

Aptima Combo 2™ Assay

In vitro diagnostiliseks kasutamiseks.

Ainult Ameerika Ühendriikides eksportimiseks.

Üldteave	2
Sihtotstarve	2
Katse kokkuvõte ja selgitus	2
Toimingu põhimõtted	3
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	4
Reaktiivide hoiustamis- ja käitlemisnõuded	6
Proovide kogumine ja hoiustamine	7
Analüüsi tõlgendamine – patsiendi tulemuste kvaliteedikontroll . . .	21
Piirangud	24
Aptima Combo 2 eeldatavad väärtused	26
Aptima Combo 2 kliiniline toimivus	28
Aptima Combo 2 analüütiline toimivus	50
Süsteemi Tigris DTS kliiniliste proovide vastavus	54
Süsteemi Tigris DTS analüütiline toimivus	61
Süsteemi Panther analüütiline toimivus	65
Bibliograafia	72

Tigris™ DTS™

Süsteem Tigris DTS	9
Tarnitud reaktiivid ja materjalid	9
Vajalikud, ent eraldi saadavad materjalid	10
Valikulised materjalid	11
Süsteemi Tigris DTS analüüsimenetlus	11
Menetluslikud märkused	14

Panther™

Süsteem Panther	15
Tarnitud reaktiivid ja materjalid	15
Vajalikud, ent eraldi saadavad materjalid	16
Valikulised materjalid	17
Süsteemi Panther analüüsimenetlus	17
Menetluslikud märkused	20

Üldteave

Sihotstarve

Aptima Combo 2™ assay (Analüüs Aptima Combo 2) on sihtmärgi amplifikatsiooni nukleiinhapete sondianalüüs, mis kasutab sihtmärgi sidumist haigustekitajate *Chlamydia trachomatis* (CT) ja/või *Neisseria gonorrhoeae* (GC) ribosomaalse RNA (rRNA) *in vitro* kvalitatiivseks määramiseks ja eristamiseks olenevalt täpsustusest süsteemiga Tigris™ DTS™ või Panther™, et aidata diagnoosida klamüüdia- ja/või gonokokknakkusi. See analüüs on näidustatud nii sümptomaatiliste kui ka asümptomaatiliste patsientide järgmiste proovide analüüsimiseks: arsti kogutud emakakaelasisesed, vaginaalsed, meeste ureetra ja nii meeste kui ka naiste kurgu ning päraku tampooniproovid; patsiendi kogutud vaginaalsed, nii meeste kui ka naiste kurgu ja päraku tampooniproovid¹ ning naiste ja meeste uriiniproovid. See analüüs on näidustatud ka nii sümptomaatiliste kui ka asümptomaatiliste patsientide günekoloogiliste proovide analüüsimiseks. Neid PreservCyti™ lahuse vialidesse kogutud emakakaelaproove saab analüüsida kas enne või pärast PAP-töötlemist. PAP-järgselt töödeldud proove võib analüüsida ainult süsteemidega ThinPrep™ 2000 ja ThinPrep™ 5000.

¹ Patsiendi kogutud vaginaalsed tampooniproovid on variant naiste skriinimiseks, kelle puhul pole muul põhjusel vaagnauuringud näidustatud. Aptima Multitest tampooniproovi kogumise komplekt pole kodus kasutamiseks.

Katse kokkuvõte ja selgitus

Chlamydia trachomatis (CT) ja *Neisseria gonorrhoeae* (GC) nakkused on kaks kõige levinumat sugulisel teel levivat nakkust maailmas. Ainuüksi Ameerika Ühendriikides teatati Haiguste Tõrje Keskustele 2018. aastal kokku 1 758 668 CT-nakkuse juhtu (539,9 juhtu 100 000 elaniku kohta) ja 583 405 GC-nakkuse juhtu (179,1 juhtu 100 000 elaniku kohta) (9).

Klamüüdiad on mittemotiilsed, gram-negatiivsed, kohustuslikult rakusisesed bakterid. CT liigid koosnevad viieteistkümnest serovariandist (A, B, Ba, C, D, E, F; G, H, I, J, K, L1, L2 ja L3), mis põhjustavad inimestel haigusi (59). Serovariandid D kuni K on peamine genitaalse klamüüdiainakkuste põhjus meeste ja naiste seas (44). *C. trachomatis* võib põhjustada mittegonokokkilist ureetriiti, epidümiiti, proktiiti, emakakaelapõletikku, ägedat salpingiiti ja väikevaagna põletikku (PID) (7, 24, 46, 47). Bakteri *C. trachomatis* nakkused on sageli nii meestel kui ka naistel asümptomaatilised. Nakatunud emadele sündinud lastel on märkimisväärselt suurem konjuktiiviidi ja klamüüdiakopsupõletiku risk (1, 17, 45).

Ajalooliselt on CT määramiseks kliinilises laboris kasutatud eri meetodeid, sh rakukultuuri otsest fluorestsentsset antikehade analüüsimist ja ensüümimmuunmeetodit. Uemate CT määramise metodoloogiate seas on otsene DNA sondianalüüs ja nukleiinhapete amplifikatsioonianalüüsiga (NAAT) DNA sondianalüüs. Oli aeg, mil rakukultuuri peeti CT määramise kuldstandardiks. Kultuur on üsna spetsiifiline, kuid teadusuuringutes on näidatud, et NAAT DNA sondidtehnoloogiatel on suurem kliiniline tundlikkus kui kultuuridel (6, 14, 26, 50). Selle madalama kliinilise tundlikkuse ja erineva tulemuslikkuse tõttu eri laborites on paljud laboratooriumid kultuurimeetodi otsese DNA sondi- ja NAAT-meetodi vastu vahetanud.

N. gonorrhoeae põhjustab gonorroilisi haigusi. *N. gonorrhoeae* on mittemotiilne, gram-negatiivne diplokokk. Enamik gonorroilistest nakkustest on tüsistusteta alumiste kuseteede nakkused, mis võivad olla asümptomaatilised. Kui aga naine ei ravita, võivad nakkused üles liikuda ja põhjustada väikevaagnapõletikku (PID). PID võib avalduda endometriidi, salpingiidi, vaagna peritoniidi ja munasarjade ja -juhade abstsessidena. Meestel võib gonorröa tüsistusena tekkida epidümiit. Harvadel juhtudel võib see põhjustada viljatust (5). Väiksemal protsendil gonokokknakkusega inimestest võib tekkida dissemineerunud gonokokknakkus (DGI) (23, 32).

GC-nakkuse tavapärane diagnoosimine nõuab organismi eraldamist selektiivsöötmel või diplokokkide jälgimist Grami järgi värvitud ägepreparaatides (25). Kultuurimeetoditel võib olla hea kliiniline tundlikkus, kuid need olenevad väga proovide õigest käitlemisest. Proovide ebaõige hoiustamine ja transport võivad põhjustada organismi elulemuse vähenemist ja anda valenegatiivseid tulemusi. Lisaks võivad valenegatiivseid tulemusi tekitada kehva proovivõtutehnika, mürgised proovivõtumaterjalid ja kasvu inhibeerimine, mida põhjustavad kehaeritised (11, 28). GC määramise mittekultuuriliste meetodite hulka kuuluvad otsesed DNA sondianalüüsid ja NAAT-id.

CT ja GC esimese põlvkonna NAAT-idel on tehnoloogilised probleemid, mis piiravad nende toimivust. Nende probleemide hulka kuuluvad koormav proovitöötlus ja proovi inhibeerimine, mis võivad anda valenegatiivseid tulemusi (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). Aptima Combo 2 assay on teise põlvkonna NAAT, mis kasutab sihtmärgi sidumist, transkriptsioon-vahendatud amplifikatsiooni (TMA), ning topelt kineetilise analüüsi (DKA – Dual Kinetic Assay) tehnoloogiad, et muuta proovitöötlust sujuvamaks, võimendada sihtmärgi rRNA-d ja tuvastada amplikone, vastavalt bakterile. Eri amplifikatsioonisüsteemide toimivust ja proovi inhibeerimist võrdlevad uuringud on näidanud, sihtmärgi sidumise, TMA ja DKA tehnoloogiate hüvesid (12, 18). Analüüs Aptima Combo 2 assay tuvastab kvalitatiivselt CT ja/või GC rRNA-d arsti kogutud emakakaelasestest, PreservCyti lahuses PAP-vedelproovidest, vaginaalsetest, meeste ureetra ning nii meeste kui ka naiste kurgu ja päraku tampooniproovidest; patsiendi kogutud vaginaalsetest, nii meeste kui ka naiste kurgu ja päraku tampooniproovidest ning sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste patsientide uriiniproovides.

2019. aastal avastati uued punktmutatsioonid sisaldavad *C. trachomatis*'e variandid, mis mõjutavad tuvastamisvõimekust Aptima Combo 2 assay esialgse versiooniga (22, 27, 42, 43, 55, 56). Varem on teatatud klamüüdia erinevatest tüvedest, mille mutatsioonid mõjutavad diagnostilise analüüsi tulemusi (54) ja mis on mikroobide evolutsiooni loomulik ilming. Aptima Combo 2 assay uuendatud versiooniga on võimalik tuvastada ka 2019. aastal ilmnunud *C. trachomatis*'e uusi tüvesid.

Toimingu põhimõtted

Analüüs Aptima Combo 2 assay ühendab sihtmärgi sidumise, TMA ja DKA tehnoloogiad. Proovid kogutakse ja kantakse üle nende vastavatesse proovi transpordikatsutitesse. Nendes katsutites olev transpordilahus vabastab rRNA sihtmärgid ja kaitseb neid hoiustamise ajal lagunemise eest. Kui analüüsiga Aptima Combo 2 assay analüüsitakse laboratooriumis, isoleeritakse sihtmärgi rRNA molekulid proovidest, kasutades sidumisoligomeeri sihtmärgi sidumise kaudu, mis kasutab magnetilisi mikroosakesi. Sidumisoligomeerid sisaldavad järjestusi, mis on komplementaarsed sihtmolekulide teatud piirkondadega, aga ka desoksüadenosiini jääkide ahel. Iga sihtmärgi jaoks kasutatakse eraldi sidumisoligomeeri. Hübridisatsioonietapis seostuvad sidumisoligomeeri järjestusespetsiifilised piirkonnad sihtmolekulide teatud piirkondadega. Seejärel püütakse oligomeeri–sihtmärgi kompleks lahusest välja, vähendades reaktsiooni temperatuuri toatemperatuurini. Temperatuuri vähendamine võimaldab hübridisatsiooni teket sidumisoligomeeri deoksüadenosiini piirkonna ja polüdesoksütümidini molekulide vahel, mis on magnetosakestega kovalentse sidemega seotud. Mikroosakesed, sh nendega seotud sihtmolekulid, tõmmatakse magnetite abil reaktsiooninõu küljele ja supernatant aspireeritakse. Osakesi pestakse, et eemaldada proovimaatriksi jääused, mis võivad sisaldada amplifikatsioonireaktsiooni inhibiitoreid. Pärast sihtmärgi sidumise etappide lõpetamist on proovid aplifikatsiooniks valmis.

Sihtmärgi amplifikatsioonianalüüs põhineb komplementaarsete oligonukleotiidpraimerite võimel spetsiifiliselt karastada ja võimaldada sihtmärgi nukleiinhapete ahelate ensümaatilist amplifikatsiooni. Analüüs Aptima Combo 2 assay korrutab CT 23S rRNA spetsiifilist regiooni ja GC 16S rRNA spetsiifilist regiooni DNA-vahendajate kaudu. Iga sihtmolekuli jaoks kasutatakse

ainulaadset praimerikomplekti. rRNA amplifikatsioonisaaduse järjestusi (amplikoni) määratakse nukleiinhapete hübridisatsiooni abil. Üheaahelised kemoluminestseeruvad DNA sondid, mis on teatud sihtamplikoni piirkonnaga komplementaarsed, sildistatakse eri aktridiinestri molekulidega. Sildistatud DNA sondid ühinevad amplikoniga, et luua stabiilseid RNA-DNA hübriide. Selektiooni reaktiiv eristab hübridiseeritud sonde hübridiseerimata sondidest, eemaldades hübridiseerimata sondide signaalitootmise. Tuvastusetapi ajal mõõdetakse sildistatud RNA-DNA hübriidide kiiratud valgust footonsignaaliidena luminomeetris ja need esitatakse suhtelistes valgusühikutes (RLU). DKA puhul võimaldavad CT ja GC sildistatud sondide kineetilised profiilid signaale eristada; kineetilised profiilid tuletatakse footonväljundi mõõtmistest määramise lugemise ajal. CT-signaali kemoluminestsentsi määramisel on väga kiire kineetika ja selle kineetiline tüüp on „vilkuja“. GC-signaali kemoluminestsentsi määramisel on võrdlemisi aeglasem ja selle kineetiline tüüp on „helendaja“. Analüüsi tulemused määratletakse suhteliste valgusühikute (RLU) koguarvul ja kineetilise kõvera tüübil põhineva piiri järgi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- A. *In vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.
- B. Professionaalseks kasutamiseks.
- C. Süsteemi Tigris DTS täiendavaid spetsiifilisi hoiatusi, ettevaatusabinõusid ja toiminguid saastumise kontrollimiseks vt *süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust*.
- D. Süsteemi Panther täiendavaid spetsiifilisi hoiatusi, ettevaatusabinõusid ja toiminguid saastumise kontrollimiseks vt *süsteemi Panther kasutaja käsiraamatust*.

Laboratooriumiga seotud

- E. Seda analüüsi ei hinnatud madala CT levimusega patsiendipopulatsioonides, seega pole toimivust madala levimusega keskkonnas määratletud.
- F. Kasutage ainult tarnitud või spetsiifilisi ühekordselt kasutatavaid laboratooriumivahendeid.
- G. Järgige tavapäraseid laboritavasid. Ärge sööge, jooge ega suitsetage tööaladel. Kandke proove ja komplekti reaktiive käideldes ühekordselt kasutatavaid puudrivabu kindaid, kaitseprille ja laborikitlit. Pärast proovide ja komplekti reaktiivide käitlemist peske hoolikalt käsi.
- H. **Hoiatus! Ärritavad ja söövitavad ained:** vältige ainete Auto Detect 1 ja Auto Detect 2 kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega. Kui need vedelikud satuvad nahale või silma, peske veega. Kui need vedelikud lekivad, lahjendage neid enne pühkimist veega.
- I. Tööpindu, pipette ja muud varustust tuleb korrapäraselt saastest puhastada 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega.

Prooviga seotud teave

- J. Selle analüüsiga on tehtud katseid, kasutades arsti kogutud emakakaelasiseseid, PreservCyti lahuses PAP-vedelproove, vaginaalseid, meeste ureetra ja nii meeste kui ka naiste kurgu ning päraku tampooniproove; patsiendi kogutud vaginaalseid, nii meeste kui ka naiste kurgu ja päraku tampooniproove ning naiste ja meeste uriiniproove. Toimivust teiste proovidega, mida pole täpsustatud jaotises *Proovide kogumine ja hoiustamine*, pole hinnatud.

Laborid võivad valideerida muid proovivõtuseadmeid (33, 36).

Süsteemides ThinPrep 2000 või ThinPrep 5000 ettevalmistamiseks kogutud günekoloogilise proove tuleb võtta luuatüüpi või emakakaelasisesse harjakese/plastspaatli kombinatsiooniga proovivõtuseadmega.

- K. Proovivõtukomplektide siltidel esitatud kõlblikkusajad käivad proovivõtu koha, mitte analüüsiva asutuse kohta. Proovid, mis on kogutud mis tahes ajal enne proovivõtukomplekti kõlblikkusaja möödumist ja transporditakse ning hoiustatakse pakendi infolehe juhiste kohaselt, sobivad analüüsimiseks, isegi kui proovivõtukatsutil olev kõlblikkusaeg on möödunud.
- L. PreservCyti lahus on valideeritud kui analüüsiga Aptima Combo 2 assay analüüsimise alternatiivmeedium. Protsessoriga ThinPrep 3000 või muude seadmetega töödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproove pole hinnatud analüüsiga Aptima Combo 2 assay bakterite *Chlamydia trachomatis* ja *Neisseria gonorrhoeae* analüüsimiseks.
- M. Pärast uriini viimist uriini transpordikatsutisse peab vedelikutase jääma kahe katsuti sildil oleva musta näidikujoone vahele. Muidu tuleb proov tagasi lükata.
- N. Proovi terviklikkuse tagamiseks säilitage saatmise ajal õigeid hoiustamistingimusi. Proovi stabiilsust saatmistingimustes, mis erinevad soovitatust, pole hinnatud.
- O. Proovid võivad olla nakkusohtlikud. Selle analüüsi tegemisel järgige üldisi ettevaatusabinõusid. Laborijuhataja peab kehtestama sobivad käitlemis- ja kõrvaldamismenetlused. Seda diagnostikatoimingut võivad teha ainult selleks asjakohase nakkusohtlike ainete käitlemise koolituse läbinud töötajad.
- P. Vältige proovide käitlemise etappide ajal ristsaastamist. Proovid võivad sisaldada organismide äärmiselt suurt kogust. Veenduge, et proovimahutid ei puutuks kokku, ja kõrvaldage kasutatud materjalid kasutusest, tõstmata neid üle avatud mahutite. Vahetage kindaid, kui need puutuvad prooviga kokku.
- Q. Kui labor saab ilma tampoonita, kahe tampooniga, puhastustampooniga või mitte Hologic'i tarnitud tampooniga tampooniproovi transpordikatsuti, tuleb proov tagasi lükata. Enne ilma tampoonita tampooniproovi transpordikatsuti tagasilükkamist veenduge, et see poleks Aptima™ proovi ülekandekatsuti, kuna need ei sisalda tampoone.
- R. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide puhul võtke proov tootja juhiste kohaselt. Alikvoote, mis eemaldatakse analüüsiga Aptima Combo 2 assay analüüsimiseks PreservCyti viaalist, tuleb töödelda ainult Aptima proovi ülekandekomplektiga.
- S. Teatud tingimustel võib vedelik läbistamisel Aptima transpordikorgi vahelt välja pääseda. Selle vältimiseks järgige asjakohase *analüüsi*toimingu juhiseid.

Analüüsiga seotud

- T. Aptima Combo 2 assay toimivust ei ole alla 14-aastastel noorukitel hinnatud.
- U. Ärge kasutage seda komplekti pärast selle kõlblikkusaja möödumist.
- V. **Ärge vahetage, segage ega kombineerige analüüsi reaktiive** eri partii numbriga komplektidest. Aptima kontrollid ja analüüsivedelikud võivad olla eri numbritega partiidest.

	Aptima õlireaktiiv <i>Polüdimetüülsiloksaan 100%</i>
	Seleksiooni reaktiiv Boorhape 1–5% Naatriumhüdroksiid <1% HOIATUS H315 – põhjustab nahaärritust H319 – põhjustab tugevat silmade ärritust
	Sihtmärgi sidumise reaktiiv <i>EDTA 1–5%</i> H411 – mürgine veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda silmade või näokaitset

Märkus. Ohutusteave peegeldab EL-i ohutuslehtede (SDS) klassifikatsioone. Oma piirkonnas kehtivat ohutusteavet vt piirkonnaspetsiifilist ohutuslehte suvandist Safety Data Sheet Library (Ohutuslehtede teek) lehel www.hologicsds.com.

Reaktiivide hoiustamis- ja käitlemisnõuded

- A. Järgmised reaktiivid on stabiilsed, kui neid hoiustatakse temperatuuril 2–8 °C (külmkapis).
- Aptima Combo 2 amplifikatsioonireaktiiv
 - Aptima Combo 2 ensüümreaktiiv
 - Aptima Combo 2 sondi reaktiiv
 - Aptima Combo 2 sihtmärgi sidumise reaktiiv B
 - Aptima CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll
 - Aptima GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll
- B. Järgmised reaktiivid on stabiilsed, kui neid hoiustatakse temperatuuril 2–30 °C.
- Aptima Combo 2 amplifikatsioonilahusti
 - Aptima Combo 2 ensüümi lahusti
 - Aptima Combo 2 sondi lahusti
 - Aptima Combo 2 seleksiooni reaktiiv
- C. Järgmised reaktiivid on stabiilseid, kui neid hoiustatakse temperatuuril 15 °C kuni 30 °C (toatemperatuuril).
- Sihtmärgi sidumise reaktiiv
 - Aptima pesulahus
 - Aptima desaktiveerimisvedeliku puhver
 - Aptima õlireaktiiv
- D. Töötav sihtmärgi sidumise reaktiiv (wTCR) on stabiilne 30 päeva, kui seda hoiustatakse temperatuurivahemikus 15 °C kuni 30 °C. Ärge hoidke külmkapis.
- E. Pärast lahustamist on ensüümreaktiiv, amplifikatsioonireaktiiv ja sondi reaktiiv stabiilsed 30 päeva, kui neid hoiustatakse temperatuurivahemikus 2 °C kuni 8 °C.

- F. Kõrvaldage mis tahes kasutamata lahustatud reaktiivid ja wTCR 30 päeva möödudes või pärast põhipartii kõlblikkusaja möödumist, kumb iganes enne tuleb.
- G. Kontrollid on stabiilsed viaalidele märgitud kuupäevani.
- H. Süsteemis Tigris DTS hoiustatud reaktiivid on süsteemis stabiilsed 48 tundi.
- I. Süsteemis Panther hoiustatud reaktiivid on süsteemis stabiilsed 72 tundi.
- J. Sondi reaktiiv ja lahustatud sondi reaktiiv on valgustundlikud. Hoidke reaktiive valguse eest kaitstult. Määratletud lahustatud stabiilsus põhineb lahustatud sondi reaktiivi 12 -tunnisel katsel kahe 60-vatise fluorestsentspirni valguses 17 tolli (43 cm) kaugusel temperatuuril alla 30 °C. Lahustatud sondi reaktiivi kokkupuudet valgusega tuleks selle kohaselt piirata.
- K. Toatemperatuurini soojenedes võib osa kontrollikatsutitest näida hägused või sisaldada sadet. Kontrollidega seotud hägusus või sade ei mõjuta kontrolli toimivust. Kontrolle võib kasutada, kui need on selged või hägused/sademetega. Kui soovitakse selgeid kontrolle, saab lahustuvust kiirendada, inkubeerides neid toatemperatuuri ülemises vahemikus (15–30 °C).
- L. **Ärge külmutage reaktiive.**

Proovide kogumine ja hoiustamine

Aptima Combo 2 assay on loodud tuvastamiseks CT ja GC olemasolu järgnevates proovides: arsti kogutud emakakaelasisesed, PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid, vaginaalsed, meeste ureetra ja nii meeste kui ka naiste kurgu ning päraku tampoonproovid; patsiendi kogutud vaginaalsed, nii meeste kui ka naiste kurgu ja päraku tampoonproovid ning naiste ja meeste uriiniproovid. Muude kui järgmiste proovivõtukomplektidega kogutud proovide toimivust ei ole hinnatud.

- Aptima nii meeste kui ka naiste tampoonproovi kogumise komplekt endotservikaalsete ja meeste ureetraalsete tampoonproovide jaoks
- Aptima uriiniproovi kogumise komplekt meeste ja naiste uriiniproovide jaoks
- Aptima mitmeks analüüsiks tampoonproovi kogumise komplekt
- Aptima proovide ülekandmise komplekt (kasutamiseks PreservCyti lahusesse kogutud günekoloogiliste proovidega)

A. Kogumisjuhised

Kogumisjuhised leiate asjakohas proovi kogumiskomplekti pakendi infolehel.

B. Proovi transport ja hoiustamine enne analüüsimist.

1. Tampoonproovid.

- a. Pärast proovivõttu ja transporti säilitage tampooni kuni analüüsimiseni tampoonproovi transpordikatsutis temperatuuril 2 °C kuni 30 °C. Proove tuleb analüüsiga Aptima Combo 2 assay analüüsida 60 päeva jooksul pärast proovi võtmist. Kui on vaja kauem hoiustada, külmutage proove temperatuurivahemikus –20 °C kuni –70 °C kuni 12 kuud pärast proovi võtmist (vt *Proovide stabiilsusuuringud*).

2. Uriiniproovid

- a. Uriiniproovid, mis on veel esmases kogumismahutis, tuleb laborisse transportida temperatuurivahemikus 2 °C kuni 30 °C. Viige uriiniproov Aptima uriiniproovi transpordikatsutisse 24 tunni jooksul pärast proovi võtmist. Hoiustage temperatuurivahemikus 2 °C kuni 30 °C ja analüüsige 30 päeva jooksul pärast proovi võtmist.

- b. Pärast proovi võtmist transportige töödeldud uriiniproove Aptima uriiniproovi transpordikatsutis temperatuurivahemikus 2 °C kuni 30 °C ja hoiustage kuni analüüsimiseni temperatuurivahemikus 2 °C kuni 30 °C. Töödeldud uriiniproove tuleb analüüsiga Aptima Combo 2 assay analüüsida 30 päeva jooksul pärast proovi võtmist. Kui on vaja kauem hoiustada, külmutage proove temperatuurivahemikus –20 °C kuni –70 °C kuni 12 kuud pärast proovi võtmist (vt *Proovide stabiilsusuuringud*).
3. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid
 - a. CT ja/või GC analüüsimiseks mõeldud PreservCyti PAP-vedelproove tuleb töödelda tsütoloogia jaoks ja/või viia Aptima proovi ülekandekatsutisse 30 päeva jooksul pärast proovi võtmist, kui hoiustatakse temperatuurivahemikus 2–30 °C (vt *Proovide stabiilsusuuringud*).
 - b. Kui kasutate alikvoodi eemaldustoimingut ThinPrep, vaadake alikvoodi eemaldamise juhiseid *protsessori ThinPrep 2000, ThinPrep 3000 või ThinPrep 5000 kasutaja käsiraamatu lisast*. Viige 1 ml eemaldatud alikvooti Aptima proovi ülekandekatsutisse, järgides Aptima proovi ülekandekomplekti pakendi infolehel esitatud juhiseid.
 - c. Kui analüüsite proovi pärast protsessoriga ThinPrep 2000 töötlemist, töödelge PreservCyti PAP-vedelproove kooskõlas *protsessori ThinPrep 2000 kasutusjuhendi* ja Aptima proovi ülekandekomplekti pakendi infolehega. Kui analüüsite proovi pärast protsessoriga ThinPrep 5000 töötlemist, töödelge PreservCyti PAP-vedelproove kooskõlas protsessori ThinPrep 5000 kasutaja käsiraamatu ja Aptima proovi ülekandekomplekti pakendi infolehega. Viige 1 ml PreservCyti lahuse viaali jäänud vedelikku Aptima proovi ülekandekatsutisse Aptima proovi ülekandekomplekti pakendi infolehe juhiste kohaselt.
 - d. Kui PreservCyti lahuses PAP-vedelproov on Aptima proovi ülekandekatsutisse viidud, tuleb proovi analüüsida analüüsiga Aptima Combo 2 assay 30 päeva jooksul, kui hoiustatakse temperatuurivahemikus 2–8 °C, või 14 päeva jooksul, kui hoiustatakse temperatuurivahemikus 15–30 °C. Kui on vaja kauem hoiustada, külmutage temperatuurivahemikus –20 °C kuni –70 °C kuni 12 kuud pärast ülekandmist (vt *Proovide stabiilsusuuringud*).
- C. Proovide hoiustamine pärast analüüsimist.
 1. Analüüsitud proove tuleb hoiustada restis püstises asendis.
 2. Proovide transpordikatsutid tuleb katta uue, läbipaistva plastkile või alumiiniumkattega.
 3. Kui analüüsitud proove on vaja külmutada või saata, eemaldage läbistatav kork ja asetage proovi transpordikatsutile uus mitteläbistatav kork. Kui proove on vaja analüüsimiseks teise asutusse saata, tuleb säilitada soovitatavaid temperatuure. Enne eelnevalt analüüsitud ja uuesti korgiga suletud proovide avamist tuleb proovide transpordikatsuteid tsentrifuugida 5 minutit kiirusel 420 RCF (suhteline tsentrifugaaljõud), et kogu vedelik katsuti põhja viia. **Vältige pritsimist ja ristsaastamist.**

Märkus. Proove tuleb saata kohalduvate riiklike ja rahvusvaheliste transpordimääruste kohaselt.

Süsteem Tigris DTS

Süsteemi Tigris DTS jaoks sobivad CT ja GC Aptima Combo 2 assay reaktiivid on loetletud allpool. Reaktiivide identifitseerimise sümbolid on toodud reaktiivi nimetuse kõrval.

Tarnitud reaktiivid ja materjalid

Komplekt Aptima Combo 2 Assay, 250 analüüsi (2 karp ja 1 kontrollide komplekt)
(Katalooginr PRD-05572 ja PRD-05572B)

Aptima Combo 2 külmkarp (karp 1/2)
(päras tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
A	Aptima Combo 2 amplifikatsioonireaktiiv <i>Mittenakkavad nukleinhapped kuivatatult puhverlahuses, mis sisaldab < 5% täiteainet.</i>	1 viaal
E	Aptima Combo 2 ensüümreaktiiv <i>Pöördtranskriptaas ja RNA polümeraas kuivatatult HEPES-puhverlahuses, mis sisaldab < 10% täitereaktiivi.</i>	1 viaal
P	Aptima Combo 2 sondi reaktiiv <i>Mittenakkavad DNA-kemoluminestsentssondid kuivatatult suktsinaatpuhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergenti.</i>	1 viaal
TCR-B	Aptima Combo 2 sihtmärgi sidumise reaktiiv B <i>Mittenakkavad nukleinhapped puhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergenti.</i>	1 × 0,61 ml

Aptima Combo 2 toatemperatuurikarp (karp 2/2)
(päras tarnet hoiustada temperatuuril 15 °C kuni 30 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
AR	Aptima Combo 2 amplifikatsioonilahusti <i>Vesilahus, mis sisaldab säilitusaineid.</i>	1 × 27,7 ml
ER	Aptima Combo 2 ensüümi lahusti <i>HEPES-puhverlahus, mis sisaldab pindaktiivset ainet ja glütserooli.</i>	1 × 11,1 ml
PR	Aptima Combo 2 sondi lahusti <i>Suktsinaatpuhverlahus, mis sisaldab < 5% detergenti.</i>	1 × 35,4 ml
S	Aptima Combo 2 selektsiooni reaktiiv <i>600 mM boraatpuhverlahus, mis sisaldab pindaktiivset ainet.</i>	1 × 108 ml
TCR	Aptima Combo 2 sihtmärgi sidumise reaktiiv <i>Puhverdatud soolalahus, mis sisaldab tahket faasi osakesi ja sidumise oligomeere.</i>	1 × 54 ml
	Lahustamise kinnitusrõngad	3
	Partiide vötkoodide põhileht	1 leht

Aptima kontrollide komplekt
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PCT/NGC	Aptima CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll <i>CT mittenakkavad nukleinhapped puhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergenti. Iga 400 µl proov sisaldab CT 1 IFU hinnangulist rRNA-ekvivalenti (5 fg/analüüs*).</i>	5 × 1,7 ml
PGC/NCT	Aptima GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll <i>GC mittenakkavad nukleinhapped puhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergenti. Iga 400 µl proov sisaldab 50 GC-raku hinnangulist rRNA-ekvivalenti (250 fg/analüüs*).</i>	5 × 1,7 ml

* rRNA-ekvivalendid arutati genoomi suuruse ja iga organismi puhul raku kohta hinnangulise DNA/RNA suhte põhjal.

Vajalikud, ent eraldi saadavad materjalid

Märkus. Esitatud on Hologicilt saadavate materjalide katalooginumbrid, kui pole märgitud teisiti.

	<u>Katalooginr</u>
Süsteem Tigris DTS	105118
Aptima analüüsivedelike komplekt <i>(Aptima pesulahus, Aptima deaktivatsioonivedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)</i>	302382
Komplekt Aptima Auto Detect	301048
Aptima süsteemivedeliku säilitusaine komplekt	302380
Otsakud, 1000 µl, juhtivad, vedelikutundlikud	10612513 (Tecan)
Süsteemi Tigris DTS analüüsitsükli komplekt, mis sisaldab <i>mitme katsuti komplekte (MTU) 104772-02</i> <i>MTU-Tipleti jäätmekottide komplekt 900907</i> <i>MTU jäätmekallutajad 900931</i> <i>MTU jäätmekatted 105523</i>	301191
Aptima proovide ülekandmise komplekt <i>kasutamiseks PreservCyti lahusesse kogutud proovidega</i>	301154C
Aptima proovide ülekandmise komplekt (prinditav) <i>kasutamiseks PreservCyti lahusesse kogutud proovidega</i>	PRD-05110
Aptima mitmeks analüüsiks tampooniproovi kogumise komplekt	PRD-03546
Aptima nii meeste kui ka naiste tampooniproovi kogumise komplekt endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide jaoks	301041
Aptima uriiniproovi kogumise komplekt meeste ja naiste uriiniproovide jaoks	301040
Aptima uriiniproovide transportimise katsutid meeste ja naiste uriiniproovide jaoks	105575
Pleegiti, 5% kuni 7% (0,7 M kuni 1,0 M) naatriumhüpokloriti lahus	–
Vesi süsteemi Tigris DTS jaoks <i>Spetsifikatsioon vaadake süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust.</i>	–

	<u>Katalooginr</u>
Ühekordsed kindad	–
SysChecki kalibreerimisstandard	301078
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
250 testikomplekti asenduskorgid	–
<i>Amplifikatsiooni- ja sondi reaktiivi lahustid</i>	<i>CL0041 (100 korki)</i>
<i>Ensüümreaktiivi lahusti</i>	<i>501616 (100 korki)</i>
<i>TCR-i ja selektsiooni reaktiiv</i>	<i>CL0040 (100 korki)</i>

Valikulised materjalid

	<u>Katalooginr</u>
Aptima kontrollide komplekt	301110
Hologici pleegiti täiusti puhastamiseks, <i>pindade ja seadmete korrapäraseks puhastamiseks</i>	302101

Süsteemi Tigris DTS analüüsimenetlus

Märkus. Lisateavet süsteemi Tigris DTS kasutamise kohta vaadake Süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust.

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

1. Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ja proove ette valmistama hakkate. Pühkige tööpinnad üle 2,5% kuni 3,5% (0,35 M kuni 0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel vähemalt 1 minut pindadel püsida ja seejärel loputage veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel kuivada. Katke tööpind, millel reaktiive ja proove ette valmistama hakkate, laborilaua puhaste imavate kilealusel katetega.

B. Reaktiivide lahustamine ja uue komplekti ettevalmistamine

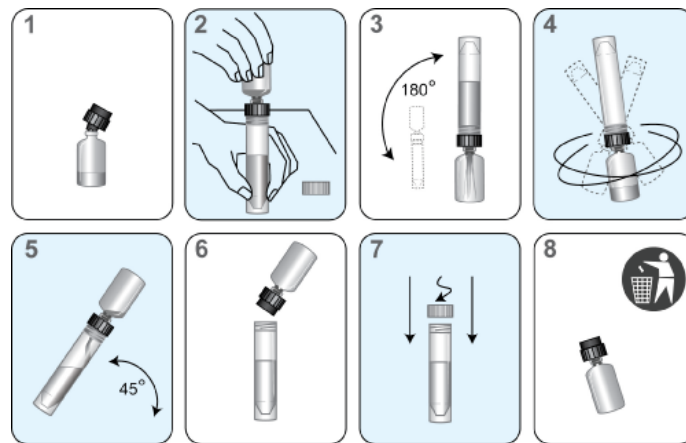
Märkus. Reaktiivid tuleb lahustada enne süsteemis Tigris DTS mis tahes tööga alustamist.

1. Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide lahustamiseks ühendage lüofiliseeritud reaktiivide pudelid lahustiga. Kui lahustid on jahutatud, laske neil enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.
 - a. Paaristage iga lahusti sobiva lüofiliseeritud reaktiiviga. Veenduge enne lahustamise kinnitusrõnga kinnitamist, et lahusti ja lüofiliseeritud reaktiivi siltide värvid ühtiksid.
 - b. Kontrollige partiinumbreid partiide vötkoodide põhilehelt, et veenduda, et paaristate sobivad reaktiivid.
 - c. Avage lüofiliseeritud reaktiivi viaal ja sisestage lahustamise kinnitusrõnga sälguga ots kindlalt viaali avasse (Joonis 1, 1. etapp).
 - d. Avage ühtiva lahusti pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - e. Hoidke lahusti pudelit tööpinnal ja samal ajal sisestage lahustamise kinnitusrõnga teine ots kindlalt pudeli avasse (Joonis 1, 2. etapp).
 - f. Pöörake kokkupandud pudelid aeglaselt ümber. Laske lahusel pudelist klaasviaali voolata (Joonis 1, 3. etapp).

- g. Segamiseks loksutage lahust õrnalt viaalis. Vältige viaali loksutamise ajal vahu tekitamist (Joonis 1, 4. etapp).
- h. Oodake, kuni lüofiliseeritud reaktiiv lahustub, seejärel keerake kokkupandud pudelid uuesti ümber, kallutades seejuures 45° nurga alla, et minimeerida vahutamist (Joonis 1, 5. etapp). Laske kogu vedelikul tagasi plastpudelisse voolata.
- i. Eemaldage lahustamise kinnitusrõngas ja klaasviaal (Joonis 1, 6. etapp).
- j. Sulgege plastpudel korkiga. Kirjutage sildile kasutaja initsiaalid ja lahustamise kuupäev (Joonis 1, 7. etapp).
- k. Visake lahustamise kinnitusrõngas ja klaasviaal ära (Joonis 1, 8. etapp).

Valik. Lubatud on amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide täiendav segamine katsutiloksutiga. Reaktiive võib segada, asetades uuesti suletud plastpudeli vähemalt 5 minutiks katsutiloksutile, mis on seatud kiirusele 20 pööret/min (või samaväärsele kiirusele).

Hoiatus! Vältige reaktiivide lahustamise ajal vahu tekitamist. Vaht kahjustab süsteemis Tigris DTS tasemetundlikkust.



Joonis 1. Lahustamismenetlus süsteemis Tigris DTS või Panther

2. Valmistage ette töötav sihtmärgi sidumise reaktiiv (wTCR).
 - a. Paaristage sobivad TCR-i ja TCR-B pudelid.
 - b. Kontrollige reaktiivide partiinumbrit partiide võtkoodide põhilehelt, et veenduda, et paaristate komplekti sobivad reaktiivid.
 - c. Avage TCR-i pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - d. Avage TCR-B pudel ja valage kogu sisu TCR-i pudelisse. Eeldatavasti jääb väike kogus vedelikku TCR-B pudelisse.
 - e. Sulgege TCR-i pudel korkiga ja loksutage ettevaatlikult lahust, et sisu seguneks. Vältige selles etapis vahu tekitamist.
 - f. Kirjutage sildile kasutaja initsiaalid ja praegune kuupäev.
 - g. Visake TCR-B pudel ja kork ära.
3. Valmistage ette selektsiooni reaktiiv.
 - a. Kontrollige reaktiivi pudelil olevat partiinumbrit ja veenduge, et see ühtiks partiide võtkoodide põhilehel esitatud partiinumbriaga.
 - b. Kirjutage sildile kasutaja initsiaalid ja praegune kuupäev.

Märkus. Enne süsteemi laadimist segage kõiki reaktiive hoolikalt neid ettevaatlikult ümber pöörates. Vältige reaktiivide ümberpööramise ajal vahu tekitamist.

C. Reaktiivi ettevalmistamine varem lahustatud reaktiivide korral

1. Varem lahustatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivid peavad enne analüüsi algust soojenema toatemperatuurini (15 °C kuni 30 °C).
2. Kui lahustatud sondi reaktiiv sisaldab sadet, mis ei lahustu toatemperatuuril, kuumutage korgiga suletud pudelit 1 kuni 2 minutit kuni temperatuuril 62 °C. Pärast seda kuumutamisetappi võib sondi reaktiivi kasutada isegi siis, kui esineb jääsadet. Enne süsteemi laadimist segage sondi reaktiivi ümberpööramise teel, hoidudes seejuures vahu tekitamisest.
3. Enne süsteemi laadimist segage iga reaktiivi hoolikalt neid ettevaatlikult ümber pöörates. Vältige reaktiivide ümberpööramise ajal vahu tekitamist.
4. Ärge täitke reaktiivide pudeleid ääreni. Süsteem Tigris DTS tunneb ääreni täidetud pudelid ära ja lükkab need tagasi.

D. Proovi käitlemine

1. Enne töötlemist laske kontrollidel ja proovidel soojeneda toatemperatuurini.
2. **Ärge segage proove vorteksil.**
3. Kontrollige visuaalselt, et iga proovikatsuti vastaks ühele järgmistest kriteeriumitest.
 - a. Nii meeste kui ka naiste tampooniproovi jaoks ette nähtud transpordikatsutis on üks Aptima sinine kogumistampoon.
 - b. Mitme analüüsi või vaginaalse tampooniproovi transpordikatsutis on üks Aptima roosa kogumistampoon.
 - c. Uriini lõppmahu piir on uriiniproovi transpordikatsutis mustade täitmisjoonte vahel.
 - d. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide korral ei ole Aptima proovide transpordikatsutis tampooni.
4. Kontrollige proovikatsuteid enne restile laadimist.
 - a. Kui proovikatsutis on vedeliku ja korgi vahelises ruumis mullid, tsentrifuugige katsutit mullide eemaldamiseks 5 minutit keskmise tsentrifugaaljõuga 420.
 - b. Kui järgiti proovi kogumise juhiseid, ent proovikatsutis on maht väiksem kui tavaliselt, tsentrifuugige katsutit 5 minutit keskmise tsentrifugaaljõuga 420, et tagada kogu võimaliku vedeliku eemaldumine korgist.
 - c. Kui vedeliku tase uriiniproovi katsutis ei asu sildi kahe musta indikaatorjoone vahel, tuleb proovist loobuda. Ärge torgake ületäidetud katsutit läbi.
 - d. Kui uriiniproovi katsuti sisaldab sadet, kuumutage proovi kuni 5 minutit temperatuuril 37 °C. Kui sade ei lahustu, veenduge visuaalselt, et sade ei takistaks proovi manustamist.

Märkus. Etappide 4a–c mittejärgimise tagajärjel võib vedelikku proovikatsuti korgi kaudu kaotsi minna.

Märkus. Igast proovikatsutist saab analüüsida kuni 3 eraldi alikvooti. Katsed proovikatsutist rohkem kui 3 alikvooti pipeteerida võivad põhjustada ebapiisava mahu vigu.

E. Süsteemi ettevalmistamine

Seadistage süsteem ja töönimikiril *Süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatus* ja jaotises *Menetluslikud märkused* esitatud juhiste järgi.

Menetluslikud märkused

A. Kontrollid

1. Nõuetekohaseks tööks Tigrise tarkvaraga Aptima assay on vaja alguse- ja lõpukontrolli. CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll peab olema töönimekirja esimeses positsioonis ja eelviimasel positsioonis. Selle kontrolli silt on roosa. Sildi tekst on „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC“. GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll peab olema töönimekirja teises positsioonis ja viimasel positsioonis. Selle kontrolli silt on sinakasroheline. Sildi tekst on „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“.
2. Iga Aptima kontrolli katsutit saab analüüsida üks kord. Katsed katsutist mitu korda pipeteerida võivad põhjustada ebapiisava mahu vigu.

B. Temperatuur

Toatemperatuur on määratletud temperatuurivahemikuna 15 °C kuni 30 °C.

C. Kinnaste pulber

Nagu iga reaktiivisüsteemi puhul võib mõnel kindal olev liigne pulber põhjustada avatud katsutite saastumise. Soovitavad on pulbrivabad kindad.

D. Laborisaaste seire protokoll süsteemi Tigris DTS jaoks

Saastumist võivad soodustada mitmed laborispetsiifilised tegurid, sealhulgas analüüsides maht, töövoog, haiguste levimus ja mitmesugused muud laboratoorsed tegevused. Neid tegureid tuleb arvestada saaste seire sageduse kehtestamisel. Saaste seire intervallid tuleks kehtestada iga labori tavade ja menetluste alusel.

Laboratoorse saastumise seireks võib järgida järgmist menetlust, milles kasutatakse Aptima nii meeste kui ka naiste tampooniproovi kogumise komplekti endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide jaoks.

1. Märgistage tampoonide transpordikatsutid kontrollitavate piirkondade numbritega.
2. Eemaldage proovi kogumise tampoon (sinise varre ja roheline trükisega tampoon) pakendist, niisutage tampoon tampoonide transpordisöötmes ja koguge ringjate liigutustega mööda määratud piirkonda tampoonile proov.
3. Pange tampoon otse transpordikatsutisse.
4. Murdke ettevaatlikult tampooni vars punktiirjoont mööda ära; hoiduge sisu pritsimisest.
5. Sulgege tampooni katsuti tihedalt korgiga.
6. Korrake etappe 2 kuni 5 igast piirkonnast tampooniproovi kogumiseks.

Kui tulemused on CT või GC suhtes positiivsed või ebakindlad, vaadake jaotist *Analüüsi tõlgendamine – patsiendi tulemuste kvaliteedikontroll*. Lisateavet süsteemi Tigris DTS spetsiifilise saasteseire kohta vaadake *Süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust*.

Süsteem Panther

Süsteemi Panther jaoks sobivad CT ja GC Aptima Combo 2 assay reaktiivid on loetletud allpool. Reaktiivide identifitseerimise sümbolid on toodud reaktiivi nimetuse kõrval.

Tarnitud reaktiivid ja materjalid**Aptima Combo 2 Assay komplekt**

100 analüüsi (2 karp ja 1 kontrollide komplekt) (Katalooginr PRD-05576)

250 analüüsi (2 karp ja 1 kontrollide komplekt) (Katalooginr PRD-05571)

Aptima Combo 2 külmkarp (karp 1/2)

(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus 250 testikomplekti	Kogus 100 testikomplekti
A	Aptima Combo 2 amplifikatsioonireaktiiv <i>Mittenakkavad nukleinhapped kuivatatult puhverlahuses, mis sisaldab < 5% täiteainet.</i>	1 viaal	1 viaal
E	Aptima Combo 2 ensüümreaktiiv <i>Pöördtranskriptaas ja RNA polümeraas kuivatatult HEPES-puhverlahuses, mis sisaldab < 10% täitereaktiivi.</i>	1 viaal	1 viaal
P	Aptima Combo 2 sondi reaktiiv <i>Mittenakkavad DNA-kemoluminestsentssondid kuivatatult suktsinaatpuhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergentsi.</i>	1 viaal	1 viaal
TCR-B	Aptima Combo sihtmärgi sidumise reaktiiv B <i>Mittenakkavad nukleinhapped puhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergentsi.</i>	1 × 0,61 ml	1 × 0,30 ml

Aptima Combo 2 toatemperatuurikarp (karp 2/2)

(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 15 °C kuni 30 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus 250 testikomplekti	Kogus 100 testikomplekti
AR	Aptima Combo 2 amplifikatsioonilahusti <i>Vesilahus, mis sisaldab säilitusaineid.</i>	1 × 27,7 ml	1 × 11,9 ml
ER	Aptima Combo 2 ensüümi lahusti <i>HEPES-puhverlahus, mis sisaldab pindaktiivset ainet ja glütserooli.</i>	1 × 11,1 ml	1 × 6,3 ml
PR	Aptima Combo 2 sondi lahusti <i>Suktsinaatpuhverlahus, mis sisaldab < 5% detergentsi.</i>	1 × 35,4 ml	1 × 15,2 ml
S	Aptima Combo 2 selektsiooni reaktiiv <i>600 mM boraatpuhverlahus, mis sisaldab pindaktiivset ainet.</i>	1 × 108 ml	1 × 43,0 ml
TCR	Aptima Combo 2 sihtmärgi sidumise reaktiiv <i>Puhverdatud soolalahus, mis sisaldab tahket faasi osakesi ja sidumise oligomeere.</i>	1 × 54 ml	1 × 26,0 ml
	Lahustamise kinnitusrõngad	3	3
	Partiide võõtkoodide põhileht	1 leht	1 leht

Aptima kontrollide komplekt
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PCT/NGC	Aptima CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll <i>CT mittenakkavad nukleiinhapped puhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergenti. Iga 400 µl proov sisaldab CT 1 IFU hinnangulist rRNA-ekvivalenti (5 fg/analüüs*).</i>	5 × 1,7 ml
PGC/NCT	Aptima GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll <i>GC mittenakkavad nukleiinhapped puhverlahuses, mis sisaldab < 5% detergenti. Iga 400 µl proov sisaldab 50 GC-raku hinnangulist rRNA-ekvivalenti (250 fg/analüüs*).</i>	5 × 1,7 ml

* rRNA-ekvivalendid arutati genoomi suuruse ja iga organismi puhul raku kohta hinnangulise DNA/RNA suhte põhjal.

Vajalikud, ent eraldi saadavad materjalid

Märkus. Esitatud on Hologicilt saadavate materjalide katalooginumbrid, kui pole märgitud teisiti.

	<u>Katalooginr</u>
Süsteem Panther	303095
Aptima analüüsivedelike komplekt <i>(Aptima pesulahus, Aptima deaktivatsioonivedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)</i>	303014 (1000 analüüsi)
Komplekt Aptima Auto Detect	303013 (1000 analüüsi)
Mitme katsuti komplektid (MTU-d)	104772-02
Pantheri jäätmekottide komplekt	902731
Pantheri jäätmekasti kate	504405
Pantheri analüüsitsükli komplekt <i>Sisaldab MTU-sid, jäätmekotte, jäätmekasti katteid, analüüsivedelikke ja Auto Detect reaktiive</i>	303096 (5000 analüüsi)
Otsakud, 1000 µl, juhtivad, vedelikutundlikud	10612513 (Tecan)
Aptima proovide ülekandmise komplekt <i>kasutamiseks PreservCyti lahusesse kogutud proovidega</i>	301154C
Aptima proovide ülekandmise komplekt (printitav) <i>kasutamiseks PreservCyti lahusesse kogutud proovidega</i>	PRD-05110
Aptima mitmeks analüüsiks tampooniproovi kogumise komplekt	PRD-03546
Aptima nii meeste kui ka naiste tampooniproovi kogumise komplekt endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide jaoks	301041
Aptima uriiniproovi kogumise komplekt meeste ja naiste uriiniproovide jaoks	301040
Aptima uriiniproovide transportimise katsutid meeste ja naiste uriiniproovide jaoks	105575
Pleegiti, 5% kuni 7% (0,7 M kuni 1,0 M) naatriumhüpokloriti lahus	–
Ühekordsed kindad	–
SysChecki kalibreerimisstandard	301078

Aptima läbistatavad korgid		105668
Läbistamatud asenduskorgid		103036A
250 testikomplekti asenduskorgid		–
<i>Amplifikatsiooni- ja sondi reaktiivi lahustid</i>	<i>CL0041 (100 korki)</i>	
<i>Ensüümreaktiivi lahusti</i>	<i>501616 (100 korki)</i>	
<i>TCR-i ja selektsiooni reaktiiv</i>	<i>CL0040 (100 korki)</i>	
100 testikomplekti asenduskorgid		–
<i>Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivi lahustid</i>	<i>CL0041 (100 korki)</i>	
<i>TCR-i ja selektsiooni reaktiiv</i>	<i>501604 (100 korki)</i>	

Valikulised materjalid

	<u>Katalooginr</u>
Aptima kontrollide komplekt	301110
Hologici pleegiti täiusti puhastamiseks, <i>pindade ja seadmete korrapäraseks puhastamiseks</i>	302101

Süsteemi Panther analüüsimenetlus

Märkus. Lisateavet süsteemi Panther kasutamise kohta vaadake Süsteemi Panther kasutaja käsiraamatust.

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

1. Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ja proove ette valmistama hakkate. Pühkige tööpinnad üle 2,5% kuni 3,5% (0,35 M kuni 0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel vähemalt 1 minut pindadel püsida ja seejärel loputage veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel kuivada. Katke tööpind, millel reaktiive ja proove ette valmistama hakkate, laborilaua puhaste imavate kilealusel katetega.

B. Reaktiivide lahustamine ja uue komplekti ettevalmistamine

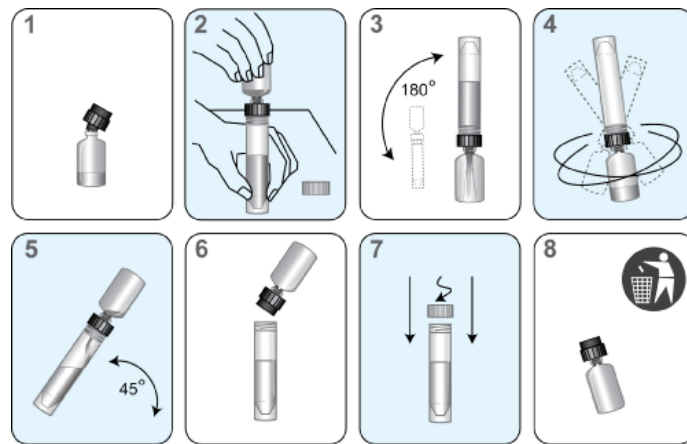
Märkus. Reaktiivid tuleb lahustada enne süsteemis Panther mis tahes tööga alustamist.

1. Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide lahustamiseks ühendage lüofiliseeritud reaktiivide pudelid lahustiga. Kui lahustid on jahutatud, laske neil enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.
 - a. Paaristage iga lahusti sobiva lüofiliseeritud reaktiiviga. Veenduge enne lahustamise kinnitusrõnga kinnitamist, et lahusti ja reaktiivi siltide värvid ühtiksid.
 - b. Kontrollige partiinumbreid partiide vötkoodide põhilehelt, et veenduda, et paaristate sobivad reaktiivid.
 - c. Avage lüofiliseeritud reaktiivi viaal ja sisestage lahustamise kinnitusrõnga sälguga ots kindlalt viaali avasse (Joonis 2, 1. etapp).
 - d. Avage ühtiva lahusti pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - e. Hoidke lahusti pudelit tööpinnal ja samal ajal sisestage lahustamise kinnitusrõnga teine ots kindlalt pudeli avasse (Joonis 2, 2. etapp).
 - f. Pöörake kokkupandud pudelid aeglaselt ümber. Laske lahusel pudelist klaasviaali voolata (Joonis 2, 3. etapp).
 - g. Segamiseks loksutage lahust õrnalt pudelis. Vältige pudeli loksutamise ajal vahu tekitamist (Joonis 2, 4. etapp).

- h. Oodake, kuni lüofiliseeritud reaktiiv lahustub, seejärel keerake kokkupandud pudelid uuesti ümber, kallutades seejuures 45° nurga alla, et minimeerida vahutamist (Joonis 2, 5. etapp). Laske kogu vedelikul tagasi plastpudelissee voolata.
- i. Eemaldage lahustamise kinnitusrõngas ja klaasviaal (Joonis 2, 6. etapp).
- j. Sulgege plastpudel korgiga. Kirjutage sildile kasutaja initialsid ja lahustamise kuupäev (Joonis 2, 7. etapp).
- k. Visake lahustamise kinnitusrõngas ja klaasviaal ära (Joonis 2, 8. etapp).

Valik. Lubatud on amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide täiendav segamine katsutiloksutiga. Reaktiive võib segada, asetades uuesti suletud plastpudeli vähemalt 5 minutiks katsutiloksutile, mis on seatud kiirusele 20 pööret/min (või samaväärsele kiirusele).

Hoiatus! Vältige reaktiivide lahustamise ajal vahu tekitamist. Vaht kahjustab süsteemis Panther tasemetundlikkust.



Joonis 2. Lahustamismenetlus süsteemis Tigris DTS või Panther

2. Valmistage ette töötav sihtmärgi sidumise reaktiiv (wTCR).
 - a. Paaristage sobivad TCR-i ja TCR-B pudelid.
 - b. Kontrollige reaktiivide partiinumbrit partiide vötkoodide põhilehelt, et veenduda, et paaristate komplekti sobivad reaktiivid.
 - c. Avage TCR-i pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - d. Avage TCR-B pudel ja valage kogu sisu TCR-i pudelisse. Eeldatavasti jääb väike kogus vedelikku TCR-B pudelisse.
 - e. Sulgege TCR-i pudel korgiga ja loksutage ettevaatlikult lahust, et sisu seguneks. Vältige selles etapis vahu tekitamist.
 - f. Kirjutage sildile kasutaja initialsid ja praegune kuupäev.
 - g. Visake TCR-B pudel ja kork ära.
3. Valmistage ette selektsiooni reaktiiv.
 - a. Kontrollige reaktiivi pudelil olevat partiinumbrit ja veenduge, et see ühtiks partiide vötkoodide põhilehel esitatud partiinumbriaga.
 - b. Kirjutage sildile kasutaja initialsid ja praegune kuupäev.

Märkus. Enne süsteemi laadimist segage kõiki reaktiive hoolikalt neid ettevaatlikult ümber pöörates. Vältige reaktiivide ümberpööramise ajal vahu tekitamist.

- C. Reaktiivi ettevalmistamine varem lahustatud reaktiivide korral

1. Varem lahustatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivid peavad enne analüüsi algust soojenema toatemperatuurini (15 °C kuni 30 °C).
2. Kui lahustatud sondi reaktiiv sisaldab sadet, mis ei lahustu toatemperatuuril, kuumutage korgiga suletud pudelit 1 kuni 2 minutit kuni temperatuuril 62 °C. Pärast seda kuumutamisetappi võib sondi reaktiivi kasutada isegi siis, kui esineb jääsadet. Enne süsteemi laadimist segage sondi reaktiivi ümberpööramise teel, hoidudes seejuures vahu tekitamisest.
3. Enne süsteemi laadimist segage iga reaktiivi hoolikalt neid ettevaatlikult ümber pöörates. Vältige reaktiivide ümberpööramise ajal vahu tekitamist.
4. Ärge täitke reaktiivide pudeleid ääreni. Süsteem Panther tunneb ääreni täidetud pudelid ära ja lükkab need tagasi.

D. Proovi käitlemine

1. Enne töötlemist laske kontrollidel ja proovidel soojeneda toatemperatuurini.
2. **Ärge segage proove vorteksil.**
3. Kontrollige visuaalselt, et iga proovikatsuti vastaks ühele järgmistest kriteeriumitest.
 - a. Nii meeste kui ka naiste tampooniproovi jaoks ette nähtud transpordikatsutis on üks Aptima sinine kogumistampoon.
 - b. Mitme analüüsi või vaginaalse tampooniproovi transpordikatsutis on üks Aptima roosa kogumistampoon.
 - c. Uriini lõppmahu piir on uriiniproovi transpordikatsutis mustade täitmisjoonte vahel.
 - d. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide korral ei ole Aptima proovide transpordikatsutis tamponi.
4. Kontrollige proovikatsuteid enne restile laadimist.
 - a. Kui proovikatsutis on vedeliku ja korgi vahelises ruumis mullid, tsentrifuugige katsutit mullide eemaldamiseks 5 minutit keskmise tsentrifugaaljõuga 420.
 - b. Kui järgiti proovi kogumise juhiseid, ent proovikatsutis on maht väiksem kui tavaliselt, tsentrifuugige katsutit 5 minutit keskmise tsentrifugaaljõuga 420, et tagada kogu võimaliku vedeliku eemaldumine korgist.
 - c. Kui vedeliku tase uriiniproovi katsutis ei asu sildi kahe musta indikaatorjoone vahel, tuleb proovist loobuda. Ärge torgake ületäidetud katsutit läbi.
 - d. Kui uriiniproovi katsuti sisaldab sadet, kuumutage proovi kuni 5 minutit temperatuuril 37 °C. Kui sade ei lahustu, veenduge visuaalselt, et sade ei takistaks proovi manustamist.

Märkus. Etappide 4a–c mittejärgimise tagajärjel võib vedelikku proovikatsuti korgi kaudu kaotsi minna.

Märkus. Igast proovikatsutist saab analüüsida kuni 4 eraldi alikvooti. Katsed proovikatsutist rohkem kui 4 alikvooti pipeteerida võivad põhjustada töötlemisvigu.

E. Süsteemi ettevalmistamine

1. Seadistage süsteem *Süsteemi Panther kasutaja käsiraamatus* ja jaotises *Menetluslikud märkused* esitatud juhiste järgi. Veenduge, et kasutaksite sobiva suurusega reaktiivireste ja TCR-i adaptereid.
2. Laadige proovid.

Menetluslikud märkused

A. Kontrollid

1. Nõuetekohaseks tööks tarkvaraga Panther Aptima assay on vaja üht kontrollide paari. CT positiivse kontrolli / GC negatiivse kontrolli ning GC positiivse kontrolli / CT negatiivse kontrolli katsuteid saab laadida süsteemi Panther mis tahes resti positsiooni või proovide lahtrisse. Patsiendi proovi pipeteerimine algab siis, kui üks kahest järgmistest tingimusest on täidetud.
 - a. Süsteem töötleb parajasti kontrollide paari.
 - b. Süsteemis registreeritakse kontrollide kehtivad tulemused.
2. Kui kontrollkatsutid on pipeteeritud ja neid töödeldakse konkreetse reaktiivikomplekti jaoks, võib patsiendi proove seotud komplektiga analüüsida kuni 24 tunni vältel, **välja arvatud järgmistel juhtudel**.
 - a. Kontrollide tulemused on kehtetud.
 - b. Analüüsiga seotud reaktiivikomplekt eemaldatakse süsteemist.
 - c. Analüüsiga seotud reaktiivikomplekt on ületanud stabiilsuspiirangu.
3. Iga Aptima kontrolli katsutit saab analüüsida üks kord. Katsed katsutist mitu korda pipeteerida võivad põhjustada töötlemisvigu.

B. Temperatuur

Toatemperatuur on määratletud temperatuurivahemikuna 15 °C kuni 30 °C.

C. Kinnaste pulber

Nagu iga reaktiivisüsteemi puhul võib mõnel kindal olev liigne pulber põhjustada avatud katsutite saastumise. Soovitavad on pulbrivabad kindad.

D. Laborisaaste seire protokoll süsteemi Panther jaoks

Saastumist võivad soodustada mitmed laborispetsiifilised tegurid, sealhulgas analüüsides maht, töövoog, haiguste levimus ja mitmesugused muud laboratoorsed tegevused. Neid tegureid tuleb arvestada saaste seire sageduse kehtestamisel. Saaste seire intervallid tuleks kehtestada iga labori tavade ja menetluste alusel.

Laboratoorse saastumise seireks võib järgida järgmist menetlust, milles kasutatakse Aptima nii meeste kui ka naiste tampooniproovi kogumise komplekti endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide jaoks.

1. Märgistage tampoonide transpordikatsutid kontrollitavate piirkondade numbritega.
2. Eemaldage proovi kogumise tampoon (sinise varre ja rohelise trükisega tampoon) pakendist, niisutage tampoon tampoonide transpordisöötmes ja koguge ringjate liigutustega mööda määratud piirkonda tampoonile proov.
3. Pange tampoon otse transpordikatsutisse.
4. Murdke ettevaatlikult tampooni vars punktiirjoont mööda ära; hoiduge sisu pritsimisest.
5. Sulgege tampooni katsuti tihedalt korgiga.
6. Korrake etappe 2 kuni 5 igast piirkonnast tampooniproovi kogumiseks.

Kui tulemused on CT või GC suhtes positiivsed või ebakindlad, vaadake jaotist *Analüüsi tõlgendamine – patsiendi tulemuste kvaliteedikontroll*. Süsteemi Panther spetsiifilise saasteseire kohta lisateabe saamiseks võtke ühendust Hologic'i tehnilise toega.

Analüüsi tõlgendamine – patsiendi tulemuste kvaliteedikontroll

A. Analüüsi tõlgendamine

Analüüsi tulemusi tõlgendab automaatselt tarkvara Aptima assay, mis kasutab Aptima Combo 2 protokollid ning esitab tulemused üksikute CT ja GC analüüside tulemustena. Analüüsi tulemus võib detektsioonietapis kineetilise tüübi ja kogu RLU põhjal määratuna olla negatiivne, ebakindel, positiivne või kehtetu (vt allapoole). Analüüsi tulemus võib olla kehtetu, kui parameeter ei ole tavaliste eeldatavate vahemike piires. Esialgsete ebakindlate ja kehtetute analüüsitulemustega proove tuleks uuesti analüüsida.

Kineetiline tüüp	Kogu RLU (×1000), et saada CT tulemus		
	Negatiivne	Ebakindel	Positiivne
Ainult CT	1 kuni < 25	25 kuni < 100	100 kuni < 4500
CT ja GC	1 kuni < 85	85 kuni < 250	250 kuni < 4500
CT määramatu	1 kuni < 85	85 kuni < 4500	Ei kohaldata

Kineetiline tüüp	Kogu RLU (×1000), et saada GC tulemus		
	Negatiivne	Ebakindel	Positiivne
Ainult GC	1 kuni < 60	60 kuni < 150	150 kuni < 4500
GC ja CT	1 kuni < 85	85 kuni < 250	250 kuni < 4500
GC määramatu	1 kuni < 85	85 kuni < 4500	Ei kohaldata

B. Tulemuste kvaliteedikontroll ja vastuvõetavus

CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll ning GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll toimivad analüüsis sihtmärgi sidumise, amplifikatsiooni- ja detektsioonietappide kontrollidena. Kooskõlas kohalike, riiklike ja/või liiduüleste määruste või akrediteerimisorganisatsioonide juhiste või nõuetega võib lisada rakkude lüüsumise ja RNA stabiilsuse lisakontrolle. CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll toimib analüüsis GC tulemuste negatiivse kontrollina. GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll toimib analüüsis CT tulemuste negatiivse kontrollina. Soovi korral võib analüüsi tausta jälgimiseks lisada kasutaja varutud negatiivse topeltkontrolli. Proovi nõuetekohast ettevalmistust kinnitab visuaalselt ühe Aptima proovivõtutampooni olemasolu tampooniproovi transpordikatsutis, uriini lõppmahu piir uriiniproovi transpordikatsuti mustade täitmisjoonte vahel või PreservCytis PAP-vedellahus proovide korral tampooni puudumine Aptima proovide ülekandekatsutist.

Positiivsete kontrollidega peab saama järgmised analüüsitulemused.

Kontroll	Kogu RLU (×1000)	CT tulemus	GC tulemus
CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll	≥ 100 ja < 3000	Positiivne	Negatiivne
GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll	≥ 150 ja < 3000	Negatiivne	Positiivne

1. Tarkvara Aptima assay hindab kontrolle ülaltoodud kriteeriumite järgi ja kuvab vahekaardil Run Status (Analüüsiotsükli olek) teate PASS (Läbinud), kui analüüsiotsükli kontrollkriteeriumid on täidetud, ja teate FAIL (Nurjunud), kui analüüsiotsükli kontrollkriteeriumid pole täidetud.

2. Kui Run Status (Analüüsitsükli olek) on FAIL (Nurjunud), on ka kõik sama tsükli analüüsitulemused kehtetud ja neid ei tohi esitada.
3. Iga labor peab rakendama sobivaid kontrolliprotseduure, et täita CLIA eeskirjade nõudeid (jaotis 493.1256).
4. Üks süsteemi Tigris DTS parameeter võimaldab igas kohas määrata „kontrollgrupeerimise“ sageduse, mille abil saab töönimekirja paigutada määratud intervallidega täiendavaid kontrollikomplekte. Kui see parameeter on kehtestatud, nõuab süsteem Tigris DTS kontrollide komplekti paigutamist pärast kontrollgruppi kuuluva määratletud arvu proove. Süsteem Tigris DTS hindab automaatselt ülalloodud kriteeriumite järgi kõiki töönimekirjas olevaid kontrolle ja muudab kehtetuks kõik kontrollgruppi(desse) kuuluvad proovid, kui kontrollkriteeriumid pole täidetud. Vaadake üksikasju *Süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust*.
5. Negatiivsed kontrollid ei pruugi juhusliku ülekandumise jälgimisel olla tõhusad. Vaadake jaotist *Süsteemi Tigris DTS analüütiline toimivus*, milles on esitatud tulemused sihtmärgirohke proovi ülekandumise analüütilisest uuringust, mis tehti süsteemis Tigris DTS ülekandumise kontrolli näitamiseks. Vaadake jaotist *Süsteemi Panther analüütiline toimivus*, milles on esitatud tulemused sihtmärgirohke proovi ülekandumise analüütilisest uuringust, mis tehti süsteemis Panther ülekandumise kontrolli näitamiseks.

C. Proovi ettevalmistamise kontroll (valikuline)

Komplektis sisalduvad CT positiivne kontroll / GC negatiivne kontroll ning GC positiivne kontroll / CT negatiivne kontroll toimivad analüüsis sihtmärgi sidumise, amplifikatsiooni- ja detektsioonietappide kontrollidena ning need peavad olema kaasatud igasse analüüsitsükklisse. Soovi korral saab analüüsi kaasata ka rakkude lüüsumise ja RNA stabiilsuse kontrollid sobivas transpordisöötmes (PreservCyt lahuse, STM) kooskõlas asjakohaste akrediteerimisorganisatsioonide või üksikute laboriprotseduuride nõuetega. Kontrollidena võib kasutada ka tuntud positiivseid proove, kui need valmistatakse ette ja neid analüüsitakse koos tundmatute proovidega. Ettevalmistuskontrollidena kasutatavaid proove tuleb hoiustada, käsitseda ja analüüsida pakendi infolehe kohaselt. Proovide ettevalmistuskontrolle tuleks tõlgendada samal viisil, nagu on kirjeldatud patsientide analüüsiproovide puhul. Vt *Analüüsi tõlgendamine – patsiendi tulemuste kvaliteedikontroll, Patsiendi analüüsi tulemused*.

D. Patsiendi analüüsi tulemused

1. Kui mis tahes analüüsitsükli kontrollid ei anna oodatud tulemusi, ei tohi samas analüüsitsükklis olnud patsientide proovide tulemusi esitada.
2. Tampooniproovide, PreservCyt lahuses PAP-vedelproovide ja uriiniproovide tulemused. (Vt allpool esitatud märkusi.)
 - a. Esialgseid tulemused

CT pos.	Positiivne CT rRNA suhtes.
CT neg.	Eeldatav negatiivne CT rRNA suhtes.
CT ebak.	Proovi tuleb uuesti analüüsida.
GC pos.	Positiivne GC rRNA suhtes.
GC neg.	Eeldatav negatiivne GC rRNA suhtes.
GC ebak.	Proovi tuleb uuesti analüüsida.
Kehtetu	Proovi tuleb uuesti analüüsida.

b. Kordusanalüüsi tulemused

CT pos.	Positiivne CT rRNA suhtes.
CT neg.	Eeldatav negatiivne CT rRNA suhtes.
CT ebak.	Määramatu; tuleb koguda uus proov.
GC pos.	Positiivne GC rRNA suhtes.
GC neg.	Eeldatav negatiivne GC rRNA suhtes.
GC ebak.	Määramatu; tuleb koguda uus proov.
Kehtetu	Määramatu; tuleb koguda uus proov.

Märkused

- Aptima Combo 2 assay tulemuste tõlgendamisel on soovitatav asümptomaatiliste indiviidide või väikese levimusega populatsioonides mis tahes indiviidide puhul mõõtmistulemusi hoolikalt kaalutleda.
- Iga analüüdi puhul on esimene kehtiv tulemus see tulemus, mis tuleb esitada.
- Negatiivne tulemus ei välista CT- või GC-nakkuse olemasolu, sest tulemused olenevad proovide õigest kogumisest, inhibiitorite puudumisest ja piisavast kogusest tuvastatavast rRNA. Analüüsi tulemusi võivad mõjutada proovi vale kogumine, proovi vale hoiustamine, tehniline viga või proovide segiajamine.
- Nagu kehtib kõikide kultiveerimiseta meetodite puhul, ei saa ka siin pärast ravi patsiendilt saadud positiivset proovi tõlgendada elujõulise CT või GC olemasolu näitavana.
- Nagu kehtib kõikide uriinianalüüsi meetodite puhul, ei välista ka siin uriiniproovi negatiivne tulemus naispatsiendi puhul, kellel kahtlustatakse kliiniliselt klamüüdia- või gonokokknakkust, CT või GC olemasolu kuse- ja suguteedes.
- Endotservikaalne proov on soovitatav võtta naispatsientidel, kelle puhul on kliiniline kahtlus klamüüdia- või gonokokknakkusele (29, 40).
- Kui kogutakse nii PAP-proov kui ka endotservikaalne tampooniproov, tuleb PreservCyti lahuses PAP-vedelproov koguda enne endotservikaalset tampooniproovi.

Piirangud

- A. Seda analüüsi võib kasutada ainult vastava väljaõppe saanud personal. Pakendi infolehes esitatud juhiste mittejärgimine võib põhjustada ekslikke tulemusi.
- B. Tampooniproove hinnati analüüsis Aptima Combo 2 assay süsteemiga DTS vere, günekoloogiliste libiainete ja spermiitsiidide põhjustatavate takistuste suhtes. Uriiniproove hinnati vere, rohkem tarbitavate vitamiinide, mineraalide ja käsümüügi valuvaigistite põhjustatavate takistuste suhtes. Vere põhjustatavat takistust hinnati süsteemis Tigris DTS ja süsteemis Panther. Tampooniproove hinnati süsteemis Panther ka ohatiseravimite, huulepalsamite, kõha pärssivate ainete, hambapasta, suuvee, hemorroidikreemi, lahtisti, kõhulahtisuse vastaste ravimite, antatsiidide ja rooja põhjustatavate takistuste suhtes. Andmetest nähtus, et need ained ei takista analüüsi.
- C. Tampooni kasutamise, veega loputamise ja proovide kogumise muutujate mõju CT või GC määramisele ei ole hinnatud.
- D. Lima endotservikaalsetes proovides ei häiri CT või GC määramist analüüsiga Aptima Combo 2 assay. CT-ga nakatunud rakkude kogumise tagamiseks tuleb siiski võtta proov endotserviksit katvatest silindrikujulistest epiteelirakkudest. Kui liigset lima ei eemaldata, ei ole nende rakkude proovi võtmine tagatud.
- E. Seda analüüsi on kontrollitud ainult järgmiste proovidega.
- Arstide kogutud endotservikaalsed, tupe-, meeste uretraalsed, kurgu- ja pärasoole-tampoonproovid
 - Arstide kogutud PAP-vedelproovid PreservCyti lahuses
 - Patsientide kogutud tupe-, kurgu- ja pärasoole-tampooniproovid
 - Patsientide kogutud uriiniproovid (naiste või meeste)
- Muude kui järgmiste proovivõtukomplektidega kogutud proovide toimivust ei ole hinnatud.
- Aptima nii meeste kui ka naiste tampooniproovi kogumise komplekt endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide jaoks
 - Aptima uriiniproovi kogumise komplekt meeste ja naiste uriiniproovide jaoks
 - Aptima mitmeks analüüsiks tampooniproovi kogumise komplekt
 - Aptima proovide ülekandmise komplekt (kasutamiseks PreservCyti lahusesse kogutud günekoloogiliste proovidega)
- F. Uriiniproovi, tupe-tampooniproovi ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi võtmine ei ole mõeldud asendada emakakaela uuringuid ja endotservikaalseid proove naiste urogenitaalsete nakkuste diagnoosimisel. Patsientidel võivad muudel põhjustel või teiste tekitajate põhjustatud samaaegsete nakkuste tõttu olla emakakaelapõletik, kusitipõletik, kuseteede nakkused või tupenakkused.
- G. Aptima Combo 2 assay ei ole ette nähtud seksuaalse kuritarvitamise kahtluse või muude meditsiinilis-juriidiliste näidustuste hindamiseks. Patsientide puhul, kellele võib valepositiivsel tulemusel olla kahjulik psühhosotsiaalne mõju, soovib CDC analüüsi korrata (8).
- H. Usaldusväärsed tulemused olenevad proovide õigest kogumisest. Kuna selle analüüsi transpordisüsteem ei võimalda mikroskoopiliselt hinnata proovi kohasust, on vajalik arstide väljaõppe proovide õigeks kogumiseks. Vaadake Hologici sobiva proovivõtukomplekti pakendi infolehte.
- I. Analüüsiga Aptima Combo 2 assay ei saa määrata ravi nurjumist või õnnestumist, sest nukleiinhape võib organismis olla ka pärast sobivat mikroobivastast ravi.

- J. Aptima Combo 2 assay tulemusi tuleks tõlgendada koos muude arstile kättesaadavate laboratoorsete ja kliiniliste andmetega.
- K. Negatiivne tulemus ei välista võimalikku nakkust, sest tulemused olenevad proovide õigest kogumisest. Analüüsi tulemusi võivad mõjutada proovi vale kogumine, tehniline viga, proovide segiajamine või analüüsi detektsioonipiirist madalam sihttase.
- L. Aptima Combo 2 assay tulemused on kvalitatiivsed. Seetõttu ei saa positiivse analüüsisignaali tugevuse ja proovis olevate organismide arvu vahel korrelatsiooni leida.
- M. Tupe-, endotservikaalse, meeste uretraalse tampooniproovi ja uriiniproovi kliiniliste uuringute puhul põhineb CT ja GC detektsiooni toimivus suure levimusega populatsioonidel. Väikese levimusega populatsioonide puhul tuleks positiivseid tulemusi tõlgendada ettevaatusega, mõistes, et valepositiivsuse tõenäosus võib olla suurem kui tõese positiivsuse tõenäosus.
- N. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kliiniliste uuringute puhul põhineb Aptima Combo 2 assay toimivus CT ja GC detektsioonil peamiselt väikese levimusega populatsioonidel. Sellegipoolest tuleks väikese levimusega populatsioonide puhul tõlgendada positiivseid tulemusi ettevaatusega, mõistes, et valepositiivsuse tõenäosus võib olla suurem kui tõese positiivsuse tõenäosus.
- O. Aptima proovide ülekandmise komplekti toimivust ei hinnatud sama PAP-vedelproovi (PreservCyti lahuses) analüüsimiseks nii enne kui ka pärast komplektiga ThinPrep Pap töötlemist.
- P. Selliste PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kasutamist Aptima testides, mida on töödeldud muude instrumentidega kui töötlejad ThinPrep 2000 või ThinPrep 5000, ei ole hinnatud.
- Q. Patsiendi kogutud vaginaalsed tampooniproovid on võimalus selliste naiste skriinimiseks, kelle puhul pole muidu vaagnauuringud näidustatud.
- R. Patsientide kogutud vaginaalse, kurgu ja rektaalse tampooniproovi tegemise vahendid on saadaval ainult sellistes tervishoiuasutustes, kus pakutakse protseduuride ning ettevaatusabinõude kohta tuge/nõustamist.
- S. Aptima Combo 2 assay ei ole sobilik kasutamiseks patsientide kodus kogutud proovidega.
- T. Aptima Combo 2 assay toimivust ei ole alla 14-aastastel noorukitel hinnatud.
- U. Süsteemi Tigris DTS toimivust kõrgemal kui 2240 m (7355 jalga) pole määratud. Laborite puhul, mis asuvad kõrgemal kui 2240 m (7355 jalga), korraldatakse enne paigaldamise või vastuvõtmise protsessi või osana sellest täiendavad volumeetriselised kontrollid ja proovispetsiifilised uuringud.
- V. Süsteemi Panther toimivust kõrgemal kui 2000 m (6561 jalga) pole hinnatud.
- W. Pole mingeid tõendeid nukleiinhapete PreservCyti lahuses lagunemise kohta. Kui PreservCyti lahuses PAP-vedelproovis on vähe CT ja GC rakumaterjali, võib see rakumaterjal ebaühtlaselt jaotuda. Võrreldes otsese proovivõtuga Aptima tampooniproovide söötme abil põhjustab PreservCyti lahus proovimaterjali lahjenemist. Need tegurid võivad mõjutada võimet tuvastada kogutud materjalisi väikesearvulisi organisme. Kui proovi negatiivsed tulemused ei vasta kliinilisele muljele, võib olla vajalik uus proov.
- X. Kliendid peavad LIS-i ülekandmise protsessi iseseisvalt kinnitama.

Aptima Combo 2 eeldatavad väärtused

Märkus. Järgmised tulemused saadi analüüsiga Aptima Combo 2, kasutades DTS süsteeme.

Levimus

CT- ja/või GC-haiguse levimus patsientide hulgas oleneb sellistest riskiteguritest nagu vanus, sugu, sümptomite esinemine, kliiniku tüüp ja analüüsimeetod. Kokkuvõtte kolme CT- ja GC-haiguse levimuse kohta, nagu on määratud testiga Aptima Combo 2 assay, on toodud kolme multitsentrilise uuringu põhjal loodud tabelites Tabelid 1a, 1b ja 1c tervishoiuasutuse järgi ja üldiselt.

C. trachomatis'e ja/või N. gonorrhoeae haiguse levimus, nagu on Aptima Combo 2 Assay tulemustega määratud, tervishoiuasutuse järgi

Tabel 1a: Endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide ning uriiniproovide tulemused

Asukoht	Endotservikaalsed ja meeste uretraalsed tampooniproovid						Uriin					
	% Levimus (# positiivne/# analüüsitud)						% Levimus (# positiivne/# analüüsitud)					
	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)
Kõik	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

Tabel 1b: Patsiendi ja arsti kogutud vaginaalsed tampooniproovid

Asukoht	Patsiendi kogutud vaginaalne tampoon						Arsti kogutud vaginaalne tampoon					
	% Levimus (# positiivne /# analüüsitud)						% Levimus (# positiivne /# analüüsitud)					
	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)
Kõik	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

Tabel 1c: PreservCyti lahuses PAP-vedelproov

Asukoht	PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid % levimus (# positiivne / # analüüsitud)		
	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)
KÕIK	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

CT ja GC levimuse arutamiseks kasutati testiga Aptima Combo 2 assay saadud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi tulemusi.

Põhja-Ameerika hüpoteetilise levimuse määra positiivsed ja negatiivsed ennustavad väärtused

Testi Aptima Combo 2 assay abil saadud erinevate levimusmäärade hinnangulised positiivsed ja negatiivsed ennustatavad väärtused (PPV ja NPV) CT ja GC jaoks on näidatud vastavalt tabelites Tabelid 2 ja 3. Need arvutused põhinevad hüpoteetilisel levimusel ja üldisel tundlikkusel ja spetsiifilisusel, mis on arvatud patsiendi nakatatus oleku järgi kahe multitsentrilise kliinilise uuringu jaoks. CT üldine tundlikkus ja spetsiifilisus olid vastavalt 96,1% ja 98,0% (Tabel 2). GC üldine tundlikkus ja spetsiifilisus olid vastavalt 97,8% ja 99,2% (Tabel 3). Kliiniliste uuringute andmete põhjal arvatud tegelik PPV ja NPV on toodud tabelites Tabelid 6a ja 10a (tamponiproovid ja uriiniproovid), Tabelid 6b ja 10b (vaginaalsed tamponiproovid) ja Tabelid 6c ja 10c (PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid).

Tabel 2: Hüpoteetiline PPV ja NPV CT puhul

Levimuse määr (%)	Tundlikkus (%)	Spetsiifilisus (%)	Positiivne	Negatiivne
			ennustatav väärtus (%)	ennustatav väärtus (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

Tabel 3: Hüpoteetiline PPV ja NPV GC puhul

Levimuse määr (%)	Tundlikkus (%)	Spetsiifilisus (%)	Positiivne	Negatiivne
			ennustatav väärtus (%)	ennustatav väärtus (%)
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 kliiniline toimivus

Märkus. Järgmised tulemused saadi analüüsiga Aptima Combo 2, kasutades DTS süsteeme.

Lugege süsteemi Tigris DTS spetsiifilise kliinilise toimivuse kohta jaotisest *Süsteemi Tigris DTS kliiniliste proovide vastavus* ja seejärel jaotisest *Aptima Combo 2 analüütiline toimivus*.

Kliinilise uuringu tulemused

Aptima Combo 2 assay toimivushinnang süsteemi DTS systems puhul põhineb kolmel Põhja-Ameerikas korraldatud multitsentrilisel kliinilisel uuringul. Esimeses multitsentrilises kliinilises uuringus hinnati arstide kogutud endotservikaalseid ja meeste uretraalseid tampooniproove ning meeste ja naiste uriiniproove, mis saadi 1363 mees- ja 1569 naissoost isikult, kes olid registreeritud seitsmes eri geograafilises piirkonnas asuvas tervishoiuasutuses. Teises multitsentrilises kliinilises uuringus hinnati patsientide ja arstide kogutud vaginaalseid tampooniproove, mis saadi 1464 naissoost isikult, kes olid registreeritud kaheksas eri geograafilises piirkonnas asuvas tervishoiuasutuses. Kolmandas multitsentrilises kliinilises uuringus hinnati PreservCyt lahuses PAP-vedelproove, mis koguti 1647 isikult, kes olid registreeritud kuues tervishoiuasutuses. Sümptomite esinemisel põhineval toimivuse arvutamisel klassifitseeriti katsealused sümptomaatilisteks, kui katsealune teavitas sellistest sümptomitest nagu eritis, düsuuria ja vaagnavalu. Katsealused klassifitseeriti asümptomaatilisteks, kui sümptomitest ei teavitatud.

Endotservikaalse tampooniproovi, meeste uretraalse tampooniproovi ja uriiniproovi kliiniline uuring

Endotservikaalse tampooniproovi, uretraalse tampooniproovi ja uriiniproovi multitsentrilises kliinilises uuringus osales 2932 sümptomaatilist ja asümptomaatilist mees- ning naissoost isikut, kes külastasid suguhaiguste raviasutust, ämmaemandat/günekoloogi ja pereplaneerimise asutust. Meessoost isikutelt koguti kuni kolm uretraalset tampooniproovi ja uriiniproov ning naissoost isikutelt neli endotservikaalset tampooniproovi ja uriiniproov. Meeste puhul, kellelt saadi üks uretraalne tampooniproov, hõlmas kontroll ainult GC-kultuuri. Meeste puhul, kellelt saadi kolm tampooniproovi, hõlmas kontroll GC-kultuuri, Aptima Combo 2 assay ning kaubanduses kättesaadavat NAAT-i CT ja GC jaoks. Endotservikaalsete tampooniproovide analüüsimine hõlmas testi Aptima Combo 2 assay, kahte kaubanduses kättesaadavat NAAT-i CT jaoks, ühte kaubanduslikult saadavat NAAT-i GC jaoks ja GC-kultuuri. Kõigepealt koguti GC kultuuri tampooniproov ja ülejäänud tampooniproovide kogumisjärjestust muudeti, et minimeerida kogumisest tulenevat kallutatust. Uriini analüüsi Aptima Combo 2 assay, kahe CT jaoks mõeldud kaubanduses kättesaadava NAAT-i ja ühe GC jaoks mõeldud kaubanduses kättesaadava amplifitseeritud testi abil. Kaubanduses kättesaadavaid amplifikatsiooniteste kasutati selles Aptima Combo 2 assay kliinilises uuringus võrdlustestidena.

Kõik toimivuse arvutused põhinesid Aptima Combo 2 assay endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide ning meeste ja naiste uriiniproovide koguarvul, mida võrreldi patsiendi nakatatus oleku algoritmiga kummagi soo puhul. Igas soospetsiifilises algoritmis põhineb see, kas katsealuse olek on nakatunud, nakatumata või ebaselge, NAAT-võrdlustesti endotservikaalse proovi ja meeste uretraalse tampooniproovi ning uriiniproovi kombineeritud tulemustel. CT puhul määrasid mis tahes kaks positiivset NAAT-võrdlustesti tulemust mis tahes tampooni- ja uriiniproovi kombinatsioonis katseosalise nakatunuks. Kui kõik võrdlustesti tulemused olid negatiivsed, määrati katsealuse olekuks nakatumata. Kui oli ainult üks positiivne tulemus, määrati katsealuse olek ebaselgeks. GC puhul määras katseosalise nakatunuks positiivne kultuur või amplifitseeritud võrdlustesti positiivne tampooni- ja uriiniproovi tulemus. Negatiivse kultuuri ja amplifitseeritud võrdlustesti ühe positiivse tulemuse korral oli olek ebaselge. Kui kõik võrdlustesti tulemused olid negatiivsed, määrati katsealuse olekuks nakatumata. Tabelid 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b,

11c ja 12 võtavad kokku kahe NAAT-võrdlustesti ja Aptima Combo 2 assay proovitulemuste sageduse kliinilises uuringus osalejate puhul.

Aptima Combo 2 assay tulemusi, mis saadi arsti kogutud endotservikaalsest ja meeste uretraalsest tampooniproovist ning meeste ja naiste uriiniproovidest, võrreldi patsiendi nakatatus oleku algoritmiga, et määrata tundlikkus, spetsiifilisus ja ennustatavad väärtused. Andmeanalüüsis kasutati kokku 15 661 CT ja 14 144 GC proovi tulemust. CT tundlikkus ja spetsiifilisus soo, proovi tüübi ja sümptomite oleku järgi on esitatud tabelis Tabel 5a. Tabel 6a näitab Aptima Combo 2 assay tundlikkust, spetsiifilisust ja ennustatavaid väärtusi CT puhul, võrreldes patsiendi nakatatus olekuga igas tervishoiuasutuses eraldi ja kõigis kokku. GC määramise tundlikkus ja spetsiifilisus soo, proovi tüübi ja sümptomite oleku järgi on esitatud tabelis Tabel 9a. Tabel 10a näitab GC tundlikkust, spetsiifilisust ja ennustatavaid väärtusi Aptima Combo 2 assay puhul, võrreldes patsiendi nakatatus olekuga igas tervishoiuasutuses eraldi ja kõigis kokku. Proove, mille puhul Aptima Combo 2 assay andis positiivse tulemuse, aga mille puhul patsiendi nakatatus olek oli negatiivne (st ilmselged valepositiivsed), analüüsiti CT ja GC jaoks mõeldud Hologic'i alternatiivsete amplifikatsioonitestidega. Need testid amplifitseerivad CT ja GC järjestusi, mis erinevad Aptima Combo 2 assay amplifitseeritustest. Analüüsimine toimus üksiku proovi põhjal (st mitte tingimata tampooni- ja uriiniproovi paari põhjal) ning alternatiivsete amplifikatsioonitestide tulemusi ei kasutatud patsientide esialgsete kategooriate muutmiseks (Tabelid 5a ja 9a).

Endotservikaalsete tampooniproovide puhul hinnati vere mõju CT ja GC proovide toimivusele. 2454 proovist, mille puhul hinnati CT toimivust, olid 234 (9,5%) verised. 2829 proovist, mille puhul hinnati GC toimivust, olid 247 (8,7%) verised. Ei CT ega ka GC puhul ei olnud veriste proovide toimivus statistiliselt erinev mitteveriste proovide toimivusest. Lisaandmed vere analüüsimise kohta leiate veebisaidilt *Segavad ained*.

Kliinilises uuringus hinnati rasedate naiste endotservikaalsete tampooniproovide ja uriiniproovide toimivust. CT puhul oli endotservikaalsete tampooniproovide ja uriiniproovide tundlikkus vastavalt 100% (8/8) ja 100% (8/8). Endotservikaalsete tampooniproovide ja uriiniproovide spetsiifilisus oli vastavalt 95,8% (23/24) ja 100% (24/24). GC puhul oli endotservikaalsete tampooniproovide ja uriiniproovide tundlikkus vastavalt 100% (8/8) ja 100% (8/8). Endotservikaalsete tampooniproovide ja uriiniproovide spetsiifilisus oli vastavalt 100% (26/26) ja 100% (26/26).

Selles multitsentrilises kliinilises uuringus testiga Aptima Combo 2 assay saadud 11 406 tulemusest olid kolm CT ja üheksa GC tulemust korduval analüüsimisel ebaselged ning jäeti analüüsist välja. Üks proov oli kehtetu nii CT kui ka GC tulemuste puhul ja jäeti uuringust välja.

Vaginaalsete tampooniproovide kliiniline uuring

Vaginaalse tampooniproovi multitsentrilises kliinilises uuringus osales 1464 sümptomaatilist ja asümptomaatilist naissoost isikut, kes külastasid suguhaiguste raviasutust, ämmaemandat/günekoloogit, noortekliinikut ja pereplaneerimise asutust. Uuringusse kaasatud 646 asümptomaatilise isikust olid kaks nooremad kui 16 aastat, 158 vanuses 16–20 aastat, 231 vanuses 21–25 ja 255 vanemad kui 25 aastat. Uuringusse kaasatud 818 sümptomaatilise isikust olid 160 vanuses 16–20 aastat, 324 vanuses 21–25 ja 334 vanemad kui 25 aastat. Igalt sobivalt osaliselt koguti järgmised viis proovi: üks uriiniproov, üks patsiendi kogutud vaginaalne tampooniproov, üks arsti kogutud vaginaalne tampooniproov ja kaks juhuslikult valitud endotservikaalset tampooniproovi. Aptima Combo 2 assay tulemused saadi kahe vaginaalse tampooniproovi, ühe endotservikaalse tampooniproovi ja uriiniproovi alikvoodi põhjal. Teist endotservikaalset tampooni ja uriiniproovi teist alikvooti analüüsiti teise kaubanduses kättesaadava CT jaoks mõeldud NAAT ning GC jaoks mõeldud NAAT abil. Testiga Aptima Combo 2 assay ja teiste kaubanduses kättesaadavate NAAT-dega analüüsitud

endotservikaalseid tampoonproove ja uriiniproove kasutati NAAT-võrdlustestidena, et määrata iga osaleja nakatatus olek vaginaalse tampooniproovi kliinilises uuringus. Proovide analüüsimine toimus kas kohas, kus katsealused registreeriti, või välises katsekohas.

Kõik toimivuse arvutused põhinesid Aptima Combo 2 assay patsientide ja arstide kogutud vaginaalsete tampooniproovide tulemustel, mida võrreldi patsiendi nakatatus oleku algoritmiga. Andmeanalüüsis kasutati kokku 2073 CT ja 2073 GC vaginaalse tampooniproovi tulemust. Algoritmis määrati katsealuse olekuks CT-sse või GC-sse nakatunud või nakatumata endotservikaalse tampooniproovi ja uriiniproovi põhjal, mis on saadud kaubanduses saadaoleva Aptima Combo 2 assay ning muude kaubanduses saadaolevate NAAT-de abil. Katsealused loeti CT-sse või GC-sse nakatunuks, kui kaks neljast endotservikaalsest tampooniproovist ja uriiniproovist osutusid testis Aptima Combo 2 assay või muus NAAT-võrdlustestis positiivseks (üks positiivne proov kummaski NAAT-is). Katsealuste olekuks loeti nakatumata, kui vähem kui kaks NAAT-võrdlustesti tulemust olid positiivsed. Tabelid 7b ja 11b võtavad kokku tulemuste arvu, mis on saadud sümptomaatilistelt ja asümptomaatilistelt katsealustelt, kelle olekuks on määratud CT-sse või GC-sse nakatunud või nakatumata, põhinedes patsiendi nakatatus oleku algoritmil. Selle kliinilise uuringu jaoks kasutati GC-sse nakatatus oleku määramiseks kahte kaubanduses kättesaadavat NAAT-d. Võrdlustestina ei kasutatud kultuuri, sest testi Aptima Combo 2 assay on juba muude proovitüüpide puhul kultuuriga võrreldes hinnatud (vaadake üksikasju jaotisest *Endotservikaalse tampooniproovi, meeste uretraalse tampooniproovi ja uriiniproovi kliiniline uuring*).

CT tundlikkus ja spetsiifilisus soo, proovi tüübi ja sümptomite oleku järgi on esitatud tabelis Tabel 5b. Tabel 6b näitab Aptima Combo 2 assay tundlikkust, spetsiifilisust ja ennustatavaid väärtusi CT puhul, võrreldes patsiendi nakatatus olekuga igas tervishoiuasutuses eraldi ja kõigis kokku. GC määramise tundlikkus ja spetsiifilisus soo, proovi tüübi ja sümptomite oleku järgi on esitatud tabelis Tabel 9b. Tabel 9b näitab GC tundlikkust, spetsiifilisust ja ennustatavaid väärtusi Aptima Combo 2 assay puhul, võrreldes patsiendi nakatatus olekuga igas tervishoiuasutuses eraldi ja kõigis kokku. Proove, mille puhul oli testi Aptima Combo 2 assay tulemus positiivne ja patsiendi nakatatus olek negatiivne (st ilmselgeid valepositiivseid tulemusi), analüüsiti CT ja GC jaoks mõeldud alternatiivsete TMA testidega; need alternatiivsed TMA testid keskenduvad järjestustele, mis erinevad nendest, millele keskendub Aptima Combo 2 assay. Alternatiivsete TMA testide tulemusi ei kasutatud patsientide esialgsete kategooriate muutmiseks (Tabelid 5b ja 9b).

Uuringusse kaasatud 1464 isiku seas oli 13 isikut, kelle CT-sse nakatatus olek oli teadmata, ja 14 isikut, kelle GC-sse nakatatus olek oli teadmata. Kui puuduvate tulemuste tõttu ei saanud neile lõplikku nakatatus olekut määrata, loeti nad teadmata nakatatus olekuga katsealusteks. Nende katsealuste tulemusi ei arvestatud üheski toimivuse arvutuses. Selles multitsentrilises kliinilises uuringus testiga Aptima Combo 2 assay saadud 5782 vaginaalse tampooniproovi tulemuse hulgas oli väike protsent proove (28; 0,5%), mis esialgsel CT või GC analüüsimisel andsid kehtetu või ebakindla tulemuse. Korduval analüüsimisel olid ainult kolm CT ja kaks GC tulemust ebaselged ning jäeti analüüsist välja. Korduval analüüsimisel ei osutunud ükski proov kehtetuks.

PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kliiniline uuring

Selleks et hinnata PreservCyti lahust (süsteemi ThinPrep 2000 komponenti) kui günekoloogiliste proovide tegemise alternatiivset vahendit CT ja GC määramisel, korraldati edasine multitsentriline uuring. Kliinilises uuringus hinnati tuhat kuussada nelikümmend seitset (1647) sümptomaatilist ja asümptomaatilist naissoost isikut, kes külastasid ämmaemandat/günekoloogi, pereplaneerimise asutust, perearsti või naiste- ja suguhaigustekliinikut. 1647 isikust 1288 olid asümptomaatilised ja 359 sümptomaatilised.

Katsealused registreeriti asukohtades, kus CT levimus oli vahemikus 3,2% kuni 14,0% ja GC levimus vahemikus 0% kuni 5,0%. Igalt sobivalt katsealuselt koguti kaks järgmist proovi: üks PreservCyti lahuses PAP-vedelproov ja üks endotservikaalne tampooniproov. PreservCyti lahuses PAP-vedelproove töödeldi kooskõlas töötaja ThinPrep 2000 kasutusjuhendi ja Aptima proovide ülekandmise komplekti pakendi infolehega. Pärast PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi töötlemist töötlejaga ThinPrep 2000 viidi proov Aptima proovide ülekandmise komplekti, et analüüsida seda testiga Aptima Combo 2 assay. PreservCyti lahuses PAP-vedelproove ja endotservikaalseid tampooniproove analüüsiti testiga Aptima Combo 2 assay.

PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide tundlikkus ja spetsiifilisus arvutati, võrreldes tulemusi patsiendi nakatatus oleku algoritmiga. Algoritmis määrati katsealuse olekuks CT-sse või GC-sse nakatunud või nakatumata endotservikaalse tampooniproovi põhjal, mis on saadud kahe kaubanduses kättesaadava NAAT-i abil (Tabelid 7c ja 11c). CT puhul hõlmasid NAAT-võrdlustestid analüüse Aptima Combo 2 assay ja Aptima CT. GC puhul hõlmasid NAAT-võrdlustestid analüüse Aptima Combo 2 assay ja Aptima GC. Selleks et määrata patsiendi olekuks *nakatunud*, pidid mõlemad NAAT-võrdlustestid andma positiivse tulemuse. Patsiendi olekuks määrati *nakatumata*, kui kahe NAAT-võrdlustesti tulemused olid vastandlikud või negatiivsed.

Testiga Aptima Combo 2 assay analüüsitud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide CT tundlikkus ja spetsiifilisus sümptomite oleku järgi ning üldiselt on esitatud tabelis Tabel 5c. CT puhul oli üldine tundlikkus 96,7% (87/90). Sümptomaatilistel ja asümptomaatilistel isikutel oli tundlikkus vastavalt 96,7% (29/30) ja 96,7% (58/60). CT PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi üldine spetsiifilisus oli 99,2% (1545/1557). Sümptomaatilistel ja asümptomaatilistel isikutel oli spetsiifilisus vastavalt 98,5% (324/329) ja 99,4% (1221/1228). Tabel 6c näitab Aptima Combo 2 assay tundlikkuse ja spetsiifilisuse väärtusi CT jaoks PreservCyti lahuses PAP-vedelproovides tervishoiuasutuse järgi ja üldiselt. CT puhul oli tundlikkus vahemikus 92,9% kuni 100%. Spetsiifilisus oli vahemikus 97,7% kuni 100%.

Testiga Aptima Combo 2 assay analüüsitud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide GC tundlikkus ja spetsiifilisus sümptomite oleku järgi ning üldiselt on esitatud tabelis Tabel 9c. GC puhul oli üldine tundlikkus 92,3% (12/13). Sümptomaatilistel ja asümptomaatilistel isikutel oli tundlikkus vastavalt 100% (7/7) ja 83,3% (5/6). GC PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi üldine spetsiifilisus oli 99,8% (1630/1634). Sümptomaatilistel ja asümptomaatilistel isikutel oli spetsiifilisus vastavalt 100% (352/352) ja 99,7% (1278/1282). Tabel 10c näitab Aptima Combo 2 assay tundlikkuse ja spetsiifilisuse väärtusi GC jaoks PreservCyti lahuses PAP-vedelproovides tervishoiuasutuse järgi ja üldiselt. GC puhul oli tundlikkus vahemikus 80,0% kuni 100%. Spetsiifilisus oli vahemikus 99,0% kuni 100%.

Selles kliinilises uuringus kasutatud emakakaela proovivõtuseadmete jaotumine tervishoiuasutuse järgi on võetud kokku tabelis Tabel 4.

Tabel 4: Kokkuvõte PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi uuringus kasutatud emakakaela proovivõtuseadmetest

Emakakaela proovivõtuseade	Kliinilise kogumise koht						Kokku
	1	2	3	4	5	6	
Spaatel/tsütohari	0	124	475	287	57	364	1307
Harja-tüüpi seade	100	0	0	0	240	0	340

Chlamydia trachomatis'e toimivuse tabelid**C. trachomatis'e tundlikkus ja spetsiifilisus****Tabel 5a: Aptima Combo 2 Assay proovid vs. patsiendi nakatatus olek**

Proov		Sümptomite olek	N	TP	FP ^a	TN	FN	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)
Mees	Tampoon	Sümptomaatiline	676	190	15 ^a	464	7	96,4% (92,8–98,6)	96,9% (94,9–98,2)
		Asümptomaatiline	388	70	5 ^b	309	4	94,6% (86,7–98,5)	98,4% (96,3–99,5)
		Kõik ^c	1065	260	20 ^c	774	11	95,9% (92,9–98,0)	97,5% (96,1–98,5)
	Uriin	Sümptomaatiline	694	199	8 ^d	484	3	98,5% (95,7–99,7)	98,4% (96,8–99,3)
		Asümptomaatiline	400	77	4 ^e	316	3	96,3% (89,4–99,2)	98,8% (96,8–99,7)
		Kõik ^c	1095	276	12 ^f	801	6	97,9% (95,4–99,2)	98,5% (97,4–99,2)
Naine	Tampoon	Sümptomaatiline	819	133	22 ^g	653	11	92,4% (86,7–96,1)	96,7% (95,1–97,9)
		Asümptomaatiline	569	61	6 ^h	501	1	98,4% (91,3–100)	98,8% (97,4–99,6)
		Kõik ^c	1389	195	28 ⁱ	1154	12	94,2% (90,1–97,0)	97,6% (96,6–98,4)
	Uriin	Sümptomaatiline	821	136	8 ^j	668	9	93,8% (88,5–97,1)	98,8% (97,7–99,5)
		Asümptomaatiline	569	60	5 ^k	502	2	96,8% (88,8–99,6)	99,0% (97,7–99,7)
		Kõik ^c	1391	197	13 ^l	1170	11	94,7% (90,7–97,3)	98,9% (98,1–99,4)
Kokku	Tampoon	Sümptomaatiline	1495	323	37 ^m	1117	18	94,7% (91,8–96,8)	96,8% (95,6–97,7)
		Asümptomaatiline	957	131	11 ⁿ	810	5	96,3% (91,6–98,8)	98,7% (97,6–99,3)
		Kõik ^c	2454	455	48 ^o	1928	23	95,2% (92,9–96,9)	97,6% (96,8–98,2)
	Uriin	Sümptomaatiline	1515	335	16 ^p	1152	12	96,5% (94,0–98,2)	98,6% (97,8–99,2)
		Asümptomaatiline	969	137	9 ^q	818	5	96,5% (92,0–98,8)	98,9% (97,9–99,5)
		Kõik ^c	2486	473	25 ^r	1971	17	96,5% (94,5–98,0)	98,7% (98,2–99,2)

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

¹ Hõlmab 1 meessoost isikut, kelle puhul sümptomeid ei täheldatud.

² Hõlmab 1 naissoost isikut, kelle puhul sümptomeid ei täheldatud.

³ Hõlmab 1 meessoost ja 1 naissoost isikut, kelle puhul sümptomeid ei täheldatud.

⁴ CT alternatiivsed TMA tulemused tähistavad positiivsete tulemuste arvu / analüüsitud proovide arvu:

a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4; f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13; m: 29/36; n: 7/11; o: 36/47; p: 6/16; q: 1/9 ja r: 7/25.

Tabel 5b: Aptima Combo 2 Assay vaginaalne tampooniproov vs. patsiendi nakatatus olek

Proov		Sümptomi olek	N	TP	FP ^a	TN	FN	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)
Patsiendi kogutud	Vaginaalne tampoon	Asümptomaatiline	628	60	18 ^a	549	1	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)
Arsti kogutud	Vaginaalne tampoon	Sümptomaatiline	809	111	25 ^b	669	4	96,5% (91,3–99,0)	96,4% (94,7–97,7)
		Asümptomaatiline	636	59	16 ^c	559	2	96,7% (88,7–99,6)	97,2% (95,5–98,4)
		Kõik	1445	170	41 ^d	1228	6	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

¹ CT TMA alternatiivsed amplifikatsiooni tulemused tähistavad positiivsete tulemuste arvu / analüüsitud proovide arvu:

a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16 ja d: 32/41.

Tabel 5c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyti proovid vs. patsiendi nakatatus olek

Sümptomi olek	AC2/CT PreservCyti tulemus					Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)
		+/+	+/-	-/+	-/-		
Asümptomaatiline	Positiivne	58	1	0	6	96,7% (88,5–99,6)	99,4% (98,8–99,8)
	Negatiivne	2	1	12	1208		
	Kokku	60	2	12	1214		
Sümptomaatiline	Positiivne	29	0	0	5	96,7% (82,8–99,9)	98,5% (96,5–99,5)
	Negatiivne	1	3	4	317		
	Kokku	30	3	4	322		
Kõik	Positiivne	87	1	0	11	96,7% (90,6–99,3)	99,2% (98,7–99,6)
	Negatiivne	3	4	16	1525		
	Kokku	90	5	16	1536		

+/+ = positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus ACT testis.

+/- = positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus ACT testis.

-/+ = negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus ACT testis.

-/- = negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus ACT testis.

C. trachomatis'e toimevus tervishoiuasutuse järgi**Tabel 6a: Aptima Combo 2 Assay proov vs. patsiendi nakatatus olek**

Proov	Asukoht	N	TP	FP	TN	FN	Levimus (%)	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
Tampoon	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
	KÕIK	1065	260	20	774	11	25,4	95,9% (92,9–98,0)	97,5% (96,1–98,5)	92,9	98,6
Mees	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
	KÕIK	1095	276	12	801	6	25,8	97,9% (95,4–99,2)	98,5% (97,4–99,2)	95,8	99,3
Tampoon	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
	KÕIK	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2% (90,1–97,0)	97,6% (96,6–98,4)	87,4	99,0
Naine	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
	KÕIK	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7% (90,7–97,3)	98,9% (98,1–99,4)	93,8	99,1

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

* Levimus on üle hinnatud, kuna esialgne kogumine piirdus sümptomaatiliste isikute skriinimisega.

Tabel 6b: Aptima Combo 2 Assay vaginaalne tampooniproov vs. patsiendi nakatatus olek

Proov	Asukoht	N	TP	FP	TN	FN	Levimus (%)	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Patsiendi kogutud	Vaginaalne tampoon	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	
	KÕIK	628	60	18	549	1	9,7	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)	76,9	99,8	
Arsti kogutud	Vaginaalne tampoon	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	
	KÕIK	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)	80,6	99,5	

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

Tabel 6c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyti proovid vs. patsiendi nakatatus olek

Asukoht	AC2/CT PreservCyti tulemus	+/+	+/-	-/+	-/-	Levimus (%)	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positiivne	14	0	0	2	14,0	100% (76,8–100)	97,7% (91,9–99,7)	87,5	100
	Negatiivne	0	0	1	83					
	Kokku	14	0	1	85					
2	Positiivne	4	0	0	0	3,2	100% (39,8–100)	100% (97,0–100)	100	100
	Negatiivne	0	0	2	118					
	Kokku	4	0	2	118					
3	Positiivne	29	0	0	2	6,5	93,5% (78,6–99,2)	99,5% (98,4–99,9)	93,5	99,5
	Negatiivne	2	0	2	440					
	Kokku	31	0	2	442					
4	Positiivne	8	1	0	4	2,8	100% (63,1–100)	98,2% (95,9–99,4)	61,5	100
	Negatiivne	0	2	1	271					
	Kokku	8	3	1	275					
5	Positiivne	13	0	0	2	4,7	92,9% (66,1–99,8)	99,3% (97,5–99,9)	86,7	99,6
	Negatiivne	1	1	4	276					
	Kokku	14	1	4	278					
6	Positiivne	19	0	0	1	5,2	100% (82,4–100)	99,7% (98,4–100)	95,0	100
	Negatiivne	0	1	6	337					
	Kokku	19	1	6	338					
Kõik	Positiivne	87	1	0	11	5,5	96,7% (90,6–99,3)	99,2% (98,7–99,6)	87,9	99,8
	Negatiivne	3	4	16	1525					
	Kokku	90	5	16	1536					

+/+ = positiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus ACT testis.

+/- = positiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus ACT testis.

-/+ = negatiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus ACT testis.

-/- = negatiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tamponiproovi tulemus ACT testis.

Chlamydia trachomatis'e analüüs naispatsientide nakatatus oleku kohta**Tabel 7a: Endotservikaalne tampooniproov ja uriiniproov**

Patsiendi nakatatus olek	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Sümptomi olek	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline
Nakatunud	NA	NA	+	+	+	+	1	0
Nakatunud	NA	+	NA	+	+	+	1	0
Nakatunud	NA	+	+	+	-	+	0	1
Nakatunud	-	+	NA	+	-	+	1	0
Nakatunud	-	+	-	+	-	+	4	0
Nakatunud	-	+	-	+	+	+	6	1
Nakatunud	-	+	+	+	-	+	1	0
Nakatunud	-	+	+	+	+	+	7	3
Nakatunud	+	NA	+	+	+	+	1	0
Nakatunud	+	-	NA	+	+	-	1	0
Nakatunud	+	-	+	-	-	-	1	0
Nakatunud	+	-	+	-	+	-	7	1
Nakatunud	+	-	+	-	+	+	2	1
Nakatunud	+	-	+	+	+	-	1	0
Nakatunud	+	-	+	+	+	+	3	3
Nakatunud	+	+	NA	+	+	+	6	2
Nakatunud	+	+	-	NA	+	+	1	0
Nakatunud	+	+	-	+	+	+	7	3
Nakatunud	+	+	+	NA	+	+	1	0
Nakatunud	+	+	+	-	+	+	2	2
Nakatunud	+	+	+	+	-	-	1	0
Nakatunud	+	+	+	+	-	+	1	1
Nakatunud	+	+	+	+	+	NA	1	0
Nakatunud	+	+	+	+	+	+	88	44
Nakatmata	-	-	-	-	NA	-	1	1
Nakatmata	-	-	-	-	-	NA	2	1
Nakatmata	-	-	-	-	-	-	648	497
Nakatmata	-	-	-	-	-	+	18	4
Nakatmata	-	-	-	-	+	-	4	3
Nakatmata	-	-	-	-	+	+	4	2
Kokku							822	570

FU = naise uriin; **FS** = naise endotservikaalne tampoon.

„NA“ tähistab proovi, mida pole saadud või mida pole võimalik analüüsida.

Tabel 7b: Patsiendi ja arsti kogutud vaginaalne tampooniproov

Patsiendi nakatuse olek	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Sümptomi olek		Kokku
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline	
Nakatunud	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Nakatunud	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Nakatunud	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Nakatunud	+	+	+	+	NA	-	1	0	1
Nakatunud	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Nakatunud	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Nakatunud	+	-	+	+	NA	+	1	0	1
Nakatunud	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Nakatunud	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Nakatunud	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Nakatunud	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Nakatunud	-	NA	+	+	+	+	1	0	1
Nakatunud	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Nakatunud	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Nakatunud	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Nakatunud	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Nakatunud	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Nakatunud	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Nakatunud	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Nakatumata	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Nakatumata	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Nakatumata	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Nakatumata	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Nakatumata	-	-	+	-	NA	+	1	0	1
Nakatumata	-	-	+	-	NA	-	1	0	1
Nakatumata	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Nakatumata	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Nakatumata	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Nakatumata	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Nakatumata	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Nakatumata	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Nakatumata	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Nakatumata	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Nakatumata	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Nakatumata	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nakatumata	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Nakatumata	-	-	-	-	NA	+	0	1	1
Nakatumata	-	-	-	-	NA	-	11	8	19
Nakatumata	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nakatumata	-	-	-	-	NA	=	0	1	1
Nakatumata	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Nakatumata	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nakatumata	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nakatumata	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Nakatumata	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nakatumata	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nakatumata	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Nakatumata	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nakatumata	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Nakatumata	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Kokku							811	640	1451

FS = naise endotservikaalne tampoon; FU = naise uriin; PVS = asümptomaatilise patsiendi kogutud vaginaalne tampoon; CVS = arsti kogutud vaginaalne tampoon. „NA“ tähistab proovi, mida pole saadud või mida pole võimalik analüüsida. Võrdusmärk (=) tähistab ebakindlat tulemust korduval analüüsimisel.

Tabel 7c: PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi kliinilise uuringu patsiendi nakatatus oleku tulemused *C. trachomatis*'e puhul

Patsiendi nakatatus olek	Endotservikaalse tamponiproovi tulemus		Sümptomi olek	
	AC2	ACT	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline
Nakatunud	+	+	30	60
Nakatumata	–	+	4	12
Nakatumata	+	–	3	2
Nakatumata	–	–	322	1214
Kokku			359	1288

***C. trachomatis*'e analüüs meespatsientide nakatatus oleku järgi**

Tabel 8: *C. trachomatis* uretraalse tamponiproovi ja uriiniproovi analüüs meespatsientide nakatatus oleku kohta

Patsiendi nakatatus olek	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2 Assay		Sümptomi olek	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline
Nakatunud	NA	+	+	+	+	2	0
Nakatunud	–	+	+	+	+	10	4
Nakatunud	+	NA	+	+	NA	4	6
Nakatunud	+	NA	+	+	–	2	0
Nakatunud	+	NA	+	+	+	21	1
Nakatunud	+	–	+	+	–	3	3
Nakatunud	+	–	+	+	+	4	3
Nakatunud	+	+	NA	–	+	1	0
Nakatunud	+	+	NA	+	+	8	2
Nakatunud	+	+	–	+	+	12	4
Nakatunud	+	+	+	–	–	1	0
Nakatunud	+	+	+	–	+	1	3
Nakatunud	+	+	+	+	NA	1	0
Nakatunud	+	+	+	+	–	1	1
Nakatunud	+	+	+	+	+	131	53
Nakatumata	–	–	–	NA	–	0	2
Nakatumata	–	–	–	–	NA	13	8
Nakatumata	–	–	–	–	–	461	303
Nakatumata	–	–	–	–	+	10	5
Nakatumata	–	–	–	+	–	3	4
Nakatumata	–	–	–	+	+	5	0
Kokku						694	402

MU = mehe uriin; **MS** = mehe uretraalne tampon.

„NA“ tähistab proovi, mida pole saadud või mida pole võimalik analüüsida.

Neisseria gonorrhoeae toimevuse tabelid**N. gonorrhoeae tundlikkus ja spetsiifilisus****Tabel 9a: Aptima Combo 2 Assay proovid vs. patsiendi nakatatus olek**

Proov		Sümptomid	N	TP	FP ^a	TN	FN	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)
Mees	Tampoon	Sümptomaatiline	724	304	5 ^a	412	3	99,0% (97,2–99,8)	98,8% (97,2–99,6)
		Asümptomaatiline	378	15	12 ^b	351	0	100% (78,2–100)	96,7% (94,3–98,3)
		Kõik ¹	1103	319	17 ^c	764	3	99,1% (97,3–99,8)	97,8% (96,5–98,7)
	Uriin	Sümptomaatiline	750	311	1 ^d	433	5	98,4% (96,3–99,5)	99,8% (98,7–100)
		Asümptomaatiline	383	13	2 ^e	368	0	100% (75,3–100)	99,5% (98,1–99,9)
		Kõik ¹	1134	324	3 ^f	802	5	98,5% (96,5–99,5)	99,6% (98,9–99,9)
Naine	Tampoon	Sümptomaatiline	881	94	15 ^g	772	0	100% (96,2–100)	98,1% (96,9–98,9)
		Asümptomaatiline	596	31	2 ^h	562	1	96,9% (83,8–99,9)	99,6% (98,7–100)
		Kõik ²	1479	126	17 ⁱ	1335	1	99,2% (95,7–100)	98,7% (98,0–99,3)
	Uriin	Sümptomaatiline	883	87	7 ^j	782	7	92,6% (85,3–97,0)	99,1% (98,2–99,6)
		Asümptomaatiline	599	28	3 ^k	564	4	87,5% (71,0–96,5)	99,5% (98,5–99,9)
		Kõik ²	1484	116	10 ^l	1347	11	91,3% (85,0–95,6)	99,3% (98,6–99,6)
Kokku	Tampoon	Sümptomaatiline	1605	398	20 ^m	1184	3	99,3% (97,8–99,8)	98,3% (97,4–99,0)
		Asümptomaatiline	974	46	14 ⁿ	913	1	97,9% (88,7–99,9)	98,5% (97,5–99,2)
		Kõik ³	2582	445	34 ^o	2099	4	99,1% (97,7–99,8)	98,4% (97,8–98,9)
	Uriin	Sümptomaatiline	1633	398	8 ^p	1215	12	97,1% (94,9–98,5)	99,3% (98,7–99,7)
		Asümptomaatiline	982	41	5 ^q	932	4	91,1% (78,8–97,5)	99,5% (98,8–99,8)
		Kõik ³	2618	440	13 ^r	2149	16	96,5% (94,4–98,0)	99,4% (99,0–99,7)

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

¹ Hõlmab 1 meessoost isikut, kelle puhul sümptomeid ei täheldatud.

² Hõlmab 1 naissoost isikut, kelle puhul sümptomeid ei täheldatud.

³ Hõlmab 1 meessoost ja 1 naissoost isikut, kelle puhul sümptomeid ei täheldatud.

⁴ GC alternatiivsed TMA tulemused tähistavad positiivsete tulemuste arvu / analüüsitud proovide arvu: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4 ja r: 6/12.

Tabel 9b: Aptima Combo 2 Assay vaginaalne tampooniproov vs. patsiendi nakatatus olek

Proov		Sümptomi olek	N	TP	FP ¹	TN	FN	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)
Patsiendi kogutud	Vaginaalne tampoon	Asümptomaatiline	629	21	3 ^a	605	0	100% (83,9–100)	99,5% (98,6–99,9)
Arsti kogutud	Vaginaalne tampoon	Sümptomaatiline	807	51	7 ^b	747	2	96,2% (87,0–99,5)	99,1% (98,1–99,6)
		Asümptomaatiline	637	21	4 ^c	611	1	95,5% (77,2–99,9)	99,3% (98,3–99,8)
		Kõik	1444	72	11 ^d	1358	3	96,0% (88,8–99,2)	99,2% (98,6–99,6)

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

¹ GC TMA alternatiivsed amplifikatsiooni tulemused tähistavad positiivsete tulemuste arvu / analüüsitud proovide arvu: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4 ja d: 9/11.

Tabel 9c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyti proovid vs. patsiendi nakatatus olek

Sümptomi olek	AC2/GC PreservCyti tulemus	+/+	+/-	-/+	-/-	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)
Asümptomaatiline	Positiivne	5	0	1 ¹	3	83,3% (35,9–99,6)	99,7% (99,2–99,9)
	Negatiivne	1	0	5	1273		
	Kokku	6	0	6	1276		
Sümptomaatiline	Positiivne	7	0	0	0	100% (59,0–100)	100% (99,0–100)
	Negatiivne	0	0	0	352		
	Kokku	7	0	0	352		
Kõik	Positiivne	12	0	1	3	92,3% (64,0–99,8)	99,8% (99,4–99,9)
	Negatiivne	1	0	5	1625		
	Kokku	13	0	6	1628		

¹ Ühe proovi puhul oli tulemus vastuoluline. Ebakindel endotservikaalse tampooniproovi tulemus analüüsiga Aptima Combo 2 assay / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus analüüsiga APTIMA GC.

+/+ = positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

+/- = positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

-/+ = negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

-/- = negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

Neisseria gonorrhoeae toimevus tervishoiuasutuse järgi**Tabel 10a: Aptima Combo 2 Assay proovid vs. patsiendi nakatatus olek**

Proov	Asukoht	N	TP	FP	TN	FN	Levimus (%)	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Mees	Tampoon	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
		KÕIK	1103	319	17	764	3	29,2	99,1% (97,3–99,8)	97,8% (96,5–98,7)	94,9	99,6
Mees	Uriin	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
		KÕIK	1134	324	3	802	5	29,0	98,5% (96,5–99,5)	99,6% (98,9–99,9)	99,1	99,4
Naine	Tampoon	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
		KÕIK	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2% (95,7–100)	98,7% (98,0–99,3)	88,1	99,9
Naine	Uriin	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
		KÕIK	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3% (85,0–95,6)	99,3% (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

* Levimus on üle hinnatud, kuna esialgne kogumine piirdus sümptomaatiliste isikute skriinimisega.

Tabel 10b: Aptima Combo 2 Assay vaginaalne tampooniproov vs. patsiendi nakatatus olek

Proov	Asukoht	N	TP	FP	TN	FN	Levimus (%)	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Patsiendi kogutud	Vaginaalne tampoon	1	70	5	1	65	0	7,1	100% (47,8–100)	98,5 (91,7–100)	83,3	100
		2	46	7	0	39	0	15,2	100% (59,0–100)	100% (91,0–100)	100	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100% (15,8–100)	100% (91,8–100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100% (2,5–100)	100% (97,6–100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100% (2,5–100)	100% (97,2–100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100% (47,8–100)	97,1 (90,1–99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	N/A	100% (94,7–100)	N/A	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	N/A	100% (91,8–100)	N/A	100
		KÕIK	629	21	3	605	0	3,3	100% (83,9–100)	99,5 (98,6–99,9)	87,5	100
Arsti kogutud	Vaginaalne tampoon	1	227	12	3	212	0	5,3	100% (73,5–100)	98,6% (96,0–99,7)	80,0	100
		2	196	31	2	163	0	15,8	100% (88,8–100)	98,8% (95,7–99,9)	93,9	100
		3	113	3	0	109	1	3,5	75,0% (19,4–99,4)	100% (96,7–100)	100	99,1
		4	262	5	2	255	0	1,9	100% (47,8–100)	99,2% (97,2–99,9)	71,4	100
		5	198	2	0	196	0	1,0	100% (15,8–100)	100% (98,1–100)	100	100
		6	296	18	4	272	2	6,8	90,0% (68,3–98,8)	98,6% (96,3–99,6)	81,8	99,3
		7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100% (96,4–100)	N/A	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100% (2,5–100)	100% (92,7–100)	100	100
		KÕIK	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0% (88,8–99,2)	99,2% (98,6–99,6)	86,7	99,8

TP = tõene positiivne; FP = valepositiivne; TN = tõeline negatiivne; FN = valenegatiivne.

Tabel 10c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyti proovid vs. patsiendi nakatatus olek

Asukoht	AC2/GC	+/+	+/-	-/+	-/-	Levimus (%)	Tundlikkus (95% C.I.)	Spetsiifilisus (95% C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
	PreservCyti tulemus									
1	Positiivne	5	0	0	0	5,0	100% (47,8–100)	100% (96,2–100)	100	100
	Negatiivne	0	0	0	95					
	Kokku	5	0	0	95					
2	Positiivne	1	0	0	0	0,8	100% (2,5–100)	100% (97,0–100)	100	100
	Negatiivne	0	0	0	123					
	Kokku	1	0	0	123					
3	Positiivne	4	0	0	0	1,1	80,0% (28,4–99,5)	100% (99,2–100)	100	99,8
	Negatiivne	1	0	0	470					
	Kokku	5	0	0	470					
4	Positiivne	1	0	0	0	0,3	100% (2,5–100)	100% (98,7–100)	100	100
	Negatiivne	0	0	3	283					
	Kokku	1	0	3	283					
5	Positiivne	0	0	0	3	0,0	N/A	99,0% (97,1–99,8)	0,0	100
	Negatiivne	0	0	0	294					
	Kokku	0	0	0	297					
6	Positiivne	1	0	1 ¹	0	0,3	100% (2,5–100)	99,7% (98,5–100)	50,0	100
	Negatiivne	0	0	2	360					
	Kokku	1	0	3	360					
Kõik	Positiivne	12	0	1	3	0,8	92,3% (64,0–99,8)	99,8% (99,4–99,9)	75,0	99,9
	Negatiivne	1	0	5	1625					
	Kokku	13	0	6	1628					

¹ Ühe proovi puhul oli tulemus vastuoluline. Ebakindel endotservikaalse tampooniproovi tulemus analüüsiga Aptima Combo 2 assay / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus analüüsiga APTIMA GC.

+/+ = positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

+/- = positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

-/+ = negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / positiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

-/- = negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AC2 testis / negatiivne endotservikaalse tampooniproovi tulemus AGC testis.

Neisseria gonorrhoeae analüüs naispatsientide nakatatus oleku kohta**Tabel 11a: Endotservikaalne tampooniproov ja uriiniproov**

Patsiendi nakatatus olek	NAAT		Kultuur	Aptima Combo 2 Assay		Sümptomi olek	
	FU	FS	FS	FU	FS	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline
Nakatunud	NA	+	+	+	+	1	1
Nakatunud	-	-	+	-	-	0	1
Nakatunud	-	+	+	-	+	5	2
Nakatunud	-	+	+	+	+	9	2
Nakatunud	+	NA	+	+	+	1	0
Nakatunud	+	-	+	+	+	3	1
Nakatunud	+	+	NA	+	+	0	1
Nakatunud	+	+	-	+	+	11	2
Nakatunud	+	+	+	-	+	2	1
Nakatunud	+	+	+	+	+	62	21
Nakatmata	-	-	-	-	NA	2	3
Nakatmata	-	-	-	-	-	768	559
Nakatmata	-	-	-	-	+	12	2
Nakatmata	-	-	-	+	-	4	3
Nakatmata	-	-	-	+	+	3	0
Kokku						883	599

FU = naise uriin; **FS** = naise endotservikaalne tampoon.

„NA“ tähistab proovi, mida pole saadud või mida pole võimalik analüüsida.

Tabel 11b: Patsientide ja arstide kogutud vaginaalsete tampooniproovide analüüs

Patsiendi nakatatus olek	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Sümptomi olek		Kokku
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline	
Nakatunud	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Nakatunud	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Nakatunud	+	+	+	+	NA	+	0	1	1
Nakatunud	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Nakatunud	+	NA	+	+	+	+	1	0	1
Nakatunud	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Nakatunud	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Nakatunud	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Nakatunud	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Nakatunud	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Nakatunud	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Nakatunud	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Nakatunud	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Nakatunud	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Nakatmata	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Nakatmata	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Nakatmata	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Nakatmata	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Nakatmata	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Nakatmata	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Nakatmata	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Nakatmata	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Nakatmata	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Nakatmata	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Nakatmata	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nakatmata	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Nakatmata	-	-	-	-	NA	-	15	9	24
Nakatmata	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nakatmata	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nakatmata	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nakatmata	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Nakatmata	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nakatmata	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nakatmata	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Nakatmata	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nakatmata	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Kokku							810	640	1450

FS = naise endotservikaalne tampoon; FU = naise uriin; PVS = asümptomaatilise patsiendi kogutud vaginaalne tampoon; CVS = arsti kogutud vaginaalne tampoon; „NA“ tähistab proovi, mida ei saadud või mida pole võimalik analüüsida. Võrdusmärk (=) tähistab ebakindlat tulemust korduval analüüsimisel.

***N. gonorrhoeae* analüüs naispatsientide nakatatusoleku kohta**
Tabel 11c: PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi kliinilise uuringu patsiendi nakatatusoleku tulemused *N. gonorrhoeae* puhul

Patsiendi nakatatusolek	Endotservikaalse tamponiproovi tulemus		Sümptomi olek	
	AC2	AGC	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline
Nakatunud	+	+	7	6
Nakatamata	=	+	0	1
Nakatamata	–	+	0	5
Nakatamata	–	–	352	1276
Kokku			359	1288

***N. gonorrhoeae* analüüs meespatsientide nakatatusoleku kohta**

Tabel 12: Uretraalne tamponiproov ja uriiniproov

Patsiendi nakatatusolek	NAAT 1		Kultuur	Aptima Combo 2 Assay		Sümptomi olek	
	MU	MS	MS	MU	MS	Sümptomaatiline	Asümptomaatiline
Nakatunud	NA	+	+	+	+	1	0
Nakatunud	–	NA	+	NA	+	0	1
Nakatunud	–	NA	+	+	+	1	0
Nakatunud	–	–	+	–	–	1	0
Nakatunud	–	+	+	+	+	4	1
Nakatunud	+	NA	+	NA	+	0	1
Nakatunud	+	NA	+	+	NA	8	0
Nakatunud	+	NA	+	+	–	1	0
Nakatunud	+	NA	+	+	+	50	1
Nakatunud	+	–	+	+	+	4	1
Nakatunud	+	+	NA	+	+	1	0
Nakatunud	+	+	–	+	+	11	1
Nakatunud	+	+	+	–	–	1	0
Nakatunud	+	+	+	–	+	3	0
Nakatunud	+	+	+	+	NA	1	0
Nakatunud	+	+	+	+	+	229	9
Nakatamata	–	–	–	NA	–	0	1
Nakatamata	–	–	–	NA	+	0	1
Nakatamata	–	–	–	–	NA	17	9
Nakatamata	–	–	–	–	–	411	349
Nakatamata	–	–	–	–	+	5	10
Nakatamata	–	–	–	+	–	1	1
Nakatamata	–	–	–	+	+	0	1
Kokku						750	387

MU = mehe uriin; **MS** = mehe uretraalne tampon; NA = proovi pole saadud või seda pole võimalik analüüsida.

Aptima kontrollide RLU jaotamine

RLU-de jaotamine Aptima GC positiivse kontrolli / CT negatiivse kontrolli ja Aptima CT positiivse kontrolli / GC negatiivse kontrolli jaoks kõikides kliinilise uuringu käigus tehtud Aptima Combo 2 assay tsüklites on toodud tabelis Tabel 13.

Tabel 13: Aptima Combo 2 Assay kontrollide kogu RLU jaotamine

Kontroll	Statistika	Kogu RLU (×1000)		
		Endotservikaalse tamponiproovi, meeste uretraalse tamponiproovi ja uriiniproovi kliiniline uuring	Vaginaalsete tamponiproovide kliiniline uuring	PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kliiniline uuring
CT positiivne kontroll/ GC negatiivne kontroll	Maksimaalne	1572	1996	1747
	75. protsentiil	1160	1279	1264
	Keskmine	1063	1135	1165
	25. protsentiil	996	933	1024
	Minimaalne	274	174	494
GC positiivne kontroll/ CT negatiivne kontroll	Maksimaalne	1359	1420	1438
	75. protsentiil	1202	1255	1288
	Keskmine	1093	1169	1201
	25. protsentiil	989	1084	1099
	Minimaalne	167	249	166

Täpsuse uuring

Korratavuse ja reprodutseeritavuse hindamiseks analüüsiti täpsust kolmes asukohas. Täpsuse uuringud korraldati endotservikaalse tamponiproovi, meeste uretraalse tamponiproovi ja uriiniproovi kliinilise uuringu ning PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi kliinilise uuringu osana. Varasema uuringu puhul varustati igat tervishoiuasutust 13 proovist koosneva kolme identse paneeliga, kus iga proov sisaldas 0–500 fg CT rRNA-d, 0–25 000 fg GC rRNA-d või CT ja GC rRNA kombinatsioone. Analüüsimine toimus kolme päeva jooksul, kasutades iga päev erinevat proovikomplekti partiid. Üldise RLU, analüüsitsüklite vahelise, analüüsitsüklite jooksul tekkiva ja asukohtade vahelise varieeruvuse kirjeldav statistika on võetud kokku tabelis Tabel 14a.

Viimase täpsuse uuringu puhul hinnati reprodutseeritavust 12-pesalise paneeli abil, mis loodi, lisades PreservCyti lahusesse CT ja GC rRNA-d vastavalt 0 kuni 2000 fg proovi kohta ja 0 kuni 5000 fg proovi kohta ning eraldades 1,0 ml Aptima proovide ülekandmise komplekti kogumiskatsutisse. Kaks (2) operaatorit kõigis kolmes asukohas tegid kõigil kolmel päeval ühe analüüsitsükli päevas, mis teeb kokku kolm kehtivat analüüsitsükli operaatori kohta. Analüüsimisel kasutati ühte proovikomplekti partiid. Selle täpsuse uuringu tulemused on võetud kokku tabelis Tabel 14b.

Mõlema uuringu puhul hinnati reprodutseeritavust, rikastades sobivat transpordisöödet (STM, PreservCyti lahuses) rRNA-ga. Sihtorganismi sisaldavate tamponiproovide, uriiniproovide või PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide analüüsimisel pole reprodutseeritavust kindlaks tehtud.

Tabel 14a: Tampooni transpordisööde

Paneeli pesa	N	Keskmine RLU (×1000)	Tsüklite jooksul		Tsüklite vahel		Asukohtade vahel		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
Kõrge	CT tampooniproov	54	1055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Topeltpositiivne tampooniproov*	54	2338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Topeltpositiivne uriiniproov*	54	2281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
	GC tampooniproov	54	1265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
Keskmine	CT tampooniproov	54	1001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Topeltpositiivne tampooniproov*	54	2241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
	GC tampooniproov	54	1249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
Madal	CT tampooniproov	54	1013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Topeltpositiivne tampooniproov*	54	2085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
	Topeltpositiivne uriiniproov*	54	2201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
	GC tampooniproov	54	1177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
Negatiivne	Tampoon	54	7	1301	18,3	2311	32,5	1901	26,8
	Uriin	54	7	861	12,0	2299	32,1	1994	27,9

* Kahe positiivse väärtusega paneelipesa sisaldasid nii CT kui ka GC rRNA-d.

Tabel 14b: PreservCyti lahus

Kontsentratsioon (fg/analüüs)		N	Vastavus	Keskmine RLU (×1000)	Tsüklite jooksul		Tsüklite vahel		Asukohtade vahel		Operaatorite vahel	
CT	GC				SD (×1000)	CV (%)	SD (×1000)	CV (%)	SD (×1000)	CV (%)	SD (×1000)	CV (%)
0	0	162	97,5%	9,7	31,6	N/A	3,4	N/A	6,4	N/A	4,7	N/A
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 – suhtelised valgusühikud; SD = standardhälve; CV = variatsioonikoeffitsient; N/A tähistab proovi, mis ei kohaldu negatiivsetele paneelipesadele.

Signaali varieeruvuse analüüsi kaasati proovid, mille tulemused olid vastuolulised ja ebakindlad.

CV ja SD väärtuste korral, mis on võrdsed väärtusega 0,0, on sellest allikast tulenev varieeruvus muude variatsiooniallikatega võrreldes väga väike.

Aptima Combo 2 analüütiline toimivus

Märkus. Järgmised tulemused saadi analüüsiga Aptima Combo 2, kasutades DTS süsteeme.

Lugege süsteemi Tigris DTS spetsiifilise analüütilise toimivuse kohta jaotisest *Süsteemi Tigris DTS analüütiline toimivus* ja seejärel jaotisest *Süsteemi Tigris DTS kliiniliste proovide vastavus*.

Vaadake peatükki *Süsteemi Panther analüütiline toimivus*, et saada teavet süsteemi Panther analüütilise toimivuse kohta.

Analüütiline tundlikkus

Chlamydia trachomatis'e analüütiline tundlikkus (avastamispiirid) määrati, võrreldes otseselt CT organismide lahuseid rakukultuuris ja proovis. Proovi väidetud analüütiline tundlikkus on üks rakusiseselt moodustuv ühik (IFU) proovi kohta (7,25 IFU-d tampooni kohta; 5,0 IFU-d 1 ml uriini kohta; 9,75 IFU-d 1 ml PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi kohta) kõigi 15 CT serotüübi puhul (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 ja L3). Lahused, mis sisaldasid vähem kui 1,0 IFU-d proovi kohta, andsid analüüsiga Aptima Combo 2 assay kõikide serotüüpide puhul siiski positiivse tulemuse.

Neisseria gonorrhoeae analüütiline tundlikkus määrati, võrreldes otseselt 57 eri kliinilist isolaati kultuuris ning analüüsi Aptima Combo 2 assay tampooniproovide ja uriiniproovidega ning 20 kliinilist isolaati PreservCyti PAP-vedelproovidega. Väidetud analüütiline tundlikkus analüüsi puhul on 50 rakku proovi kohta (362 rakku tampooni kohta, 250 rakku 1 ml uriini kohta, 488 rakku 1 ml PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi kohta). Kuid kõik analüüsitud tüved andsid positiivse tulemuse vähem kui 50 rakuga proovi kohta.

Analüütiline spetsiifilisus

Kahes uuringus hinnati analüüsi Aptima Combo 2 assay abil kokku 198 organismi. Esialgne uuring hõlmas 154 kultuuriisolaati, mis sisaldasid 86 urogenitaaltraktist eraldatavat organismi ja 68 lisaorganismi, mis on organismide tüüpilised fülogeneetilised esindajad. Genitaalideväliste proovide lisauuring hõlmas 44 mikroobi, mida võib leida genitaalideväliselt tampoonidelt. Analüüsitud organismide hulka kuulusid bakterid, seened, pärm, parasiidid ja viirused.

Esialgnes uuring analüüsiti kõiki organisme, va *C. psittaci*, *C. Pneumoniae* ja viirusi, suuruses $1,0 \times 10^6$ rakku proovi kohta nii tampooni- kui ka uriiniproovi transpordisöötmes. Klamüüdia ja *Neisseria* organisme analüüsiti PreservCyti lahuse söötmes. *C. psittaci*'t ja *C. pneumoniae*'d analüüsiti suuruses $1,0 \times 10^5$ IFU-d proovi kohta. Viirusi analüüsiti järgmiselt. a) Herpes simplex'i viirused I ja II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀ proovi kohta, b) inimese papilloomiviirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA koopiat proovi kohta ja c) tsütomegaloviirus: $4,8 \times 10^5$ nakatunud rakukultuuri rakku proovi kohta.

Teises uuringus analüüsiti kõiki organisme STM-is. Kõiki mitteviiruslikke isolaate analüüsiti suuruses $1,0 \times 10^6$ CFU-d ml kohta, välja arvatud *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* ja *Peptostreptococcus micros*, mida analüüsiti suuruses $1,0 \times 10^6$ RNA koopiat ml kohta. Viirusi analüüsiti suuruses $1,0 \times 10^5$ TCID₅₀ ml kohta, välja arvatud II rühma noroviirus, mida analüüsiti suuruses $1,0 \times 10^6$ TCID₅₀ ml kohta, enteroviiruse tüüp 68, mida analüüsiti suuruses $1,0 \times 10^4$ TCID₅₀ ml kohta ja gripiviirused, mida analüüsiti suuruses $2,0 \times 10^3$ TCID₅₀ ml kohta. Ainult CT ja GC proovid andsid analüüsis Aptima Combo 2 assay positiivseid tulemusi. Esimeses uuringus analüüsitud organismide loend on esitatud tabelis Tabel 15 ja teises uuringus analüüsitud organismid on toodud tabelis Tabel 16.

Tabel 15: Analüütiline spetsiifilisus

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

Kõik analüüsitud organismid andsid kineetilise profiili tüübi ja RLU põhjal analüüsiga Aptima Combo 2 assay negatiivse tulemuse.

Tabel 16: Ristreaktiivsusega mikroorganismid kurgu- ja pärasooleproovidele

Organism	Organism	Organism
Adenoviirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumoviirus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enteroviirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epsteini-Barri viirus	Noroviirus
<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>	Hingamisteede süntsüüaiviirus
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rinoviirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridium difficile</i>	B-hepatiidi viirus	<i>Shigella flexneri</i>
Koroonaviirus	C-hepatiidi viirus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Inimese gripiviirus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Inimese gripiviirus B	<i>Streptococcus anginosus</i> 'e rühm
Coxsackie viirus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
ECHO-viirus	<i>Legionella micdadei</i>	

Segavad ained

Tampooniproove ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproove rikastati eraldi järgmiste segavate ainetega: 10% vere, rasestumisvastase geeli, spermitsiidi, niisutaja, hemorroidse anesteetikumi, kehaõli, puudri, seenevastase kreemi, vaginaalsete libestite, intiimpihuse ja leukotsüütidega ($1,0 \times 10^6$ rakku ml kohta). Uriiniproove rikastati eraldi järgmiste segavate ainetega: 30% vere, uriini analüütide, valkude, glükoosi, ketoonide, bilirubiini, nitraatide, urobilinogeeni, pH 4 (happeline), pH 9 (aluseline), leukotsüütide ($1,0 \times 10^6$ rakku ml kohta), rakujäakide, vitamiinide, mineraalide, atsetaminofeeni, aspiriini ja ibuprofeeniga. Kõigi puhul analüüsiti võimalikke proovi takistusi CT ja GC puudumisel ning olemasolul hinnangulise rRNA ekvivalendiga suuruses 1,0 CT IFU-d proovi kohta (5 fg proovi kohta) ja 50 GC rakku proovi kohta (250 fg proovi kohta). rRNA-ekvivalendid arvutati genoomi suuruse ja iga organismi puhul raku kohta hinnangulise DNA/RNA suhte põhjal.

Ühegi analüüsitud ainega ei tuvastatud takistavaid toimeid. Analüüsis Aptima Combo 2 assay ei täheldatud ühtegi amplifikatsiooni inhibiitorit.

Kinnipüüdmine

Escherichia coli ja *Gardnerella vaginalis* ($2,4 \times 10^5$ rakku proovi kohta) ning *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* ja *Staphylococcus epidermis* ($1,0 \times 10^8$ rakku proovi kohta) lisati proovidesse, mis sisaldavad rRNA-ga samaväärset ainet väärtuses ligikaudu 1,0 CT IFU (5 fg) ja 50 GC rakku (250 fg). Need lisandused ei häirinud CT või GC rRNA amplifikatsiooni ja määramist Aptima Combo 2 assay abil.

Proovide stabiilsusuuringud

A. Endotservikaalsed tampooniproovid

Andmed, mis toetavad endotservikaalsete tampooniproovide soovitatavaid saatmis- ja hoiustamistingimusi, saadi negatiivsete tampooniproovide kogumi põhjal. Viit liitproovi rikastati CT-ga ja GC-ga lõppkontsentratsioonidega vastavalt 10 IFU-d ja 100 CFU-d reaktsiooni kohta. Rikastatud proove hoiti temperatuuridel -70 °C , -20 °C , 4 °C ja 30 °C . Proove analüüsiti kahes eksemplaris päevadel 0, 20, 35, 60 ja 90. Nii CT kui ka GC puhul olid kõik analüüsitingimused positiivsed igal ajal ja temperatuuril.

B. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid

Andmed, mis toetavad PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide soovitatavaid saatmis- ja hoiustamistingimusi, saadi PreservCyti lahuses negatiivsete PAP-vedelproovide kogumi põhjal. Nelja liitproovi rikastati CT-ga ja GC-ga lõppkontsentratsioonidega vastavalt 10 IFU-d ja 100 CFU-d reaktsiooni kohta. PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid pandi 7 päevaks 30 °C kraadi juurde ja pärast seda lisati 1,0 ml proovist Aptima ülekandekatsutisse. Rikastatud proove hoiti temperatuuridel 4 °C, 10 °C ja 30 °C. Proove, mida hoiti 4 °C ja 10 °C juures, analüüsiti kahes eksemplaris päevadel 0, 6, 13, 26, 30 ja 36. Proove, mida hoiti 30 °C juures, analüüsiti kahes eksemplaris päevadel 0, 5, 8, 14 ja 17. Neli rikastatud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi kogumit lisati Aptima ülekandekatsutisse ja pandi 14 päevaks 30 °C juurde ning pärast seda hoiustati neid temperatuuril –20 °C või –70 °C. Nii –20 °C kui ka –70 °C juures hoiustatud proove analüüsiti kahes eksemplaris pärast 0, 30, 60, 90 ja 106 päeva pikkust hoiustamist. Nii CT kui ka GC puhul olid kõik analüüsitingimused positiivsed igal ajal ja temperatuuril.

C. Vaginaalsete tampoonide proovid

Andmed, mis toetavad vaginaalsete tampooniproovide soovitatavaid saatmis- ja hoiustamistingimusi, saadi negatiivsete tampooniproovide kogumi põhjal. Viitteist vaginaalse tampooni liitproovi rikastati CT ja GC-ga lõppkontsentratsioonide juures vastavalt 1,0 IFU-d ja 50 CFU-d reaktsiooni kohta. Rikastatud proove hoiti temperatuuridel –70 °C, –20 °C, 4 °C ja 30 °C. Proove analüüsiti, kasutades ühte alikvooti, päevadel 0, 20, 36, 73 ja 114. Nii CT kui ka GC puhul olid kõik analüüsitingimused positiivsed igal ajal ja temperatuuril.

D. Uriiniproovid

Andmed, mis toetavad uriiniproovide soovitatavaid saatmis- ja hoiustamistingimusi, saadi kümne naissoost ja kümne meessoost isiku negatiivsete uriiniproovide põhjal. Uriiniproove rikastati CT-ga ja GC-ga lõppkontsentratsioonidega vastavalt 10 IFU-d ja 100 CFU-d reaktsiooni kohta. Kahte komplekti rikastatud uriiniproove hoiti 24 tundi 4 °C ja 30 °C juures, enne kui need lisati uriini transpordisöötmesse (UTM-i). Seejärel hoiti kahte UTM-proovide komplekti temperatuuridel 4 °C ja 30 °C ning analüüsiti kolmes eksemplaris päevadel 0, 1, 5, 20 ja 35. Nii CT kui ka GC puhul olid kõik proovid positiivsed, kui uriiniproove hoiti enne UTM-i lisamist temperatuuril 4 °C. Kui enne UTM-i lisamist hoiti uriiniproove temperatuuril 30 °C, olid 35. päeval positiivsed CT puhul kõik proovid ja GC puhul 95% proovidest. Neid samu proove analüüsiti ka pärast seda, kui neid oli hoiustatud 116 päeva temperatuuridel –20 °C ja –70 °C. Mõlemate hoiustamistingimuste juures olid nii CT kui ka GC puhul kõik proovid positiivsed.

E. Täiendav külmutatud (–20 °C) proovide stabiilsusuuring

Andmete, mis toetavad soovitatavat –20 °C säilitustingimust endotservikaalsete tampooniproovide, uretraalsete tampooniproovide, tupe-tampooniproovide, naiste uriiniproovide, meeste uriiniproovide ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide jaoks, saamiseks kasutati iga negatiivse tulemusega tüübi puhul 90 proovi, millest 30 proovi olid rikastatud CT ning GC-ga vastavalt kogustes 1,0 IFU-d ja 50 CFU-d reaktsiooni kohta, 30 proovile lisati vastavalt 0,1 IFU-d ning 5 CFU-d reaktsiooni kohta ja 30 proovi olid rikastamata. Proove säilitati temperatuuril –20 °C ja neid kontrolliti päevadel 0, 200 ning 400. Kõik rikastatud proovid vastasid aktsepteeritavuse kriteeriumitele (95% vastavus oodatud tulemustega).

Süsteemi Tigris DTS kliiniliste proovide vastavus

Süsteemi Tigris DTS vastavus

Aptima Combo 2 assay täisautomaatsel süsteemil Tigris DTS genereeritud tulemuste vastavust poolautomaatsete DTS-süsteemide genereeritud tulemustega hinnati endotservikaalsete tampooniproovide, uretraalsete tampooniproovide, tupe-tampooniproovide, naiste uriiniproovide, meeste uriiniproovide ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kontrollimisega. Kõiki kliinilisi proove kontrolliti eraldi analüüsiga Aptima Combo 2 assay nii süsteemis Tigris DTS kui ka ettevõtte Hologic süsteemides DTS systems.

Kliiniliste proovide vastavusuuring – endotservikaalne tampooniproov, meeste uretraalne tampooniproov ja naiste ning meeste uriiniproovid

Suguhaiguste ravi, kiirabi, perearsti ja pereplaanimise asutusi külastavad mees- ning naissoost isikud registreeriti seitsmes geograafiliselt mitmekesises tervishoiuasutuses, kus CT ja GC levimus oli madalast kuni kõrge tasemeni. Kliiniliste proovide vastavusuuringus hinnati kahe süsteemi tulemuste omavahelist vastavust; analüüsiti 485 meessoost ja 576 naissoost isiku tampooni- ning uriiniproove. Kontrollitud 1991 proovist oli väike protsent proove, mille esmakordsed tulemused CT või GC kohta olid kehtetud või ebakindlad süsteemis Tigris DTS (20, 1,0%) ja süsteemides Süsteemid DTS (14, 0,7%). Korduval analüüsimisel tuvastati kaks (2) ebakindla GC-tulemusega kliinilist proovi süsteemis Tigris DTS; neid proove ei arvestata ekvivalentsusarvutustes. Arvutati üldine vastavusprotsent ja positiivsete ning negatiivsete tulemuste vastavusprotsendid. Süsteemide DTS systems ja Tigris DTS vahel lahknevaid tulemusi andnud proovides kontrolliti CT-d ning GC-d alternatiivsetes TMA amplifikatsioonianalüüsides: nukleiinhappe amplifikatsioonianalüüsides (NAAT), mis keskenduvad CT või GC rRNA järjestustele, mis erinevad nendest, millele keskendub Aptima Combo 2 assay. Analüüsiga Aptima Combo 2 assay tehti korduskatseid süsteemis Süsteemid DTS ka proovide puhul, mille tulemused olid süsteemide Tigris DTS ja Süsteemid DTS vahel vastuolulised.

Tabelid 17 ja 18 näitavad kõikide tampooniproovide ning uriiniproovide analüüsitulemuste paaride üldisi vastavusprotsente süsteemides Tigris DTS ja Süsteemid DTS. Üldine vastavus oli tampooniproovide puhul 98,3% ja uriiniproovide puhul 99,2%. Tabelid 5a ja 9a esitavad teavet analüüsi Aptima Combo 2 endotservikaalsete tampooniproovide, meeste uretraalsete tampooniproovide ja naiste ning meeste uriiniproovide tulemuste hinnangu kohta süsteemis DTS systems. Vastavusuuringu tulemuste põhjal võib eeldada, et endotservikaalsete tampooniproovide, meeste uretraalsete tampooniproovide ja naiste ning meeste uriiniproovide kliinilised tulemushinnangud on süsteemis Tigris DTS sarnased.

Kliiniliste proovide vastavusuuring – tupe-tampooniproovid ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid

Naissoost isikud, kes külastasid suguhaiguste raviasutust, perearsti, sünnitusabi ja günekoloogi, andsid tupe-tampooniproove ning PreservCyti lahuses PAP-vedelproove. Tupe-tampooniproovid viidi analüüsimiseks otse ettevõttesse Hologic, PreservCyti lahuses PAP-vedelproove töödeldi enne ettevõttesse viimist kahes tsütopatoloogia laboris. Ettevõttes Hologic kontrolliti tupe-tampooniproove ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproove esmalt analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemides DTS systems. Proove, mille lõplikud süsteemide DTS systems tulemused olid kehtetud või ebakindlad, ei valitud edasiseks analüüsimiseks süsteemis Tigris DTS. Võrdluskatseteks süsteemis Tigris DTS valiti Aptima Combo 2 assay positiivsed proovid ja Aptima Combo 2 assay negatiivsete proovide alamhulk. Sada seitsekümmend (170) tupe-tampooniproovi ja 170 PreservCyti lahuses PAP-

vedelproovi 181 naissoost katseisikust analüüsiti mõlemas süsteemis. Enamik võrdluskatseteks valitud proove (110 tupe-tampooniproovi ja 107 PreservCyti lahuses PAP-vedelproovi) olid pärit haigustunnuslikelt naistelt. Moodustati seitseteist (17) töönimikirja: Nendest 13 (76,5%) olid kehtivad ja 4 (23,5%) kehtetud, kuna seade tuvastas luminomeetril kõrge fooni. Seadmel olid lõdvalt kinnitatud tuvastamiselemendid Detect 1 ja 2, mis võisid sisestada õhku või vales koguses tuvastatavaid reaktiive. Need töönimikirjad osutusid uuesti kontrollimisel kehtivaks. Kontrollitud 340 proovist polnud süsteemis Tigris DTS ühelgi esmaseid kehtetuid või ebakindlaid analüüsitulemusi.

Tabelid 19 ja 20 näitavad tupe-tampooniproovide ning PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide analüüsitulemuste paaride üldisi vastavusprotsente CT ja GC määramisel süsteemide Tigris DTS ja DTS systems puhul. Üldine vastavus oli tupe-tampooniproovide puhul 98,2% ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide puhul 98,2%. Tabelid 5b, 5c, 9b ja 9c esitavad Aptima Combo 2 assay tulemushinnangute teabe tupe-tampooniproovide ning PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kohta süsteemis DTS systems. Vastavusuuringu tulemuste põhjal võib eeldada, et tupe-tampooniproovide ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kliinilised tulemushinnangud on süsteemis Tigris DTS sarnased.

CT/GC kliinilise paneeli vastavusuuring – endotservikaalsed tampooniproovid, meeste uretraalsed tampooniproovid ja naiste ning meeste uriiniproovid

CT/GC kliinilise paneeli vastavusuuringus hinnati kahe süsteemi ekvivalentsust, kasutades 13 ettevõtte Hologic valmistatud CT/GC kliinilist paneeli, mis sisaldasid 0 kuni 2500 rakusiseselt moodustuvat ühikut (Inclusion Forming Units ehk IFU) milliliitri kohta CT-d ja/või 0 kuni 125 000 kolooniat moodustavat ühikut (Colony Forming Units ehk CFU) milliliitri kohta GC-d. CT/GC kliinilised paneelid loodi tampooni- ja uriiniproovide põhjal, mis koguti 222 meessoost ning 117 naissoost katseisikult, kes osutusid Aptima Combo 2 assay tampooniproovi analüüsi ja süsteemi Süsteemid DTS uriiniproovi negatiivsete tulemuste põhjal mittenakatunuks. Kõik 13 CT/GC paneeli koosnesid viiest iga proovitüübi kordusest (endotservikaalne tampooniproov, meeste uretraalne tampooniproov, naiste ja meeste uriiniproovid), kokku 20 kordust paneeli kohta.

Tabel 21 näitab vastavusprotsente koos eeldatavate CT ja GC tulemustega süsteemides Tigris DTS ning Süsteemid DTS iga 13 CT-/GC-paneeli kohta. Kontsentratsioonid jäid vahemikku 10-kordselt alla kuni 1000-kordselt üle Aptima Combo 2 assay väidetud analüütilistest piiridest (1 IFU/analüüs CT jaoks ja 50 CFU/analüüs GC jaoks). Tabel 21 näitab ka üldist vastavusprotsenti (99,3%) CT-/GC-paneelide tulemuste vahel süsteemides Tigris DTS ja Süsteemid DTS. Tabelid 22 ja 23 näitavad positiivseid ning negatiivseid vastavusi CT- ja GC-paneelide tulemuste kohta. Tampooni- ja uriiniproovide paneelide puhul olid positiivsed vastavused CT puhul vastavalt 100% ning 96,2% ja GC puhul olid mõlemad 100%. Tampooni- ja uriiniproovide negatiivsed vastavused olid CT puhul vastavalt 100% ning 98,0% ja GC puhul olid mõlemad 100%. Kolm viiest naiste uriiniproovide paneeli kordusest, mis olid ühe logaritmitud väärtuse võrra allpool Aptima Combo 2 assay väidetud analüütilisest tundlikkusest (1 IFU/analüüs CT jaoks), olid süsteemis Tigris CT-. Üks viiest naiste uriiniproovide paneeli kordusest eraldi paneelil olid süsteemis Süsteemid DTS CT-.

Tabel 17: Kliiniliste proovide vastavusuuring: endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide tulemused¹

Süsteem Tigris DTS	Süsteemid DTS				Kokku
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	30	0	0	0	30
CT+/GC-	0	108	0	2 ⁵	110
CT-/GC+	1 ²	0	67	0	68
CT-/GC-	0	12 ³	2 ⁴	796	810
Kokku	31	120	69	798	1018
Vastavusprotsent (95% C.I.)	96,8% (83,3–99,9)	90,0% (83,2–94,7)	97,1% (89,9–99,6)	99,7% (99,1–100)	Ei kohaldata
Üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 98,3% (97,3–99,0)					

+ tähistab positiivset, – tähistab negatiivset, n/a = ei kohaldata.

¹ Andmed, mida ei näidata: kahe proovi tulemused olid nii süsteemis Tigris kui ka Süsteemid DTS ebakindel CT-/GC. Ühe proovi tulemus oli süsteemis Tigris DTS CT-/GC-, kuid süsteemis Süsteemid DTS ebakindel CT-/GC. Analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS uuesti kontrollides osutus selle proovi tulemuseks CT-/GC-. Proovi tulemus oli GC- ka alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

² 1/1 oli CT+/GC+, kui seda kontrolliti uuesti süsteemis Süsteemid DTS, ja CT+ alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

³ 11/12 olid kontrolliti uuesti. 11/11 olid CT-/GC-, kui neid kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS. 9/11 olid CT-, kui neid kontrolliti alternatiivse TMA amplifikatsioonanalüüsiga, ja 2/11 olid CT+.

⁴ 2/2 olid CT-/GC-, kui neid kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS, ja GC- alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

⁵ 2/2 olid CT-/GC-, kui neid kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS, ja olid CT- alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

Tabel 18: Kliiniliste proovide vastavusuuring: naiste ja meeste uriiniproovide tulemused

Süsteem Tigris DTS	Süsteemid DTS				Kokku
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	32	0	0	0	32
CT+/GC-	0	100	0	1 ³	101
CT-/GC+	0	0	52	0	52
CT-/GC-	0	8 ¹	1 ²	776	785
Kokku	32	108	53	777	970
Vastavusprotsent (95% C.I.)	100% (89,1–100)	92,6% (85,9–96,7)	98,1% (89,9–100)	99,9% (99,3–100)	Ei kohaldata
Üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 99,2% (98,1–99,5)					

+ tähistab positiivset, – tähistab negatiivset, n/a = ei kohaldata.

¹ 7/8 olid CT-/GC-, kui neid kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS, ja CT- alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

1/8 oli CT+/GC-, kui seda kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS, ja CT+ alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

² 1/1 oli CT-/GC-, kui seda kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS, ja GC- alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

³ 1/1 oli CT-/GC-, kui seda kontrolliti uuesti analüüsiga Aptima Combo 2 assay süsteemis Süsteemid DTS, ja CT+ alternatiivses TMA amplifikatsioonanalüüsis.

Tabel 19: Kliiniliste proovide vastavusuuring: tupe-tamponiproovide tulemused

Süsteem Tigris DTS	Süsteem DTS Systems				Kokku
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Kokku	26	44	25	75	170
Vastavusprotsent (95% C.I.)	100% (86,8–100)	100% (92,0–100)	96,0% (79,6–99,9)	97,3% (90,7–99,7)	Ei kohaldata
Üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 98,2% (94,9–99,6)					

+ tähistab positiivset, – tähistab negatiivset, n/a = ei kohaldata.

Tabel 20: Kliiniliste proovide vastavusuuring: PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide tulemused

Süsteem Tigris DTS	Süsteem DTS Systems				Kokku
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	1	45
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	1	1	73	75
Kokku	26	45	25	74	170
Vastavusprotsent (95% C.I.)	100% (86,8–100)	97,8% (88,2–99,9)	96,0% (79,6–99,9)	98,6% (92,7–100)	Ei kohaldata
Üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 98,2% (94,9–99,6)					

+ tähistab positiivset, – tähistab negatiivset, n/a = ei kohaldata.

Tabel 21: CT/GC kliinilise paneeli vastavusuuring: vastavus eeldatavate CT ja GC tulemustega endotservikaalsete tampooniproovide, meeste uretraalsete tampooniproovide ning naiste ja meeste uriiniproovide paneelide puhul

Paneeli pesa CT/GC	Paneeli pesa kontsentratsioon ¹		Kordusi	CT		GC	
	CT	GC		Tigris	DTS	Tigris	DTS
	IFU/ml	CFU/ml		Vastavus%	Vastavus%	Vastavus%	Vastavus%
Madal/madal	2,5	125	20	100	100	100	100
Madal/kõrge	2,5	125 000	20	100	95 ³	100	100
Kõrge/madal	2500	125	20	100	100	100	100
Kõrge/kõrge	2500	125 000	20	100	100	100	100
Väga madal / negatiivne	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Madal/negatiivne	2,5	0	20	100	100	100	100
Keskmine/ negatiivne	25	0	20	100	100	100	100
Kõrge/negatiivne	2500	0	20	100	100	100	100
Negatiivne / väga madal	0	12,5	20	100	100	100	100
Negatiivne/madal	0	125	20	100	100	100	100
Negatiivne/ keskmine	0	1250	19	100	100	100	100
Negatiivne/kõrge	0	125 000	20	100	100	100	100
Negatiivne/ negatiivne	0	0	20	100	100	100	100
Süsteemide Tigris ja DTS vaheline üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 99,3% (98,3–99,8)							

IFU = Inclusion Forming Units ehk rakusiseselt moodustuvad ühikud, CFU = Colony Forming Units ehk kolooniat moodustavad ühikud, Tigrise vastavus% = süsteemi Tigris vastavus eeldatud tulemustega, DTS-i vastavus% = süsteemi DTS vastavus eeldatud tulemustega.

¹ Katsuti sisaldab umbes 2,9 ml transpordisöödet tampooniproovide jaoks ja 4,0 ml transpordisöötmel / uriini segu uriiniproovide jaoks.

² CT kontsentratsioon selles CT/GC kliinilise paneeli pesas on ühe logaritmitud väärtuse võrra allpool Aptima Combo 2 assay väidetud analüütilisest tundlikkusest (1 IFU/analüüs (7,25 IFU/tampoon, 5 IFU/ml uriin)).

³ Üks viiest naiste uriiniproovide paneeli kordusest oli süsteemis Süsteemid DTS CT–.

⁴ Kolm viiest naiste uriiniproovide paneeli kordusest olid süsteemis Tigris CT–.

Tabel 22: CT/GC kliinilise paneeli vastavusuuring: endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide ning naiste ja meeste uriiniproovide paneelide CT tulemused

Proov	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris– n	DTS– Tigris+ n	DTS– Tigris– n	Positiivne vastavus (95% C.I.)	Negatiivne vastavus (95% C.I.)
Tampoon	129	80	0	0	49	100 (95,5–100)	100 (92,7–100)
Uriin	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3–99,2)	98,0 (89,6–100)

+ tähistab positiivset, – tähistab negatiivset, C.I. = usaldusvahemik.

¹ Kolm viiest naiste uriiniproovide paneeli korduveksemplarist, mis olid ühe logaritmitud väärtuse võrra allpool Aptima Combo 2 assay väidetud analüütilisest tundlikkusest (1 IFU/analüüs CT jaoks), olid süsteemis Tigris CT–.

² Üks viiest naiste uriiniproovide paneeli kordusest oli süsteemis Süsteemid DTS CT–.

Tabel 23: CT/GC kliinilise paneeli vastavusuuring: endotservikaalsete ja meeste uretraalsete tampooniproovide ning naiste ja meeste uriiniproovide paneelide GC tulemused

Proov	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positiivne vastavus (95% C.I.)	Negatiivne vastavus (95% C.I.)
Tampoon	129	79	0	0	50	100 (95,4–100)	100 (92,9–100)
Uriin	130	80	0	0	50	100 (95,5–100)	100 (92,9–100)

+ tähistab positiivset, – tähistab negatiivset, C.I. = usaldusvahemik, Tigris = Tigris DTS.

Täpsuse uuring

Süsteemi Tigris DTS täpsust (st reproduktiivsust) hinnati ühes välises kliinilises asukohas ja ettevõttes Hologic. Analüüsi Aptima Combo 2 täpsust hinnati kolmes Tigris DTS süsteemis, kahes uuringukohas, kahe Aptima Combo 2 analüüsi partiikomplektiga ja nelja operaatoriga. Tabel 24 esitab täpsuse RLU andmed: keskmine, standardhälve, variatsioonikordaja (CV) ja vastavusprotsent koos eeldatavate asukohavaheliste, operaatoritevaheliste, partiidevaheliste, analüüsitsükli vaheliste ning analüüsitsükli jooksul tekkiva varieeruvuse arvutuste tulemustega.

Välisel asukohal läbisid kaks operaatorit kolm töönimekirja (st analüüsitsükli) iga Aptima Combo 2 assay partiikomplekti kohta ühel süsteemil Tigris DTS, kokku läbis kumbki 6 töönimekirja. Ettevõttes Hologic läbisid kaks operaatorit kolm töönimekirja iga Aptima Combo 2 assay partiikomplekti kohta kahel Tigris DTS-i süsteemil, kokku läbis kumbki 12 töönimekirja. Seega läbiti kokku 36 töönimekirja. Iga töönimekiri koosnes kuuest identsest 12-pesalisest täpsuspaneelist, mis sisaldasid 0 kuni 2000 fg/analüüs CT rRNA-d ja/või 0 kuni 2433 fg/analüüs GC rRNA-d. Iga töönimekiri koosnes kuuest identsest 12-pesalisest täpsuspaneelist, mis sisaldasid 0 kuni 2000 fg/analüüs CT rRNA-d ja/või 0 kuni 5000 fg/analüüs GC rRNA-d. Paneelipesad, mis sisaldasid CT-d ja GC-d, liigitati kas madala (5 või 100 fg/analüüs), keskmise (1000 fg/analüüs) või kõrge (≥ 2000 fg/analüüs) CT-kontsentratsiooniga pesaks ning madala (≤ 250 fg/analüüs), keskmise (umbes 2400 fg/analüüs) või kõrge (5000 fg/analüüs) GC-kontsentratsiooniga pesaks. Reprodutseeritavus loodi tampoonide transpordisöötme RNA-ga rikastamisega. Sihtorganismi sisaldavate tampooni- ja uriiniproovide uurimisel pole reprodutseeritavust kindlaks tehtud. Täpsust hinnati NCCLS-i suuniste EP5-A kohaselt (35).

Tabel 24: Süsteemi Tigris DTS täpsuse andmed

Konts.		N	Kesk. RLU (×1000)	% Vastavus	Tsükliite jooksul		Asukohtade vahel		Partiide vahel		Operaatorite vahel		Tsükliite vahel	
CT	GC				SD (RLU ×1000)	CV (%)	SD (RLU ×1000)	CV (%)	SD (RLU ×1000)	CV (%)	SD (RLU ×1000)	CV (%)	SD (RLU ×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.	Kõrge	215	1216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Kõrge	Neg.	216	1266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Kõrge	Kõrge	210	2445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg.	Madal ¹	217	1132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Madal ¹	Neg.	214	1053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Kesk.	Kesk.	214	2429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Madal ¹	Madal ¹	216	2112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Madal ¹	Kõrge	216	2282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Kõrge	Madal ¹	215	2318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = standardhälve, %CV = variatsioonikordaja protsentides, % Vastavus = vastavusprotsent, konts. = kontsentratsioon, kesk. = keskmine.

Märkus. Mõne teguri varieeruvus võib olla arvuliselt negatiivne, mis võib ilmuda siis, kui nendest teguritest tulenev varieeruvus on väga väike. Kui see juhtub, seatakse standardhälbe ja %CV-ga mõõdetud varieeruvus väärtusele 0. Vaadake NCCLS-i heaks kiidetud suuniseid EP5-A (35).

¹ Madalad paneelipesad rikastati analüüsi väidetavatel analüütilistel tundlikkustasemetel (5 fg CT rRNA / analüüs, 250 fg GC rRNA / analüüs või topeltpositiivse väärtusega paneelipesa jaoks). CT puhul on kontrollitud sihttase ekvivalentne kogusega umbes 36 fg/tampoon ja 25 fg / ml uriini. GC puhul on kontrollitud sihttase ekvivalentne kogusega umbes 1800 fg/tampoon ja 1250 fg / ml uriini. Põhineb genoomi suurusel ja iga organismi hinnangulisel DNA: RNA suhtel raku kohta, 5 fg on võrdväärne 1 IFU CT-ga ning 250 fg on võrdväärne 50 raku GC-ga.

Süsteemi Tigris DTS analüütiline toimivus

Vaadake peatükki *Süsteemi Panther analüütiline toimivus*, et saada teavet süsteemi Panther analüütilise toimivuse kohta.

Analüütilise tundlikkuse samaväärsusuuring

Urogenitaalhaigustega seotud kolme CT-serotüübi (E, F, G) lahuseid kontrolliti kolmel süsteemi Tigris DTS seadmel ja rööpselt süsteemiga Süsteemid DTS. CT-serotüüpe lahjendati tampoonide transpordisöötmes ja töödeldud uriiniproovide kogumis. Kontsentratsioonid jäid vahemikku 3 rakusiseselt moodustuvat ühikut (Inclusion Forming Units ehk IFU) analüüsi kohta kuni 0,1 IFU analüüsi kohta, mis on ühe logaritmitud väärtuse võrra allpool analüüsi väidetud analüütilisest tundlikkusest (1 IFU analüüsi kohta (7,25 IFU/ tampoon, 5 IFU / ml uriini)). Positiivsete tulemuste vastavusprotsent oli kõigis kolmes serotüübis süsteemide Tigris DTS ja Süsteemid DTS vahel samaväärne 95% usaldusnäitajaga kuni väidetud analüütilise tasemeni. Tasemest madalamad lahuste tulemused olid positiivsed ka mõlemal platvormil. Üldiselt näidati süsteemide Tigris DTS ja Süsteemid DTS vahel võrreldavat tundlikkust tuvastamistasemel üks IFU analüüsi kohta.

Annusega CT 5 fg rRNA valmistati ette üks tundlikkuse paneel tupe-tampooniproovide kogumiga ja üks tundlikkuse paneel järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kogumiga ning kontrolliti 60 kordust süsteemis Tigris DTS. Süsteemi Tigris DTS tupe-tampooniproovide positiivsete tulemuste vastavusprotsent (95% C.I.) oli 100% (95,1–100) ja järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide puhul 100% (95,1–100).

Analüütiline tundlikkus *Chlamydia trachomatis*'e soome variandi (FI-nvCT) suhtes määrati *in vitro* transkripti lahjenduste testimisega negatiivsetes uriiniproovides, negatiivsetes ThinPrepi proovides ja simuleeritud tampooniproovide maatriksi proovides. Süsteemis Tigris DTS testiti iga lahjenduse 30 kordust, kasutades uuendatud Aptima Combo 2 analüüsi versiooni kolme reaktiivipartiid, kokku 90 kordust proovitüübi kohta. Analüütiline tundlikkus uriini, ThinPrepi ja simuleeritud tampooniproovi maatriksi proovides määrati väiksemaks kui üks IFU analüüsi kohta. Aptima Combo 2 analüüsi uuendatud versiooni tuvastamisvõimekus kinnitati mitme CT variandi korral.

Kolme GC kliinilist isolaati kontrolliti kolmel süsteemil Tigris DTS ja rööpselt süsteemiga Süsteemid DTS. GC-isolaate lahjendati tampoonide transpordivahendisse ja töödeldud uriiniproovide kogumisse. Kontsentratsioonid jäid vahemikku 150 rakku analüüsi kohta kuni 5 rakku analüüsi kohta, mis on ühe logaritmitud väärtuse võrra allpool analüüsi väidetud analüütilisest tundlikkusest (50 rakku/analüüs (362 rakku/tampoon, 250 rakku / ml uriini)). Positiivsete tulemuste vastavusprotsent oli kõigis kolmes isolaadis süsteemide Tigris DTS ja Süsteemid DTS vahel samaväärne 95% usaldusnäitajaga kuni väidetud analüütilise tasemeni. Tasemest madalamad lahuste tulemused olid positiivsed ka mõlemal platvormil. Üldiselt näidati süsteemide Tigris DTS ja Süsteemid DTS vahel võrreldavat tundlikkust tuvastamistasemel 50 rakku analüüsi kohta.

Annusega GC 250 fg rRNA valmistati ette üks tundlikkuse paneel tupe-tampooniproovide kogumiga ja üks tundlikkuse paneel järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide kogumiga ning kontrolliti 60 kordust süsteemis Tigris DTS. Süsteemi Tigris DTS tupe-tampooniproovide positiivsete tulemuste vastavusprotsent (95% C.I.) oli 100% (95,1–100) ja järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide puhul 100% (95,1–100).

CT/GC rRNA-ga rikastatud kliinilise paneeli uuring – tupe-tamponiproovid ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovid

CT/GC rRNA-ga rikastatud kliinilise paneeli uuringus hinnati kahe süsteemi vahelist vastavust, kasutades kahte ettevõtte Hologic valmistatud CT/GC kliinilist paneeli, mis olid rikastatud CT-ga koguses 0 kuni 5000 fg rRNA / analüüs ja/või GC-ga koguses 0 kuni 250 000 fg GC rRNA / analüüs. CT/GC kliinilised paneelid loodi tupe-tamponiproovidest ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovidest, mis koguti 309 naissoost isikult, kelle proovide tulemused olid analüüsiga Aptima Combo 2 assay ettevõtte Hologic süsteemil DTS systems kontrollides negatiivsed. Negatiivsete tulemustega proovid liideti proovitüüpide kohaselt (olenemata sellest, kas neid oli rikastatud CT ja/või GC rRNA-ga või mitte), ning paigutati iga paneelipesa alikvooditud kordusena. Iga 13 paneelipesa kordused, mis olid rikastatud eri rRNA tasemetel, kombineeriti, et luua iga proovitüübi jaoks omaette kliiniline paneel. Iga paneel sisaldas kokku 132 kordust.

Ühel tupe-tamponiproovi kordusel, mis asus väga madala CT kontsentratsiooniga paneelipesas (0,05 fg rRNA / analüüs), oli süsteemis DTS systems ebakindel CT tulemus.

Tabel 25 näitab tupe-tamponiproovide ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide paneelide iga rRNA-taseme vastavusprotsenti koos süsteemide Tigris DTS ning DTS systems eeldatavate CT ja GC tulemustega. Kontsentratsioonid jäid vahemikku 1 logaritmitud väärtus alla kuni 3 logaritmitud väärtust üle 5 fg rRNA / analüüs CT puhul ja 250 fg rRNA / analüüs GC puhul. Tabel 25 näitab ka üldiseid vastavusprotsente (tupe-tamponiproovide paneeli puhul 99,2% ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide paneeli puhul 100%).

Tabel 25: CT/GC rRNA-ga rikastatud kliinilise paneeli vastavusuuring: vastavus tupe-tamponiproovide paneelide ja PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide paneelide eeldatavate CT ning GC tulemustega

Paneeli pesa CT/GC	Kontsentratsioon (fg rRNA / analüüs)		Kordusi	Tupe-tamponiproovide paneel				PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide paneel			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris Vastavus %	DTS Vastavus %	Tigris Vastavus %	DTS Vastavus %	Tigris Vastavus %	DTS Vastavus %	Tigris Vastavus %	DTS Vastavus %
Madal/madal	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Madal/kõrge	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Kõrge/madal	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Kõrge/kõrge	5000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Väga madal / negatiivne	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Madal/ negatiivne	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Keskmine/ negatiivne	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Kõrge/ negatiivne	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Negatiivne / väga madal	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Negatiivne/ madal	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Negatiivne/ keskmine	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Negatiivne/ kõrge	0	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Negatiivne/ negatiivne	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				Süsteemide Tigris ja DTS vaheline üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 99,2% (95,8–100)				Süsteemide Tigris ja DTS vaheline üldine vastavusprotsent (95% C.I.): 100% (97,2–100)			

DTS Vastavus% = süsteemi DTS ja eeldatavate tulemuste vaheline vastavus, Tigris Vastavus% = süsteemi Tigrise DTS ning eeldatavate tulemuste vaheline vastavus.

¹ 1/10 korduse CT tulemus oli süsteemis DTS systems ebakindel ja see jäeti sellest analüüsist välja. 8/9 ühtis eeldatavate tulemustega. 1/9 oli süsteemis DTS systems CT-. Selle paneelipesa CT kontsentratsioon on 1 logaritmitud väärtus alla 5 fg rRNA / analüüs.

Analüütilise spetsiifilisuse samaväärsusuuring

Nukleiinhapete amplifikatsioonianalüüsi puhul määratakse analüütiline spetsiifilisus üksikute organismide suhtes valdavalt pigem analüüsi keemilise ülesehituse (nt oligonukleotiidide järjestused), mitte platvormi põhjal. Kuna Aptima Combo 2 assay reaktiivid on süsteemide Tigris DTS ja Süsteemid DTS vahel identsed, on süsteemi Tigris DTS analüütilise spetsiifilisuse katsed kavandatud keskenduma kõige keerukamatele kultuuriisolaatidele. Nende organismide hulka kuulusid need, mis teadaolevalt ristreageerivad teistes amplifikatsioonianalüüsides. Umbes kaksikümmend neli (24) kultuuriisolaati valiti organismide (Tabel 15) paneelilt, sealhulgas 3 organismi, mis on CT-ga kõige lähedasemad, ja 17 organismi, mis on GC-ga kõige lähedasemad. Kõik kontrollitud organismid andsid süsteemis Tigris DTS negatiivseid tulemusi.

Segavate ainete samaväärsusuring

Urogenitaalsetes proovides tavapäraselt leiduv veri võib segada mõnda amplifikatsioonianalüüsi. Vere segamise määra tuvastamiseks süsteemis Tigris DTS kasutati täisverd, samuti kasutati seda süsteemide Tigris DTS ja DTS systems vere segamise samaväärsuse tuvastamiseks. Kliinilistele ja tupe-tampooniproovide, järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide ning uriiniproovide kogumitele lisati värsket verd, seejärel kontrolliti võimalikke analüüsihäireid CT ja GC sihtaine puudumisel ning olemasolul. Kasutati hinnangulist rRNA-ekvivalenti 1 CT IFU / analüüs (5 fg/analüüs) ja 50 GC rakku/analüüs (250 fg/analüüs), kuna need tähistavad analüüsi analüütilist tundlikkust. rRNA-ekvivalendid arvutati genoomi suuruse ja iga organismi puhul raku kohta hinnangulise DNA/RNA suhte põhjal. Proove kontrolliti kahes Tigris DTS-i süsteemis. Kõik sihtnukleiinhapet sisaldavad proovid olid positiivsed, kui neid kontrolliti 10% (mahuprotsenti) veresisaldusega tampooniproovides, tupe-tampooniproovides, järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovides ja 30% (mahuprotsenti) veresisaldusega uriiniproovides. Kõik proovid, mis ei sisaldanud sihtainet, tuvastati nii CT kui ka GC puhul korrektselt negatiivsetena. Need tulemused on identsed süsteemi DTS systems tulemustega, kui proove rikastati sama verekogusega.

Tavapäraste kogutud proovide eeldatavast verekogusest palju suurema verekoguse lisamine tampooniproovidele, tupe-tampooniproovidele, järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovidele ja uriiniproovidele ei häirinud süsteemi Tigris DTS tulemusi.

Süsteemi Tigris DTS jääkide ülekandumise uuringud

Selleks, et kinnitada, kas süsteem Tigris DTS minimeerib ülekandunud jääkidega saastumisest tulenevate valepositiivsete tulemuste riski, korraldati mitmepäevane analüütiline uuring, milles kasutati kolme rikastatud paneeli kolmes Tigris DTS-i süsteemis. Uuringus kasutati 20% kõrge sihtväärtusega GC-proove, mis sisaldasid $1,0 \times 10^9$ rakku reaktsiooni kohta, jaotatud juhuslikult 80% negatiivsete proovide vahel, mis sisaldasid tampooniproovide transpordisöödet. Uuringu jooksul kontrolliti kolmel Tigris DTS süsteemil 1372 kõrge sihtväärtusega proovi ja 5516 negatiivset proovi. Üldine jääkide ülekandumise määr, sealhulgas nii valepositiivsed kui ka ebakindlad tulemused, oli keskmiselt 0,3% (18/5491). Kehtetuks tunnistati kokku 25 negatiivset proovi ja need jäeti arvutusest välja. Eraldi analüüs viidi läbi uuringupopulatsiooni alamhulgaga, mis koosnes negatiivsetest proovidest, mis järgnesid vahetult kõrge sihtväärtusega positiivsele. Selle populatsiooni alamhulga jääkide ülekandumise määr, sealhulgas nii valepositiivsed kui ka ebakindlad tulemused, oli keskmiselt 1,1% (12/1097). Alamhulga valepositiivsete tulemuste korral oli kolmes Tigris DTS süsteemis jääkide ülekandumise määr vahemikus 0–1,1%. Alamhulga ebakindlate tulemuste puhul oli kolmes Tigris DTS süsteemis jääkide ülekandumise määr 0% kuni 0,9%. Need tulemused näitavad, et süsteemis Tigris DTS on jääkide ülekandumine minimaalne.

Süsteemi Panther analüütiline toimivus**Rikastatud kliiniliste paneelide vastavusuuring**

Üksikud negatiivsed uriiniproovid rikastati CT-serotüübiga G, GC-ga või CT ja GC kombinatsiooniga, et moodustada paneel, mis koosneks 120 CT-positiivsest, 120 GC-positiivsest ning 120 topeltpositiivsest paneelipesast. CT-positiivsed paneelipesad rikastati organismidega kontsentratsioonil 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml või 25 IFU/ml (0,5 fg/analüüs, 5 fg/analüüs või 50 fg/analüüs). GC-positiivsed paneelipesad rikastati organismidega kontsentratsioonil 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml või 1250 CFU/ml (25 fg/analüüs, 250 fg/analüüs või 2500 fg/analüüs). Topeltpositiivsed pesad rikastati CT organismidega kontsentratsioonil 2,5 IFU/ml (5 fg/analüüs) ja GC organismidega kontsentratsioonil 2 500 000 CFU/ml (5 000 000 fg/analüüs) või CT-ga kontsentratsioonil 25 IFU/ml (50 fg/analüüs) ja GC-ga kontsentratsioonil 1250 CFU/ml (2500 fg/analüüs) või CT-ga kontsentratsioonil 25 000 IFU/ml (50 000 fg/analüüs) ja GC-ga kontsentratsioonil 125 CFU/ml (250 fg/analüüs) või CT-ga kontsentratsioonil 2,5 IFU/ml (5 fg/analüüs) ja GC-ga kontsentratsioonil 125 CFU/ml (250 fg/analüüs). Peale selle koguti 120 CT- ja GC-negatiivset uriiniproovi. Positiivseid ja negatiivseid paneele kontrolliti kolmes Pantheri süsteemis ning kolmes Tigris DTS-i süsteemis. Süsteemide Panther ja Tigris DTS vahel oli positiivsete tulemuste vastavusprotsent 100%, madalama 95% usaldusvahemiku väärtusega 99,5 CT ning GC puhul. Süsteemide Panther ja Tigris DTS vahel oli negatiivne vastavusprotsent 99,9%, madalama 95% usaldusvahemiku väärtusega 99,5. Tabel 26 näitab uuringu tulemusi.

Tabel 26: Rikastatud kliiniliste paneelide vastavusuuring: vastavus eeldatavate CT ja GC tulemustega

Paneeli pesa	Kontsentratsioon (IFU või CFU/ml)		Kontsentratsioon (fg/analüüs)		Kordusi	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris Vastavus%	Panther Vastavus%	Tigris Vastavus%	Panther Vastavus%
CT/GC paneelid^{1,2}									
Madal/madal	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Keskmine/keskmine	25	1250	50	2500	90	100	100	100	100
Madal/kõrge	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Kõrge/madal	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
GC paneelid^{2,3}									
Negatiivne / väga madal	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Negatiivne/madal	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Negatiivne/keskmine	0	1250	0	2500	120	100	99,2	100	100
CT paneelid^{1,3}									
Väga madal / negatiivne	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Madal/negatiivne	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Keskmine/negatiivne	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negatiivsed paneelid³									
Negatiivne/negatiivne	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

* Üks paneelipesa toodeti valesi ja jäeti analüüsist välja.

¹ Üldine CT-positiivsete tulemuste vastavusprotsent süsteemide Tigris ja Panther vahel (95% C.I.): 100% (99,5–100).

² Üldine GC-positiivsete tulemuste vastavusprotsent süsteemide Tigris ja Panther vahel (95% C.I.): 100% (99,5–100).

³ Üldine negatiivsete tulemuste vastavusprotsent süsteemide Tigris ja Panther vahel (95% C.I.): 99,9% (99,5–100).

Kliinilise paneeli vastavusuuringus hinnati Aptima Combo 2 assay esialgse ja uuendatud versiooni ekvivalentsust, kasutades 20 ettevalmistatud CT/GC kliinilist paneeli, mis sisaldasid 0 kuni 2500 IFU/ml metsiktüüpi CT-d, 0 kuni 500 IFU/ml FI-nvCT-d ja uriiniproovides 0 kuni 125 000 CFU/ml GC-d. Kõigi 20 paneeliga tegid kaks operaatorit katseid kolmes eksemplaris kaks analüüsi päevas kolmel Pantheri süsteemil, kasutades kuue päeva jooksul kolm partiid reaktiive. Tabel 27 näitab vastavusprotsente Aptima Combo 2 assay kahe versiooni eeldatavate CT ja GC tulemustega.

Tabel 27: Esialgne ja uuendatud versioon Aptima Combo analüüsi 2 CT/GC kliinilise paneeli vastavusuuringust

Paneelipesa kontsentratsioon			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Esialgne AC2 Oodatud tulemus	Esialgne AC2% Vastavus	Uuendatud AC2 Oodatud tulemus	Uuendatud AC2% vastavus	Esialgne AC2 Oodatud tulemus	Esialgne AC2% Vastavus	Uuendatud AC2 Oodatud tulemus	Uuendatud AC2% vastavus
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	1250	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%
2500	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	1250	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2500	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%
2500	500	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%

* IFU-ekvivalendid arvatati genoomi suuruse ja iga organismi puhul raku kohta hinnangulise DNA/RNA suhte põhjal.

Analüütilise tundlikkuse uuring

Aptima Combo 2 assay analüütilist tundlikkust kontrolliti, kasutades kolme representatiivset proovimaatriksit. Nendeks olid uriini transpordisöötmega (UTM) töödeldud uriin, tampooni transpordisöötmes (STM) lahjendatud PreservCyti vedelikus PAP-lahused ja STM. Nende kolme maatriksi kogumit rikastati CT ja GC rRNA-ga järgmistel kontsentratsioonidel RNA ekvivalentsetes kontsentratsioonides: CT puhul 0,5 fg/analüüs, 5 fg/analüüs ning 50 fg/analüüs (rRNA-ekvivalendid: 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml või 25 IFU/ml) või GC puhul 25 fg/analüüs, 250 fg/analüüs või 2500 fg/analüüs (rRNA-ekvivalendid: 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml või 1250 CFU/ml). rRNA-ekvivalendid arvutati genoomi suuruse ja iga organismi puhul raku kohta hinnangulise DNA/RNA suhte põhjal. Neid paneele kontrolliti kolmes Pantheri süsteemis, kasutades kolme reaktiivide partiid 96 korduses. Arvutati vastavus eeldatava tulemusega. Vastavus eeldatavate tulemustega oli 100% (95% CI 96,1–100%) kõigi uriinipaneelide puhul, 100% (95% CI, 96,0–100%) kõigi PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide paneelide puhul ja 100% (95% CI, 96,1–100%) kõigi STM-i paneelide puhul. Analüüsi analüütiline tundlikkus on CT puhul 2,5 IFU/ml ja GC puhul 125 CFU/ml.

Analüütiline tundlikkus FI-nvCT suhtes määrati *in vitro* transkripti lahjenduste testimisega negatiivsetes uriiniproovides, negatiivsetes ThinPrepi proovides ja simuleeritud tampooniproovide maatriksi proovides. Süsteemis Panther testiti iga lahjenduse 30 kordust, kasutades uuendatud Aptima Combo 2 analüüsi versiooni kolme reaktiivipartiid, kokku 90 kordust proovitüübi kohta. Analüütiline tundlikkus uriini, ThinPrepi ja simuleeritud tampooniproovi maatriksi proovides määrati väiksemaks kui üks IFU analüüsi kohta. Aptima Combo 2 analüüsi uuendatud versiooni tuvastamisvõimekus kinnitati mitme CT variandi korral.

Reprodutseeritavuse uuring

Aptima Combo 2 assay täpsust hinnati kolmel Pantheri süsteemil ja kolme Aptima Combo 2 assay partiikomplektiga 24 päeva jooksul. Paneelid valmistati STM-i CT ja/või GC rRNA-ga rikastamisega kontsentratsioonidel, mis on näidatud tabelis Tabel 28. Operaatorid läbisid kaks analüüsitsükli päevas, analüüsides iga paneelipesa kahe kordusega iga analüüsitsükli kohta. Vastavust eeldatavate tulemustega arvutati ja täpsust hinnati NCCLS-i suuniste EP5-A2 (37) kohaselt. Iga paneeli korduste koguarv oli 96. Tabel 28 esitab täpsuse RLU andmed: keskmine, standardhälve, variatsioonikordaja (CV), eeldatavate tulemuste vastavusprotsent ja seadmetevaheliste, partiivaheliste, analüüsitsüklike-vaheliste ning analüüsitsüklike jooksul tekkiva varieeruvuse arvutused, samuti koguarveeruvus.

Tabel 28: Süsteemi Panther täpsus Aptima Combo 2 Assay puhul

Maatriks	CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)	N*	Keskmine RLU (×1000)	Vastavus %	Seadmete vahel		Partiide vahel		Tsüklite vahel		Tsüklite jooksul		Kokku	
						SD (×1000)	CV (%)	SD (×1000)	CV (%)	SD (×1000)	CV (%)	SD (×1000)	CV (%)	SD (×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
Uriin	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

Märkus. Mõne teguri varieeruvus võib olla arvuliselt negatiivne, mis võib ilmuda siis, kui nendest teguritest tulenev varieeruvus on väga väike. Kui see juhtub, siis SD = 0 ja CV = 0%.

* Iga paneeli korduste koguarv oli 96. Valitud analüüsitsüklites ei kontrollitud uuesti kehtetuid kordusi.

Analüütilise spetsiifilisuse uuring

Aptima Combo 2 assay uuendatud versiooni analüütilise spetsiifilisuse hindamiseks kasutati mikroorganismide alamhulka, vt Tabel 15 ja Tabel 16. 86-st testitud mikroorganismist olid enamik viiruse-, bakteri- või pärmitüved. Ühelgi testitud mikroorganismil ei leitud olevat mõju analüüsi Aptima Combo 2 assay uuendatud versiooni toimivusele ega analüütilisele spetsiifilisusele.

Segavate ainete samaväärsusuuring

Urogenitaalsetes proovides tavapäraselt leiduv veri võib segada mõnda amplifikatsioonanalüüsi. Vere segamise määra tuvastamiseks süsteemis Panther kasutati täisverd. Tupe-tampooniproovide, järeltöödeldud PreservCyti lahuses PAP-vedelproovide või uriiniproovide kliinilistele kogumitele lisati värsket verd ja seejärel kontrolliti võimalikke analüüsihäireid CT ning GC sihtaine olemasolul ja puudumisel. Sihtkontsentratsioonidena kasutati hinnangulisi rRNA-ekvivalente 1 CT IFU / analüüs (5 fg/analüüs) ja 50 GC rakku /

analüüs (250 fg/analüüs), kuna need tähistavad analüüsi analüütilist tundlikkust. Proove kontrolliti süsteemis Panther. Kõik sihtnukleiinhapet sisaldavad proovid olid positiivsed, kui neid kontrolliti 10% (mahuprotsenti) veresisaldusega tampooniproovides, või PreservCyti lahuses PAP-vedelproovides või 30% (mahuprotsenti) veresisaldusega uriiniproovides. Kõik proovid, mis ei sisaldanud sihtainet, tuvastati nii CT kui ka GC puhul korrektselt negatiivsetena. Need tulemused on identsed süsteemi Tigris DTS tulemustega, kui proove rikastati sama verekogusega. Tavapäraste kogutud proovide eeldatavast verekogusest palju suurema verekoguse lisamine tampooniproovidele, PreservCyti proovidele ja uriiniproovidele ei häirinud süsteemi Panther tulemusi.

Süsteemi Panther jääkide ülekandumise uuringud

Selleks, et kinnitada, kas süsteem Panther minimeerib ülekandunud jääkidega saastumisest tulenevate valepositiivsete tulemuste riski, korraldati mitmetsükliline analüütiline uuring, milles kasutati kolme rikastatud paneeli kolmes Pantheri süsteemis. Jääkide ülekandumise hindamisel kasutati umbes 20% kõrge tiitriga GC proove, mis olid hajutatud negatiivsete proovide vahel. Analüüsitsüklid hõlmasid nii kõrgete positiivsete tulemustega proovide rühmi koos negatiivsete proovide rühmadega kui ka üksikuid kõrgeid positiivseid, mis on analüüsitsüklis teatud mustri alusel laiali jaotatud. Kõrge tiitriga proovid loodi STM-i GC rRNA-ga rikastamise teel, et saada lõppkontsentratsioon 5×10^5 fg rRNA-d reaktsiooni kohta (rRNA-ekvivalent $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Kontrollimiseks käitati 5 analüüsitsüklit kõigil kolmel Pantheri süsteemil, kokku 2936 negatiivse prooviga. Üldine jääkide ülekandumise määr oli 0%, 95% usaldusvahemikuga 0–0,1%. Neli negatiivset proovi tunnistati kehtetuks ja jäeti arvutusest välja.

Kliiniliste proovide vastavusuuring

Aptima Combo 2 assay esialgse ja uuendatud versiooni vahelist kliiniliste proovide vastavuse hindamiseks kasutati proove, mis olid üle jäänud *Chlamydia trachomatis*'e (CT) ja/või *Neisseria gonorrhoeae* (GC) sõeluuringus patsientidelt kogutud proovidest. Igast proovist tehti üks kordusproov, kasutades nii süsteemi Panther analüüsi Aptima Combo 2 assay esialgset kui ka uuendatud versiooni. Tabel 29 ja Tabel 30 näitavad CT-ja GC-positiivset, negatiivset ja üldist vastavusprotsenti uuritud 325 proovi kohta.

Tabel 29: *Chlamydia trachomatis*'e kliiniliste proovide vastavusuuring

		Esialgse versiooni AC2 analüüs	
		CT-positiivne	CT-negatiivne
Uuendatud versiooni AC2 analüüs	CT-positiivne	49	3
	CT-negatiivne	0	273
Positiivne vastavusprotsent (95% CI): 100% (92,7–100%)			
Negatiivne vastavusprotsent (95% CI): 98,9% (96,9–99,6%)			
Üldine vastavusprotsent (95% CI): 99,1% (97,3–99,7%)			

Tabel 30: *Neisseria gonorrhoeae* kliiniliste proovide vastavusuuring

		Esialgse versiooni AC2 analüüs	
		GC-positiivne	GC-negatiivne
Uuendatud versiooni AC2 analüüs	GC-positiivne	47	1
	GC-negatiivne	0	275
Positiivne vastavusprotsent (95% CI): 100% (92,4–100%)			
Negatiivne vastavusprotsent (95% CI): 99,6% (98,0–99,9%)			
Üldine vastavusprotsent (95% CI): 99,7% (98,3–99,9%)			

Kaks proovi ebakindlate GC tulemustega jäeti sellest analüüsist välja.

Genitaalidevälised proovitüübid (kurguproov ja rektaalkaabe)

Kokkuvõte

Allpool esitatud analüütilised ja kliinilised andmed toetavad Aptima Combo 2 assay kasutamist päraku- ning kurguproovide kontrollimiseks bakterite *Chlamydia trachomatis* (CT) ja/või *Neisseria gonorrhoeae* (GC) ribosomaalse RNA (rRNA) kvalitatiivseks määramiseks ja eristamiseks, et abistada klamüüdia- ja/või gonokokknakkuse diagnoosimist.

Analüütilise tundlikkuse uuring

Genitaalideväliste tampoonide kurguproovide ja rektaalkaabete jaoks määrati 95% avastamispiir analüüsiga Aptima Combo 2 assay. Neid tampooniproovide kogumeid rikastati kahe CT-serotüübiga (E ja G) ning kahe kliinilise GC-isolaadiga. Paneele kontrolliti kahel Pantheri süsteemil, kasutades ühte reaktiivide partiid kaheksa päeva jooksul vähemalt 20 korduses.

Kõri-tampooniproovide 95% avastamispiir on CT puhul 0,005 IFU/ml (95% C.I. 0,003–0,020) ja GC puhul 0,10 CFU/ml (95% C.I. 0,09–0,13). Rektaalsete tampooniproovide 95% avastamispiir on CT puhul 0,007 IFU/ml (95% C.I. 0,005–0,023) ja GC puhul 0,10 CFU/ml (95% C.I. 0,09–0,12).

Kliinilise toimivuse andmed

Kliinilise toimivuse andmeid hinnati 15 teaduskirjanduse artikli põhjal (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53), millest kõik teatasid Aptima Combo 2 assay kasutamist genitaalideväliste proovide kontrollimisel.

CT kurgu-tampooniproovide puhul teatasid uuringud 100% tundlikkuse ja 100% spetsiifilisuse punkt hinnanguid (38). CT rektaalkaabete proovide puhul teatasid uuringud tundlikkuse punkt hinnanguid vahemikus 71% kuni 100% ja spetsiifilisuse punkt hinnanguid vahemikus 95,6% kuni 100% (1, 2, 3, 13, 34, 38).

GC kurgu-tampooniproovide puhul olid uuringute andmetel tundlikkuse punkt hinnanguid 88,2% kuni 100% ja spetsiifilisuse punkt hinnanguid 87,8% kuni 100% (2, 38). GC rektaalkaabete proovide puhul teatasid uuringud tundlikkuse punkt hinnanguid vahemikus 75% kuni 100% ja spetsiifilisuse punkt hinnanguid vahemikus 87,9% kuni 100% (3, 13, 21, 34, 38, 48).

Mikroorganismide ristreaktiivsus

Mikroorganismide loetelu, mille ristreaktiivsust on kurgu- ja rektaalsete tampooniproovide puhul kontrollitud, on toodud tabelis 16.

Võimalikud segavad ained

STM-i rikastati eraldi järgmiste segavate ainetega, mida võib leida genitaalidevälistest tampoonidest: ohatiseravim, huulepalsam, hemorroidikreem, inimväljaheited, köhapärssija, hambapasta, suuvesi, rektaalsuposiit, köhulahtisuse vastane ravim ja antatsiid. Kõiki kontrolliti võimalike analüüsihäirete põhjustajatena CT ja GC puudumisel ning olemasolul proovitüübi kolmkordsel 95% avastamispiiril. Proovid, mis olid rikastatud CT ja GC-ga, näitasid ainete olemasolul vähemalt 95% positiivsust. Ained, mida ei rikastatud CT ega GC-ga, ei andnud positiivset tulemust ei CT ega GC puhul.

Proovide käitlemine ja stabiilsus

Andmed, mis toetavad genitaalideväliste tampooniproovide soovitatavaid säilitustingimusi, saadi liidetud negatiivsete tampooniproovide abil. Päraku ja kurgu liitproovidele lisati CT-d ning GC-d kahekordses 95% avastamispiiri kontsentratsioonis iga tampooniproovi tüübi kohta. Rikastatud proove hoiti temperatuuridel -70 °C , -20 °C , 4 °C ja 30 °C . Proove kontrolliti päevadel 0, 8, 15, 23, 36 ja 60. Nii CT kui ka GC puhul olid kõik katsetingimused vähemalt 95% positiivsed igal ajal ja temperatuuril.

Bibliograafia

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Juuli 83(4): 327–9. Epub 2. mai 2007.
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. ja 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 ja 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. ja 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 ja 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 ja 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 ja 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. Juuni **50**(6): 2005–2008.
14. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos ja 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 ja 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 ja 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. Veebr **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 ja 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 ja E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. NEJM **292**: 1199–1205.
25. **Hook, E. W., III ja H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. lk 458. In K. Holmes et al. (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
26. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh ja 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, ja 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 ja 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. ja 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.* Veebruar 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.* Juuni **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.* Juuni **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 26. juuli 2007.
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 ja 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), lk 856–862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
45. **Schachter, J. ja 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 ja 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.* Juuli **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.* Veebr **62**(2): 70–78.
50. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz ja 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 ja 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.* Juuni **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 ja 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 ja 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 ja 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

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

Tehniline tugi: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Lisateabe saamiseks külastage veebilehte
www.hologic.com.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, ThinPrep ja Tigris on ettevõtte Hologic, Inc. ja/või tema tütarettevõtete kaubamärgid Ameerika Ühendriikides ja/või teistes riikides.

eppendorf (stiliseeritud) ja REPEATER on ettevõtte Eppendorf AG kaubamärgid.
TECAN ja FREEDOM EVO on ettevõtte Tecan Group AG kaubamärgid.

Kõik muud kaubamärgid, mis võivad sellel pakendi infolehel esineda, kuuluvad nende vastavatele omanikele.

Toode võib olla ühe või enama veebisaidil www.hologic.com/patents loetletud USA patendi kaitse all.

© 2001–2020 Hologic, Inc. Kõik õigused on kaitstud.

AW-19693-2701 parandus 001
02.2004