním přídatkem (spikováním) do vzorků moči: 30 % krev, analyty moči, bílkoviny, glukóza, ketony, bilirubin, dusičnan, urobilinogen, pH 4 (kyselý), pH 9 (alkalický), leukocyty ( $1,0 \times 10^6$  buněk/ml), buněčné fragmenty, vitaminy, minerály, acetaminofen, aspirin a ibuprofen. Všechny byly testovány na potenciální interferenci s testem v nepřítomnosti a přítomnosti CT a GC v odhadnutém ekvivalentu rRNA 1,0 CT IFU/test (5 fg/test) a 50 GC buněk/test (250 fg/test). Ekvivalenty rRNA byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňky každého organismu.

U žádné testované látky nebyla pozorována žádná interference. V testu Aptima Combo 2 assay nebyly pozorovány žádné inhibitory amplifikace.

## Výtěžnost

*Escherichia coli* a *Gardnerella vaginalis* ( $2,4 \times 10^5$  buněk/test) a *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* a *Staphylococcus epidermis* ( $1,0 \times 10^8$  buněk/test) byly přidány do vzorků obsahujících ekvivalent rRNA přibližně 1,0 CT IFU (5 fg) a 50 GC buněk (250 fg). Tyto přídatky neinterferovaly s amplifikací ani detekcí CT či GC rRNA při použití testu Aptima Combo 2 assay.

## Studie stability vzorku

### A. Endocervikální stěry

Data pro podporu doporučených podmínek přepravy a skladování vzorků z endocervikálních stěrů byla vytvořena směsnými vzorky negativních stěrů. Pět směsných vzorků bylo naočkováno pomocí CT a GC v konečné koncentraci 10 IFU, resp. 100 CFU na reakci. Naočkované vzorky byly uchovány při  $-70^\circ\text{C}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ,  $4^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ . Vzorky byly testovány dvojmo ve dnech 0, 20, 35, 60 a 90. Všechny podmínky testu byly pozitivní pro CT i GC po celou dobu a pro všechny teploty.

**B. Kapaln  vzorky Pap v roztoku PreservCyt**

Data pro podporu doporu en ch podmínek přepravy a skladování kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt byla vytvořena směsnými negativními kapalnými vzorky Pap v roztoku PreservCyt.  ty i sm sn  vzorky byly označeny pomocí CT a GC v kone n  koncentraci 10 IFU, resp. 100 CFU na jednu reakci. Kapaln  vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly uloženy při teplotě 30  C po dobu 7 dn , po kter  byl 1,0 ml vzorku přidán do transferov  zkusavky na vzorek Aptima. Nao kovan  vzorky byly uchovány při teplotě 4  C, 10  C a 30  C. Vzorky uchov van  při 4  C a 10  C byly testovány dvojmo ve dnech 0, 6, 13, 26, 30 a 36. Vzorky uchov van  při 30  C byly testovány dvojmo ve dnech 0, 5, 8, 14 a 17. Do transferových zkumavek na vzorek Aptima byly přidány čtyři nao kovan  skupiny kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt a byly uchovány při teplotě 30  C po dobu 14 dn  před ulo en m buď při teplotě -20  C, nebo -70  C. Vzorky o teplotě -20  C a vzorky o teplotě -70  C byly testovány dvojmo po skladování po dobu 0, 30, 60, 90 a 106 dn . Všechny podmínky testu byly pozitivní pro CT i GC po celou dobu a pro všechny teploty.

**C. Vaginální stěry**

Data pro podporu doporu en ch podmínek přepravy a skladování vzorků vaginálních stěrů byla vytvořena směsnými vzorky negativních stěrů. Patnáct skupin vaginálních stěrů bylo naočkováno pomocí CT a GC v kone n  koncentraci 1,0 IFU, resp. 50 CFU na jednu reakci. Nao kovan  vzorky byly uchovány při teplotě -70  C, -20  C, 4  C a 30  C. Vzorky byly testovány s použitím jedné alikvoty ve dnech 0, 20, 36, 73 a 114. Všechny podmínky testu byly pozitivní pro CT i GC po celou dobu a pro všechny teploty.

**D. Vzorky moči**

Data o podpoře doporu en ch podmínek přepravy a skladování vzorků moči byla generována pomocí deseti ženských a deseti mužských negativních vzorků moči. Vzorky moči byly označeny pomocí CT a GC v kone n  koncentraci 10 IFU, resp. 100 CFU na reakci. Dvě sady označených vzorků moči byly uchov van  při teplotě 4  C a 30  C po dobu 24 hodin před přidáním do média pro přepravu moči (UTM). Dvě sady vzorků UTM byly poté uchov van  při teplotě 4  C a 30  C a testovány třikrát ve dnech 0, 1, 5, 20 a 35. Všechny vzorky byly pozitivní jak na CT, tak GC, pokud byly vzorky moči uchovány při 4  C před přidáním UTM. Když byly vzorky moči uchov van  při teplotě 30  C před přidáním UTM, všechny vzorky byly pozitivní na CT a 95 % vzorků bylo pozitivních na GC v den 35. Tyto stejn  vzorky byly testovány po 116 dnech skladování při -20  C a -70  C. Všechny vzorky byly pozitivní jak na CT, tak GC za obou podmínek skladování.

**E. Studie stability dodate n  zmrazených vzorků (při -20  C)**

Data o podpoře doporu en ch podmínek skladování při -20  C v p  pad  endocervikálních stěrů, uretrálních stěrů, vaginálních stěrů,  ensk  moči, mu sk  moči a kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt byla vytvořena s použitím 90 vzorků pro každý typ s negativním výsledkem, při čemž 30 vzorků bylo naočkováno pomocí CT a GC při 1,0 IFU, resp. 50 CFU na reakci; 30 vzorků bylo naočkováno při 0,1 IFU, resp. 5 CFU na reakci; a 30 vzorků nebylo dotčeno. Vzorky byly skladovány při -20  C a byly testovány ve dnech 0, 200 a 400. Všechny vzorky splňují k it ria přijatelnosti s 95 % shodou s očekávanými výsledky.

## **Shoda klinických vzorků v systému Tigris DTS**

### **Shoda v systému Tigris DTS**

Shoda mezi výsledky testu Aptima Combo 2 assay vygenerovanými v plně automatizovaném systému Tigris DTS a v poloautomatizovaných systémech DTS byla vyhodnocena testováním endocervikálního stěru, mužského uretrálního stěru, ženské a mužské moči, vaginálního stěru a kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt. Každý z klinických vzorků byl testován jednotlivě pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Tigris DTS a v systémech DTS ve společnosti Hologic.

### **Studie shody klinických vzorků – endocervikální stěr, mužský uretrální stěr a vzorky ženské a mužské moči**

Muži a ženy, kteří navštěvují oddělení venerologie (STD), oddělení pro naléhavou péči, instituce veřejného zdraví a plánování rodiny, byli zařazeni do sedmi geograficky odlišných klinických pracovišť s nízkým až vysokým výskytem CT a GC. V klinické studii týkající se shody vzorků byla vyhodnocena shoda mezi těmito dvěma systémy pomocí vzorků ze stěrů a vzorků moči získaných od 485 mužů a 576 žen. Mezi 1991 testovanými vzorky se vyskytlo malé procento těch, které byly původně testovány jako neplatné nebo nejednoznačné na CT nebo GC v systému Tigris DTS (20, 1,0 %) a v systémech DTS (14, 0,7 %). Při opakovaném testování byly zjištěny dva (2) klinické vzorky s nejednoznačnými výsledky GC v systému Tigris DTS, které nejsou zahrnuty do výpočtů ekvivalence. Byla vypočítána celková procentuální shoda a procento pozitivních a negativních shod. Vzorky poskytující nesouhlasné výsledky mezi systémy DTS a systémem Tigris DTS byly testovány v alternativních TMA amplifikačních testech pro CT a GC, což jsou amplifikační testy nukleových kyselin (NAAT), které mají za cíl sekvenční CT nebo GC rRNA, které se liší od sekvencí cíle testu Aptima Combo 2 assay. Opakované testování pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systémech DTS bylo také provedeno na vzorcích, které daly v systému Tigris DTS a v systémech DTS nesouhlasné výsledky.

Tabulkách 17 a 18 ukazují celkovou procentuální shodu pro všechny párové výsledky testů získané na systému Tigris DTS a v systémech DTS pro vzorky ze stěru a vzorky moči. Celkové shody činily 98,3 % u vzorků ze stěrů a 99,2 % u vzorků moči. Viz Tabulkách 5a a 9a, kde jsou uvedeny odhady účinnosti testu Aptima Combo 2 pro endocervikální stěry, mužské uretrální stěry a vzorky moči a mužů testovaných v systémech DTS. Vzhledem ke zjištěným hodnotám shody se očekává, že odhady klinické účinnosti systému Tigris DTS budou pro endocervikální stěry, mužské uretrální stěry a vzorky moči mužů a žen podobné.

### **Studie shody klinických vzorků – Vzorky z vaginálních stěrů a kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt**

Ženské subjekty, které navštěvují oddělení venerologie (STD), veřejného zdraví a gynekologie/porodnictví (OB/GYN), si nechaly odebrat vaginální stěr a kapalnou vzorek Pap v roztoku PreservCyt. Vzorky z vaginálního stěru byly přeneseny přímo do společnosti Hologic za účelem testování, zatímco kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly před přenosem zpracovány ve 2 cytopatologických laboratořích. V laboratoři Hologic byly nejprve testovány kapalně vzorky Pap v roztoku a PreservCyt pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systémech DTS. Vzorky s konečným neplatným nebo nejednoznačným výsledkem v systémech DTS nebyly vybrány pro další testování v systému Tigris DTS. Vzorky pozitivní v testu Aptima Combo 2 assay a podskupina vzorků negativních v testu Aptima Combo 2 assay byly vybrány pro porovnávací testování v systému Tigris DTS. V obou systémech bylo testováno sto sedmdesát (170) vaginálních stěrů a 170 kapalných vzorků Pap v roztoku

PreservCyt od 181 žen. Většina vzorků (110 vaginálních stěrů a 107 vzorků kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt) vybraných pro srovnávací testování pocházela od symptomatických žen. Bylo zavedeno sedmnáct (17) pracovních seznamů: 13 (76,5 %) bylo platných a 4 (23,5 %) byly znehodnoceny, protože přístroj detekoval vysoké pozadí na luminometru. Přístroj měl uvolněné armatury Detect 1 a 2, které mohly umožnit vniknutí vzduchu do hadiček nebo nesprávné množství vstříkovaných detekčních reagensů. Tyto pracovní listy byly platné při opakovaném testování. Ze 340 testovaných vzorků žádný z nich neměl počáteční neplatné nebo nejednoznačné výsledky testů v systému Tigris DTS.

Tabulkách 19 a 20 ukazují celkovou procentuální shodu pro detekci CT a GC u všech párových výsledků testů získaných v systémech Tigris DTS a DTS pro vaginální stěry a kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt. Celkové shody byly 98,2 % u vzorků z vaginálních stěrů a 98,2 % u vzorků Pap v roztoku PreservCyt. Viz Tabulkách 5b, 5c, 9b a 9c, kde jsou uvedeny odhady účinnosti testu Aptima Combo 2 assay pro vzorky z vaginálního stěru a kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt testované v systémech DTS. Předpokládá se, že odhady klinické účinnosti pro systém Tigris DTS s vaginálním stěrem a kapalným vzorkem Pap v roztoku PreservCyt budou podle výsledků zjištěné shody podobné.

### **Studie shody klinického panelu CT/GC – Endocervikální stěr, mužský uretrální stěr a vzorky ženské a mužské moči**

Studie shody klinického panelu CT/GC zhodnotila ekvivalenci mezi těmito dvěma systémy pomocí 13 klinických panelů CT/GC připravených společností Hologic obsahujících 0 až 2500 jednotek tvořících inkluze (IFU)/ml CT a/nebo 0 až 125 000 jednotek tvořících kolonie (CFU)/ml GC. Klinické panely CT/GC byly vytvořeny ze vzorků stěrů a moči získaných od 222 mužských a 117 ženských subjektů, které byly stanoveny jako neinfekční na základě stěru negativního v testu Aptima Combo 2 assay a negativních výsledků vzorků moči v systému Systémy DTS. Každý ze 13 CT/GC panelů sestával z 5 replikátů každého typu vzorku (endocervikální stěr, mužský uretrální stěr, ženská moč, mužská moč) pro celkem 20 replikátů na panel.

Tabulka 21 ukazuje procentuální shodu s očekávanými výsledky CT a GC pro systém Tigris DTS a pro Systémy DTS pro každý ze 13 CT/GC panelů. Koncentrace se pohybovaly od 10 násobku až do 1000 násobku nad limity analytických požadavků testu Aptima Combo 2 assay 1 IFU/test pro CT a 50 CFU/test pro GC. Tabulka 21 také uvádí celkovou procentuální shodu (99,3 %) mezi výsledky panelu CT/GC v systému Tigris DTS a systému DTS. Pozitivní a negativní shody uvádí Tabulkách 22 a 23 u jednotlivých panelů výsledků CT a GC. U panelů stěrů a moči byly pozitivní shody 100 %, resp. 96,2 % v případě CT, a 100 % u GC. Negativní shody se stěry a močí byly 100 %, resp. 98,0 % v případě CT, a 100 % v případě GC. Tři z 5 replikátů panelů ženské moči, které byly o jeden logaritmus pod požadavkem analytické citlivosti testu Aptima Combo 2 assay 1 IFU/test pro CT, měly hodnotu CT- v systému Tigris. Jeden z pěti panelů ženské moči se replikuje ze samostatného panelu CT- v systému Systémy DTS.



**Tabulka 17: Studie shody klinického vzorku: Výsledky vzorků z endocervikálních stěrů a mužských uretrálních stěrů<sup>1</sup>**

Systém Tigris DTS	Systémy DTS				Celkem
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>30</b>	0	0	0	30
CT+/GC-	0	<b>108</b>	0	2 <sup>5</sup>	110
CT-/GC+	1 <sup>2</sup>	0	<b>67</b>	0	68
CT-/GC-	0	12 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	<b>796</b>	810
Celkem	31	120	69	798	1018
Procentuální shoda (95 % CI)	96,8 % (83,3–99,9)	90,0 % (83,2–94,7)	97,1 % (89,9–99,6)	99,7 % (99,1–100)	NA
Celková procentuální shoda (95 % CI): 98,3 % (97,3–99,0)					

+ označuje pozitivní, - označuje negativní, NA = nelze použít.

<sup>1</sup>Nezobrazené údaje: Dva vzorky testovány jako CT-/GC nejednoznačně v systému Tigris a systému Systémy DTS. Jeden vzorek testován jako CT-/GC- v systému Tigris DTS, ale CT-/GC nejednoznačný v systému Systémy DTS. Při opětovném testování pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS byl tento vzorek CT-/GC-. Vzorek měl také výsledek GC- v alternativním TMA amplifikačním testu.

<sup>2</sup>1/1 měl výsledek CT+/GC+, když byl znovu testován v systému Systémy DTS a měl výsledek CT+ v alternativním TMA amplifikačním testu.

<sup>3</sup>11/12 bylo testováno znovu. 11/11 mělo výsledek CT-/GC-, když byly znovu testovány pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS. 9/11 mělo výsledek CT-, když byly testovány v alternativním TMA amplifikačním testu, a 2/11 mělo výsledek CT+.

<sup>4</sup>2/2 měly výsledek CT-/GC- pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS a měly výsledek GC- v alternativním amplifikačním testu TMA.

<sup>5</sup>2/2 mělo výsledek CT-/GC-, když byly znovu testovány pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS, a mělo výsledek CT- v alternativním TMA amplifikačním testu.

**Tabulka 18: Studie shody klinického vzorku: Výsledky vzorku ženské a mužské moči**

Systém Tigris DTS	Systémy DTS				Celkem
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>32</b>	0	0	0	32
CT+/GC-	0	<b>100</b>	0	1 <sup>3</sup>	101
CT-/GC+	0	0	<b>52</b>	0	52
CT-/GC-	0	8 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	<b>776</b>	785
Celkem	32	108	53	777	970
Procentuální shoda (95 % CI)	100 % (89,1–100)	92,6 % (85,9–96,7)	98,1 % (89,9–100)	99,9 % (99,3–100)	NA
Celková procentuální shoda (95 % CI): 99,2 % (98,1–99,5)					

+ označuje pozitivní, - označuje negativní, NA = nelze použít.

<sup>1</sup>7/8 mělo výsledek CT-/GC-, když byly znovu testovány pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS, a mělo výsledek CT- v alternativním TMA amplifikačním testu.

<sup>2</sup>1/8 mělo výsledek CT+/GC-, když byly znovu testovány pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS, a CT+ v alternativním amplifikačním testu TMA.

<sup>3</sup>1/1 byl CT-/GC-, když byl znovu testován pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS, a byl GC- v alternativním TMA amplifikačním testu.

<sup>4</sup>1/1 byl CT-/GC-, když byl znovu testován pomocí testu Aptima Combo 2 assay v systému Systémy DTS, a byl CT+ v alternativním TMA amplifikačním testu.

**Tabulka 19: Studie shody shodě klinického vzorku: Výsledky vzorků vaginálních stěrů**

Systém Tigris DTS	Systémy DTS				Celkem
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>26</b>	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	<b>24</b>	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Celkem	26	44	25	75	170
Procentuální shoda (95 % CI)	100 % (86,8–100)	100 % (92,0–100)	96,0 % (79,6–99,9)	97,3 % (90,7–99,7)	NA
Celková procentuální shoda (95 % CI): 98,2 % (94,9–99,6)					

+ označuje pozitivní, - označuje negativní, NA = nelze použít.

**Tabulka 20: Studie shody klinického vzorku: Výsledky testu kapalných vzorků Pap PreservCyt**

Systém Tigris DTS	Systémy DTS				Celkem
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>26</b>	0	0	0	26
CT+/GC-	0	<b>44</b>	0	1	45
CT-/GC+	0	0	<b>24</b>	0	24
CT-/GC-	0	1	1	<b>73</b>	75
Celkem	26	45	25	74	170
Procentuální shoda (95 % CI)	100 % (86,8–100)	97,8 % (88,2–99,9)	96,0 % (79,6–99,9)	98,6 % (92,7–100)	NA
Celková procentuální shoda (95 % CI): 98,2 % (94,9–99,6)					

+ označuje pozitivní, - označuje negativní, NA = nelze použít.

**Tabulka 21: Studie shody klinického panelu CT/GC: Shoda s očekávanými výsledky CT a GC pro endocervikální stěr, mužský uretrální stěr a panely ženské a mužské moči**

Člen panelu CT/GC	Koncentrace člena panelu <sup>1</sup>			CT		GC	
	CT IFU/ml	GC CFU/ml	Replikáty	Tigris	DTS	Tigris	DTS
				% shoda	% shoda	% shoda	% shoda
Nízká/nízká	2,5	125	20	100	100	100	100
Nízká/vysoká	2,5	125 000	20	100	95 <sup>3</sup>	100	100
Vysoká/nízká	2500	125	20	100	100	100	100
Vysoká/vysoká	2500	125 000	20	100	100	100	100
Velmi nízká / neg	0,25 <sup>2</sup>	0	20	85 <sup>4</sup>	100	100	100
Nízká/neg	2,5	0	20	100	100	100	100
Střední/neg	25	0	20	100	100	100	100
Vysoká/neg	2500	0	20	100	100	100	100
Neg / velmi nízká	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg/nízká	0	125	20	100	100	100	100
Neg/střední	0	1250	19	100	100	100	100
Neg/vysoká	0	125 000	20	100	100	100	100
Neg/neg	0	0	20	100	100	100	100
Celková procentuální shoda mezi systémy Tigris a DTS (95 % CI): 99,3 % (98,3–99,8)							

IFU = jednotky tvořící inkluze, CFU = jednotky tvořící kolonii, Tigris % shoda = shoda Tigris s očekávanými výsledky, DTS % shoda = shoda DTS s očekávanými výsledky.

<sup>1</sup>Odběrová zkumavka obsahuje přibližně 2,9 ml transportního média pro vzorky ze stěru a 4,0 ml směsi transportního média / moči pro vzorky moči.

<sup>2</sup>Koncentrace CT v tomto členu klinického panelu CT/GC je o jeden logaritmus pod požadavkem analytické citlivosti testu Aptima Combo 2 assay 1 IFU/test (7,25 IFU/stěr, 5 IFU/ml moči).

<sup>3</sup>Jeden z 5 replikátů panelů ženské moči měl hodnotu CT- v systému Systémy DTS.

<sup>4</sup>Tři z 5 replikátů panelů ženské moči měly hodnotu CT- v systému Tigris.

**Tabulka 22: Studie shody klinického panelu CT/GC: Výsledky CT pro endocervikální a mužské uretrální stěry a panely ženské a mužské moči**

Vzorek	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Pozitivní shoda (95 % CI)	Negativní shoda (95 % CI)
Stěr	129	80	0	0	49	100 (95,5–100)	100 (92,7–100)
Moč	130	76	3 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	50	96,2 (89,3–99,2)	98,0 (89,6–100)

+ označuje pozitivní, - označuje negativní, CI = interval spolehlivosti.

<sup>1</sup>Tři z 5 replikátů panelů ženské moči, které byly o jeden logaritmus pod požadavkem analytické citlivosti testu Aptima Combo 2 assay 1 IFU/test pro CT, měly hodnotu CT- v systému Tigris.

<sup>2</sup>Jeden z 5 replikátů panelů ženské moči měl hodnotu CT- v systému Systémy DTS.

**Tabulka 23: Studie shody klinického panelu CT/GC: Výsledky GC pro endocervikální a mužské uretrální stěry a panely ženské a mužské moči**

Vzorek	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Pozitivní shoda (95 % CI)	Negativní shoda (95 % CI)
Stěr	129	79	0	0	50	100 (95,4–100)	100 (92,9–100)
Moč	130	80	0	0	50	100 (95,5–100)	100 (92,9–100)

+ označuje pozitivní, – označuje negativní, CI = interval spolehlivosti, Tigris = Tigris DTS.

## Studie přesnosti

Přesnost systému Tigris DTS (tj. reprodukovatelnost) byla hodnocena na jednom externím klinickém pracovišti a ve společnosti Hologic. Přesnost testu Aptima Combo 2 byla vyhodnocena ve třech systémech Tigris DTS, dvou studijních pracovištích, dvou šaržích testu Aptima Combo 2 a u čtyř operátorů. Tabulka 24 zobrazuje data týkající se přesnosti RLU ve smyslu průměru, směrodatné odchylky, variačního koeficientu (CV) a procentuální shody s očekávanými výsledky pro výpočet variability mezi jednotlivými pracovišti, mezi operátory, mezi šaržemi, mezi běhy a v rámci běhu.

Na externím pracovišti dva operátoři připravili tři pracovní seznamy (tj. běhy) na každou šarži testu Aptima Combo 2 assay v jednom systému Tigris DTS, přičemž každý z nich zpracoval celkem 6 pracovních seznamů. Ve společnosti Hologic dva operátoři připravili tři pracovní seznamy pro každou šarži testu Aptima Combo 2 assay, na každém ze dvou systémů Tigris DTS, přičemž každý z nich zpracoval celkem 12 pracovních seznamů. Celkově bylo tedy sestaveno celkem 36 pracovních seznamů. Každý pracovní seznam byl složen ze šesti identických 12členných panelů přesnosti obsahujících 0 až 2000 fg/test CT rRNA a/nebo 0 až 2433 fg/test GC rRNA. Každý pracovní seznam byl složen ze šesti identických 12členných panelů přesnosti obsahujících 0 až 2000 fg/test CT rRNA a/nebo 0 až 5000 fg/test GC rRNA. Členy panelu obsahující CT a GC byly rozděleny do kategorií, které mají nízkou (5 nebo 100 fg/test), střední (1000 fg/test) nebo vysokou ( $\geq 2000$  fg/test) koncentraci CT a nízkou ( $\leq 250$  fg/test), střední (přibližně 2400 fg/test) nebo vysokou (5000 fg/test) koncentraci GC. Reprodukovatelnost byla stanovena naočkováním rRNA do transportního média. Reprodukovatelnost při testování vzorků ze stěrů a vzorků moči obsahujících cílový organismus nebyla stanovena. Přesnost byla odhadnuta podle pokynů NCCLS EP5-A (35).

Tabulka 24: Údaje o přesnosti systému Tigris DTS

Konc.		V rámci běhu				Mezi pracovišti		Mezi šaržemi		Mezi operátory		Mezi běhy		
CT	GC	N	Průměr RLU (x 1000)	% Shoda	SD (RLU x 1000)	CV (%)	SD (RLU x 1000)	CV (%)	SD (RLU x 1000)	CV (%)	SD (RLU x 1000)	CV (%)	SD (RLU x 1000)	CV (%)
Neg	Neg	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg	Vysoká	215	1 216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Vysoká	Neg	216	1 266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Vysoká	Vysoká	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	Nízká <sup>1</sup>	217	1 132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Nízká <sup>1</sup>	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
Střední	Střední	214	2 429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Nízká <sup>1</sup>	Nízká <sup>1</sup>	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
Nízká <sup>1</sup>	Vysoká	216	2 282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Vysoká	Nízká <sup>1</sup>	215	2 318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = směrodatná odchylka, %CV = procentní variační koeficient, % shoda. = procentuální shoda, konc. = koncentrace.

Poznámka: Variabilita některých faktorů může být číselně negativní, což může nastat, pokud je variabilita způsobená těmito faktory velmi malá. Pokud k tomu dojde, variabilita změřená se směrodatnou odchylkou a %CV je nastavena na 0. Viz návod schválený NCCLS EP5-A (35).

<sup>1</sup>Nízké členy panelu byly označeny v souladu s požadavkem na analytickou citlivost testu (5 fg CT rRNA / test, 250 fg GC rRNA / test nebo obojí pro dvojité pozitivní členy panelu). U CT je testovaná cílová hladina ekvivalentní přibližně 36 fg/stěr a 25 fg/ml moči. U GC je testovaná cílová hladina ekvivalentní přibližně 1800 fg/stěr a 1250 fg/ml moči. Na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňky každého organismu je 5 fg ekvivalent 1 IFU CT a 250 fg je ekvivalent 50 buněk GC.

## Analytická účinnost systému Tigris DTS

Viz část *Analytická účinnost systému Panther*, kde naleznete informace o analytické účinnosti systému Panther.

### Studie ekvivalence analytické citlivosti

Ředění tří CT sérovarů (E, F, G) spojených s urogenitální chorobou bylo testováno na třech přístrojích systému Tigris DTS a paralelně na systémech DTS. CT sérovary byly zředěny do transportního média pro stěry a do směsného vzorku zpracované moči. Koncentrace se pohybovaly v rozmezí od 3 jednotek tvořících inkluze (IFU) na test až po 0,1 IFU na test, což je o jeden logaritmus nižší než požadavek analytické citlivosti pro test jedné IFU na test (7,25 IFU/stěr, 5 IFU/ml moči). Procentuální pozitivita mezi systémy Tigris DTS a DTS byla ekvivalentní 95 % intervalu spolehlivosti pro všechny tři sérovary až k hladině deklarované analytické citlivosti. Ředění pod touto úrovní byly také pozitivně testovány na obou platformách. Celkově byla prokázána srovnatelná citlivost u detekční hladiny jednoho IFU na test mezi systémem Tigris DTS a systémem Systémy DTS.

Jeden panel citlivosti ve skupině vaginálních vzorků a jeden panel citlivosti ve skupině následně zpracovaných kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt byly připraveny na CT 5 fg rRNA a testováno bylo 60 replikátů v systému Tigris DTS. Procentuální pozitivita (95 % CI) v systému Tigris DTS pro vzorek z vaginálního stěru byla 100 % (95,1–100) a následně zpracovaný vzorek Pap v roztoku PreservCyt byl 100 % (95,1–100).

Analytická citlivost finské varianty *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) byla stanovena testováním ředění *in vitro* transkriptu v negativních vzorcích moči, negativních vzorcích ThinPrep a simulovaných vzorcích matrice výtěru. Třicet replikátů každého ředění bylo testováno na systému Tigris DTS s každou ze tří šarží reagentie aktualizované verze testu Aptima Combo 2 assay pro celkem 90 replikátů na každý typ vzorku. Analytická citlivost byla stanovena na méně než jeden IFU na test ve vzorcích moči, ThinPrep a simulovaných vzorcích matrice výtěru. Detekční schopnosti aktualizované verze testu Aptima Combo 2 assay byly potvrzeny napříč několika variantami CT.

Tři rozředěné klinické izoláty GC byly testovány ve třech systémech Tigris DTS a paralelně v systému Systémy DTS. Izoláty GC byly zředěny do transportního média pro stěry a do směsného vzorku zpracované moči. Koncentrace se pohybovaly v rozmezí od 150 buněk na test až po 5 buněk na test, což je o jeden logaritmus pod požadavkem analytické citlivosti pro test 50 buněk/test (362 buněk/stěr, 250 buněk/ml moči). Procentuální pozitivita mezi systémem Tigris DTS a Systémy DTS byla 95 % spolehlivosti u všech tří izolátů až k hladině deklarované analytické citlivosti. Ředění pod touto úrovní byly také pozitivně testovány na obou platformách. Celkově byla prokázána srovnatelná citlivost při detekční hladině 50 buněk na test mezi systémem Tigris DTS a Systémy DTS.

Jeden panel citlivosti ve směsných vaginálních vzorcích a jeden panel citlivosti ve směsných následně zpracovaných kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt byly připraveny na GC 250 fg rRNA a testováno bylo 60 replikátů v systému Tigris DTS. Procentuální pozitivita (95 % CI) v systému Tigris DTS pro vzorek z vaginálního stěru byla 100 % (95,1–100) a následně zpracovaný vzorek Pap v roztoku PreservCyt byl 100 % (95,1–100).

## Studie klinického panelu CT/GC označeného rRNA – Vaginální stěr a kapalně vzorky Pap v roztoku PreservCyt

Studie klinického panelu CT/GC označeného rRNA hodnotila shodu mezi těmito dvěma systémy s použitím dvou klinických panelů CT/GC připravených společností Hologic, které byly označeny 0 až 5000 fg rRNA / test CT a/nebo 0 až 250 000 fg rRNA / test GC. Klinické panely CT/GC byly vytvořeny z vaginálního stěru a kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt získaných od 309 žen, jejichž vzorky měly v testu Aptima Combo 2 assay negativní výsledky v systémech DTS při testování v laboratoři Hologic. Negativní vzorky byly smíšeny podle typu vzorku, označeny nebo neoznačeny pomocí CT a/nebo GC rRNA a alikvotovány jako replikáty každého členu panelu. Replikáty každého ze 13 členů panelů s různými úrovněmi označeného rRNA byly kombinovány, aby se vytvořil jeden klinický panel pro každý typ vzorku. Každý panel obsahoval celkem 132 replikátů.

Jeden replikát vaginálního stěru z členu panelu o velmi nízké koncentraci CT (0,05 fg rRNA / test) měl nejednoznačný výsledek CT v systémech DTS.

Tabulka 25 ukazuje procentuální shody pro každou hladinu rRNA v panelech vaginálních stěrů a kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt s očekávanými výsledky CT a GC pro systém Tigris DTS a pro systémy DTS. Koncentrace se pohybovaly od 1 logaritmu pod až po 3 logaritmy nad 5 fg rRNA / test pro CT a 250 fg rRNA/test pro GC. Tabulka 25 rovněž uvádí celkovou procentuální shodu (99,2 % u panelu s vaginálními stěry a 100 % u panelu kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt).

**Tabulka 25: Studie klinického panelu CT/GC označeného rRNA: Shoda s očekávanými výsledky CT a GC pro panel s vaginálními stěry a panel s kapalnými vzorky Pap v roztoku PreservCyt**

Člen panelu CT/GC	Koncentrace (fg rRNA / test)		Replikáty	Panel vaginálních stěrů				Panel kapalného vzorku Pap v roztoku PreservCyt			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris % shoda	DTS % shoda	Tigris % shoda	DTS % shoda	Tigris % shoda	DTS % shoda		
Nízká/nízká	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Nízká/vysoká	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Vysoká/nízká	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Vysoká/vysoká	5000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Velmi nízká/ neg	0,5	0	10	100	88,9 <sup>1</sup>	100	100	100	100	100	100
Nízká/neg	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Střední/neg	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Vysoká/neg	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/velmi nízká	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/nízká	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/střední	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/vysoká	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
				Celková procentuální shoda mezi systémy Tigris a DTS (95 % CI): 99,2 % (95,8–100)				Celková procentuální shoda mezi systémy Tigris a DTS (95 % CI): 100 % (97,2–100)			

DTS % shoda = shoda mezi DTS a očekávanými výsledky, Tigris % shoda = shoda mezi Tigris DTS a očekávanými výsledky.

<sup>1</sup>1/10 replikátů mělo nejednoznačné výsledky CT v systémech DTS a bylo z této analýzy vyloučeno. 8/9 bylo souhlasných s očekávanými výsledky. 1/9 byl CT- v systémech DTS. Koncentrace CT tohoto členu panelu je 1 logaritmus pod 5 fg rRNA / test.

## Studie ekvivalence analytické specifity

U amplifikačního testu nukleových kyselin je analytická specifita vzhledem k jednotlivým organismům spíše určována chemií testu (např. oligonukleotidovými sekvencemi) než platformou. Jelikož reagentie pro test Aptima Combo 2 assay jsou totožné mezi systémem Tigris DTS a Systémy DTS, experimenty s analytickou specificitou v systému Tigris DTS byly navrženy tak, aby se soustředily na nejnáročnější izoláty kultury. Tyto organismy zahrnovaly ty, o kterých je známo, že zkříženě reagují v jiných amplifikačních testech. Dvacet čtyři (24) izolátů kultur bylo vybráno z panelu organismů v Tabulce 15, včetně 3 organismů, které jsou nejbližší příbuzné s CT, a 17 organismů, které jsou nejbližší příbuzné s GC. Všechny testované organismy měly negativní výsledky v systému Tigris DTS.

## Studie ekvivalence interferujících látek

Krev, která se běžně vyskytuje u urogenitálních vzorků, může interferovat s některými amplifikačními testy. Plná krev byla použita k určení stupně interferencí krve na systému Tigris DTS a rovnocennosti mezi systémem Tigris DTS a systémy DTS s ohledem na tento potenciální interferent. Čerstvá krev byla přidána do skupin klinických stěrů, vaginálních stěrů, následně zpracovaných kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt a vzorků moči a poté byla testována z hlediska potenciální interference testu v nepřítomnosti a přítomnosti cíle CT a GC. Odhadovaný ekvivalent rRNA jednoho CT IFU/test (5 fg/test) a 50 GC buněk / test (250 fg/test) byl použit, protože představoval analytickou citlivost testu. Ekvivalenty rRNA byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňku každého organismu. Vzorky byly testovány na dvou systémech Tigris DTS. Všechny vzorky obsahující cílovou nukleovou kyselinu byly pozitivní při testování na úrovni 10 % (obj./obj.) krve ve vzorcích stěrů, vzorcích vaginálních stěrů, kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt a 30 % (obj./obj.) krve ve vzorcích moči. Všechny vzorky, které neobsahovaly cíl, byly správně identifikovány jako negativní na CT i GC. Tyto výsledky jsou shodné s výsledky, které byly demonstrovány u systémů DTS přidáním stejného množství krve.

Krev přidaná do vzorků ze stěrů, vaginálních stěrů, následně zpracovaných kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt a vzorků moči v mnohem vyšších koncentracích, než by se dalo očekávat při normálním odběru vzorků, neovlivnila výsledky systému Tigris DTS.

## Studie přenosu v systému Tigris DTS

Pro zjištění, že systém Tigris DTS minimalizuje riziko falešně pozitivních výsledků vyplývajících z přenosu kontaminace, byla provedena vícedenní analytická studie s využitím označených panelů tří systémů Tigris DTS. Při studii bylo použito 20 % vzorků s vysokým cílem GC obsahujících  $1,0 \times 10^9$  buněk/reakce, které byly náhodně rozmístěny mezi 80 % negativních vzorků obsahujících transportní médium. V průběhu studie bylo testováno 1372 vzorků s vysokým cílem a 5516 negativních vzorků ve třech systémech Tigris DTS. Celková míra přenosu, zahrnující jak falešně pozitivní, tak nejednoznačné výsledky, činila průměrně 0,3 % (18/5491). Celkem 25 negativních vzorků bylo označeno za neplatné a vyloučeno z výpočtu. Byla provedena samostatná analýza podskupiny studované populace tvořené negativními vzorky, které bezprostředně následovaly pozitivní vzorky s vysokým cílem. Míra přenosu pro tuto podskupinu populace, včetně falešně pozitivních a nejednoznačných výsledků, činila v průměru 1,1 % (12/1097). U falešně pozitivních vzorků v této podskupině se míra přenosu pohybovala od 0 % do 1,1 % v rámci tří systémů Tigris DTS. Kvůli nejednoznačným parametrům v této podskupině se míra přenosu pohybovala v rozmezí od 0 % do 0,9 % v rámci tří systémů Tigris DTS. Tyto výsledky ukazují, že přenos kontaminace je v systému Tigris DTS omezený.



## Analytická účinnost systému Panther

### Klinická studie shody s označeným panelem

Jednotlivé negativní vzorky moči byly označeny pomocí CT sérovarů G, GC nebo kombinace CT a GC pro vytvoření panelu 120 CT pozitivních, 120 GC pozitivních a 120 dvojitých pozitivních členů panelu. K CT pozitivním členům panelu byly označeny organismy při koncentraci 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml nebo 25 IFU/ml (0,5 fg/test, 5 fg/test nebo 50 fg/test). Ke GC pozitivním členům panelu byly označeny organismy při koncentraci 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml nebo 1250 CFU/ml (25 fg/test, 250 fg/test nebo 2500 fg/test). Dvojitě pozitivní členové panelu byly označeny CT organismy při koncentraci 2,5 IFU/ml (5 fg/test) a GC organismy při 2 500 000 CFU/ml (5 000 000 fg/test) nebo CT při 25 IFU/ml (50 fg/test) a GC při 125 CFU/ml (250 fg/test) nebo CT při 2,5 IFU/ml (5 fg/test) a GC při 125 CFU/ml (250 fg/test). Dále bylo odebráno 120 vzorků moči CT a GC negativních. Pozitivní a negativní panely byly testovány na třech systémech Panther a třech systémech Tigris DTS. Kladná procentuální shoda mezi systémem Panther a systémem Tigris DTS byla 100 % s nižším 95 % intervalem spolehlivosti 99,5 pro CT a GC. Záporná procentuální shoda mezi systémem Panther a systémem Tigris DTS byla 99,9 % s nižším 95 % intervalem spolehlivosti 99,5. Výsledky studie uvádí Tabulka 26.

**Tabulka 26: Klinická studie shody s označeným panelem: Shoda s očekávanými výsledky CT a GC**

Člen panelu	Koncentrace (IFU nebo CFU/ml)		Koncentrace (fg/test)		Replikáty	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris % shoda	Panther % shoda	Tigris % shoda	Panther % shoda
<b>Panely CT/GC<sup>1,2</sup></b>									
Nízká/nízká	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Střední/Střední	25	1250	50	2500	90	100	100	100	100
Nízká/vysoká	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Vysoká/nízká	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
<b>Panely GC<sup>2,3</sup></b>									
Neg / velmi nízká	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg/nízká	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg/střední	0	1250	0	2500	120	100	99,2	100	100
<b>Panely CT<sup>1,3</sup></b>									
Velmi nízká / neg	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Nízká/neg	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Střední/neg	25	0	50	0	120	100	100	100	100
<b>Negativní panely<sup>3</sup></b>									
Neg/neg	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

\*Jeden člen panelu byl vyroben nesprávně a byl vyloučen z analýzy.

<sup>1</sup>Celková CT pozitivní procentuální shoda mezi systémy Tigris a Panther (95 % CI): 100 % (99,5–100).

<sup>2</sup>Celková GC pozitivní procentuální shoda mezi systémy Tigris a Panther (95 % CI): 100 % (99,5–100).

<sup>3</sup>Celková negativní procentuální shoda mezi systémy Tigris a Panther (95 % CI): 99,9 % (99,5–100).

Studie shody klinických panelů hodnotila ekvivalenci mezi původní a aktualizovanou verzí testu Aptima Combo 2 assay pomocí 20 připravených klinických panelů CT/GC obsahujících 0 až 2 500 IFU/ml divokého typu CT, 0 až 500 IFU/ml FI-nvCT a 0 až 125 000 CFU/ml GC ve vzorcích moči. Každý z 20 panelů byl testován trojmo ve dvou sériích denně na třech systémech Panther dvěma operátory za použití tří šarží reagentů po dobu šesti dnů.

Tabulka 27 uvádí procenta shody s očekávanými výsledky CT a GC pro dvě verze testu Aptima Combo 2 assay.

**Tabulka 27: Původní a aktualizovaná verze studie shody klinických panelů testu Aptima Combo 2 CT/GC**

Koncentrace člena panelu			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Původní AC2 Očekávaný výsledek	Původní AC2 % Shoda	Aktualizovaná AC2 Očekávaný výsledek	Aktualizovaná AC2 % Shoda	Původní AC2 Očekávaný výsledek	Původní AC2 % Shoda	Aktualizovaná AC2 Očekávaný výsledek	Aktualizovaná AC2 % Shoda
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%

\*Ekvivalenty IFU byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňky každého organismu.

## Studie analytické citlivosti

Analytická citlivost testu Aptima Combo 2 assay byla testována pomocí tří reprezentativních maticí vzorků. Jednalo se o moč zpracovanou médiem pro transport moči (UTM), kapalným vzorkem Pap v roztoku PreservCyt zředěným médiem pro transport stěru (STM) a STM. CT a GC rRNA byly označeny do skupin těchto tří matic při následujících koncentracích RNA ekvivalentu 0,5 fg/test, 5 fg/test a 50 fg/test (ekvivalenty rRNA 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml nebo 25 IFU/ml) pro CT nebo 25 fg/test, 250 fg/test nebo 2500 fg/test pro GC (ekvivalenty rRNA 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml nebo 1250 CFU/ml). Ekvivalenty rRNA byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA : RNA / buňku každého organismu. Tyto panely byly testovány ve třech systémech Panther za použití tří šarží reagensů v 96 replikátech. Byla vypočítána shoda s očekávaným výsledkem. Shoda s očekávanými výsledky byla 100 % (95 % CI 96,1–100 %) u všech panelů moči, 100 % (95 % CI 96,0–100 %) u všech panelů kapalných vzorků Pap v roztoku PreservCyt a 100 % (95 % CI 96,1–100 %) u všech panelů STM. Analytická citlivost testu je 2,5 IFU/ml pro CT a 125 CFU/ml pro GC.

Analytická citlivost pro FI-nvCT byla stanovena testováním ředění *in vitro* transkriptu v negativních vzorcích moči, negativních vzorcích ThinPrep a simulovaných vzorcích matrice výtěru. Třicet replikátů každého ředění bylo testováno na systému Panther s každou ze tří šarží reagensie aktualizované verze testu Aptima Combo 2 assay pro celkem 90 replikátů na každý typ vzorku. Analytická citlivost byla stanovena na méně než jeden IFU na test ve vzorcích moči, ThinPrep a simulovaných vzorcích matrice výtěru. Detekční schopnosti aktualizované verze testu Aptima Combo 2 assay byly potvrzeny napříč několika variantami CT.

## Studie reprodukovatelnosti

Přesnost testu Aptima Combo 2 assay byla hodnocena ve třech systémech Panther a ve třech šaržích souprav testu Aptima Combo 2 assay během 24 dnů. Panely byly vyrobeny označením CT a/nebo GC rRNA do STM v koncentracích uvedených v Tabulka 28. Operátoři provedli dva běhy denně pro každý člen panelu ve dvou replikátech na jednu sérii. Byla vypočítána shoda s očekávaným výsledkem a přesnost byla odhadnuta podle pokynů NCCLS EP5-A2 (37). Celkový počet replikátů pro každý panel byl 96. Tabulka 28 zobrazuje data týkající se přesnosti RLU ve smyslu průměru, směrodatné odchylky, variačního koeficientu (CV), procentuální shody s očekávanými výsledky a výpočty variability mezi jednotlivými přístroji, mezi šaržemi, mezi běhy a v rámci běhu a také celkovou variabilitu.

Tabulka 28: Přesnost systému Panther pro test Aptima Combo 2 Assay

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

**Poznámka:** Variabilita některých faktorů může být číselně negativní, což může nastat, pokud je variabilita způsobená těmito faktory velmi malá. Pokud k tomu dojde, SD = 0 a CV = 0 %.

\* Celkový počet replikátů pro každý panel = 96. Ve vybraných sériích nebyly opakovaně testovány jednotlivé neplatné replikáty.

## Studie analytické specifity

Analytická specifita aktualizované verze testu Aptima Combo 2 assay byla vyhodnocena pomocí podskupiny mikroorganismů uvedené v Tabulka 15 a Tabulka 16. 86 testovaných mikroorganismů sestávalo primárně z virových, bakteriálních a kvasinkových kmenů. Žádný z testovaných mikroorganismů neměl vliv na výkonnost nebo analytickou specifitu aktualizované verze testu Aptima Combo 2 assay.

## Studie ekvivalence interferujících látek

Krev, která se běžně vyskytuje u urogenitálních vzorků, může interferovat s některými amplifikačními testy. Plná krev byla použita k určení stupně interferencí krve na systému Panther s ohledem na tento potenciální interferent. Čerstvá krev byla přidána do klinických skupin vzorků vaginálních stěrů, následně zpracovaných kapalných Pap vzorků v roztoku PreservCyt nebo vzorků moči a poté byla testována z hlediska potenciální interference testu za přítomnosti a nepřítomnosti cíle CT a GC. Odhadované ekvivalenty rRNA jednoho testu

CT IFU/test (5 fg/test) a 50 GC buněk/test (250 fg/test) byly použity jako cílové koncentrace, protože představují analytickou citlivost testu. Vzorky byly testovány v systému Panther. Všechny vzorky obsahující cílovou nukleovou kyselinu byly pozitivní při testování na úrovni 10 % (obj./obj.) krve ve vzorku ze stěrů nebo v kapalných vzorcích Pap v roztoku PreservCyt nebo 30 % (obj./obj.) krve v moči. Všechny vzorky, které neobsahovaly cíl, byly správně identifikovány jako negativní z hlediska CT i GC. Tyto výsledky jsou shodné s výsledky, které byly demonstrovány u systému Tigris DTS při přidání stejného množství krve. Krev přidaná do vzorků stěrů, v roztoku PreservCyt a vzorků moči v mnohem vyšších koncentracích, než se očekávalo při normálním odběru vzorků, neovlivnila výsledky systému Panther.

### Studie přenosu pro systém Panther

Aby se zjistilo, že systém Panther minimalizuje riziko falešně pozitivních výsledků vyplývajících z přenosu kontaminace, byla provedena vícenásobná analytická studie s využitím označených panelů ve třech systémech Panther. Přenos byl vyhodnocen s použitím přibližně 20 % vysokých titrů GC vzorků rozptýlených mezi negativními vzorky. Běhy zahrnovaly skupiny vysoce pozitivních vzorků se skupinami negativních vzorků, stejně jako jednotlivé vysoce pozitivní vzorky rozptýlené určitým způsobem v rámci běhu. Vzorky s vysokým titrem byly připraveny pomocí označení GC rRNA do STM za vzniku konečné koncentrace  $5 \times 10^5$  fg rRNA / reakce (ekvivalent rRNA  $2,5 \times 10^5$  CFU/ml). Testování bylo provedeno za použití 5 běhů v každém ze tří systémů Panther s celkem 2936 negativními vzorky. Celková výskyt přenosu byl 0 % s 95 % intervalem spolehlivosti 0–0,1 %. Čtyři negativní vzorky byly označeny jako neplatné a vyloučeny z výpočtu.

### Studie shody klinického vzorku

Shoda klinických vzorků mezi původní a aktualizovanou verzí testu Aptima Combo 2 assay byla hodnocena pomocí zbytkových vzorků z výtěrů od pacientů podstupujících screening na *Chlamydia trachomatis* (CT) a/nebo *Neisseria gonorrhoeae* (GC). Jeden replikát každého vzorku byl testován jak s původní, tak s aktualizovanou verzí testu Aptima Combo 2 assay na systému Panther. Tabulka 29 a Tabulka 30 ukazují pro CT a GC pozitivní, negativní a celkovou procentuální shodu pro 325 hodnocených vzorků.

**Tabulka 29: Studie shody klinického vzorku *Chlamydia trachomatis***

		Původní verze testu AC2	
		CT pozitivní	CT negativní
Aktualizovaná verze testu AC2	CT pozitivní	49	3
	CT negativní	0	273
Pozitivní procentuální shoda (95 % CI): 100 % (92,7–100 %)			
Negativní procentuální shoda (95 % CI): 98,9 % (96,9–99,6 %)			
Celková procentuální shoda (95 % CI): 99,1 % (97,3–99,7 %)			

**Tabulka 30: Studie shody klinického vzorku *Neisseria gonorrhoeae***

		Původní verze testu AC2	
		GC pozitivní	GC negativní
Aktualizovaná verze testu AC2	GC pozitivní	47	1
	GC negativní	0	275
Pozitivní procentuální shoda (95 % CI): 100 % (92,4–100 %)			
Negativní procentuální shoda (95 % CI): 99,6 % (98,0–99,9 %)			
Celková procentuální shoda (95 % CI): 99,7 % (98,3–99,9 %)			

Dva vzorky s nejasnými výsledky GC byly z této analýzy vyloučeny.

## Typy extragenitálních vzorků (vzorky se stěry z krku a rekta)

### Shrnutí

Souhrnně níže uvedené analytické a klinické údaje podporují použití testu Aptima Combo 2 assay k testování vzorků ze stěrů z rekta a krku pro kvalitativní detekci a diferenciaci ribozomální RNA (rRNA) z *Chlamydia trachomatis* (CT) a/nebo *Neisseria gonorrhoeae* (GC) pomáhající při diagnostice chlamydiových a/nebo gonokokových onemocnění.

### Studie analytické citlivosti

95 % detekční limit extragenitálních stěrů s testem Aptima Combo 2 assay byl určen pro stěry z krku a rekta. Dva CT sérovary (E a G) a dva klinické GC izoláty byly označeny do skupin těchto stěrů. Panely byly testovány ve dvou systémech Panther s použitím jedné dávky reagentie alespoň ve 20 replikátech během osmi dnů.

95 % hranice detekce pro stěry v krku je 0,005 IFU/ml (95 % CI 0,003–0,020) pro CT a 0,10 CFU/ml (95 % CI 0,09–0,13) pro GC. 95 % hranice detekce pro rektální stěry je 0,007 IFU/ml (95 % CI 0,005–0,023) pro CT a 0,10 CFU/ml (95 % CI 0,09–0,12) pro GC.

### Údaje o klinické účinnosti

Údaje o klinické účinnosti byly vyhodnoceny z 15 článků odborné literatury (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53), z nichž každý uvádí použití testu Aptima Combo 2 assay při testování extragenitálních vzorků.

U vzorků CT ze stěrů v krku byly ve studiích zjištěny bodové odhady 100 % pro citlivost a 100 % pro specifitu (38). U vzorků CT z rektálních stěrů byly ve studiích zjištěny odhady citlivosti v rozmezí od 71 % do 100 % a od 95,6 % do 100 % (1, 2, 3, 13, 34, 38).

U vzorků GC ze stěrů v krku vykazovaly studie odhady citlivosti v rozmezí od 88,2 % do 100 % a odhady specifity od 87,8 % do 100 % (2, 38). U vzorků GC z rektálních stěrů byly ve studiích zjištěny odhady citlivosti v rozmezí od 75 % do 100 % a odhady specifických bodů v rozmezí od 87,9 % do 100 % (3, 13, 21, 34, 38, 48).

### Zkřížená reaktivita mikroorganismů

Seznam mikroorganismů testovaných na zkříženou reaktivitu ze stěrů v krku a rekta je uveden v tabulce 16.

**Potenciální interferující látky**

Následující interferující látky, které lze nalézt v extragenitálních stěrech, byly jednotlivě označeny do STM: lék na opary, balzám na rty, krém na hemoroidy, lidská stolice, lék proti kašli, zubní pasta, ústní voda, laxativní čípky, léky proti průjmu a antacida. Všechny byly testovány na potenciální interferenci testu v nepřítomnosti a přítomnosti CT a GC při 3x 95 % limitu detekce typu vzorku. Vzorky označené pomocí CT a GC vykazovaly alespoň 95 % pozitivitu v přítomnosti těchto látek. Látky, které nebyly označené pomocí CT nebo GC, neposkytly pozitivní výsledek v případě CT ani GC.

**Manipulace s vzorkem a stabilita**

Byla vytvořena data pro podporu doporučených podmínek uchovávání vzorků z extragenitálních stěrů se směsnými negativními vzorky ze stěrů. Skupiny vzorků z rektu a krku byly označeny pomocí CT a GC v koncentracích 2x 95 % limitu detekce pro každý typ vzorku ze stěru. Označené vzorky byly uchovávány při teplotě -70 °C, -20 °C, 4 °C a 30 °C. Vzorky byly testovány ve dnech 0, 8, 15, 23, 36 a 60. Všechny podmínky testu byly nejméně 95 % pozitivní pro CT i GC po celou dobu a pro všechny teploty.

**Literatura**

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*, 4<sup>th</sup> 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

Zákaznická podpora: +1 800 442 9892  
customersupport@hologic.com

Technická podpora: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Více informací získáte na adrese [www.hologic.com](http://www.hologic.com).

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, ThinPrep a Tigris jsou ochranné známky společnosti Hologic, Inc., a/ nebo jejích dceřiných společností ve Spojených státech amerických a dalších zemích.

eppendorf (stylizovaný) a REPEATER jsou ochranné známky společnosti Eppendorf AG.  
TECAN a FREEDOM EVO jsou ochranné známky společnosti Tecan Group AG.

Veškeré ostatní ochranné známky, které se mohou objevit v této příbalové informaci, jsou majetkem příslušných vlastníků.

Na tento výrobek se může vztahovat jeden nebo více patentů Spojených Států, které jsou uvedeny na webové stránce [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

© 2001–2020 Hologic, Inc. Všechna práva vyhrazena.

AW-19693-2601 Rev. 001  
2020-04