

Aptima Combo 2™ Assay

Pentru diagnosticare *in vitro*.

Exclusiv pentru export din S.U.A.

Informații generale	2
Domeniu de utilizare	2
Rezumatul și explicația testului	2
Principiile procedurii	3
Avertismente și precauții	4
Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor	6
Prelevarea și depozitarea eșantioanelor	8
Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient	23
Limitări	26
Valori anticipate pentru Aptima Combo 2	29
Performanța clinică a Aptima Combo 2	31
Performanța analitică a Aptima Combo 2	55
Acordul privind eșantioanele clinice pentru sistemul Tigris DTS	59
Performanța analitică a sistemului Tigris DTS	66
Performanța analitică a sistemului Panther	70
Bibliografie	77

Tigris™ DTS™

Sistem Tigris DTS	10
Reactivi și materiale furnizate	10
Materiale necesare, dar disponibile separat	11
Materiale opționale	12
Procedura de testare cu sistemul Tigris DTS	12
Note de procedură	15

Panther™

Sistemul Panther	16
Reactivi și materiale furnizate	16
Materiale necesare, dar disponibile separat	17
Materiale opționale	18
Procedura de testare cu sistemul Panther	18
Note de procedură	21

Informații generale

Domeniu de utilizare

Aptima Combo 2™ Assay (Testul Aptima Combo 2™) este un test de analiză a markerului cu acid nucleic prin amplificarea analitului care utilizează captura analitului pentru detecția calitativă *in vitro* și diferențierea ARN-ului ribozomal (ARNr) prezent în *Chlamydia Trachomatis* (CT) și/sau *Neisseria Gonorrhoeae* (GC) pentru a ajuta la diagnosticarea infecției cu Chlamydia și/sau gonococică utilizând sistemul Tigris™ DTS™ sau Panther™, conform specificațiilor. Testul poate fi utilizat pentru a analiza următoarele eșantioane prelevate de la persoane atât simptomatice, cât și asimptomatice: eșantioane tip tampon prelevate endocervical, vaginal, din uretra masculină, gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei de către clinician; eșantioane tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei¹, precum și eșantioane de urină prelevate de la femei și bărbați de către pacient. De asemenea, testul este destinat analizării eșantioanelor ginecologice prelevate de la pacienți atât simptomatici, cât și asimptomatici. Aceste eșantioane prelevate cervical în flacoane cu soluție PreservCyt™ pot fi testate înainte sau după prelucrarea testului Papanicolau. Testarea eșantioanelor după prelucrarea testului Papanicolau este limitată la eșantioanele prelucrate doar cu sistemele ThinPrep™ 2000 și ThinPrep™ 5000.

¹ Eșantioanele tip tampon prelevate vaginal de către pacient reprezintă o opțiune pentru screeningul femeilor atunci când examinarea pelviană nu este altfel indicată. Trusa pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest nu este destinată utilizării la domiciliu.

Rezumatul și explicația testului

Infecțiile cu *Chlamydia Trachomatis* (CT) și *Neisseria Gonorrhoeae* (GC) sunt două dintre cele mai des întâlnite infecții cu transmitere sexuală din întreaga lume. În 2018, numai în Statele Unite s-a raportat un număr total de 1.758.668 de cazuri de infecție cu CT (539,9 la o populație de 100.000) și 583.405 de cazuri de infecție cu GC (179,1 la o populație de 100.000) către centrele pentru controlul bolilor (9).

Chlamydia este o bacterie imobilă, Gram-negativă, obligat intracelulară. Speciile de CT includ 15 serotipuri (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 și L3) care pot declanșa boli în rândul oamenilor (59). Serotipurile D – K sunt principala cauză a infecțiilor genitale cu Chlamydia la bărbați și femei (44). *C. Trachomatis* poate cauza uretrită non-gonococică, epididimită, proctită, cervicită, salpingită acută și boala inflamatorie pelvină (BIP) (7, 24, 46, 47). Infecțiile cu *C. Trachomatis* sunt deseori asimptomatice atât la bărbați, cât și la femei. Copii care se nasc din mame infectate sunt expuși unui risc semnificativ de ridicat de conjunctivită cu incluzii și infecție cu *Chlamydia pneumoniae* (1, 17, 45).

Istoric vorbind, în laboratoarele clinice s-a utilizat o serie de metode pentru detecția CT, inclusiv cultura de celule, testarea directă cu anticorpi fluorescenți și dozările imunoenzimatiche. Metodologiile mai recente pentru detecția CT includ dozările directe de markeri ADN și dozările de markeri ADN pentru testele de amplificare cu acid nucleic (NAAT). Cultura de celule era considerată cândva „standardul de aur” pentru detecția CT. Cultura este destul de specifică, însă publicațiile științifice au demonstrat faptul că tehnologiile cu markeri ADN NAAT au o sensibilitate clinică mai ridicată decât cultura (6, 14, 26, 50). Din cauza sensibilității clinice mai scăzute și a performanței variabile între laboratoare, cultura a fost înlocuită în numeroase laboratoare cu markerul ADN direct și NAAT-uri.

N. Gonorrhoeae este agentul cauzator al gonoreei. *N. Gonorrhoeae* sunt diplococi imobili, Gram-negativi. Majoritatea infecțiilor cu gonoreea sunt infecții fără complicații la nivelul aparatului genital inferior și pot fi asimptomatice. Totuși, dacă infecțiile rămân netratate în cazul femeilor, acestea se pot agrava și cauza BIP. BIP se poate manifesta sub formă de

endometrioză, salpingită, peritonită pelviană și abcese tubo-ovariene. La bărbați, gonoreea poate fi complicată cu epididimită. În cazuri rare, acestea poate conduce la infertilitate (5). Un procent mai redus de persoane cu infecții gonococice pot dezvolta o infecție gonococică diseminată (IGD) (23, 32).

Diagnosticul convențional de infecție cu GC impune izolarea organismului din mediile selective sau observația diplococilor în frotiurile colorate Gram (25). Metodele cu culturi au un nivel adecvat de sensibilitate clinică, însă depind în mare măsură de manipularea corespunzătoare a eșantioanelor. Depozitarea și transportul necorespunzător al eșantioanelor pot conduce la pierderea viabilității organismelor și pot produce rezultate fals negative. Mai mult, o tehnică precară de prelevare a probelor, materialele toxice pentru prelevarea probelor și inhibarea creșterii cu componente ale secrețiilor corporale pot conduce, de asemenea, la rezultate fals negative (11, 28). Metodele care nu utilizează culturile pentru detecția GC includ dozările directe cu markeri ADN și NAAT-urile.

NAAT-urile de primă generație pentru CT și GC au întâmpinat probleme tehnologice care le-au limitat performanța. Aceste probleme includ prelucrarea dificilă și inhibarea eșantioanelor care pot produce rezultate fals negative (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). Aptima Combo 2 Assay este un NAAT de a doua generație care utilizează tehnologii de captură a analitului, amplificare mediată prin transcriptie (TMA) și dozare de cinetică duală (DKA) pentru a simplifica prelucrarea eșantioanelor, pentru a amplifica ARNr-ul analitului și, respectiv, pentru a detecta ampliconii. Studiile care compară performanța și inhibarea eșantioanelor ale diverselor sisteme de amplificare au demonstrat avantajele tehnologiei de captură a analitului, TMA și DKA (12, 18). Aptima Combo 2 Assay detectează calitativ ARNr-ul CT și/sau GC în eșantioanele prelevate endocervical, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din uretra masculină, gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei de către clinician; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei, precum și eșantioanele de urină prelevate de la femei și bărbați, de către pacient, acestea provenind de la persoane simptomatice și asimptomatice.

În 2019 s-au descoperit variante noi de *C. Trachomatis* cu mutații punctiforme care afectează detecția cu versiunea originală a Aptima Combo 2 Assay (22, 27, 42, 43, 55, 56). Tulpinile de Chlamydia modificate prin mutații care afectează performanța testului de diagnosticare au fost raportate anterior (54) și acestea reprezintă un produs natural al evoluției microbiene. Versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay asigură acoperirea detecției pentru tulpinile modificate de *C. Trachomatis* care au apărut în 2019.

Principiile procedurii

Aptima Combo 2 Assay combină tehnologiile de captură a analitului, TMA și DKA. Eșantioanele sunt prelevate și transferate în tuburile respective pentru transportul eșantioanelor. Soluțiile de transport din aceste tuburi eliberează analiții ARNr și îi protejează împotriva degradării în timpul depozitării. Atunci când Aptima Combo 2 Assay este efectuat în laborator, moleculele de ARNr din analiți sunt izolate de eșantioane utilizând oligomeri de captură prin intermediul capturii de analiți care utilizează microparticule magnetice. Oligomerii de captură conțin secvențe complementare unor regiuni specifice ale moleculelor de analiți, precum și o catenă de reziduuri de deoxiadenozină. Pentru fiecare analit se utilizează un oligomer de captură separat. În timpul etapei de hibridizare, regiunile specifice secvenței oligomerilor de captură se leagă de regiunile specifice ale moleculelor de analiți. Complexul analit – oligomer de captură este astfel captat din soluție prin scăderea temperaturii de reacție la temperatura camerei. Această scădere a temperaturii permite producerea hibridizării între regiunea cu deoxiadenozină a oligomerului de captură și moleculele de polideoxitimidină care sunt atașate în mod covalent de particulele magnetice. Microparticulele, inclusiv moleculele de

analizi captate, legate de acestea, sunt trase către partea laterală a vasului de reacție utilizând magneți, iar supernatantul este aspirat. Particulele sunt spălate pentru a înlătura matricea reziduală a eșantionului care poate conține inhibitori ai reacției de amplificare. După finalizarea etapelor de captură a analitului, eșantioanele sunt gata de amplificare.

Testele privind amplificarea analitului se bazează pe capacitatea amorsoanelor oligonucleotide complementare de temperare și permit amplificarea enzimatică a catenelor de acid nucleic din analizi. Aptima Combo 2 Assay reproduce o anumită regiune a ARNr-ului 23S din CT și o anumită regiune a ARNr-ului 16S din GC prin intermediul intermediarilor ADN. Pentru fiecare moleculă de analit se utilizează un set unic de amorse. Detecția secvențelor cu produs de amplificare ARNr (amplicon) este realizată utilizând hibridizarea cu acid nucleic. Markerii ADN chemiluminescenți monocatenari, care sunt complementari unei regiuni din fiecare amplicon de analit, sunt marcați cu molecule de esteri de acridinium diferite. Markerii ADN marcați se combină cu ampliconul pentru a forma hibridi ARN-ADN stabili. Reactivul de selecție deosebește markerii hibridizați de cei nehibridizați, eliminând generarea de semnale din markerii nehibridizați. În timpul etapei de detecție, lumina emisă de hibridii ARN-ADN marcați este măsurată ca semnale fotonice într-un luminometru și sunt raportate ca unități de luminozitate relativă (ULR). În cazul DKA, diferențele profilurilor cinetice ale markerilor marcați cu CT și GC permit diferențierea semnalelor, iar profilurile cinetice derivă din măsurătorile semnalelor de ieșire fotonice în timpul citirii detecției. Reacția la detecția chemiluminescentă pentru semnalul CT are o cinetică foarte rapidă și tipul cinetic „cu semnal intermitent”. Reacția la detecția chemiluminescentă pentru semnalul GT este relativ mai lentă și are tipul cinetic „cu semnal stabil”. Rezultatele testului sunt determinate de un prag în funcție de RLU total și tipul curbei cinetice.

Avertismente și precauții

- A. Pentru diagnosticarea *in vitro*.
- B. Pentru uz profesional.
- C. Pentru mai multe avertismente, precauții și proceduri specifice contaminării controlului pentru sistemul Tigris DTS, consultați *Tigris DTS System Operator's Manual* (Manualul operatorului pentru sistemul Tigris DTS).
- D. Pentru mai multe avertismente, precauții și proceduri specifice contaminării controlului pentru sistemul Panther, consultați *Panther System Operator's Manual* (Manualul operatorului pentru sistemul Panther).

În legătură cu laboratorul

- E. Testul nu a fost evaluat în cazul populațiilor de pacienți cu o prevalență scăzută a infecțiilor cu CT. Prin urmare, performanța în mediile cu prevalență scăzută nu a fost determinată.
- F. Utilizați doar instrumentarul și consumabilele de laborator de unică folosință prevăzute sau specificate.
- G. Respectați precauțiile de laborator obișnuite. Nu consumați alimente sau băuturi și nu fumați în zonele de lucru desemnate. Purtați mănuși de unică folosință fără pudră, ochelari de protecție și halate de laborator atunci când manipulați eșantioane și reactivi din trusă. Spălați-vă temeinic mâinile după ce ați manipulat eșantioane sau reactivi din trusă.

- H. **Avertisment: Substanțe iritante și corozive:** Evitați contactul Auto Detect 1 și Auto Detect 2 cu pielea, ochii și membranele mucoase. În cazul în care aceste lichide intră în contact cu pielea sau ochii, clătiți cu apă. În cazul vărsării acestor lichide, diluați cu apă înainte de a usca prin ștergere.
- I. Suprafețele de lucru, pipetele și alte echipamente trebuie decontaminate în mod regulat cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M).

În legătură cu eșantioanele

- J. Acest test a fost realizat utilizând eșantioanele prelevate endocervical, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din uretra masculină, gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei de către clinician; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei, precum și eșantioanele de urină prelevate de la femei și bărbați, de către pacient. Performanța cu alte eșantioane decât cele specificate la *Prelevarea și depozitarea eșantioanelor* nu a fost evaluată.
- Laboratoarele pot valida alte dispozitive de prelevare (33, 36).
- Mostrele ginecologice prelevate pentru pregătire utilizând sistemul ThinPrep 2000 sau ThinPrep 5000 ar trebui prelevate utilizând dispozitive de prelevare care combină peria endocervicală sau tip mătură cu spatula de plastic.
- K. Datele de expirare prevăzute pe trusele de prelevare fac referire la unitatea de prelevare și nu la cea de testare. Mostrele prelevate înainte de data expirării trusei de prelevare și care au fost transportate și depozitate în conformitate cu prospectul de pe ambalaj sunt valide pentru testare, chiar dacă data expirării de pe tubul de prelevare a fost depășită.
- L. Soluția PreservCyt a fost validată ca un mediu alternativ pentru testarea cu Aptima Combo 2 Assay. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, prelucrate utilizând procesorul ThinPrep 3000 sau alte instrumente, nu au fost evaluate în privința testării *Chlamydia Trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* cu Aptima Combo 2 Assay.
- M. După adăugarea urinei în tubul de transport pentru urină, nivelul de lichid trebuie să fie între cele două linii indicatoare negre de pe eticheta tubului. În caz contrar, eșantionul trebuie respins.
- N. Mențineți condiții de depozitare adecvate în timpul expedierii eșantionului, pentru a asigura integritatea acestuia. Stabilitatea eșantionului în timpul expedierii în alte condiții decât cele recomandate nu a fost evaluată.
- O. Eșantioanele prezintă potențial contagios. Aplicați precauțiile universale la efectuarea acestui test. Directorul laboratorului trebuie să stabilească metodele adecvate de manipulare și eliminare. Această procedură de diagnosticare trebuie efectuată exclusiv de personal instruit corespunzător pentru manipularea materialelor contagioase.
- P. Evitați contaminarea încrucișată pe parcursul etapelor de manipulare a eșantioanelor. Eșantioanele pot conține niveluri extrem de ridicate de organisme. Asigurați-vă că recipientele cu eșantioane nu se ating între ele și eliminați materialele utilizate fără a le trece pe deasupra recipientelor deschise. Schimbați mănușile dacă acestea intră în contact cu eșantionul.

- Q. Dacă laboratorul primește un tub de transport pentru eșantioanele tip tampon, fără tampon, cu două tampoane, un tampon de curățare sau un tampon care nu este furnizat de Hologic, eșantionul trebuie respins. Înainte de a respinge un tub de transport pentru eșantioanele cu tampon, fără tampon, verificați dacă acesta nu este un tub de transfer pentru eșantioane Aptima™, deoarece acest tub de transport pentru eșantioane nu conține tampoane.
- R. În cazul eșantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, prelevați în conformitate cu instrucțiunile producătorului. Alicoții eliminați ulterior din flaconul PreservCyt pentru testarea cu Aptima Combo 2 Assay ar trebui prelucrați utilizând exclusiv trusa de transfer pentru eșantioane Aptima.
- S. În momentul perforării, din capacele tuburilor de transport Aptima se poate scurge lichid în anumite condiții. Urmăriți instrucțiunile de la *procedura de testare* corespunzătoare pentru a preveni acest lucru.

În legătură cu testul

- T. Performanța Aptima Combo 2 Assay nu a fost evaluată în cazul adolescenților cu vârsta de cel mult 14 ani.
- U. Nu utilizați această trusă după data expirării.
- V. **Nu interschimbați, amestecați sau combinați reactivi de dozare** din truse cu numere de lot diferite. Controalele Aptima și lichidele de testare pot proveni din numere de lot diferite.

	Reactiv cu ulei Aptima <i>Polidimetilsiloxan 100%</i>
	AVERTISMENT H315 – Provoacă iritarea pielii H319 – Provoacă o iritare gravă a ochilor
	Reactiv de selecție Acid boric 1 – 5% Hidroxid de sodiu <1%
	AVERTISMENT H315 – Provoacă iritarea pielii H319 – Provoacă o iritare gravă a ochilor
	Reactiv de captură a analitului <i>EDTA 1 – 5%</i>
	H411 – Toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung P273 – Evitați dispersarea în mediu P280 – Purtați echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței

Notă: Declarația privind pericolele reflectă clasificările conform Safety Data Sheets (SDS) (Fișe tehnice de securitate (FDS)) la nivel european. Pentru informații privind comunicarea pericolelor specifice regiunii dvs., consultați FDS-urile specifice regiunii în biblioteca fișelor tehnice de securitate la adresa www.hologicds.com.

Cerințe privind depozitarea și manipularea reactivilor

- A. Următorii reactivi sunt stabili la depozitarea între 2 °C și 8 °C (la frigider):
 Reactiv de amplificare Aptima Combo 2
 Reactiv enzimatic Aptima Combo 2

- Reactiv pentru marker Aptima Combo 2
 - Reactiv de captură a analitului B Aptima Combo 2
 - Control pozitiv, control CT/negativ, GC APTIMA
 - Control pozitiv, control GC/negativ, CT APTIMA
- B. Următorii reactivi sunt stabili la depozitarea între 2 °C și 30 °C:
- Soluție de reconstituire a amplificării Aptima Combo 2
 - Soluție de reconstituire enzimatică Aptima Combo 2
 - Soluție de reconstituire a markerilor Aptima Combo 2
 - Reactiv de selecție Aptima Combo 2
- C. Următorii reactivi sunt stabili la depozitarea între 15 °C și 30 °C (temperatura camerei):
- Reactiv de captură a analitului
 - Soluție de spălare Aptima
 - Soluție-tampon pentru lichidul de dezactivare
 - Reactiv cu ulei Aptima
- D. Reactivul de captură a analitului de lucru (wTCR) este stabil timp de 30 de zile atunci când este depozitat între 15 °C și 30 °C. A nu se refrigera.
- E. După reconstituire, reactivul enzimatic, reactivul de amplificare și reactivul pentru marker sunt stabili timp de 30 de zile atunci când sunt depozitați între 2 °C și 8 °C.
- F. Eliminați orice reactiv reconstituit și wTCR nefolosit după 30 de zile sau după data expirării lotului principal, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- G. Controalele sunt stabile până la data indicată pe flacoane.
- H. Reactivii au o stabilitate de 48 de ore atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Tigris DTS.
- I. Reactivii au o stabilitate de 72 de ore atunci când sunt depozitați în cadrul sistemului Panther.
- J. Reactivul pentru marker și reactivul pentru marker reconstituit sunt fotosensibili. Depozitați reactivii în locuri ferite de lumină. Stabilitatea reconstituită specificată se bazează pe expunerea timp de 12 ore a reactivului pentru marker reconstituit la două becuri fluorescente de 60 W, la o distanță de 17 țoli (43 cm) și o temperatură de cel mult 30 °C. Expunerea la lumină a reactivului pentru marker reconstituit trebuie să fie limitată în consecință.
- K. După încălzirea la temperatura camerei, unele tuburi de control pot părea tulburi sau pot conține precipitat. Tulburarea sau precipitarea asociată controalelor nu afectează performanța controlului. Controalele pot fi utilizate indiferent dacă acestea sunt clare sau tulburi/precipitate. Dacă doriți controale clare, solubilizarea poate fi accelerată prin incubarea acestora la limita superioară a intervalului de temperatură a camerei (între 15 °C și 30 °C).
- L. Nu congelați reactivii.**

Prelevarea și depozitarea eșantioanelor

Aptima Combo 2 Assay este proiectat pentru a detecta prezența CT și GC în următoarele eșantioane: eșantioanele prelevate endocervical, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din uretra masculină, gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei, de către clinician; eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect, atât la bărbați, cât și la femei, precum și eșantioanele de urină prelevate de la femei și bărbați, de către pacient. Performanța cu alte eșantioane decât cele prelevate cu următoarele truse pentru prelevarea eșantioanelor nu a fost evaluată:

- Trusă unisex pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima pentru eșantioanele tip tampon de prelevare endocervicală și din uretra masculină
- Trusă pentru prelevarea urinei Aptima pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei
- Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest
- Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima (de utilizat cu mostrele ginecologice prelevate în soluția PreservCyt)

A. Instrucțiuni de prelevare:

Consultați prospectul din ambalajul trusei pentru prelevarea eșantioanelor corespunzătoare pentru instrucțiuni de prelevare.

B. Transportul și depozitarea eșantioanelor înainte de testare:

1. Eșantioane tip tampon:

- a. După prelevare și transport, depozitați tamponul în tubul pentru transportul eșantioanelor tip tampon între 2 °C și 30 °C până în momentul testării. Eșantioanele trebuie testate cu Aptima Combo 2 Assay în decurs de 60 de zile de la prelevare. Dacă este nevoie de o perioadă mai îndelungată de depozitare, congelați între -20 °C și -70 °C timp de până la 12 luni după prelevare (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).

2. Eșantioane de urină:

- a. Eșantioanele de urină care încă se află în recipientul de prelevare primar trebuie să fie transportate la laborator între 2 °C și 30 °C. Transferați mostra de urină în tubul pentru transportul eșantioanelor de urină Aptima în termen de 24 de ore de la prelevare. Depozitați între 2 °C și 30 °C și testați în termen de 30 de zile de la prelevare.
- b. După prelevare, transportați eșantioanele de urină prelucrate în tubul pentru transportul eșantioanelor de urină Aptima între 2 °C și 30 °C și depozitați-le între 2 °C și 30 °C până la testare. Eșantioanele de urină prelucrate trebuie testate cu Aptima Combo 2 Assay în termen de 30 de zile de la prelevare. Dacă este nevoie de o perioadă mai îndelungată de depozitare, congelați între -20 °C și -70 °C timp de până la 12 luni după prelevare (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).

3. Eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt:

- a. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt destinate testării CT și/sau GC trebuie prelucrate pentru citologie și/sau transferate într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima în termen de 30 de zile de la prelevare, atunci când sunt depozitate între 2 °C și 30 °C (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).
- b. Dacă se va utiliza procedura de înlăturare a alicotului ThinPrep, consultați *ThinPrep 2000, ThinPrep 3000, or ThinPrep 5000 Processor Operator's Manual—Addendum* (Manualul operatorului pentru procesorul ThinPrep 2000, ThinPrep 3000 sau

ThinPrep 5000 – Anexă) pentru instrucțiuni cu privire la înlăturarea alicotului. Transferați 1 ml din alicotul înlăturat într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei pentru transferul eșantioanelor Aptima.

- c. Dacă se testează eșantionul după prelucrarea cu procesorul ThinPrep 2000, prelucrați eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt în conformitate cu *Manualul operatorului pentru procesorul ThinPrep 2000* și prospectul din ambalajul trusei pentru transferul eșantioanelor Aptima. Dacă se testează eșantionul după utilizarea procesorului ThinPrep 5000, prelucrați eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt în conformitate cu *Manualul operatorului pentru procesorul ThinPrep 5000* și prospectul din ambalajul trusei pentru transferul eșantioanelor Aptima. Transferați 1 ml din lichidul rămas în flaconul cu soluție PreservCyt într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima conform instrucțiunilor de pe prospectul din ambalajul trusei pentru transferul eșantioanelor Aptima.
- d. De îndată ce eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt este transferat în tubul pentru transferul eșantioanelor Aptima, eșantionul trebuie testat cu Aptima Combo 2 Assay în termen de 30 de zile, atunci când acesta este depozitat între 2 °C și 8 °C sau 14 zile, atunci când acesta este depozitat între 15 °C și 30 °C. Dacă este nevoie de o perioadă de depozitare mai îndelungată, congelați între -20 °C și -70 °C timp de până la 12 luni după transfer (consultați *Studiul privind stabilitatea eșantioanelor*).

C. Depozitarea eșantionului după testare:

1. Eșantioanele care au fost testate trebuie depozitate în poziție verticală într-un stativ.
2. Tuburile pentru transportul eșantioanelor trebuie acoperite cu o protecție nouă, curată, dintr-o peliculă de plastic sau folie.
3. În cazul în care eșantioanele testate trebuie congelate sau expediate, scoateți capacul penetrabil și introduceți capace noi, nepenetrabile în tuburile pentru transportul eșantioanelor. În cazul în care eșantioanele trebuie expediate pentru testare într-o altă unitate, trebuie menținute temperaturile recomandate. Înainte de a înlătura capacele eșantioanelor testate anterior și ale căror capace au fost puse din nou, tuburile pentru transportul eșantioanelor trebuie centrifugate timp de 5 minute cu o forță centrifugală relativă (RCF) de 420 pentru a aduce tot lichidul la fundul tubului. **Evitați stropirea și contaminarea încrucișată.**

Notă: Eșantioanele trebuie expediate în conformitate cu reglementările naționale și internaționale aplicabile privind transporturile.

Sistem Tigris DTS

Reactivii pentru Aptima Combo 2 Assay privind CT și GC sunt menționați mai jos pentru sistemul Tigris DTS. De asemenea, simbolurile de identificare a reactivilor sunt menționate în drept cu denumirea reactivului.

Reactivi și materiale furnizate

Trusă Aptima Combo 2 Assay, 250 de teste (două cutii și o trusă de controale) (Nr. cat. PRD-05572 și PRD-05572B)

Cutie frigorifică Aptima Combo 2 (cutia 1 din 2)
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
A	Reactiv de amplificare Aptima Combo 2 <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată conținând < 5% agent de expandare.</i>	1 flacon
E	Reactiv enzimatic Aptima Combo 2 <i>Transcriptază inversă și polimerază ARN uscată în soluție tamponată HEPES conținând < 10% reactiv de expandare.</i>	1 flacon
P	Reactiv pentru marker Aptima Combo 2 <i>Markeri ADN chemiluminescenți neinfecțioși uscați în soluție tamponată de succinat conținând < 5% detergent.</i>	1 flacon
TCR-B	Reactiv de captură a analitului B Aptima Combo 2 <i>Acizi nucleici neinfecțioși în soluție tamponată conținând < 5% detergent.</i>	1 x 0,61 ml

Cutie la temperatura camerei Aptima Combo 2 (cutia 2 din 2)
(depozitați între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
AR	Soluție de reconstituire a amplificării Aptima Combo 2 <i>Soluție apoasă cu conținut de conservanți.</i>	1 x 27,7 ml
ER	Soluție de reconstituire enzimatică Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată HEPES cu conținut de surfactant și glicerol.</i>	1 x 11,1 ml
PR	Soluție de reconstituire a markerilor Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată de succinat conținând < 5% detergent.</i>	1 x 35,4 ml
S	Reactiv de selecție Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată de borat 600 mM cu conținut de surfactant.</i>	1 x 108 ml
TCR	Reactiv de captură a analitului Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată de sare conținând oligomeri în stare solidă și de captură.</i>	1 x 54 ml
	Coliere de reconstituire	3
	Fișă cu codurile de bare ale lotului principal	1 pagină

**Trusă de controale Aptima
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)**

Simbol	Produs	Cantitate
PCT/NGC	Control pozitiv, control CT/negativ, GC Aptima <i>Acid nucleic CT neinfecțios în soluție tamponată conținând < 5% detergent. Fiecare mostră de 400 μL conține ARNr-ul estimat echivalent cu 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	Control pozitiv, control GC/negativ, CT Aptima <i>Acid nucleic GC neinfecțios în soluție tamponată conținând < 5% detergent. Fiecare mostră de 400 μL conține un echivalent ARNr estimat de 50 de celule GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

*Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism.

Materiale necesare, dar disponibile separat

Notă: Materialele disponibile de la Hologic sunt însoțite de numere de catalog, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

	<u>Nr. cat.</u>
Sistem Tigris DTS	105118
Trusă cu lichide de testare Aptima <i>(Soluție de spălare Aptima, soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv cu ulei Aptima)</i>	302382
Trusă Auto Detect Aptima	301048
Trusă cu conservant lichid pentru sistemul Aptima	302380
Vârfuri, 1000 μL conductive, detectoare de lichide	10612513 (Tecan)
Trusă de procesare pentru sistemul Tigris DTS care conține	301191
<i>unități multi-tub (MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>Pungă cu punji de reziduuri ale vârfurilor MTU</i>	<i>900907</i>
<i>Deflectoare de reziduuri MTU</i>	<i>900931</i>
<i>Capace pentru coșuri de reziduuri MTU</i>	<i>105523</i>
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima <i>de utilizat împreună cu eșantioanele cu soluție PreservCyt</i>	301154C
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima – imprimabilă <i>de utilizat împreună cu eșantioanele cu soluție PreservCyt</i>	PRD-05110
Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest	PRD-03546
Trusă unisex pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima pentru eșantioanele tip tampon de prelevare endocervicală și din uretra masculină	301041
Trusă pentru prelevarea eșantioanelor de urină Aptima pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei	301040
Tuburi pentru transportul eșantioanelor de urină Aptima pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei	105575
Clor, soluție de hipoclorit de sodiu între 5% și 7% (între 0,7 M și 1,0 M) —	

	<u>Nr. cat.</u>
Apă pentru sistemul Tigris DTS <i>consultați Manualul operatorului pentru sistemul Tigris DTS pentru specificații</i>	—
Mănuși de unică folosință	—
Standard de calibrare SysCheck	301078
Capace penetrabile Aptima	105668
Capace nepenetrabile de schimb	103036A
Capace de schimb pentru trusele cu 250 de teste	—
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare și pentru marker</i>	<i>CL0041 (100 de capace)</i>
<i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>	<i>501616 (100 de capace)</i>
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	<i>CL0040 (100 de capace)</i>

Materiale opționale

	<u>Nr. cat.</u>
Trusă de controale Aptima	301110
Amplificator pentru clor Hologic pentru curățare <i>pentru curățarea de rutină a suprafețelor și echipamentelor</i>	302101

Procedura de testare cu sistemul Tigris DTS

Notă: Consultați Manualul operatorului pentru sistemul Tigris DTS pentru mai multe informații procedurale privind sistemul Tigris DTS.

A. Pregătirea zonei de lucru

1. Curățați suprafețele de lucru unde vor fi pregătiți reactivii și mostrele. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin un minut, apoi clătiți cu apă. Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața bancului de lucru pe care vor fi pregătiți reactivii și mostrele cu huse pentru bancul de laborator căptușite cu plastic, absorbante, curate.

B. Reconstituirea/Pregătirea reactivului dintr-o trusă nouă

Notă: Reconstituirea reactivului trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități cu sistemul Tigris DTS.

1. Pentru a reconstitui reactivi de amplificare, enzimatici și pentru marker, combinați recipientele cu reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire. Dacă au fost păstrate la frigider, lăsați soluțiile de reconstituire să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
 - a. Corelați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia. Asigurați-vă astfel încât culorile etichetelor soluției de reconstituire și ale reactivului liofilizat să corespundă înainte de a atașa colierul de reconstituire.
 - b. Verificați numerele de lot de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii corespunzători au fost corelați.
 - c. Deschideți flaconul cu reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al colierului de reconstituire în apertura flaconului (Figura 1, pasul 1).
 - d. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.

- e. Ținând recipientul cu soluție de reconstituire pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în apertura recipientului (Figura 1, pasul 2).
- f. Întoarceți încet recipientele asamblate. Lăsați soluția să se scurgă din recipient în flaconul de sticlă (Figura 1, pasul 3).
- g. Rotiți ușor soluția în flacon pentru a se amesteca. Evitați crearea spumei în timpul rotirii flaconului (Figura 1, pasul 4).
- h. Așteptați ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție, apoi întoarceți recipientele asamblate din nou, înclinând la un unghi de 45° pentru a minimiza crearea spumei (Figura 1, pasul 5). Lăsați să se scurgă tot lichidul înapoi în recipientul de plastic.
- i. Scoateți colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 1, pasul 6).
- j. Puneți din nou capacul pe recipientul de plastic. Consemnați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 1, pasul 7).
- k. Aruncați colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 1, pasul 8).

Opțiune: Amestecarea suplimentară a reactivilor de amplificare, enzimatici și pentru marker este permisă cu un balansoar pentru tuburi. Reactivii pot fi amestecați așezând recipientul de plastic cu capacul pus pe un balansoar pentru tuburi setat la 20 RPM (sau un echivalent) timp de cel puțin cinci minute.

Avertisment: Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromite funcția de detectare a nivelului la sistemul Tigris DTS.

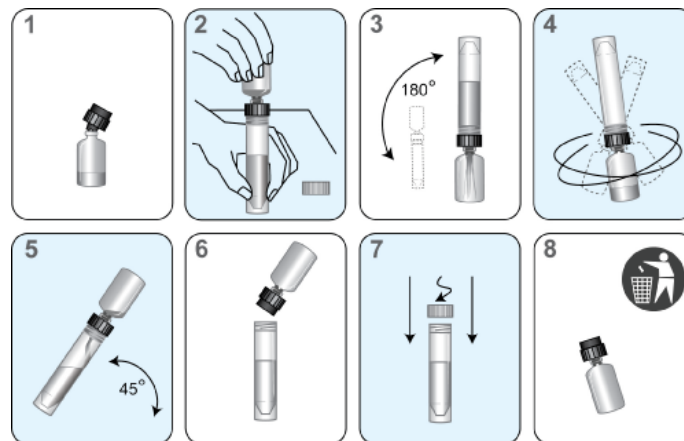


Figura 1. Procesul de reconstituire cu sistemul Tigris DTS sau Panther

2. Pregătirea reactivului de captură a analitului de lucru (wTCR)
 - a. Corelați recipientele corespunzătoare de TCR și TCR-B.
 - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au corelat reactivii corespunzători din trusă.
 - c. Deschideți recipientul cu TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - d. Deschideți recipientul cu TCR-B și turnați întregul conținut în recipientul cu TCR. Este de așteptat ca în recipientul cu TCR-B să rămână o cantitate mică de lichid.
 - e. Puneți capacul recipientului cu TCR și rotiți ușor soluția pentru a amesteca conținutul. Evitați crearea spumei pe parcursul acestui pas.
 - f. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
 - g. Eliminați recipientul cu TCR-B și capacul.

3. Pregătirea reactivului de selecție
 - a. Verificați numărul lotului de pe recipientul cu reactiv pentru a vă asigura că acesta corespunde numărului lotului din fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
 - b. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.

Notă: Amestecați temeinic întorcând ușor toți reactivii înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.

C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior

1. Reactivii de amplificare, enzimatici și pentru markeri reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (între 15 °C și 30 °C) înainte de începerea testului.
2. În cazul în care reactivul pentru marker reconstituit prezintă precipitat care nu pătrunde în soluție la temperatura camerei, încălziți recipientul cu capac la o temperatură de cel mult 62 °C timp de un minut sau două. După acest pas de încălzire, reactivul pentru marker poate fi utilizat chiar dacă precipitatul rezidual rămâne. Amestecați reactivul pentru marker prin întoarcere, având grijă să nu induceți crearea de spumă, înainte de a încărca în sistem.
3. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.
4. Nu umpleți recipientele cu reactiv la refuz. Sistemul Tigris DTS va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

D. Manipularea eșantioanelor

1. Lăsați controalele și eșantioanele să atingă temperatura camerei înainte de prelucrare.
2. **Nu supuneți eșantioanele unei mișcări de turbionare.**
3. Confirmați vizual dacă fiecare tub cu eșantion îndeplinește unul din următoarele criterii:
 - a. Prezența unui singur tampon de prelevare Aptima albastru într-un tub pentru transportul eșantioanelor cu tampon unisex.
 - b. Prezența unui singur tampon de prelevare Aptima roz într-un tub pentru transportul eșantioanelor cu tampon de prelevare vaginală sau multitest.
 - c. Volumul final al urinei se află între liniile de umplere negre de pe tubul pentru transportul eșantioanelor de urină.
 - d. Absența unui tampon în tubul pentru transportul eșantioanelor Aptima pentru eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt.
4. Inspectarea tuburilor cu eșantioane înainte de a le încărca în stativ:
 - a. Dacă un tub cu eșantion conține bule în spațiul dintre lichid și capac, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a elimina bulele.
 - b. Dacă un tub cu eșantion are un volum mai mic decât cel observat în mod normal când se respectă instrucțiunile de prelevare, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.
 - c. Dacă nivelul de lichid dintr-un tub cu eșantion de urină nu se află între cele două linii indicatoare negre de pe etichetă, respingeți eșantionul. Nu străpungeți un tub umplut excesiv.
 - d. Dacă un tub cu eșantion de urină conține precipitat, încălziți eșantionul la 37 °C timp de până la 5 minute. Dacă precipitatul nu reintră în soluție, asigurați-vă vizual că precipitatul nu împiedică livrarea eșantionului.

Notă: Nerespectarea pașilor 4a-c poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului cu eșantion.

Notă: Din fiecare tub cu eșantion se pot testa până la trei părți alicote separate. Încercarea de a pipeta mai mult de trei părți alicote dintr-un tub cu eșantion poate conduce la erori privind un volum insuficient.

E. Pregătirea sistemului

Configurați sistemul și lista de lucru conform instrucțiunilor din *Manualul operatorului pentru sistemul Tigris DTS* și *Note de procedură*.

Note de procedură

A. Controale

1. Pentru a funcționa corect cu software-ul Tigris Aptima Assay, controalele frontale și posterioare sunt necesare. Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC trebuie să se afle pe prima poziție și penultima poziție dintr-o listă de lucru. Această etichetă de control este roz. Textul de pe etichetă este următorul „CONTROL + CT PCT/CONTROL – GC NGC”. Controlul pozitiv, controlul GC/negativ, CT trebuie să se afle pe cea de-a poziție și ultima poziție dintr-o listă de lucru. Această etichetă de control este verde-albăstrui. Textul de pe etichetă este următorul „CONTROL + GC PGC/CONTROL – CT NCT”.
2. Fiecare tub de control Aptima poate fi testat o singură dată. Încercarea de a pipeta mai mult de o singură dată dintr-un tub poate conduce la erori de volum insuficient.

B. Temperatura

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

C. Pudrarea mănușilor

Ca în orice sistem cu reactiv, pudra în exces pe anumite mănuși poate conduce la contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

D. Protocol pentru monitorizarea contaminării în laborator pentru sistemul Tigris DTS

Există mai mulți factori specifici laboratoarelor care pot să contribuie la contaminare, inclusiv volumul de testare, fluxul de lucru, prevalența bolii și diferite alte activități de laborator. Acești factori trebuie luați în calcul atunci când se stabilește frecvența de monitorizare a contaminării. Intervalele pentru monitorizarea contaminării trebuie stabilite pe baza practicilor și procedurilor fiecărui laborator.

Pentru a monitoriza contaminarea laboratorului, se poate întreprinde următoarea procedură cu ajutorul trusei pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon unisex Aptima pentru eșantioanele tip tampon pentru prelevare endocervicală și din uretra masculină:

1. Etichetați tuburile pentru transportul tampoanelor cu numerele corespunzătoare zonelor care vor fi testate.
2. Înlăturați tamponul de prelevare a eșantionului (tampon cu tijă albastră și imprimeu verde) din ambalaj, îmbibați tamponul în mediul de transport al acestuia și tamponați zona desemnată printr-o mișcare circulară.
3. Introduceți imediat tamponul în tubul de transport.
4. Rupeți cu atenție tija tamponului la linia gradată. Aveți grijă să evitați stropirea conținutului.
5. Reintroduceți capacul tubului pentru transportul tamponului cu fermitate.
6. Repetați etapele 2 – 5 pentru fiecare zonă de tamponat.

Dacă rezultatele sunt pozitive sau echivoce la CT sau GC, consultați *Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient*. Pentru mai multe informații despre monitorizarea contaminării specifice sistemului Tigris DTS, consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Tigris DTS*.

Sistemul Panther

Reactivii pentru Aptima Combo 2 Assay privind CT și GC sunt menționați mai jos pentru sistemul Panther. De asemenea, simbolurile de identificare a reactivilor sunt menționate în drept cu denumirea reactivului.

Reactivi și materiale furnizate

Trusă Aptima Combo 2 Assay

100 de teste (două cutii și o trusă de controale) (Nr. cat. PRD-05576)

250 de teste (două cutii și o trusă de controale) (Nr. cat. PRD-05571)

Cutie frigorifică Aptima Combo 2 (cutia 1 din 2) (depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate trusă cu 250 de teste	Cantitate trusă cu 100 de teste
A	Reactiv de amplificare Aptima Combo 2 <i>Acizi nucleici neinfecțioși uscați în soluție tamponată conținând < 5% agent de expandare.</i>	1 flacon	1 flacon
E	Reactiv enzimatic Aptima Combo 2 <i>Transcriptază inversă și polimerază ARN uscată în soluție tamponată HEPES conținând < 10% reactiv de expandare.</i>	1 flacon	1 flacon
P	Reactiv pentru marker Aptima Combo 2 <i>Markeri ADN chemiluminescenți neinfecțioși uscați în soluție tamponată de succinat conținând < 5% detergent.</i>	1 flacon	1 flacon
TCR-B	Reactiv de captură a analitului B Aptima Combo <i>Acizi nucleici neinfecțioși în soluție tamponată conținând < 5% detergent.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

Cutie la temperatura camerei Aptima Combo 2 (cutia 2 din 2) (depozitați între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate trusă cu 250 de teste	Cantitate trusă cu 100 de teste
AR	Soluție de reconstituire a amplificării Aptima Combo 2 <i>Soluție apoasă cu conținut de conservanți.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
ER	Soluție de reconstituire enzimatică Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată HEPES cu conținut de surfactant și glicerol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
PR	Soluție de reconstituire a markerilor Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată de succinat conținând < 5% detergent.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
S	Reactiv de selecție Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată de borat 600 mM cu conținut de surfactant.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

Cutie la temperatura camerei Aptima Combo 2 (cutia 2 din 2)
(depozitați între 15 °C și 30 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate trusă cu 250 de teste	Cantitate trusă cu 100 de teste
TCR	Reactiv de captură a analitului Aptima Combo 2 <i>Soluție tamponată de sare conținând oligomeri în stare solidă și de captură.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Coliere de reconstituire	3	3
	Fișă cu codurile de bare ale lotului principal	1 pagină	1 pagină

Trusă de controale Aptima
(depozitați între 2 °C și 8 °C în momentul primirii)

Simbol	Produs	Cantitate
PCT/NGC	Control pozitiv, control CT/negativ, GC Aptima <i>Acid nucleic CT neinfecțios în soluție tamponată conținând < 5% detergent. Fiecare mostră de 400 μL conține ARNr-ul estimat echivalent cu 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	Control pozitiv, control GC/negativ, CT Aptima <i>Acid nucleic GC neinfecțios în soluție tamponată conținând < 5% detergent. Fiecare mostră de 400 μL conține un echivalent ARNr estimat de 50 de celule GC (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 ml

*Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism.

Materiale necesare, dar disponibile separat

Notă: Materialele disponibile de la Hologic sunt însoțite de numere de catalog, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

	Nr. cat.
Sistemul Panther	303095
Trusă cu lichide de testare Aptima <i>(Soluție de spălare Aptima, soluție-tampon Aptima pentru lichidul de dezactivare și reactiv cu ulei Aptima)</i>	303014 (1000 de teste)
Trusă Auto Detect Aptima	303013 (1000 de teste)
Unități multi-tub (MTU-uri)	104772-02
Trusă pungă de reziduuri Panther	902731
Capac pentru coșul de reziduuri Panther	504405
sau trusă de procesare Panther <i>care conține MTU-uri, pungă de reziduuri, capace pentru coșuri de reziduuri, lichide de testare și dispozitive Auto Detect</i>	303096 (5000 de teste)
Vârfuri, 1000 μL conductive, detectoare de lichide	10612513 (Tecan)

Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima <i>de utilizat împreună cu eșantioanele cu soluție PreservCyt</i>	301154C
Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima – imprimabilă <i>de utilizat împreună cu eșantioanele cu soluție PreservCyt</i>	PRD-05110
Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest	PRD-03546
Trusă unisex pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima pentru eșantioanele tip tampon de prelevare endocervicală și din uretra masculină	301041
Trusă pentru prelevarea eșantioanelor de urină Aptima pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei	301040
Tuburi pentru transportul eșantioanelor de urină Aptima pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei	105575
Clor, soluție de hipoclorit de sodiu între 5% și 7% (între 0,7 M și 1,0 M)	—
Mănuși de unică folosință	—
Standard de calibrare SysCheck	301078
Capace penetrabile Aptima	105668
Capace nepenetrabile de schimb	103036A
Capace de schimb pentru trusele cu 250 de teste	—
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare și pentru marker</i>	<i>CL0041 (100 de capace)</i>
<i>Soluție de reconstituire a reactivului enzimatic</i>	<i>501616 (100 de capace)</i>
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	<i>CL0040 (100 de capace)</i>
Capace de schimb pentru trusele cu 100 de teste	—
<i>Soluții de reconstituire a reactivului de amplificare, enzimatic și pentru marker</i>	<i>CL0041 (100 de capace)</i>
<i>TCR și reactiv de selecție</i>	<i>501604 (100 de capace)</i>

Materiale opționale

	<u>Nr. cat.</u>
Trusă de controale Aptima	301110
Amplificator pentru clor Hologic pentru curățare <i>pentru curățarea de rutină a suprafețelor și echipamentelor</i>	302101

Procedura de testare cu sistemul Panther

Notă: Consultați Manualul operatorului pentru sistemul Panther pentru mai multe informații de procedură privind sistemul Panther.

A. Pregătirea zonei de lucru

1. Curățați suprafețele de lucru unde vor fi pregătiți reactivii și mostrele. Ștergeți suprafețele de lucru cu soluție de hipoclorit de sodiu între 2,5% și 3,5% (între 0,35 M și 0,5 M). Lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să intre în contact cu suprafețele timp de cel puțin un minut, apoi clătiți cu apă. Nu lăsați soluția de hipoclorit de sodiu să se usuce. Acoperiți suprafața bancului de lucru pe care vor fi pregătiți reactivii și mostrele cu huse pentru bancul de laborator captușite cu plastic, absorbante, curate.

B. Reconstituirea/Pregătirea reactivului dintr-o trusă nouă

Notă: Reconstituirea reactivului trebuie efectuată înainte de începerea oricăror activități cu sistemul Panther.

1. Pentru a reconstitui reactivi de amplificare, enzimatici și pentru marker, combinați recipientele cu reactiv liofilizat cu soluția de reconstituire. Dacă au fost păstrate la frigider, lăsați soluțiile de reconstituire să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
 - a. Corelați fiecare soluție de reconstituire cu reactivul liofilizat al acesteia. Asigurați-vă astfel încât culorile etichetelor soluției de reconstituire și ale reactivului să corespundă înainte de a atașa colierul de reconstituire.
 - b. Verificați numerele de lot de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că reactivii corespunzători au fost corelați.
 - c. Deschideți flaconul cu reactiv liofilizat și introduceți cu fermitate capătul crestat al colierului de reconstituire în apertura flaconului (Figura 2, pasul 1).
 - d. Deschideți soluția de reconstituire ce îi corespunde și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - e. Ținând recipientul cu soluție de reconstituire pe bancul de lucru, introduceți cu fermitate celălalt capăt al colierului de reconstituire în apertura recipientului (Figura 2, pasul 2).
 - f. Întoarceți încet recipientele asamblate. Lăsați soluția să se scurgă din recipient în flaconul de sticlă (Figura 2, pasul 3).
 - g. Rotiți ușor soluția în recipient pentru a se amesteca. Evitați crearea spumei în timpul rotirii recipientului (Figura 2, pasul 4).
 - h. Așteptați ca reactivul liofilizat să pătrundă în soluție, apoi întoarceți recipientele asamblate din nou, înclinând la un unghi de 45° pentru a minimiza crearea spumei (Figura 2, pasul 5). Lăsați să se scurgă tot lichidul înapoi în recipientul de plastic.
 - i. Scoateți colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 2, pasul 6).
 - j. Puneți din nou capacul pe recipientul de plastic. Consemnați inițialele operatorului și data reconstituirii pe etichetă (Figura 2, pasul 7).
 - k. Aruncați colierul de reconstituire și recipientul de sticlă (Figura 2, pasul 8).

Opțiune: Amestecarea suplimentară a reactivilor de amplificare, enzimatici și pentru marker este permisă cu un balansoar pentru tuburi. Reactivii pot fi amestecați așezând recipientul de plastic cu capacul pus pe un balansoar pentru tuburi setat la 20 RPM (sau un echivalent) timp de cel puțin cinci minute.

Avertisment: Evitați crearea spumei în timpul reconstituirii reactivilor. Spuma compromise funcția de detectare a nivelului la sistemul Panther.

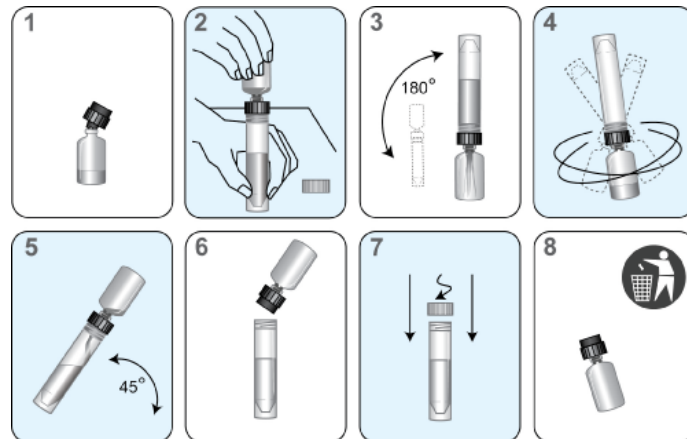


Figura 2. Procesul de reconstituire cu sistemul Tigris DTS sau Panther

2. Pregătirea reactivului de captură a analitului de lucru (wTCR)
 - a. Corelați recipientele corespunzătoare de TCR și TCR-B.
 - b. Verificați numerele de lot ale reactivului de pe fișa cu coduri de bare a lotului principal pentru a vă asigura că s-au corelat reactivii corespunzători din trusă.
 - c. Deschideți recipientul cu TCR și așezați capacul pe o suprafață de lucru curată, protejată.
 - d. Deschideți recipientul cu TCR-B și turnați întregul conținut în recipientul cu TCR. Este de așteptat ca în recipientul cu TCR-B să rămână o cantitate mică de lichid.
 - e. Puneți capacul recipientului cu TCR și rotiți ușor soluția pentru a amesteca conținutul. Evitați crearea spumei pe parcursul acestui pas.
 - f. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.
 - g. Eliminați recipientul cu TCR-B și capacul.
3. Pregătirea reactivului de selecție
 - a. Verificați numărul lotului de pe recipientul cu reactiv pentru a vă asigura că acesta corespunde numărului lotului din fișa cu codurile de bare ale lotului principal.
 - b. Consemnați inițialele operatorului și data curentă pe etichetă.

Notă: Amestecați temeinic întorcând ușor toți reactivii înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.

- C. Pregătirea reactivului pentru reactivi reconstituiți anterior
 1. Reactivii de amplificare, enzimatici și pentru markeri reconstituiți anterior trebuie să atingă temperatura camerei (între 15 °C și 30 °C) înainte de începerea testului.
 2. În cazul în care reactivul pentru marker reconstituit prezintă precipitat care nu pătrunde în soluție la temperatura camerei, încălziți recipientul cu capac la o temperatură de cel mult 62 °C timp de un minut sau două. După acest pas de încălzire, reactivul pentru marker poate fi utilizat chiar dacă precipitatul rezidual rămâne. Amestecați reactivul pentru marker prin întoarcere, având grijă să nu induceți crearea de spumă, înainte de a încărca în sistem.
 3. Amestecați temeinic fiecare reactiv întorcând ușor înainte de a încărca în sistem. Evitați crearea spumei în timpul întoarcerii reactivilor.
 4. Nu umpleți recipientele cu reactiv la refuz. Sistemul Panther va recunoaște și respinge recipientele care au fost umplute la refuz.

D. Manipularea eșantioanelor

1. Lăsați controalele și eșantioanele să atingă temperatura camerei înainte de prelucrare.
2. **Nu supuneți eșantioanele unei mișcări de turbionare.**
3. Confirmați vizual dacă fiecare tub cu eșantion îndeplinește unul din următoarele criterii:
 - a. Prezența unui singur tampon de prelevare Aptima albastru într-un tub pentru transportul eșantioanelor cu tampon unisex.
 - b. Prezența unui singur tampon de prelevare Aptima roz într-un tub pentru transportul eșantioanelor cu tampon de prelevare vaginală sau multitest.
 - c. Volumul final al urinei se află între liniile de umplere negre de pe tubul pentru transportul eșantioanelor de urină.
 - d. Absența unui tampon în tubul pentru transportul eșantioanelor Aptima pentru eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt.
4. Inspectarea tuburilor cu eșantioane înainte de a le încărca în stativ:
 - a. Dacă un tub cu eșantion conține bule în spațiul dintre lichid și capac, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a elimina bulele.
 - b. Dacă un tub cu eșantion are un volum mai mic decât cel observat în mod normal când se respectă instrucțiunile de prelevare, centrifugați tubul timp de 5 minute la 420 RCF pentru a vă asigura că nu există lichid în capac.
 - c. Dacă nivelul de lichid dintr-un tub cu eșantion de urină nu se află între cele două linii indicatoare negre de pe etichetă, respingeți eșantionul. Nu străpungeți un tub umplut excesiv.
 - d. Dacă un tub cu eșantion de urină conține precipitat, încălziți eșantionul la 37 °C timp de până la 5 minute. Dacă precipitatul nu reintră în soluție, asigurați-vă vizual că precipitatul nu împiedică livrarea eșantionului.

Notă: Nerespectarea pașilor 4 a-c poate avea ca rezultat vărsarea de lichid din capacul tubului cu eșantion.

Notă: Din fiecare tub cu eșantion se pot testa până la patru alicoți separați. Încercarea de a pipeta mai mult de patru alicoți dintr-un tub cu eșantion poate conduce la erori de prelucrare.

E. Pregătirea sistemului

1. Configurați sistemul conform instrucțiunilor din *Manualul operatorului pentru sistemul Panther* și *Note de procedură*. Asigurați-vă că sunt utilizate stative de reactivi și adaptoare TCR de dimensiunile adecvate
2. Încărcați mostrele.

Note de procedură

A. Controale

1. Pentru a funcționa corect cu software-ul Panther Aptima Assay, este nevoie de o pereche de controale. Tuburile pentru controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC și controlul pozitiv, controlul GC/negativ, CT pot fi încărcate în orice poziție de pe stativ sau în orice compartiment cu nișă pentru mostre din sistemul Panther. Pipetarea eșantionului prelevat de la pacient va începe în momentul în care este îndeplinită una din cele două condiții de mai jos:
 - a. În acest moment sistemul prelucrează o pereche de controale.
 - b. Sistemul înregistrează rezultate valide pentru controale.

2. De îndată ce tuburile pentru control au fost pipetate și sunt în curs de prelucrare pentru o anumită trusă de reactivi, eșantioanele prelevate de la pacient pot fi procesate cu trusa asociată timp de cel mult 24 de ore, **cu excepția cazului în care:**
 - a. Rezultatele controalelor sunt nevalide.
 - b. Trusa cu reactivi de testare asociată este înlăturată din sistem.
 - c. Trusa cu reactivi de testare asociată a depășit limitele de stabilitate.
3. Fiecare tub de control Aptima poate fi testat o singură dată. Încercarea de a pipeta mai mult de o singură dată din tub poate conduce la erori de prelucrare.

B. Temperatura

Temperatura camerei este definită între 15 °C și 30 °C.

C. Pudrarea mănușilor

Ca în orice sistem cu reactiv, pudra în exces pe anumite mănuși poate conduce la contaminarea tuburilor deschise. Sunt recomandate mănușile nepudrate.

D. Protocol pentru monitorizarea contaminării în laborator pentru sistemul Panther

Există mai mulți factori specifici laboratoarelor care pot să contribuie la contaminare, inclusiv volumul de testare, fluxul de lucru, prevalența bolii și diferite alte activități de laborator. Acești factori trebuie luați în calcul atunci când se stabilește frecvența de monitorizare a contaminării. Intervalele pentru monitorizarea contaminării trebuie stabilite pe baza practicilor și procedurilor fiecărui laborator.

Pentru a monitoriza contaminarea laboratorului, se poate întreprinde următoarea procedură cu ajutorul trusei pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon unisex Aptima pentru eșantioanele tip tampon pentru prelevare endocervicală și din uretra masculină:

1. Etichetați tuburile pentru transportul tamponelor cu numerele corespunzătoare zonelor care vor fi testate.
2. Înlăturați tamponul de prelevare a eșantionului (tampon cu tijă albastră și imprimare verde) din ambalaj, îmbibați tamponul în mediul de transport al acestuia și tamponați zona desemnată printr-o mișcare circulară.
3. Introduceți imediat tamponul în tubul de transport.
4. Rupeți cu atenție tija tamponului la linia gradată. Aveți grijă să evitați stropirea conținutului.
5. Reintroduceți capacul tubului pentru transportul tamponului cu fermitate.
6. Repetați etapele 2 – 5 pentru fiecare zonă de tamponat.

Dacă rezultatele sunt pozitive sau echivoce la CT sau GC, consultați *Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient*. Pentru mai multe informații privind monitorizarea contaminării specifice sistemului Panther, contactați serviciul de asistență tehnică Hologic.

Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient

A. Interpretarea testului

Rezultatele testului de dozare sunt interpretate automat de software-ul Aptima Assay, utilizând protocolul Aptima Combo 2 și sunt prezentate ca rezultate individuale ale testelor CT și GC. Un rezultat al testului poate fi negativ, echivoc, pozitiv sau nevalid, în funcție de tipul de cinetică și RLU total din etapa de detecție (a se vedea mai jos). Un rezultat al testului mai poate fi nevalid și din cauza unui parametru care se află în afara intervalelor normale anticipate. Un test cu rezultate echivoce și nevalid inițial trebuie repetat.

Tip de cinetică	RLU total (x1000) pentru a reda rezultatul CT		
	Negativ	Echivoc	Pozitiv
Numai CT	de la 1 la < 25	de la 25 la < 100	de la 100 la < 4.500
CT și GC	de la 1 la < 85	de la 85 la < 250	de la 250 la < 4.500
CT nedeterminat	de la 1 la < 85	de la 85 la < 4.500	Nu este cazul

Tip de cinetică	RLU total (x1000) pentru a reda rezultatul GC		
	Negativ	Echivoc	Pozitiv
Numai GC	de la 1 la < 60	de la 60 la < 150	de la 150 la < 4.500
GC și CT	de la 1 la < 85	de la 85 la < 250	de la 250 la < 4.500
GC nedeterminat	de la 1 la < 85	de la 85 la < 4.500	Nu este cazul

B. Rezultatele controlului calității și acceptabilitate

Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC și controlul pozitiv, controlul negativ/GC, CT se comportă asemănător controalelor din etapele de captură, amplificare și detecție din cadrul testului. Se pot include controale suplimentare pentru distrugerea celulelor și stabilizarea ARN-ului în conformitate cu liniile directoare sau cerințele reglementărilor sau ale organizațiilor de acreditare local, de stat și/sau federale. Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC servește drept control negativ pentru rezultatele la testul pentru GC. Controlul pozitiv, controlul GC/negativ, CT servește drept control negativ pentru rezultatele la testul pentru CT. Dacă se dorește, se poate adăuga un control dublu negativ furnizat de către utilizator pentru a monitoriza condițiile testului. Pregătirea corectă a eșantioanelor este confirmată vizual de prezența unui singur tampon pentru prelevare Aptima într-un tub pentru transportul eșantioanelor tip tampon, un volum final al urinei aflat între liniile de umplere negre ale unui tub pentru transportul eșantioanelor de urină sau absența unui tampon într-un tub pentru transferul eșantioanelor Aptima pentru eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt.

Controalele pozitive trebuie să producă teste cu următoarele rezultate:

Control	RLU total (x1000)	Rezultat CT	Rezultat GC
Control pozitiv, control CT/negativ, GC	Între ≥ 100 și < 3.000	Pozitiv	Negativ
Control pozitiv, control GC/negativ, CT	Între ≥ 150 și < 3.000	Negativ	Pozitiv

1. Software-ul Aptima Assay evaluează automat controalele conform criteriilor de mai sus și va raporta Run Status (Stare procesare) ca PASS (Reușit), în cazul în care criteriile de procesare a controlului sunt îndeplinite și FAIL (Eșuat), în cazul în care acestea nu sunt îndeplinite.
2. Dacă Run Status (Stare procesare) este FAIL (Eșuat), toate rezultatele testelor din aceeași procesare sunt nevalide și nu trebuie raportate.
3. Fiecare laborator ar trebui să implementeze proceduri corespunzătoare pentru control pentru a satisface cerințele reglementărilor CLIA (secțiunea 493.1256).
4. Un parametru al sistemului Tigris DTS permite fiecărei unități să specifice o frecvență pentru „sistemul de loturi de control”, unde se pot amplasa seturi suplimentare de controale la intervale determinate în lista de lucru. Dacă se specifică acest parametru, sistemul Tigris DTS va solicita amplasarea unui set de controale după numărul determinat de eșantioane din lotul de control. Sistemul Tigris DTS evaluează automat fiecare control din lista de lucru conform criteriilor de mai sus și va invalida toate eșantioanele din lotul (loturile) de control afectat(e), dacă nu se îndeplinesc criteriile de control. Consultați *Manualul operatorului pentru sistemul Tigris DTS* pentru detalii suplimentare.
5. Există posibilitatea ca timpul monitorizării transferului aleatoriu, controalele negative să nu fie valide. Consultați *Performanța analitică a sistemului Tigris DTS* pentru rezultatele unui studiu analitic privind nivelul ridicat de transfer al analiților care a fost efectuat pentru a demonstra controlul nivelului de transfer pe sistemul Tigris DTS. Consultați *Performanța analitică a sistemului Panther* pentru rezultatele unui studiu analitic privind nivelul ridicat de transfer al analiților care a fost efectuat pentru a demonstra controlul nivelului de transfer pe sistemul Panther.

C. Control pentru pregătirea eșantionului (opțional)

Controlul pozitiv, controlul CT/negativ, GC și controlul negativ, controlul negativ/GC, CT furnizate în trusă se comportă asemănător controalelor din etapele de captură, amplificare și detecție din cadrul testului și trebuie incluse în fiecare procesare cu testul. Dacă se dorește, controalele pentru distrugerea celulelor și stabilizarea ARN-ului în mediile de transport corecte (soluția PreservCyt, STM) pot fi testate în conformitate cu cerințele organizațiilor de acreditare sau procedurilor de laborator individuale corespunzătoare. Eșantioanele cunoscute ca fiind pozitive pot servi drept controale fiind pregătite și testate împreună cu eșantioanelor necunoscute. Eșantioanele utilizate drept controale de pregătire trebuie depozitate, manipulate și testate conform prospectului din ambalaj. Controalele pentru pregătirea eșantioanelor trebuie interpretate la fel ca în cazul eșantioanelor provenite din testele pacienților. Consultați *Interpretarea testului – Rezultatele privind controlul calității la pacient*, *Rezultatele testelor pacienților*.

D. Rezultatele testelor pacienților

1. În cazul în care controalele din cadrul oricărei procesări nu produce rezultatele anticipate, rezultatele testului efectuat cu eșantioanele prelevate de la pacient din cadrul aceleiași procesări nu trebuie raportate.
2. Rezultatele eșantioanelor tip tampon, eșantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt și ale eșantioanelor de urină. (Consultați notele de mai jos.)

a. Rezultate inițiale

CT poz.	Pozitiv pentru CT ARNr.
CT neg.	Presupus negativ pentru CT ARNr.
CT echiv.	Mostra trebuie testată din nou.
GC poz.	Pozitiv pentru GC ARNr.
GC neg.	Presupus negativ pentru GC ARNr.
GC echiv.	Mostra trebuie testată din nou.
Nevalid	Mostra trebuie testată din nou.

b. Rezultatele testelor repetate

CT poz.	Pozitiv pentru CT ARNr.
CT neg.	Presupus negativ pentru CT ARNr.
CT echiv.	Nederminat, trebuie prelevat un eșantion nou.
GC poz.	Pozitiv pentru GC ARNr.
GC neg.	Presupus negativ pentru GC ARNr.
GC echiv.	Nederminat, trebuie prelevat un eșantion nou.
Nevalid	Nederminat, trebuie prelevat un eșantion nou.

Note:

- Se recomandă să aveți grijă atunci când luați în considerare datele de performanță pentru interpretarea rezultatelor cu Aptima Combo 2 Assay pentru persoanele asimptomatice sau orice persoană din cadrul populațiilor cu nivel scăzut de prevalență.
- Primul rezultat valid pentru fiecare analit este rezultatul care trebuie raportat.
- Un rezultat negativ nu exclude prezența unei infecții cu CT sau GC deoarece rezultatele depind de prelevarea corectă a eșantioanelor, absența factorilor de inhibare și un volum ARNr suficient pentru detecție. Rezultatele testului pot fi afectate de prelevarea sau depozitarea necorespunzătoare a eșantioanelor, erorile tehnice sau amestecarea eșantioanelor.
- Așa cum se întâmplă în cazul tuturor metodelor care nu utilizează culturi, un eșantion cu rezultat pozitiv obținut de la un pacient, după tratamentul terapeutic nu poate fi interpretat ca indicând prezența unei infecții cu CT sau GC viabile.
- Așa cum se întâmplă în cazul tuturor metodelor de analiză a urinei, un rezultat negativ al urinei pentru o pacientă care este suspectă clinic de infecție gonococică sau cu Chlamydia nu exclude prezența infecției cu CT sau GC în aparatul urogenital.
- Tamponul vaginal este recomandat pentru pacientele care sunt suspecte clinic de infecție gonococică sau cu Chlamydia (29, 40).
- Dacă se prelevează atât un tampon pentru Papanicolau, cât și endocervical, eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt trebuie prelevat înainte de eșantionul tip tampon prelevat endocervical.

Limitări

- A. Utilizarea acestui test este limitată la personalul care a fost instruit în vederea procedurii. Nerespectarea instrucțiunilor furnizate în prospectul din ambalaj poate conduce la rezultate eronate.
- B. Eșantioanele tip tampon au fost evaluate pe Aptima Combo 2 Assay în sistemul DTS pentru interferența cu sângele, lubrifiantii de uz intim și spermicidele. Eșantioanele de urină au fost evaluate pentru interferența cu sângele, vitaminele utilizate frecvent, mineralele și analgezicele eliberate fără prescripție medicală. Interferența cu sângele a fost evaluată în sistemul Tigris DTS și Panther. De asemenea, eșantioanele tip tampon au fost evaluate pe sistemul Panther pentru interferențele cu medicațiile pentru herpes, balsamurile de buze, produsele pentru calmarea tusei, pasta de dinți, apa de gură, crema pentru hemoroizi, laxativele, medicațiile antidiareice, antiacidele și fecalele. Datele nu au indicat interferențele testului cu aceste substanțe.
- C. Efectele utilizării tamponului, spălăturilor și a variabilelor pentru prelevarea eșantioanelor nu au fost evaluate privind impactul asupra detecției CT sau GC.
- D. Prezența mucusului în eșantioanele prelevate endocervical nu interferează cu detecția de CT sau GC cu Aptima Combo 2 Assay. Cu toate acestea, pentru a asigura prelevarea de celule infectate cu CT, celulele epiteliale columnare care căptușesc endocervixul ar trebui prelevate. Dacă excesul de mucus nu este înlăturat, prelevarea acestor celule nu este garantată.
- E. Acest test a fost verificat utilizând numai următoarele eșantioane:
- Eșantioane tip tampon prelevate endocervical, vaginal, din uretra masculină, gât și rect de către clinician
 - Eșantioane prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt de către clinician
 - Eșantioane tip tampon prelevate vaginal, din gât și rect de către pacient
 - Eșantioane de urină prelevate de la femei și bărbați de către pacient

Performanța cu alte eșantioane decât cele prelevate cu următoarele truse pentru prelevarea eșantioanelor nu a fost evaluată:

- Trusă unisex pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima pentru eșantioanele tip tampon de prelevare endocervicală și din uretra masculină
 - Trusă pentru prelevarea urinei Aptima pentru eșantioane de urină prelevate de la bărbați și femei
 - Trusă pentru prelevarea eșantioanelor tip tampon Aptima Multitest
 - Trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima (de utilizat cu mostrele ginecologice prelevate în soluția PreservCyt)
- F. Prelevarea de eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, cu tampon pentru prelevare vaginală și de urină nu este concepută pentru a înlocui examinările cervicale și eșantioanele prelevate endocervical pentru diagnosticarea infecțiilor urogenitale la femei. Pacientele pot avea cervicită, uretrită, infecții ale aparatului urinar sau infecții vaginale pe seama altor cauze sau infecții coexistente cu alți agenți.
- G. Aptima Combo 2 Assay nu este destinat evaluării în cazuri de suspiciuni de abuz sexual sau pentru alte indicații medico-legale. În cazul acelor pacienți pentru care un rezultat fals pozitiv poate avea un impact psiho-social negativ, CDC recomandă repetarea testului (8).

- H. Rezultatele fiabile depind de prelevarea corectă a eșantioanelor. Întrucât sistemul de transport utilizat pentru acest test nu permite evaluarea microscopică a caracterului adecvat al eșantionului, instruirea clinicienilor în vederea tehnicilor de prelevare corectă a eșantioanelor fiind necesară. Consultați prospectul din ambalajul trusei pentru prelevarea eșantioanelor Hologic corespunzătoare.
- I. Succesul sau nereușita terapeutică nu poate fi determinată cu Aptima Combo 2 Assay având în vedere că acidul nucleic poate persista după o terapie antimicrobiană corespunzătoare.
- J. Rezultatele Aptima Combo 2 Assay trebuie interpretate împreună cu alte date clinice și de laborator aflate la dispoziția medicului.
- K. Un rezultat negativ nu exclude o posibilă infecție, deoarece rezultatele depind de prelevarea corectă a eșantioanelor. Rezultatele testelor pot fi afectate de prelevarea incorectă a eșantioanelor, erorile tehnice, amestecarea eșantioanelor sau nivelurile de analiți inferioare limitei de detecție a analizei.
- L. Aptima Combo 2 Assay asigură rezultate calitative. Prin urmare, nu se poate obține o corelație între amplitudinea unui semnal de testare pozitiv și numărul de organisme dintr-un eșantion.
- M. În cazul studiilor clinice referitoare la tamponul de prelevare vaginală, tamponul de prelevare endocervicală, tamponul de prelevare din uretra masculină și eșantioanele de urină, performanța detecției CT și GC derivă din populațiile cu nivel ridicat de prevalență. Rezultatele pozitive la populațiile cu nivel scăzut de prevalență ar trebui interpretate cu atenție înțelegând faptul că probabilitatea ca un rezultat să fie fals pozitiv poate fi mai ridicată decât în cazul unui rezultat real pozitiv.
- N. În cazul studiilor clinice referitoare la eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, performanța Aptima Combo 2 Assay privind detecția CT și GC derivă, în principal, din populațiile cu nivel scăzut de prevalență. Cu toate acestea, rezultatele pozitive la populațiile cu nivel scăzut de prevalență ar trebui interpretate cu atenție înțelegând faptul că probabilitatea ca un rezultat să fie fals pozitiv poate fi mai ridicată decât în cazul unui rezultat real pozitiv.
- O. Performanța trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima nu a fost evaluată pentru testarea aceluiași eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt atât înainte, cât și după prelucrarea testului Papanicolau ThinPrep.
- P. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt prelucrate cu alte instrumente decât procesoarele ThinPrep 2000 sau ThinPrep 5000 nu au fost evaluate pentru utilizarea cu testele Aptima.
- Q. Eșantioanele tip tampon colectate vaginal de către pacient reprezintă o opțiune pentru screeningul femeilor atunci când examinarea pelviană nu este altfel indicată.
- R. Aplicațiile eșantioanelor tip tampon prelevate de către pacient vaginal, din gât și rect sunt limitate la unitățile de îngrijire medicală unde asistența/consilierea este disponibilă pentru a explica procedurile și precauțiile.
- S. Aptima Combo 2 Assay nu a fost validat pentru utilizarea cu eșantioanele prelevate de către pacienți la domiciliu.
- T. Performanța Aptima Combo 2 Assay nu a fost evaluată în cazul adolescenților cu vârsta de cel mult 14 ani.

- U. Performanța sistemului Tigris DTS nu a fost determinată la altitudini de peste 2.240 m (7.355 picioare). Verificările volumetrice și studiile specifice testului suplimentare vor fi efectuate înainte de sau ca parte din procesul de instalare și acceptare în laboratoarele care se află la o altitudine de peste 2.240 m (7.355 picioare).
- V. Performanța sistemului Panther nu a fost evaluată la altitudini de peste 2.000 m (6.561 picioare).
- W. Nu există nicio dovadă privind degradarea acizilor nucleici în soluția PreservCyt. Dacă un eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt are un număr mai redus de materie celulară CT și GC, poate apărea distribuția neuniformă a acestei materii celulare. De asemenea, comparativ cu prelevarea directă cu mediile pentru transportul tampoanelor Aptima, volumul suplimentar al soluției PreservCyt conduce la o mai mare diluție a materialului mostrei. Acești factori pot afecta capacitatea de detecție a numărului mai redus de organisme prezent în materialul prelevat. Dacă rezultatele negative ale eșantionului nu corespund impresiei clinice, poate fi necesar un nou eșantion.
- X. Clienții trebuie să valideze în mod independent un proces de transfer LIS.

Valori anticipate pentru Aptima Combo 2

Notă: Următoarele rezultate au fost generate cu versiunea originală a Aptima Combo 2 Assay utilizând sistemele DTS.

Prevalență

Prevalența infecției cu CT și/sau GC la populațiile de pacienți depinde de factorii de risc, cum ar fi vârsta, sexul, prezența simptomelor, tipul de metodă clinică și de testare. Un rezumat al prevalenței celor trei rezultate ale infecției cu CT și GC așa cum este determinată de Aptima Combo 2 Assay este prezentat în Tabele 1a, 1b și 1c pentru trei studii clinice din mai multe centre efectuate în unitățile clinice și per ansamblu.

Prevalența infecției cu *C. Trachomatis* și/sau *N. gonorrhoeae* așa cum a fost determinată pe baza rezultatelor Aptima Combo 2 Assay de către unitatea clinică

Tabelul 1a: Eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și din uretra masculină și eșantioanele de urină

Unitate	Tampon pentru prelevare endocervicală și din uretra masculină % prevalență (nr. pozitiv/nr. testat)						Urină % prevalență (nr. pozitiv/nr. testat)					
	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)
Toate	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

Tabelul 1b: Tampon prelevat vaginal de către pacient și eșantioane tip tampon prelevate vaginal de către clinician

Unitate	Tampon prelevat vaginal de către pacient % prevalență (nr. pozitiv/nr. testat)						Tampon prelevat vaginal de către clinician % prevalență (nr. pozitiv/nr. testat)					
	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)
Toate	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

Tabelul 1c: Eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt

Unitate	Test Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt % prevalență (nr. pozitiv/nr. testat)		
	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)
TOATE	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

Prevalența CT și GC a fost calculată utilizând rezultatele Aptima Combo 2 Assay ale eșantionului pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt.

Valorile predictive pozitive și negative pentru ratele de prevalență ipotetice din America de Nord

Valorile predictive pozitive și negative estimate (PPV și NPV) pentru diferite rate de prevalență utilizând Aptima Combo 2 Assay sunt menționate în Tabelele 2 și 3 pentru CT, respectiv GC. Aceste calcule se bazează pe o prevalență ipotetică și sensibilitatea generală, precum și specificitatea calculată pe baza stării pacientului infectat pentru două studii clinice efectuate în mai multe centre. Sensibilitatea generală și specificitatea pentru CT era de 96,1%, respectiv 98,0% (Tabelul 2). Sensibilitatea generală și specificitatea pentru GC era de 97,8%, respectiv 99,2% (Tabelul 3). Valorile PPV și NPV reale calculate utilizând datele studiului clinic sunt menționate în Tabelele 6a și 10a (eșantioane tip tampon și de urină), Tabelele 6b și 10b (eșantioane tip tampon prelevate vaginal) și Tabelele 6c și 10c (eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt).

Tabelul 2: Valorile PPV și NPV ipotetice pentru CT

Rata prevalenței (%)	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Valoare predictivă pozitivă (%)	Valoare predictivă negativă (%)
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

Tabelul 3: Valorile PPV și NPV ipotetice pentru GC

Rata prevalenței (%)	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Valoare predictivă pozitivă (%)	Valoare predictivă negativă (%)
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

Performanța clinică a Aptima Combo 2

Notă: Următoarele rezultate au fost generate cu versiunea originală a Aptima Combo 2 Assay utilizând sistemele DTS.

Consultați *Acordul privind eșantioanele clinice pentru sistemul Tigris DTS* care urmează după secțiunea *Performanța analitică a Aptima Combo 2* pentru performanța clinică specifică sistemului Tigris DTS.

Rezultatele studiilor clinice

Performanța Aptima Combo 2 Assay de pe sistemele DTS a fost determinată în cadrul a trei studii clinice efectuate în mai multe centre din America de Nord. Primul studiu clinic efectuat în mai multe centre a evaluat tampoanele prelevate endocervical și din uretra masculină de către clinician și eșantioanele de urină prelevate de la bărbați și femei dintr-un număr de 1.363 de subiecți de sex masculin și 1.569 de subiecți de sex femeiesc care s-au înscris în șapte unități clinice diferite din punct de vedere geografic. Cel de-al doilea studiu clinic efectuat în mai multe centre a evaluat eșantioanele tip tampon prelevate vaginal de către clinician și pacient de la un număr de 1.464 de subiecți de sex femeiesc care s-au înscris în opt unități clinice diferite din punct de vedere geografic. Cel de-al treilea studiu clinic efectuat în mai multe centre a evaluat eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt de la un număr de 1.647 de subiecți care s-au înscris în șase unități clinice. În ceea ce privește calculele performanței bazate pe starea simptomatică, subiecții sau fost clasificați ca simptomatici, dacă aceștia au raportat simptome, cum ar fi scurgerile, disurie și durere pelvină. Subiecții au fost clasificați ca asimptomatici dacă aceștia nu au raportat simptome.

Studiu clinic privind tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretra masculină și eșantioanele de urină

În cazul studiului clinic efectuat în mai multe centre privind tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretră și eșantioanele de urină s-au înscris 2.932 de subiecție de sex masculin și femeiesc simptomatici și asimptomatici care s-au prezentat la clinicile de STD, Obstetrică/Ginecologie și de planificare familială. S-a prelevat un număr de trei tampoane din uretră și un eșantion de urină de la subiecții de sex masculin și patru tampoane prelevate endocervical și un eșantion de urină de la subiecții de sex femeiesc. În ceea ce privește bărbații care au furnizat un singur tampon prelevat din uretră, testarea a inclus numai cultura GC. În ceea ce privește bărbații care au furnizat trei tampoane, testarea a inclus cultura GC, Aptima Combo 2 Assay și un NAAT disponibil pe piață pentru CT și GC. Testarea tampoanelor prelevate endocervical a inclus Aptima Combo 2 Assay, două NAAT-uri disponibile pe piață pentru CT, un NAAT disponibil pe piață pentru GC și cultura GC. Primul prelevat a fost tamponul pentru cultura GC, iar ordinea de prelevare pentru tampoanele rămase a fost alternată pentru a minimiza influențarea prelevării. Urina a fost testată cu Aptima Combo 2 Assay, două NAAT-uri disponibile pe piață pentru CT și o analiză amplificată disponibilă pe piață pentru GC. Analizele de aplicare disponibile pe piață au fost utilizate ca analize de referință în cadrul acestui studiu clinic Aptima Combo 2 Assay.

Toate calculele performanței s-au bazat pe numărul total de eșantioane tip tampon prelevate endocervical și din uretra masculină și de urină prelevate de la bărbați și femei cu Aptima Combo 2 Assay, comparativ cu un algoritm privind starea unui pacient infectat pentru fiecare sex. În cadrul fiecărui algoritm specific sexului, desemnarea unui subiect ca fiind infectat, neinfestat sau neconcludent s-a bazat pe rezultatele NAAT de referință combinate ale eșantioanelor prelevate endocervical și din uretra masculină și de urină. În ceea ce privește starea infectată cu CT, oricare două rezultate NAAT de referință pozitive, în orice combinație de tampon și urină, au desemnat subiectul ca fiind infectat. Dacă toate rezultatele analizei de

referință ar fi fost negative, subiectul ar fi fost desemnat ca fiind neinfestat. Dacă ar fi fost un singur rezultat pozitiv, subiectul ar fi fost desemnat ca fiind neconcludent. În ceea ce privește starea infestată cu GC, o cultură pozitivă sau un tampon pozitiv și rezultatele de urină ale analizei de referință amplificate, a desemnat subiectul ca fiind infestat. O cultură negativă și un singur rezultat pozitiv al analizei de referință amplificate au condus la o stare neconcludentă. Dacă toate rezultatele analizei de referință ar fi fost negative, subiectul ar fi fost desemnat ca fiind neinfestat. Tabelele 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c și 12 rezumă frecvența rezultatelor testelor pentru două NAAT-uri de referință și Aptima Combo 2 Assay pentru subiecții studiilor clinice.

Rezultatele Aptima Combo 2 Assay pentru eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și din uretra masculină de către clinician, precum și eșantioanele de urină prelevate de la bărbați și femei, au fost comparate cu algoritmul privind starea pacientului infestat pentru a determina sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive. Pentru analiza datelor s-a utilizat un număr total de 15.661 de rezultate ale testului pentru CT și 14.144 pentru GC. Sensibilitatea și specificitatea CT în funcție de sex, tip de eșantion și starea simptomatică sunt prezentate în Tabelul 5a. Tabelul 6a Menționează sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive ale Aptima Combo 2 Assay pentru CT, comparativ cu starea pacientului infestat pentru fiecare unitate clinică și în general. Sensibilitatea și specificitatea detecției GC în funcție de sex, tip de eșantion și starea simptomatică sunt prezentate în Tabelul 9a. Tabelul 10a menționează sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive ale GC pentru Aptima Combo 2 Assay, comparativ cu starea pacientului infestat pentru fiecare unitate clinică și în general. Mostrele care au fost pozitive cu Aptima Combo 2 Assay și rezultatul negativ al stării pacientului infestat (adică, aparent fals pozitiv) au fost testate în cadrul analizelor de amplificare alternativă Hologic pentru CT și GC. Aceste analize amplifică secvențele CT și GC care diferă de cele amplificate cu Aptima Combo 2 Assay. Testarea a fost efectuată în funcție de eșantion (adică, nu neapărat cu eșantioane tip tampon și de urină asociate), iar rezultatele analizelor de amplificare alternativă au fost utilizate pentru a modifica categorisirea inițială a pacientului (Tabelele 5a și 9a).

Eșantioanele tip tampon prelevate endocervical au fost evaluate privind impactul sângelui asupra performanței analizei CT și GC. Din cele 2.454 de eșantioane evaluate privind performanța CT, 234 (9,5%) au conținut sânge. Din cele 2.829 de eșantioane evaluate privind performanța GC, 247 (8,7%) au conținut sânge. Performanța analizei CT sau GC nu a fost diferită din punct de vedere statistic pentru eșantioanele cu sânge, comparativ cu eșantioanele fără conținut de sânge. Puteți regăsi date suplimentare privind analiza sanguină la *Substanțe cu potențial de interferență*.

Performanța analizei cu tampoane prelevate endocervical și eșantioane de urină de la femeile însărcinate a fost evaluată în cadrul studiului clinic. În ceea ce privește CT, sensibilitatea pentru eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și de urină a fost de 100% (8/8), respectiv 100% (8/8). Specificitatea pentru eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și de urină a fost de 95,8% (23/24), respectiv 100% (24/24). În ceea ce privește GC, sensibilitatea pentru eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și de urină a fost de 100% (8/8), respectiv 100% (8/8). Specificitatea pentru eșantioanele tip tampon prelevate endocervical și de urină a fost de 100% (26/26), respectiv 100% (26/26).

Din cele 11.406 de rezultate ale testului Aptima Combo 2 Assay din cadrul acestui studiu clinic efectuat în mai multe centre, trei rezultate CT și nouă rezultate GC au fost echivoce la repetarea testelor și au fost excluse din analiză. Un eșantion a fost nevalid atât pentru rezultatele CT, cât și GC, și a fost exclus din studiu.

Studiu clinic privind eșantionul tip tampon prelevat vaginal

În cadrul studiului clinic privind tamponul prelevat vaginal efectuat în mai multe centre s-au înscris 1.464 de subiecți de sex femeiesc simptomatice și asimptomatice care s-au prezentat

la clinicile de STD, Obstetrică/Ginecologie și de planificare familială. Din cei 646 subiecți asimptomatici înscriși în studiu, doi aveau o vârstă de cel mult 16 ani, 158 aveau o vârstă cuprinsă între 16 și 20 de ani, 231 aveau o vârstă cuprinsă între 21 și 25 de ani și 255 aveau o vârstă de peste 25 de ani. Din cei 818 subiecți simptomatici înscriși în studiu, 160 aveau o vârstă cuprinsă între 16 și 20 de ani, 324 aveau o vârstă cuprinsă între 21 și 25 de ani și 334 aveau o vârstă de peste 25 de ani. De la fiecare subiect eligibil s-au prelevat cinci eșantioane: un eșantion de urină, un tampon prelevat vaginal de către pacient, un tampon prelevat vaginal de către clinician și două tampoane prelevate endocervical randomizat. Rezultatele Aptima Combo 2 Assay au fost generate pe baza celor două tampoane prelevate vaginal, unul din eșantioanele prelevate endocervical și un alicot din eșantionul de urină. Cel de-al doilea tampon endocervical și un al doilea alicot din eșantionul de urină au fost testate utilizând un alt NAAT disponibil pe piață pentru CT și un alt NAAT disponibil pe piață pentru GC. Tamponul prelevat endocervical și eșantioanele de urină testate cu Aptima Combo 2 Assay și celelalte NAAT-uri disponibile pe piață au fost utilizate ca NAAT-uri de referință pentru a determina starea infectată a fiecărui subiect în cadrul studiului clinic privind eșantionul tip tampon prelevat vaginal. Testarea eșantioanelor a fost întreprinsă fie în unitatea în care s-a înscris subiectul, fie într-o unitate de testare externă.

Toate calculele performanței s-au bazat pe numărul total de rezultate privind tampoanele prelevate vaginal de către clinician și de către pacient cu Aptima Combo 2 Assay, comparativ cu algoritmul privind starea unui pacient infectat. Pentru analiza datelor s-a utilizat un număr total de 2.073 de rezultate ale testului privind tamponul prelevat vaginal pentru CT și 2.073 pentru GC. În cadrul algoritmului, desemnarea unui subiect ca fiind infectat sau neinfecat cu CT sau GC s-a bazat pe rezultatele tamponului prelevat endocervical și ale eșantioanelor de urină generate de Aptima Combo 2 Assay și celelalte NAAT-uri disponibile pe piață. Subiecții au fost considerați ca infectați cu CT sau GC dacă două din cele patru eșantioane tip tampon prelevate endocervical și de urină testate pozitiv cu Aptima Combo 2 Assay și celălalt NAAT de referință (un eșantion care este testat pozitiv în fiecare NAAT). Subiecții au fost considerați neinfecați dacă mai puțin de două rezultate NAAT de referință au fost pozitive. Tabelele 7b și 11b rezumă numărul de rezultate ale subiecților simptomatici și asimptomatici desemnați ca infectați sau neinfecați cu CT, respectiv GC, conform algoritmului privind starea pacientului infectat. Pentru acest studiu clinic s-au utilizat două NAAT-uri disponibile pe piață pentru a determina starea infectată cu GC. Cultura nu a fost utilizată ca test de referință, deoarece Aptima Combo 2 Assay a fost deja evaluat în ceea ce privește cultura pentru alte tipuri de eșantioane (consultați *Studiu clinic privind tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretra masculină și eșantioanele de urină* pentru detalii).

Sensibilitatea și specificitatea CT în funcție de sex, tip de eșantion și starea simptomatică sunt prezentate în Tabelul 5b. Tabelul 6b menționează sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive ale Aptima Combo 2 Assay pentru CT, comparativ cu starea pacientului infectat pentru fiecare unitate clinică și în general. Sensibilitatea și specificitatea detecției GC în funcție de sex, tip de eșantion și starea simptomatică sunt prezentate în Tabelul 9b. Tabelul 9b menționează sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive ale GC pentru Aptima Combo 2 Assay, comparativ cu starea pacientului infectat pentru fiecare unitate clinică și în general. Mostrele care au fost pozitive cu Aptima Combo 2 Assay și negative privind starea pacientului infectat (adică, aparent fals pozitive) au fost testate în cadrul analizelor TMA alternative pentru CT și GC. Aceste analize TMA alternative vizează secvențele care sunt unice față de cele vizate de Aptima Combo 2 Assay. Rezultatele analizelor TMA alternative nu au fost utilizate pentru a modifica categorisirea inițială a pacientului (Tabelele 5b și 9b).

Din cei 1.464 de subiecți înscriși, au existat 13 subiecți cu starea necunoscută a pacientului infectat cu CT și 14 subiecți cu starea necunoscută a pacientului infectat cu GC. Subiecților li s-a atribuit o stare necunoscută a pacientului infectat, dacă rezultatele ar fi omis

determinarea concludentă prevenită a stării infectate. Rezultatele acestor subiecți nu au fost incluse în niciun calcul al performanței. Din cele 5.782 de rezultate ale tampoanelor prelevate vaginal generate de Aptima Combo 2 Assay în cadrul studiului clinic efectuat în mai multe centre, a existat un procent scăzut (28, 0,5%) din eșantioanele tip tampon prelevate vaginal care au fost testate inițial ca nevalide sau echivoce pentru CT sau GC. După repetarea testelor, numai trei rezultate CT și două rezultate GC au fost echivoce și excluse din analiză. După repetarea testelor nu au existat eșantioane testate nevalid.

Studiul clinic privind eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt

S-a întreprins un studiu clinic prospectiv în mai multe centre pentru a evalua întrebuințarea soluției PreservCyt (o componentă a sistemului ThinPrep 2000) ca mediu alternativ pentru detecția de CT și GC în eșantioanele ginecologice. O mie șase sute patruzeci și șapte (1.647) de subiecți de sex femeiesc, simptomatici și asimptomatici, care s-au prezentat la clinicile de Obstetrică/Ginecologie, planificare familială, sănătate publică, pentru femei și de STD, au fost evaluați în cadrul studiului clinic. Din cei 1.647 de subiecți disponibili, 1.288 au fost subiecți asimptomatici și 359 au fost subiecți simptomatici. Subiecții s-au înscris din unități cu prevalență CT care era cuprinsă între 3,2% și 14,0% și cu prevalență GC care era cuprinsă între 0% și 5,0%. De la fiecare subiect eligibil s-au colectat două eșantioane: un eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt și un tampon prelevat endocervical. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost prelucrate în conformitate cu manualul operatorului pentru procesorul ThinPrep 2000 și prospectul din ambalajul trusei pentru transferul eșantioanelor Aptima. După prelucrarea eșantionului pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt cu procesorul ThinPrep 2000, eșantionul este transferat în trusă pentru transferul eșantioanelor Aptima pentru a fi testat cu Aptima Combo 2 Assay. Eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt și eșantioanele tip tampon prelevate endocervical au fost testate cu Aptima Combo 2 Assay.

Sensibilitatea și specificitatea eșantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost calculate comparând rezultatele cu un algoritm privind starea unui pacient infectat. În cadrul algoritmului, determinarea unui subiect ca fiind infectat sau neinfestat cu CT sau GC s-a bazat pe rezultatele eșantionului tip tampon prelevat endocervical generate de cele două NAAT-uri disponibile pe piață (Tabelele 7c și 11c). Pentru CT, NAAT-urile de referință au inclus Aptima Combo 2 Assay și Aptima CT Assay. Pentru GC, NAAT-urile de referință au inclus Aptima Combo 2 Assay și Aptima GC Assay. Rezultatele pozitive generate de ambele NAAT-uri de referință au fost necesare pentru a determina dacă un pacient este *infectat*. Un pacient *neinfestat* este clasificat astfel dacă rezultatele generate de ambele NAAT-uri de referință nu au coincis sau au fost negative.

Sensibilitatea și specificitatea la CT din eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt testate cu Aptima Combo 2 Assay, în funcție de starea simptomatică și în general, sunt prezentate în Tabelul 5c. Pentru CT, sensibilitatea generală a fost de 96,7% (87/90). În cazul pacienților simptomatici și asimptomatici, sensibilitatea a fost de 96,7% (29/30), respectiv 96,7% (58/60). Specificitatea generală pentru eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt a fost de 99,2% (1545/1557). În cazul pacienților simptomatici și asimptomatici, specificitatea a fost de 98,5% (324/329), respectiv 99,4% (1221/1228). Tabelul 6c menționează valorile privind sensibilitatea și specificitatea Aptima Combo 2 Assay pentru CT în eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, în funcție de unitatea clinică și în general. Pentru CT, sensibilitatea este cuprinsă între 92,9% și 100%. Specificitatea este cuprinsă între 97,7% și 100%.

Sensibilitatea și specificitatea la GC din eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt testate cu Aptima Combo 2 Assay, în funcție de starea simptomatică și în general, sunt prezentate în Tabelul 9c. Pentru GC, sensibilitatea generală a fost de 92,3% (12/13). În cazul pacienților simptomatici și asimptomatici, sensibilitatea a fost de 100% (7/7), respectiv 83,3% (5/6). Specificitatea generală pentru GC în eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt a fost de 99,8% (1630/1634). În cazul pacienților simptomatici și asimptomatici, specificitatea a fost de 100% (352/352), respectiv 99,7% (1278/1282). Tabelul 10c menționează valorile privind sensibilitatea și specificitatea Aptima Combo 2 Assay pentru GC în eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, în funcție de unitatea clinică și în general. Pentru GC, sensibilitatea este cuprinsă între 80,0% și 100%. Specificitatea este cuprinsă între 99,0% și 100%.

Distribuția dispozitivelor de prelevare a probelor de la nivel cervical utilizate în acest studiu clinic conform unității clinice este rezumată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezumatul dispozitivelor de prelevare a probelor de la nivel cervical utilizate în cadrul studiului privind eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt

Dispozitivul de prelevare a probelor de la nivel cervical	Unitatea clinică de prelevare						Total
	1	2	3	4	5	6	
Spatulă/Perie pentru citologie	0	124	475	287	57	364	1307
Dispozitiv tip mătură	100	0	0	0	240	0	340

Tabele privind performanța *Chlamydia Trachomatis*Sensibilitatea și specificitatea *C. Trachomatis*

Tabelul 5a: Eșantioanele Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

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

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

¹ Include un subiect de sex masculin pentru care nu s-au raportat simptome.

² Include un subiect de sex femeiesc pentru care nu s-au raportat simptome.

³ Include un subiect de sex masculin și unul de sex femeiesc pentru care nu s-au raportat simptome.

⁴ Rezultatele TMA alternative pentru CT reprezintă nr. de rezultate pozitive/nr. de eșantioane testate: 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 și r. 7/25.

Tabelul 5b: Eșantioanele tip tampon pentru prelevare vaginală Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Eșantion		Stare simptomatică	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)
Prelevat de către pacient	Tampon prelevat vaginal	Asimpt.	628	60	18 ^a	549	1	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)
		Simpt.	809	111	25 ^b	669	4	96,5% (91,3–99,0)	96,4% (94,7–97,7)
Prelevat de către clinician	Tampon prelevat vaginal	Asimpt.	636	59	16 ^c	559	2	96,7% (88,7–99,6)	97,2% (95,5–98,4)
		Toate	1445	170	41 ^d	1228	6	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

¹ Rezultatele de amplificare alternative pentru CT TMA reprezintă nr. de rezultate pozitive/nr. de eșantioane testate: a. 15/18; b. 17/25; c. 15/16 și d. 32/41.

Tabelul 5c: Eșantioanele care conțin soluție PreservCyt Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Stare simptomatică	Rezultatul AC2/CT PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)
Asimpt.	Pozitiv	58	1	0	6	96,7% (88,5 – 99,6)	99,4% (98,8 – 99,8)
	Negativ	2	1	12	1208		
	Total	60	2	12	1214		
Simpt.	Pozitiv	29	0	0	5	96,7% (82,8 – 99,9)	98,5% (96,5 – 99,5)
	Negativ	1	3	4	317		
	Total	30	3	4	322		
Toate	Pozitiv	87	1	0	11	96,7% (90,6 – 99,3)	99,2% (98,7 – 99,6)
	Negativ	3	4	16	1525		
	Total	90	5	16	1536		

+/+ = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

+/- = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

-/+ = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

-/- = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

Performanța *C. Trachomatis* în funcție de unitatea clinică

Tabelul 6a: Eșantionul Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Eșantion	Unitate	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	PPV (%)	NPV (%)
Tampon	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
	TOATE	1065	260	20	774	11	25,4	95,9% (92,9–98,0)	97,5% (96,1–98,5)	92,9	98,6
Bărbat											
Urină	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
	TOATE	1095	276	12	801	6	25,8	97,9% (95,4–99,2)	98,5% (97,4–99,2)	95,8	99,3
Femeie	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
	TOATE	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2% (90,1–97,0)	97,6% (96,6–98,4)	87,4	99,0
Urină	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
	TOATE	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7% (90,7–97,3)	98,9% (98,1–99,4)	93,8	99,1

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

* Prevalență supraestimată din cauza prelevării inițiale limitată la screening-ul subiecților simptomatici.

Tabelul 6b: Eșantioanele tip tampon pentru prelevare vaginală Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Eșantion	Unitate	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	PPV (%)	NPV (%)	
Prelevat de către pacient	Tampon prelevat vaginal	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
		TOATE	628	60	18	549	1	9,7	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)	76,9	99,8
Prelevat de către clinician	Tampon prelevat vaginal	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
		TOATE	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)	80,6	99,5

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

Tabelul 6c: Eșantioanele care conțin soluție PreservCyt Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Unitate	Rezultatul AC2/CT PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitiv	14	0	0	2	14,0	100% (76,8 – 100)	97,7% (91,9 – 99,7)	87,5	100
	Negativ	0	0	1	83					
	Total	14	0	1	85					
2	Pozitiv	4	0	0	0	3,2	100% (39,8 – 100)	100% (97,0 – 100)	100	100
	Negativ	0	0	2	118					
	Total	4	0	2	118					
3	Pozitiv	29	0	0	2	6,5	93,5% (78,6 – 99,2)	99,5% (98,4 – 99,9)	93,5	99,5
	Negativ	2	0	2	440					
	Total	31	0	2	442					
4	Pozitiv	8	1	0	4	2,8	100% (63,1 – 100)	98,2% (95,9 – 99,4)	61,5	100
	Negativ	0	2	1	271					
	Total	8	3	1	275					
5	Pozitiv	13	0	0	2	4,7	92,9% (66,1 – 99,8)	99,3% (97,5 – 99,9)	86,7	99,6
	Negativ	1	1	4	276					
	Total	14	1	4	278					
6	Pozitiv	19	0	0	1	5,2	100% (82,4 – 100)	99,7% (98,4 – 100)	95,0	100
	Negativ	0	1	6	337					
	Total	19	1	6	338					
Toate	Pozitiv	87	1	0	11	5,5	96,7% (90,6 – 99,3)	99,2% (98,7 – 99,6)	87,9	99,8
	Negativ	3	4	16	1525					
	Total	90	5	16	1536					

+/+ = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

+/- = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

-/+ = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

-/- = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de ACT Assay.

Analiza *Chlamydia Trachomatis* privind starea pacientelor infectate

Tabelul 7a: Tampon prelevat endocervical și eșantion de urină

Starea pacientului infectat	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Simpt.	Asimpt.
Infected	Nu este cazul	Nu este cazul	+	+	+	+	1	0
Infected	Nu este cazul	+	Nu este cazul	+	+	+	1	0
Infected	Nu este cazul	+	+	+	-	+	0	1
Infected	-	+	Nu este cazul	+	-	+	1	0
Infected	-	+	-	+	-	+	4	0
Infected	-	+	-	+	+	+	6	1
Infected	-	+	+	+	-	+	1	0
Infected	-	+	+	+	+	+	7	3
Infected	+	Nu este cazul	+	+	+	+	1	0
Infected	+	-	Nu este cazul	+	+	-	1	0
Infected	+	-	+	-	-	-	1	0
Infected	+	-	+	-	+	-	7	1
Infected	+	-	+	-	+	+	2	1
Infected	+	-	+	+	+	-	1	0
Infected	+	-	+	+	+	+	3	3
Infected	+	+	Nu este cazul	+	+	+	6	2
Infected	+	+	-	Nu este cazul	+	+	1	0
Infected	+	+	-	+	+	+	7	3
Infected	+	+	+	Nu este cazul	+	+	1	0
Infected	+	+	+	-	+	+	2	2
Infected	+	+	+	+	-	-	1	0
Infected	+	+	+	+	-	+	1	1
Infected	+	+	+	+	+	Nu este cazul	1	0
Infected	+	+	+	+	+	+	88	44
Neinfected	-	-	-	-	Nu este cazul	-	1	1
Neinfected	-	-	-	-	-	Nu este cazul	2	1
Neinfected	-	-	-	-	-	-	648	497
Neinfected	-	-	-	-	-	+	18	4
Neinfected	-	-	-	-	+	-	4	3
Neinfected	-	-	-	-	+	+	4	2
Total							822	570

FU = urină la femei; FS = tampon prelevat endocervical la femei.

„Nu este cazul” reprezintă eșantionul care nu a fost obținut sau care nu este disponibil pentru testare.

Tabelul 7b: Eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient și de către clinician

Starea pacientului infectat	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică		Total
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Simpt.	Asimpt.	
Infectat	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infectat	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infectat	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infectat	+	+	+	+	Nu este cazul	-	1	0	1
Infectat	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infectat	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infectat	+	-	+	+	Nu este cazul	+	1	0	1
Infectat	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infectat	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infectat	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infectat	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infectat	-	Nu este cazul	+	+	+	+	1	0	1
Infectat	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infectat	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infectat	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infectat	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infectat	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infectat	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infectat	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Neinfectat	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Neinfectat	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Neinfectat	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Neinfectat	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Neinfectat	-	-	+	-	Nu este cazul	+	1	0	1
Neinfectat	-	-	+	-	Nu este cazul	-	1	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Neinfectat	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Neinfectat	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Neinfectat	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Neinfectat	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Neinfectat	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Neinfectat	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Neinfectat	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Neinfectat	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Neinfectat	-	-	-	-	-	Nu este cazul	0	2	2
Neinfectat	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	+	0	1	1
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	-	11	8	19
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	Nu este cazul	1	0	1

Tabelul 7b: Eșantion tip tampon prelevat vaginal de către pacient și de către clinician (continuare)

Starea pacientului infectat	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică		Total
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Simpt.	Asimpt.	
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	=	0	1	1
Neinfectat	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Neinfectat	-	Nu este cazul	-	-	-	-	2	2	4
Neinfectat	-	Nu este cazul	-	-	Nu este cazul	-	0	1	1
Neinfectat	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Neinfectat	-	=	-	-	-	Nu este cazul	0	1	1
Neinfectat	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Neinfectat	-	-	-	Nu este cazul	-	-	0	1	1
Neinfectat	-	-	Nu este cazul	-	-	-	5	4	9
Neinfectat	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Neinfectat	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Total							811	640	1451

FS = tampon prelevat endocervical la femei; FU = urină la femei; PVS = tampon prelevat vaginal de către pacientul asimptomatic; CVS = tampon prelevat vaginal de către clinician. „Nu este cazul” reprezintă eșantionul care nu a fost obținut sau care nu este disponibil pentru testare. Simbolul (=) reprezintă un rezultat echivoc după repetarea testului.

Tabelul 7c: Rezultatele stării pacientului infectat în cadrul studiului clinic privind eșantionul pentru Papanicolaou în mediu lichid care conține soluție PreservCyt pentru detecția C. Trachomatis

Starea pacientului infectat	Rezultat pentru tamponul prelevat endocervical		Stare simptomatică	
	AC2	ACT	Simpt.	Asimpt.
Infectat	+	+	30	60
Neinfectat	-	+	4	12
Neinfectat	+	-	3	2
Neinfectat	-	-	322	1214
Total			359	1288

Analiza *Chlamydia Trachomatis* privind starea pacienților infectați**Tabelul 8: Analiza tamponului prelevat din uretră și a eșantionului de urină pentru starea pacientului de sex masculin infectat cu *C. Trachomatis***

Starea pacientului infectat	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică	
	MU	MS	MU	MU	MS	Simpt.	Asimpt.
Infectat	Nu este cazul	+	+	+	+	2	0
Infectat	-	+	+	+	+	10	4
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	Nu este cazul	4	6
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	-	2	0
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	+	21	1
Infectat	+	-	+	+	-	3	3
Infectat	+	-	+	+	+	4	3
Infectat	+	+	Nu este cazul	-	+	1	0
Infectat	+	+	Nu este cazul	+	+	8	2
Infectat	+	+	-	+	+	12	4
Infectat	+	+	+	-	-	1	0
Infectat	+	+	+	-	+	1	3
Infectat	+	+	+	+	Nu este cazul	1	0
Infectat	+	+	+	+	-	1	1
Infectat	+	+	+	+	+	131	53
Neinfectat	-	-	-	Nu este cazul	-	0	2
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	13	8
Neinfectat	-	-	-	-	-	461	303
Neinfectat	-	-	-	-	+	10	5
Neinfectat	-	-	-	+	-	3	4
Neinfectat	-	-	-	+	+	5	0
Total						694	402

MU = urină la bărbați; **MS** = tampon prelevat din uretra masculină.

„Nu este cazul” reprezintă eșantionul care nu a fost obținut sau care nu este disponibil pentru testare.

Tabele privind performanța *Neisseria Gonorrhoeae*Sensibilitatea și specificitatea *Neisseria Gonorrhoeae*

Tabelul 9a: Eșantioanele Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

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

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

¹Include un subiect de sex masculin pentru care nu s-au raportat simptome.

²Include o femeie pentru care nu s-au raportat simptome.

³Include un bărbat și o femeie pentru care nu s-au raportat simptome.

⁴ Rezultatele TMA alternative pentru GC reprezintă nr. de rezultate pozitive/nr. de eșantioane testate: 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 și r: 6/12.

Tabelul 9b: Eșantioanele tip tampon pentru prelevare vaginală Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Eșantion	Stare simptomatică	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	
Prelevat de către pacient	Tampon prelevat vaginal	Asimpt.	629	21	3 ^a	605	0	100% (83,9–100)	99,5% (98,6–99,9)
		Simpt.	807	51	7 ^b	747	2	96,2% (87,0–99,5)	99,1% (98,1–99,6)
Prelevat de către clinician	Tampon prelevat vaginal	Asimpt.	637	21	4 ^c	611	1	95,5% (77,2–99,9)	99,3% (98,3–99,8)
		Toate	1444	72	11 ^d	1358	3	96,0% (88,8–99,2)	99,2% (98,6–99,6)

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

¹Rezultatele de amplificare alternative pentru GC TMA reprezintă nr. de rezultate pozitive/nr. de eșantioane testate: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4 și d: 9/11.

Tabelul 9c: Eșantioanele care conțin soluție PreservCyt Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Stare simptomatică	Rezultatul AC2/GC PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)
Asimpt.	Pozitiv	5	0	1 ¹	3	83,3% (35,9 – 99,6)	99,7% (99,2 – 99,9)
	Negativ	1	0	5	1273		
	Total	6	0	6	1276		
Simpt.	Pozitiv	7	0	0	0	100% (59,0 – 100)	100% (99,0 – 100)
	Negativ	0	0	0	352		
	Total	7	0	0	352		
Toate	Pozitiv	12	0	1	3	92,3% (64,0 – 99,8)	99,8% (99,4 – 99,9)
	Negativ	1	0	5	1625		
	Total	13	0	6	1628		

¹ Un eșantion a avut un rezultat discordant: Rezultatul echivoc pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de Aptima Combo 2 Assay/rezultatul pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical cu APTIMA GC Assay.

+/+ = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

+/- = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

-/+ = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

-/- = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

Performanța *Neisseria Gonorrhoeae* în funcție de unitatea clinică

Tabelul 10a: Eșantioanele Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Eșantion	Unitate	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	PPV (%)	NPV (%)	
Bărbat	Tampon	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
		TOATE	1103	319	17	764	3	29,2	99,1% (97,3–99,8)	97,8% (96,5–98,7)	94,9	99,6
Bărbat	Urină	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
		TOATE	1134	324	3	802	5	29,0	98,5% (96,5–99,5)	99,6% (98,9–99,9)	99,1	99,4
Femeie	Tampon	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
		TOATE	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2% (95,7–100)	98,7% (98,0–99,3)	88,1	99,9
Femeie	Urină	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
		TOATE	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3% (85,0–95,6)	99,3% (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

* Prevalență supraestimată din cauza prelevării inițiale limitată la screening-ul subiecților simptomatici.

Tabelul 10b: Eșantioanele tip tampon pentru prelevare vaginală Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Eșantion	Unitate	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	PPV (%)	NPV (%)	
Prelevat de către pacient	Tampon prelevat vaginal	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	Nu este cazul	100% (94,7 – 100)	Nu este cazul	100	
	8	43	0	0	43	0	0,0	Nu este cazul	100% (91,8 – 100)	Nu este cazul	100	
TOATE	629	21	3	605	0	3,3	100% (83,9 – 100)	99,5 (98,6 – 99,9)	87,5	100		
Prelevat de către clinician	Tampon prelevat vaginal	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	Nu este cazul	100% (96,4 – 100)	Nu este cazul	100	
	8	50	1	0	49	0	2,0	100% (2,5 – 100)	100% (92,7 – 100)	100	100	
TOATE	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0% (88,8 – 99,2)	99,2% (98,6 – 99,6)	86,7	99,8		

TP = Adevărat pozitiv; FP = Fals pozitiv; TN = Adevărat negativ; FN = Fals negativ.

Tabelul 10c: Eșantioanele care conțin soluție PreservCyt Aptima Combo 2 Assay vs. starea pacientului infectat

Unitate	Rezultatul AC2/ GC PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensibilitate (I.Î. 95%)	Specificitate (I.Î. 95%)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitiv	5	0	0	0	5,0	100% (47,8 – 100)	100% (96,2 – 100)	100	100
	Negativ	0	0	0	95					
	Total	5	0	0	95					
2	Pozitiv	1	0	0	0	0,8	100% (2,5 – 100)	100% (97,0 – 100)	100	100
	Negativ	0	0	0	123					
	Total	1	0	0	123					
3	Pozitiv	4	0	0	0	1,1	80,0% (28,4 – 99,5)	100% (99,2 – 100)	100	99,8
	Negativ	1	0	0	470					
	Total	5	0	0	470					
4	Pozitiv	1	0	0	0	0,3	100% (2,5 – 100)	100% (98,7 – 100)	100	100
	Negativ	0	0	3	283					
	Total	1	0	3	283					
5	Pozitiv	0	0	0	3	0,0	Nu este cazul	99,0% (97,1 – 99,8)	0,0	100
	Negativ	0	0	0	294					
	Total	0	0	0	297					
6	Pozitiv	1	0	1 ¹	0	0,3	100% (2,5 – 100)	99,7% (98,5 – 100)	50,0	100
	Negativ	0	0	2	360					
	Total	1	0	3	360					
Toate	Pozitiv	12	0	1	3	0,8	92,3% (64,0 – 99,8)	99,8% (99,4 – 99,9)	75,0	99,9
	Negativ	1	0	5	1625					
	Total	13	0	6	1628					

¹ Un eșantion a avut un rezultat discordant: Rezultatul echivoc pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de Aptima Combo 2 Assay/rezultatul pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical cu APTIMA GC Assay.

+/+ = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

+/- = rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

-/+ = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat pozitiv pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

-/- = rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AC2 Assay/rezultat negativ pentru eșantionul tip tampon prelevat endocervical generat de AGC Assay.

Analiza *Neisseria Gonorrhoeae* privind starea pacientelor infectate

Tabelul 11a: Tampon prelevat endocervical și eșantion de urină

Starea pacientului infectat	NAAT		Cultură	Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică	
	FU	FS	FS	FU	FS	Simpt.	Asimpt.
Infectat	Nu este cazul	+	+	+	+	1	1
Infectat	-	-	+	-	-	0	1
Infectat	-	+	+	-	+	5	2
Infectat	-	+	+	+	+	9	2
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	+	1	0
Infectat	+	-	+	+	+	3	1
Infectat	+	+	Nu este cazul	+	+	0	1
Infectat	+	+	-	+	+	11	2
Infectat	+	+	+	-	+	2	1
Infectat	+	+	+	+	+	62	21
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	2	3
Neinfectat	-	-	-	-	-	768	559
Neinfectat	-	-	-	-	+	12	2
Neinfectat	-	-	-	+	-	4	3
Neinfectat	-	-	-	+	+	3	0
Total						883	599

FU =urină la femei; FS = tampon prelevat endocervical la femei.

„Nu este cazul” reprezintă eșantionul care nu a fost obținut sau care nu este disponibil pentru testare.

Tabelul 11b: Analiza eșantioanelor tip tampon prelevate vaginal de către pacient și de către clinician

Starea pacientului infectat	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică		Total
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Simpt.	Asimpt.	
Infectat	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infectat	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infectat	+	+	+	+	Nu este cazul	+	0	1	1
Infectat	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	+	+	1	0	1
Infectat	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infectat	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infectat	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infectat	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infectat	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infectat	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infectat	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infectat	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infectat	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Neinfectat	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Neinfectat	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Neinfectat	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Neinfectat	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Neinfectat	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Neinfectat	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Neinfectat	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Neinfectat	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Neinfectat	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Neinfectat	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Neinfectat	-	-	-	-	-	Nu este cazul	0	2	2
Neinfectat	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	-	15	9	24
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	Nu este cazul	1	0	1
Neinfectat	-	Nu este cazul	-	-	-	-	2	2	4
Neinfectat	-	Nu este cazul	-	-	Nu este cazul	-	0	1	1
Neinfectat	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Neinfectat	-	=	-	-	-	Nu este cazul	0	1	1
Neinfectat	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Neinfectat	-	-	-	Nu este cazul	-	-	0	1	1
Neinfectat	-	-	Nu este cazul	-	-	-	5	4	9
Neinfectat	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Total							810	640	1450

FS = tampon prelevat endocervical la femei; **FU** = urină la femei; **PVS** = tampon prelevat vaginal de către pacientul asimptomatic; **CVS** = tampon prelevat vaginal de către clinician; „Nu este cazul” reprezintă eșantionul care nu a fost obținut sau care nu este disponibil pentru testare. Simbolul (=) reprezintă un rezultat echivoc după repetarea testului.

Analiza N. Gonorrhoeae privind starea pacientelor infectate
Tabelul 11c: Rezultatele stării pacientului infectat în cadrul studiului clinic privind eșantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt pentru detecția N. Gonorrhoeae

Starea pacientului infectat	Rezultat pentru tamponul prelevat endocervical		Stare simptomatică	
	AC2	AGC	Simpt.	Asimpt.
Infectat	+	+	7	6
Neinfectat	=	+	0	1
Neinfectat	-	+	0	5
Neinfectat	-	-	352	1276
Total			359	1288

Analiza N. Gonorrhoeae privind starea pacienților de sex masculin infectați

Tabelul 12: Tampon prelevat din uretra masculină și eșantion de urină

Starea pacientului infectat	NAAT 1		Cultură	Aptima Combo 2 Assay		Stare simptomatică	
	MU	MS		MS	MU	MS	Simpt.
Infectat	Nu este cazul	+	+	+	+	1	0
Infectat	-	Nu este cazul	+	Nu este cazul	+	0	1
Infectat	-	Nu este cazul	+	+	+	1	0
Infectat	-	-	+	-	-	1	0
Infectat	-	+	+	+	+	4	1
Infectat	+	Nu este cazul	+	Nu este cazul	+	0	1
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	Nu este cazul	8	0
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	-	1	0
Infectat	+	Nu este cazul	+	+	+	50	1
Infectat	+	-	+	+	+	4	1
Infectat	+	+	Nu este cazul	+	+	1	0
Infectat	+	+	-	+	+	11	1
Infectat	+	+	+	-	-	1	0
Infectat	+	+	+	-	+	3	0
Infectat	+	+	+	+	Nu este cazul	1	0
Infectat	+	+	+	+	+	229	9
Neinfectat	-	-	-	Nu este cazul	-	0	1
Neinfectat	-	-	-	Nu este cazul	+	0	1
Neinfectat	-	-	-	-	Nu este cazul	17	9
Neinfectat	-	-	-	-	-	411	349
Neinfectat	-	-	-	-	+	5	10
Neinfectat	-	-	-	+	-	1	1
Neinfectat	-	-	-	+	+	0	1
Total						750	387

MU = urină la bărbați; **MS** = tampon prelevat din uretra masculină; Nu este cazul = Eșantionul nu a fost obținut sau nu este disponibil pentru testare.

Distribuția RLU a controalelor Aptima

Distribuția RLU-urilor pentru controlul pozitiv Aptima, controlul GC/negativ, CT și controlul pozitiv Aptima, controlul CT/negativ, GC din toate procesările cu Aptima Combo 2 Assay efectuate în timpul studiilor clinice privind eşantioanele este prezentată în Tabelul 13.

Tabelul 13: Distribuția RLU total pentru controalele Aptima Combo 2 Assay

Control	Statistică	RLU total (x1000)		
		Studiu clinic privind tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretra masculină și eşantioanele de urină	Studiu clinic privind eşantionul tip tampon prelevat vaginal	Studiul clinic privind eşantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt
Control pozitiv, control CT/negativ, GC	Maxim	1572	1996	1747
	Cea de-a 75-a percentilă	1160	1279	1264
	Mediu	1063	1135	1165
	Cea de-a 25-a percentilă	996	933	1024
	Minim	274	174	494
Control pozitiv, control GC/negativ, CT	Maxim	1359	1420	1438
	Cea de-a 75-a percentilă	1202	1255	1288
	Mediu	1093	1169	1201
	Cea de-a 25-a percentilă	989	1084	1099
	Minim	167	249	166

Studiul privind precizia

Testarea preciziei a fost efectuată în trei unități pentru a obține măsuri privind repetabilitatea și reproductibilitate. Studiile privind precizia au fost întreprinse ca parte din studiul clinic privind tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretra masculină și eşantionul de urină, precum și din studiul clinic privind eşantionul pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt. În ceea ce privește studiul anterior, în fiecare unitate au existat câte trei panouri identice cu 13 mostre având între 0 și 500 fg de CT ARNr, între 0 și 25.000 fg de GC ARNr sau combinații de CT și GC ARNr. Testarea a fost efectuată timp de trei zile utilizând câte un lot cu truse de testare diferite în fiecare zi. Statisticile descriptive privind RLU general, în cadrul procesării, între procesări și între unități sunt rezumate în Tabelul 14a.

În ceea ce privește cel mai recent studiu privind precizia, reproductibilitatea a fost determinată cu un panou alcătuit din 12 membri generată prin îmbogățirea cu soluție PreservCyt cu un conținut între 0 și 2.000 fg/test de CT și între 0 și 5.000 fg/test de GC ARNr și alicotarea cu 1,0 ml în tubul de prelevare din trusa pentru transferul eşantioanelor Aptima. Doi (2) operatori din fiecare dintre cele trei unități au efectuat o procesare pe zi, în fiecare zi din cele trei, însumând trei procesări valide per operator. Testarea a fost efectuată utilizând un lot cu truse de testare. Rezultatele acestui studiu privind precizia sunt rezumate în Tabelul 14b.

În ceea ce privește ambele studii, reproductibilitatea a fost determinată prin îmbogățirea mediului de transport corespunzător (soluție PreservCyt, STM) cu ARNr. Reproducibilitatea la testarea tampoanelor, urinei sau a eşantioanelor clinice pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, cu un conținut de organisme țintă nu a fost determinată.

Tabelul 14a: Mediul de transport pentru eșantioane

Panou cu membri	N	RLU mediu (x1000)	În cadrul procesării		Între procesări		Între unități		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
Ridicat	Tampon CT	54	1.055	76.588	7,3	83.711	7,9	150.332	14,2
	Tampon dublu*	54	2.338	93.449	4,0	90.317	3,9	142.898	6,1
	Urină dublă*	54	2.281	91.487	4,0	106.715	4,7	152.747	6,7
Mediu	Tampon GC	54	1.265	30.561	2,4	55.642	4,4	34.413	2,7
	Tampon CT	54	1.001	69.831	7,0	77.701	7,8	159.774	16,0
	Tampon dublu*	54	2.241	152.377	6,8	58.353	2,6	139.983	6,2
Scăzut	Tampon GC	54	1.249	35.142	2,8	60.638	4,9	46.364	3,7
	Tampon CT	54	1.013	61.795	6,1	90.906	9,0	131.207	13,0
	Tampon dublu*	54	2.085	286.034	13,7	161.764	7,8	58.837	2,8
	Urină dublă*	54	2.201	95.705	4,3	118.760	5,4	106.802	4,9
Negativ	Tampon GC	54	1.177	42.478	3,6	69.821	5,9	29.836	2,5
	Tampon	54	7	1.301	18,3	2.311	32,5	1.901	26,8
	Urină	54	7	861	12,0	2.299	32,1	1.994	27,9

* Panoul cu membri dublu pozitivi au conținut atât ARNr CT, cât și GC.

Tabelul 14b: Soluție PreservCyt

Concentrație (fg/test)		N	Acord	RLU mediu (x1000)	În cadrul procesării		Între procesări		Între unități		Între operatori	
CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	162	97,5%	9,7	31,6	Nu este cazul	3,4	Nu este cazul	6,4	Nu este cazul	4,7	Nu este cazul
0	5.000	54	96,3%	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2.000	0	54	100%	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2.000	5.000	54	100%	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100%	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100%	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1.000	2.500	54	100%	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1%	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5.000	54	100%	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2.000	250	54	96,3%	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU – unități de lumină relativă; SD = deviere standard; CV = coeficient de variație; Nu este cazul reprezintă eșantionul care nu se aplică panoului cu membri negativi.

Mostrele cu rezultate discordante și echivoce au fost incluse în analiza privind variabilitatea semnalelor.

În ceea ce privesc valorile CV și SD echivalente cu 0,0, variabilitatea cauzată de această sursă este foarte mică în raport cu alte surse de variație.

Performanța analitică a Aptima Combo 2

Notă: Următoarele rezultate au fost generate cu versiunea originală a Aptima Combo 2 Assay utilizând sistemele DTS.

Consultați secțiunea *Performanța analitică a sistemului Tigris DTS* în continuarea secțiunii *Acordul clinic privind eșantioanele din sistemul Tigris DTS* pentru performanța analitică specifică sistemului Tigris DTS.

Consultați *Performanța analitică a sistemului Panther* pentru performanța analitică specifică sistemului Panther.

Sensibilitatea analitică

Sensibilitatea analitică a *Chlamydia Trachomatis* (limitele de detecție) a fost determinată prin compararea directă a diluțiilor de organisme CT în cultura de celule și în cadrul testului. Afirmarea sensibilității analitice pentru test este o unitate de formare prin incluziune (IFU) per test (7,25 IFU/tampon, 5,0 IFU/ml de urină, 9,75 IFU/ml pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt) pentru toate cele 15 serotipuri ale CT (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 și L3). Totuși, diluțiile mai mici de 1,0 IFU/test ale tuturor serotipurilor testate pozitiv cu Aptima Combo 2 Assay.

Sensibilitatea analitică a *Neisseria Gonorrhoeae* a fost determinată comparând direct diluțiile ale 57 de izolați clinici diferiți în cultură și în Aptima Combo 2 Assay cu eșantioane tip tampon și de urină și ale 20 de izolați clinic cu eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt. Afirmarea sensibilității analitice pentru test este de 50 celule/test (362 celule/tampon, 250 celule/ml de urină, 488 celule/ml pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt). Totuși, toate tulpinile testate au fost pozitive la mai puțin de 50 celule/test.

Specificitatea analitică

S-a evaluat un număr total de 198 de organisme utilizând Aptima Combo 2 Assay în cadrul a două studii. Un studiu inițial a inclus 154 de izolați pentru cultură care conțineau 86 de organisme care pot fi izolate din aparatul urogenital și 68 de organisme suplimentare care reprezintă o secțiune transversală filogenetică a organismelor. Un studiu suplimentar privind mostrele prelevate extragenital a inclus 44 de microbi care se pot regăsi pe tampoanele prelevate extragenital. Organismele testate au inclus bacteriile, ciupercile, candida, paraziții și virusurile.

În cadrul testului inițial, toate organismele, cu excepția *C. Psittaci*, *C. Pneumoniae*, și virusurile au fost testate la $1,0 \times 10^6$ celule/test atât în mediul de transport pentru tampon, cât și pentru urină. Organismele *Chlamydia* și *Neisseria* au fost testate în mediul cu soluție PreservCyt. *C. Psittaci* și *C. Pneumoniae* au fost testate la $1,0 \times 10^5$ IFU/test. Virusurile au fost testate după cum urmează: (a) virusurile herpes simplex tip I și II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/test, (b) virusul papiloma uman tip 16: $2,9 \times 10^6$ copii ADN/test și (c) citomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ celulele infectate în cultura de celule/test.

În cadrul celui de-al doilea studiu, toate organismele au fost testate în STM. Toți izolații neviralii au fost testați la $1,0 \times 10^6$ CFU/ml, cu excepția *Bacteriodes Oralis*, *Fusobacterium Necrophorum* și *Peptostreptococcus Micros* care au fost testate la $1,0 \times 10^6$ copii ARN/ml. Virusurile au fost testate la $1,0 \times 10^5$ TCID₅₀/ml, cu excepția norovirusului, grupa II: $1,0 \times 10^6$ TCID₅₀/ml, enterovirus, tip 68: $1,0 \times 10^4$ TCID₅₀/ml și virusuri gripale care au fost testate la $2,0 \times 10^3$ TCID₅₀/ml. Numai mostrele pentru CT și GC au produs rezultate pozitive în cadrul Aptima Combo 2 Assay. Lista cu organisme testate în cadrul primului studiu se regăsește în Tabelul 15 și cea cu organismele testate în cadrul celui de-al doilea studiu se regăsește în Tabelul 16.

Tabelul 15: Specificitatea analitică

Organism	Organism	Organism
<i>Xeroză Achromobacter</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>	Virus Herpes simplex tip I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus Herpes simplex tip II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Virus papiloma uman, tip 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella denitrificans</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> , serogrup A	<i>Streptococcus mutans</i>
Citomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> , serogrup B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> , serogrup C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> , serogrup D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> , serogrup Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> , serogrup W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria denitrificans</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)” reprezintă numărul de tulpini testate.

Toate organismele testate au produs un rezultat negativ în cadrul Aptima Combo 2 Assay pe baza unui tip de profil cinetic și RLU.

Tabelul 16: Microorganisme cu reactivitate încrucișată pentru eșantioanele prelevate din gât și rect

Organism	Organism	Organism
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Virus Metapneumo
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Virus Epstein-Barr	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Virus sincițial respirator
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Virusul hepatitei B	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Virusul hepatitei C	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Virusul gripal uman tip A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Virusul gripal uman tip B	Grup <i>Streptococcus anginosus</i>
Virus Coxsackie	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

Substanțe cu potențial de interferență

Următoarele substanțe cu potențial de interferență au fost îmbogățite individual în eșantioanele tip tampon și pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt: 10% sânge, gel contraceptiv, spermicid, cremă hidratantă, anestezic hemoroidal, ulei de corp, talc, cremă antifungică, lubrifianți de uz intim, spray de uz intim și leucocite (1,0 x 10⁶ celule/ml).

Următoarele substanțe cu potențial de interferență au fost îmbogățite individual în eșantioane de urină: 30% sânge, analiți de urină, proteine, glucoză, cetone, bilirubină, nitrați, urobilinogeni, pH 4 (acid), pH 9 (alcalin), leucocite (1,0 x 10⁶ celule/ml), reziduuri celulare, vitamine, minerale, paracetamol, aspirină și ibuprofen. Toate au fost testate în vederea potențialului de interferență cu testul în absența și prezența CT și GC, la o valoare ARNr estimată echivalentă cu 1,0 CT IFU/test (5 fg/test) și 50 GC celule/test (250 fg/test).

Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism.

Nu s-a observat nicio interferență cu substanțele testate. Nu s-a observat niciun inhibitor în cadrul Aptima Combo 2 Assay.

Recuperare

Escherichia coli și *Gardnerella vaginalis* (2,4 x 10⁵ celule/test) și *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* și *Staphylococcus epidermis* (1,0 x 10⁸ celule/test) au fost adăugate în mostrele care conțin echivalentul ARNr de aproximativ 1,0 CT IFU (5 fg) și 50 celule GC (250 fg). Aceste adăugiri nu au interferat cu amplificarea și detecția ARNr-ului pentru CT sau GC utilizând Aptima Combo 2 Assay.

Studii privind stabilitatea eșantioanelor

A. Eșantioane tip tampon prelevate endocervical

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele cu tampon prelevat endocervical au fost generate cu mostre negative comasate. Cinci mostre comasate au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 10 IFU și, respectiv 100 CFU per reacție. Mostrele îmbogățite au fost ținute la -70 °C, -20 °C, 4 °C și 30 °C. Mostrele au fost testate în duplicat în ziua 0, 20, 35, 60 și 90. Toate condițiile de testare au fost pozitive atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

B. Eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost generate cu mostre negative comasate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt. Patru mostre comasate au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 10 IFU și, respectiv 100 CFU per reacție. Mostrele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost ținute la 30 °C timp de 7 zile, după care s-a adăugat 1,0 ml din mostră într-un tub pentru transfer Aptima. Mostrele îmbogățite au fost ținute la 4 °C, 10 °C și 30 °C. Mostrele depozitate la 4 °C și 10 °C au fost testate în duplicat în ziua 0, 6, 13, 26, 30 și 36. Mostrele stocate la 30 °C au fost testate în duplicat în ziua 0, 5, 8, 14 și 17. Patru rezerve de mostre îmbogățite pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost adăugate în tuburile pentru transfer Aptima și au fost ținute la 30 °C timp de 14 de zile înainte de a fi depozitate la -20 °C sau -70 °C. Mostrele depozitate la -20 °C și la -70 °C au fost testate în duplicat după ziua 0, 30, 60, 90 și 106 de depozitare. Toate condițiile de testare au fost pozitive atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

C. Eșantioane tip tampon prelevate vaginal

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele cu tampon prelevate vaginal au fost generate cu mostre negative comasate. 15 rezerve de tampoane prelevate vaginal au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 1,0 IFU și, respectiv 50 CFU per reacție. Mostrele îmbogățite au fost ținute la -70 °C, -20 °C, 4 °C și 30 °C. Mostrele au fost testate utilizând un alicot în ziua 0, 20, 36, 73 și 114. Toate condițiile de testare au fost pozitive atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

D. Eșantioane de urină

Datele care să susțină condițiile de expediere și depozitare recomandate pentru mostrele de urină au fost generate cu câte zece mostre de urină negativă prelevate de la femei și de la bărbați. Mostrele de urină au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații finale de 10 IFU și, respectiv 100 CFU per reacție. Două seturi de mostre de urină îmbogățite au fost ținute la 4 °C și 30 °C timp de 24 de ore înainte de a fi adăugate în mediul de transport pentru urină (UTM). Apoi, cele două seturi de mostre UTM au fost ținute la 4 °C și 30 °C și testate în triplicat în ziua 0, 1, 5, 20 și 35. Toate mostrele au fost pozitive atât pentru CT, cât și pentru GC, atunci când mostrele de urină au fost ținute la 4 °C înainte de a se adăuga UTM. Atunci când mostrele de urină au fost ținute la 30 °C înainte de a se adăuga UTM, toate mostrele au fost pozitive pentru CT și 95% din mostre au fost pozitive pentru GC în ziua 35. Aceleași mostre au fost testate după 116 zile de depozitare la -20 °C și -70 °C. Toate mostrele au fost pozitive pentru CT și GC în ambele condiții de depozitare.

E. Studiu privind stabilitatea eșantioanelor congelate suplimentar (la -20 °C)

Datele care să susțină condiția de depozitare recomandată la -20 °C pentru tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretră, tamponul prelevat vaginal, urina la femei, urina la bărbați și eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost generate utilizând 90 de eșantioane pentru fiecare tip cu rezultat negativ, din care 30 de eșantioane au fost îmbogățite cu CT și GC la 1,0 IFU și, respectiv 50 CFU per reacție; 30 de eșantioane au fost îmbogățite la 0,1 IFU și, respectiv 5 CFU per reacție; iar 30 de eșantioane nu au fost îmbogățite. Eșantioanele au fost depozitate la -20 °C și au fost testate în ziua 0, 200 și 400. Toate eșantioanele îmbogățite au îndeplinit criteriile acordului de acceptabilitate de 95% cu rezultate anticipate.

Acordul privind eşantioanele clinice pentru sistemul Tigris DTS

Acordul privind sistemul Tigris DTS

Acordul dintre rezultatele Aptima Combo 2 Assay generate pe sistemul Tigris DTS complet automatizat și sistemele DTS semi-automatizate a fost evaluat prin testarea tamponului prelevat endocervical, tamponului prelevat din uretra masculină, urinei de la bărbați și femeie, tamponului prelevat vaginal și eşantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt. Fiecare din eşantioanele clinice au fost testate individual cu Aptima Combo 2 Assay, atât pe sistemul Tigris DTS, cât și pe sistemele DTS la Hologic.

Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane – tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină și eşantioane de urină prelevate de la femei și bărbați

Subiecți de sex masculin și femeiesc care se prezintă la clinicile de STD, de îngrijire de urgență, de sănătate publică și de planificare familială s-au înscris în șapte unități clinice diferite din punct de vedere geografic cu prevalență scăzută spre ridicată pentru CT și GC. Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane a evaluat acordul între două sisteme utilizând tampoane și eşantioane de urină prelevate de la 485 de subiecți de sex masculin și 576 de subiecți de sex femeiesc. Din cele 1.991 de eşantioane testate, a existat un mic procent care a fost testat inițial nevalid sau echivoc pentru CT sau GC pe sistemul Tigris DTS (20, 1,0%) și pe Sisteme DTS (14, 0,7%). La repetarea testului au existat două (2) eşantioane clinice cu rezultate GC pe sistemul Tigris DTS, care nu fost incluse în calculele privind echivalența. S-au calculat acordurile procentuale generale și acordurile procentuale pozitive și negative. Eşantioanele care produc rezultate discordante între sistemele DTS și sistemul Tigris DTS au fost testate în cadrul testelor de amplificare TMA alternative pentru CT și GC, care sunt teste de amplificare cu acid nucleic (NAAT-uri) care vizează secvențele ARNr CT sau GC care diferă de cele vizate în Aptima Combo 2 Assay. Testarea repetată cu Aptima Combo 2 Assay de pe Sisteme DTS a fost întreprinsă și pe eşantioane care prezintă rezultate discordante pe sistemul Tigris DTS și sistemele DTS.

Tabelele 17 și 18 prezintă acordurile procentuale generale pentru toate rezultatele testelor asociate obținute pe sistemul Tigris DTS și sistemele DTS pentru tampoane, respectiv eşantioanele de urină. Acordurile generale au fost de 98,3% pentru eşantioanele tip tampon și 99,2% pentru eşantioanele de urină. Consultați Tabelele 5a și 9a referitor la estimările performanței Aptima Combo 2 pentru tamponul prelevat endocervical, tamponul prelevat din uretra masculină și eşantioanele de urină prelevate de la bărbați și femei testate pe sistemele DTS. Se așteaptă ca estimările performanței clinice pentru sistemul Tigris DTS cu tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină și eşantioane de urină prelevate de la bărbați și femei să fie similare, având în vedere constatările acordului.

Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane – tampon prelevat vaginal și eşantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt

Subiecți de sex femeiesc care s-au prezentat la clinicile de STD, de sănătate publică și de Obstetrică/Ginecologie au contribuit cu tampoane prelevate vaginal și eşantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt. Eşantioanele tip tampon prelevate vaginal au fost transferate direct la Hologic pentru a fi testate, în timp ce eşantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost prelucrate în două laboratoare specializate în citopatologie înainte de a fi transferate. La Hologic, tamponul prelevat vaginal și eşantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt au fost, mai întâi, analizate cu Aptima Combo 2 Assay pe sistemele DTS. Eşantioanele cu rezultate finale nevalide sau echivoce pe sistemele DTS nu au fost selectate

pentru alte testări pe sistemul Tigris DTS. Eşantioanele pozitive pe Aptima Combo 2 Assay și un sub-set de eşantioane negative pe Aptima Combo 2 Assay au fost selectate pentru testul de comparare pe sistemul Tigris DTS. O sută șaptezeci (170) de tampoane prelevate vaginal și 170 de eşantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt prelevate de la 181 de subiecți de sex femeiesc au fost testate pe ambele sisteme. Majoritatea eşantioanelor (110 tampoane prelevate vaginal și 107 eşantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt) au fost selectate pentru testul de comparare au provenit de la femei simptomatice. Șaptesprezece (17) liste de lucru au fost inițializate: 13 (76,5%) au fost valide și 4 (23,5%) au fost nevalidate, deoarece instrumentul a detectat un fundal ridicat pentru luminometru. Instrumentul avea garnituri Detect 1 și 2 slăbite care ar fi putut permite pătrunderea aerului în linii sau injectarea unor cantități incorecte de reactivi de detecție. Aceste liste de lucru au fost validate în timpul repetării testului. Din cele 340 de eşantioane testate, niciunul nu a avut rezultate inițiale nevalide sau echivoce la testele pe sistemul Tigris DTS.

Tabelele 19 și 20 prezintă acordurile procentuale generale pentru detecția CT și GC pentru toate rezultatele testelor asociate obținute pe sistemele DTS și Tigris DTS ale tampoanelor prelevate vaginal și, respectiv ale eşantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt. Acordurile generale au fost de 98,2% pentru eşantioanele tip tampon prelevate vaginal și 98,2% pentru eşantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt. Consultați estimările performanței Tabele 5b, 5c, 9b și 9c for Aptima Combo 2 Assay pentru tamponul prelevat vaginal și eşantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt testate pe sistemele DTS. Se așteaptă ca estimările performanței clinice pentru sistemul Tigris DTS cu tampon prelevat vaginal și eşantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt să fie similare având în vedere constatările acordului.

Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC – tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină și eşantioane de urină prelevate de la femei și bărbați

Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC a evaluat echivalența între două sisteme care utilizează 13 panouri clinice CT/GC pregătite de Hologic, care conțin între 0 și 2.500 de unități de formare prin incluziune (IFU)/ml de CT și/sau între 0 și 125.000 de unități de formare a coloniilor (CFU)/ml de GC. Panourile clinice CT/GC au fost create pe baza tampoanelor și a eşantioanelor de urină prelevate de la 222 de subiecți de sex masculin și 117 subiecți de sex femeiesc care au fost determinați ca fiind neinfecțați pe baza rezultatelor negative ale tampoanelor Aptima Combo 2 Assay și ale eşantioanelor de urină pe Sisteme DTS. Fiecare din cele 13 panouri CT/GC au constat în cinci replicare din fiecare tip de eşantion (tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină, urină prelevată de la femei, urină prelevată de la bărbați) pentru un număr total de 20 de replicare per panou.

Tabelul 21 prezintă acordurile procentuale cu rezultatele CT și GC anticipate pentru sistemul Tigris DTS și pentru sistemele DTS pentru fiecare din cele 13 panouri CT/GC. Concentrațiile au variat pornind de la 10 ori sub și până la 1000 de ori deasupra limitelor afirmației analitice pentru Aptima Combo 2 Assay de 1 IFU/test pentru CT și 50 CFU/test pentru GC. De asemenea, Tabelul 21 prezintă acordul procentual general (99,3%) între rezultatele panourilor CT/GC de pe sistemul Tigris DTS și sistemele DTS. Acordurile pozitive și negative sunt prezentate în Tabelele 22 și 23 pentru rezultatele panourilor C, respectiv GC. În ceea ce privește panourile cu tampon și de urină, acordurile pozitive au fost de 100%, respectiv 96,2% pentru CT și ambele de 100% pentru GC. Acordurile negative privind tamponul și urina au fost de 100%, respectiv 98,0% pentru CT și ambele de 100% pentru GC. Trei din cinci replicare ale panourilor de urină prelevată de la femei, care au fost cu un jurnal sub afirmația sensibilității analitice a Aptima Combo 2 Assay de 1 IFU/test pentru CT, au fost confirmate cu CT pe sistemul Tigris. Una din cinci replicare ale panourilor de urină prelevată de la femei dintr-un panou separat a fost confirmată cu CT pe sistemele DTS.

Tabelul 17: Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane: rezultatele eşantioanelor tip tampon prelevate endocervical și din uretra masculină¹

Sistem Tigris DTS	Sisteme DTS				Total
	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
Total	31	120	69	798	1018
Acord procentual (I.Î. 95%)	96,8% (83,3 – 99,9)	90,0% (83,2 – 94,7)	97,1% (89,9 – 99,6)	99,7% (99,1 – 100)	Nu este cazul
Acordul procentual general (I.Î. 95%): 98,3% (97,3 – 99,0)					

+ denotă pozitiv, - denotă negativ, nu este cazul = nu se aplică.

¹Date care nu sunt afișate: Două eşantioane testate pentru CT/GC cu rezultat echivoc atât pe sistemul Tigris, cât și pe Sisteme DTS. Un eşantion testat cu rezultat CT-/GC- pe sistemul Tigris DTS, însă cu rezultat echivoc CT-/GC pe Sisteme DTS. În momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS, acest eşantion a fost testat cu rezultat CT-/GC-. Eşantionul a fost testat cu rezultat GC- și în cadrul testului de amplificare TMA alternativ.

²1/1 a fost CT+/GC+ în momentul repetării testului pe Sisteme DTS și CT+ în cadrul testului de amplificare TMA alternativ.

³11/12 au fost testate din nou. 11/11 au fost CT-/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS. 9/11 au fost CT- în momentul testării în cadrul testului de amplificare TMA alternativ și 2/11 au fost CT+.

⁴2/2 au fost CT-/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS și au fost GC- în cadrul testului de amplificare TMA alternativă.

⁵2/2 au fost CT-/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS și au fost CT- în cadrul testului de amplificare TMA alternativ.

Tabelul 18: Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane: Rezultatele eşantioanelor de urină prelevate de la femei și bărbați

Sistem Tigris DTS	Sisteme DTS				Total
	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
Total	32	108	53	777	970
Acord procentual (I.Î. 95%)	100% (89,1 – 100)	92,6% (85,9 – 96,7)	98,1% (89,9 – 100)	99,9% (99,3 – 100)	Nu este cazul
Acordul procentual general (I.Î. 95%): 99,2% (98,1 – 99,5)					

+ denotă pozitiv, - denotă negativ, nu este cazul = nu se aplică.

¹ 7/8 au fost CT-/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS și au fost CT- în cadrul testului de amplificare TMA alternativ.

1/8 a fost CT+/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS și CT+ în cadrul testului de amplificare TMA alternativ.

² 1/1 a fost CT-/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS și a fost GC- în cadrul testului de amplificare TMA alternativă.

³ 1/1 a fost CT-/GC- în momentul repetării testului cu Aptima Combo 2 Assay pe Sisteme DTS și a fost CT+ în cadrul testului de amplificare TMA alternativ.

Tabelul 19: Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane: rezultatele eşantioanelor tip tampon prelevate vaginal

Sistem Tigris DTS	Sisteme DTS				Total
	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
Total	26	44	25	75	170
Acord procentual (I.Î. 95%)	100% (86,8 – 100)	100% (92,0 – 100)	96,0% (79,6 – 99,9)	97,3% (90,7 – 99,7)	Nu este cazul
Acordul procentual general (95% CI): 98,2% (94,9 – 99,6)					

+ denotă pozitiv, - denotă negativ, nu este cazul = nu se aplică.

Tabelul 20: Studiul clinic privind acordul pentru eşantioane: rezultatele eşantioanelor pentru Papanicolau în mediu lichid care conţin soluţie PreservCyt

Sistem Tigris DTS	Sisteme DTS				Total
	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
Total	26	45	25	74	170
Acord procentual (I.Î. 95%)	100% (86,8 – 100)	97,8% (88,2 – 99,9)	96,0% (79,6 – 99,9)	98,6% (92,7 – 100)	Nu este cazul
Acordul procentual general (95% CI): 98,2% (94,9 – 99,6)					

+ denotă pozitiv, - denotă negativ, nu este cazul = nu se aplică.

Tabelul 21: Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC: Acord privind rezultatele CT și GC anticipate pentru panourile cu tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină și urină prelevată de la femei și bărbați

Panou cu membri CT/GC	Concentrația panoului cu membri ¹		Replicate	CT		GC	
	CT IFU/ml	GC CFU/ml		Tigris Acord%	DTS Acord%	Tigris Acord%	DTS Acord%
Scăzut/Scăzut	2,5	125	20	100	100	100	100
Scăzut/Ridicat	2,5	125.000	20	100	95 ³	100	100
Ridicat/Scăzut	2.500	125	20	100	100	100	100
Ridicat/Ridicat	2.500	125.000	20	100	100	100	100
Foarte scăzut/Neg.	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Scăzut/Neg.	2,5	0	20	100	100	100	100
Mediu/Neg.	25	0	20	100	100	100	100
Ridicat/Neg.	2.500	0	20	100	100	100	100
Neg./Foarte scăzut	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg./Scăzut	0	125	20	100	100	100	100
Neg./Mediu	0	1.250	19	100	100	100	100
Neg./Ridicat	0	125.000	20	100	100	100	100
Neg./Neg.	0	0	20	100	100	100	100
Acord procentual general între Tigris și DTS (I.Î. 95%): 99,3% (98,3 – 99,8)							

IFU = unități de formare prin incluziune, CFU = unități de formare a coloniilor, Acord % Tigris = acord între rezultatele generate de Tigris și cele anticipate, Acord % DTS = acord privind rezultatele generate de DTS și cele anticipate.

¹Un tub pentru prelevare conține aproximativ 2,9 ml de mediu de transport pentru eşantioanele tip tampon și 4,0 ml de mediu de transport/amestec de urină pentru eşantioanele de urină.

²Concentrația CT din acest panou clinic cu membri CT/GC este cu un jurnal sub afirmația sensibilității analitice a Aptima Combo 2 Assay de 1 IFU/test (7,25 IFU/tampon, 5 IFU/ml de urină).

³Una din cinci replicare ale panourilor de urină prelevată de la femei a fost confirmată cu CT- pe sistemul DTS.

⁴Trei din cinci replicare ale panourilor de urină prelevată de la femei au fost confirmate cu CT- pe sistemul Tigris.

Tabelul 22: Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC: Rezultatele CT pentru panourile cu tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină și eşantioane de urină prelevate de la femei și bărbați

Eșantion	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Acord pozitiv (I.Î. 95%)	Acord negativ (I.Î. 95%)
Tampon	129	80	0	0	49	100 (95,5 – 100)	100 (92,7 – 100)
Urină	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3 – 99,2)	98,0 (89,6 – 100)

+ denotă pozitiv, - denotă negativ, C.I. = interval de fiabilitate.

¹Trei din cinci replicare ale panourilor de urină prelevată de la femei, care au fost cu un jurnal sub afirmația sensibilității analitice a Aptima Combo 2 Assay de 1 IFU/test pentru CT, au fost confirmate cu CT- pe sistemul Tigris.

²Una din cinci replicare ale panourilor de urină prelevată de la femei a fost confirmată cu CT- pe sistemul DTS.

Tabelul 23: Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC: Rezultatele GC pentru panourile cu tampon prelevat endocervical, tampon prelevat din uretra masculină și eșantioane de urină prelevate de la femei și bărbați

Eșantion	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Acord pozitiv (I.Î. 95%)	Acord negativ (I.Î. 95%)
Tampon	129	79	0	0	50	100 (95,4 – 100)	100 (92,9 – 100)
Urină	130	80	0	0	50	100 (95,5 – 100)	100 (92,9 – 100)

+ denotă pozitiv, - denotă negativ, C.I. = interval de fiabilitate, Tigris = Tigris DTS.

Studiul privind precizia

Precizia sistemului Tigris DTS (adică, reproductibilitatea) a fost evaluată într-o unitate clinică externă și la Hologic. Precizia Aptima Combo 2 Assay a fost evaluată pe trei sisteme Tigris DTS, două unități de studiu, două loturi cu truse Aptima Combo 2 Assay și de către patru operatori. Tabelul 24 prezintă datele RLU de precizie în termeni de medie, deviere standard, coeficient de variație (CV) și acord procentual cu rezultatele anticipate pentru calculele variabilității între unități, între operatori, între loturi, între procesări și în cadrul procesărilor.

În unitatea externă, doi operatori au efectuat trei liste de lucru (adică, procesări) per lot cu truse Aptima Combo 2 Assay pe un singur sistem Tigris DTS, fiecare finalizând un număr total de șase liste de lucru. La Hologic, doi operatori au efectuat trei liste de lucru per lot cu truse Aptima Combo 2 Assay pe fiecare dintre cele două sisteme Tigris DTS, finalizând un număr total de 12 liste de lucru fiecare. Prin urmare, s-a finalizat un număr total de 36 de liste de lucru, per ansamblu. Fiecare listă de lucru a fost alcătuită din șase panouri de precizie identice, formate din 12 membri, care conțin între 0 și 2.000 fg/test de CT ARNr și/sau între 0 și 2.433 fg/test de GC ARNr. Fiecare listă de lucru a fost alcătuită din șase panouri de precizie identice, formate din 12 membri, care conțin între 0 și 2.000 fg/test de CT ARNr și/sau între 0 și 5.000 fg/test de GC ARNr. Panoul cu membri care conține CT și GC a fost clasificat ca având concentrații scăzute (5 sau 100 fg/test), medii (1000 fg/test) sau ridicate (≥ 2000 fg/test) de CT și ca având concentrații scăzute (≤ 250 fg/test), medii (aprox. 2400 fg/test) sau ridicate (5000 fg/test) de GC. Reproductibilitatea a fost determinată prin îmbogățirea mediului de transport pentru tampoane cu ARNr. Reproductibilitatea la testarea tampoanelor și a eșantioanelor de urină care organisme țintă nu a fost determinată. Precizia a fost estimată conform liniilor directe ale NCCLS EP5-A (35).

Tabelul 24: Datele de precizie de pe sistemul Tigris DTS

Conc.					În cadrul procesării		Între unități		Între loturi		Între operatori		Între procesări	
CT	GC	N	RLU mediu (x1000)	% Acord	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)
Neg.	Neg.	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg.	Ridicat	215	1.216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Ridicat	Neg.	216	1.266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Ridicat	Ridicat	210	2.445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg.	Scăzut ¹	217	1.132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Scăzut ¹	Neg.	214	1.053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Mediu	Mediu	214	2.429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Scăzut ¹	Scăzut ¹	216	2.112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Scăzut ¹	Ridicat	216	2.282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Ridicat	Scăzut ¹	215	2.318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = deviere standard, %CV = coeficient de variație în procente, Acord% = acord procentual, Conc. = concentrație.

Notă: Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric, lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. În acest caz, variabilitatea este setată la 0 conform măsurătorii cu devierea standard și % CV. Consultați liniile directoare NCCLS EP5-A (35).

¹Panoul cu membri cu valori scăzute a fost îmbogățit în vederea sensibilității analitice afirmate a testului (5 fg CT ARNr/test, 250 fg GC ARNr/test sau ambele pentru panoul cu membri dublu pozitivi). În ceea ce privește CT, nivelul de analit testat este echivalent cu aproximativ 36 fg/tampon și 25 fg/ml de urină. În ceea ce privește GC, nivelul de analit testat este echivalent cu aproximativ 1800 fg/tampon și 1250 fg/ml de urină. În funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN – ARN estimat/celulele fiecărui organism, 5 fg este echivalentul a 1 IFU CT și 250 fg este echivalentul a 50 de celule GC.

Performanța analitică a sistemului Tigris DTS

Consultați *Performanța analitică a sistemului Panther* pentru performanța analitică specifică sistemului Panther.

Studiul privind echivalența sensibilității analitice

Diluțiile unui număr de trei serotipuri CT (E, F, G) asociate cu bolile urogenitale au fost testate pe trei instrumente ale sistemului Tigris DTS și în paralel, pe sistemele DTS. Serotipurile CT au fost diluate în mediile pentru transportul tampoanelor și o rezervă de eșantioane de urină prelucrate. Concentrațiile au variat începând cu trei unități de formare prin incluziune (IFU) per test și până la 0,1 IFU per test, fiind cu un jurnal sub afirmația sensibilității analitice pentru test de un IFU per test (7,25 IFU/tampon, 5 IFU/ml de urină). Pozitivitatea procentuală între Tigris DTS și Sisteme DTS a fost echivalentă cu o fiabilitate de 95% pentru toate cele trei serotipuri la nivelul afirmației analitice. Diluțiile inferioare acestui nivel au fost testate pozitiv și pe ambele platforme. Per ansamblu, sensibilitatea comparabilă a fost demonstrată la un nivel de detecție de un IFU per test între sistemele Tigris DTS și DTS.

Un panou al sensibilității din rezerva de eșantioane prelevate vaginal și un panou al sensibilității din rezerva de eșantioane prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, prelucrate ulterior, au fost pregătite la CT 5 fg ARNr și s-au testat 60 de replicare pe sistemul Tigris DTS. Pozitivitatea procentuală (I.Î. 95%) de pe sistemul Tigris DTS pentru eșantionul tip tampon prelevat vaginal a fost de 100% (95,1 – 100) și pentru eșantioanele prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, prelucrate ulterior, a fost de 100% (95,1 – 100).

Sensibilitatea analitică pentru varianta finlandeză a *Chlamydia Trachomatis* (FI-nvCT) a fost determinată prin testarea diluțiilor cu transcripție *in vitro* din eșantioanele de urină negative, eșantioanele ThinPrep negative și eșantioanele matrice tip tampon simulate. 30 de replicare din fiecare diluție au fost testate pe sistemul Tigris DTS cu fiecare din cele trei loturi de reactivi din versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay pentru un număr total de 90 de replicare per tip de eșantion. Sensibilitatea analitică a fost determinată ca fiind mai mică decât un IFU per test în cazul eșantioanelor de urină, ThinPrep și matrice tip tampon simulate. Capacitățile de detecție din versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay au fost confirmate în rândul mai multor variante CT.

Diluțiile unui număr de trei izolați clinici cu GC au fost testate pe trei sisteme Tigris DTS și în paralel, pe sistemele DTS. Izolații GC au fost diluați în mediile pentru transportul tampoanelor și o rezervă de eșantioane de urină prelucrate. Concentrațiile au variat începând cu 150 de celule per test și până la cinci celule per test, fiind cu un jurnal sub afirmația sensibilității analitice pentru test de 50 celule/test (362 celule/tampon, 250 celule/ml de urină). Pozitivitatea procentuală între Tigris DTS și sistemele DTS a fost echivalentă cu o fiabilitate de 95% pentru toți cei trei izolați la nivelul afirmației analitice. Diluțiile inferioare acestui nivel au fost testate pozitiv și pe ambele platforme. Per ansamblu, sensibilitatea comparabilă a fost demonstrată la un nivel de detecție de 50 de celule per test între sistemele Tigris DTS și DTS.

Un panou al sensibilității din rezerva de eșantioane prelevate vaginal și un panou al sensibilității din rezerva de eșantioane prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, prelucrate ulterior, au fost pregătite la GC 250 fg ARNr și s-au testat 60 de replicare pe sistemul Tigris DTS. Pozitivitatea procentuală (I.Î. 95%) de pe sistemul Tigris DTS pentru eșantionul tip tampon prelevat vaginal a fost de 100% (95,1 – 100) și pentru eșantioanele prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, prelucrate ulterior, a fost de 100% (95,1 – 100).

Studiul clinic privind panourile cu ARNr CT/GC îmbogățit – tampon prelevat vaginal și eșantioane prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt

Studiul clinic privind panourile cu ARNr CT/GC îmbogățit a evaluat acordul dintre cele două sisteme care utilizează două panouri clinice CT/GC pregătite de Hologic care au fost îmbogățite cu 0 până la 5.000 fg ARNr/test de CT și/sau cu 0 până la 250.000 fg ARNr/test de GC.

Panourile clinice CT/GC au fost create pe baza tamponelor prelevate vaginal și a eșantioanelor prelevate pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt prelevate de la 309 subiecți de sex femeiesc, ai căror eșantioane au avut rezultate negative cu Aptima Combo 2 Assay pe sistemele DTS, în momentul testării la Hologic. Eșantioanele negative au fost comasate în funcție de tipul de eșantion, îmbogățite sau nu cu ARNr CT și/sau GC și alicotate ca replicare ale fiecărui panou cu membri. Replicatele fiecăruia din cei 13 membri ai panoului cu niveluri ARNr îmbogățite diferite au fost combinate pentru a crea un singur panou clinic pentru fiecare tip de eșantion. Fiecare panou a conținut un număr total de 132 de replicare.

Un replicat al tamponului prelevat vaginal de la panoul cu membri cu concentrații foarte scăzute de CT (0,05 fg ARNr/test) a avut un rezultat CT echivoc pe sistemele DTS.

Tabelul 25 prezintă acordurile procentuale pentru fiecare nivel de ARNr din panourile cu tampon prelevat vaginal, respectiv cu eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt, cu rezultate CT și GC anticipate pentru sistemul Tigris DTS și pentru sistemele DTS. Concentrațiile au variat începând cu un jurnal sub și până la trei jurnale deasupra cu 5 fg ARNr/test pentru CT și 250 fg ARNr/test pentru GC. În Tabelul 25 mai sunt prezentate și acordurile procentuale generale (99,2% pentru panoul cu tampon prelevat vaginal și 100% pentru panoul cu eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt).

Tabelul 25: Studiul clinic privind acordul pentru panouri cu ARNr CT/GC îmbogățite: Acordul privind rezultatele CT și GC anticipate pentru panoul cu tampon prelevat vaginal și panoul cu eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt

Panou cu membri CT/GC	Concentrație (fg ARNr/test)		Replicate	Panou cu tampon prelevat vaginal				Panou cu eșantion pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt			
				CT		GC		CT		GC	
	CT	GC		Tigris Acord%	DTS Acord%	Tigris Acord%	DTS Acord%	Tigris Acord%	DTS Acord%	Tigris Acord%	DTS Acord%
Scăzut/Scăzut	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Scăzut/Ridicat	5	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Ridicat/Scăzut	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Ridicat/Ridicat	5000	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Foarte scăzut/Neg.	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Scăzut/Neg.	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Mediu/Neg.	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Ridicat/Neg.	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./Foarte scăzut	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./Scăzut	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./Mediu	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./Ridicat	0	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./Neg.	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				Acord procentual general între Tigris și DTS (95% CI): 99,2% (95,8–100)				Acord procentual general între Tigris și DTS (95% CI): 100% (97,2–100)			

Acord % = acord între rezultatele generate de DTS și cele anticipate, Acord % Tigris = acord între rezultatele generate de Tigris și rezultatele anticipate.

¹ 1/10 replicare a avut rezultate CT echivoce pe sistemele DTS și a fost exclus din această analiză. 8/9 convenit cu rezultatele anticipate. 1/9 a fost confirmat cu CT- pe sistemele DTS. Concentrația CT al acestui panou cu membri este cu un jurnal sub 5 fg ARNr/test.

Studiul privind echivalența specificității analitice

În ceea ce privește un test de amplificare cu acid nucleic, specificitatea analitică în legătură cu organismele individuale este determinată la scară largă, mai degrabă, în funcție de chimia testului (de ex., secvențele oligonucleotide) decât în funcție de platformă. Având în vedere că reactivii pentru Aptima Combo 2 Assay sunt identici între sistemul Tigris DTS și sistemele DTS, experimentele privind specificitatea analitică de pe sistemul Tigris DTS au fost proiectate pentru a se concentra asupra izolațiilor de cultură cu cel mai înalt grad de dificultate. Printre aceste organisme s-au inclus și cele cunoscute ca având o reactivitate încrucișată în cadrul altor teste de amplificare. Douăzeci și patru (24) de izolații de cultură au fost selectați din panoul cu organisme din Tabelul 15, inclusiv trei organisme care sunt cel mai apropiate de CT și 17 organisme care sunt cel mai apropiate de GC. Toate organismele testate au produs rezultate negative pe sistemul Tigris DTS.

Studiul privind echivalența substanțelor cu potențial de interferență

Sângele găsit deseori în eșantioanele prelevate urogenital poate interfera în unele teste de amplificare. Sângele integral a fost utilizat pentru a determina gradul de interferență a sângelui pe sistemul Tigris DTS și echivalența dintre sistemul Tigris DTS și sistemele DTS cu privire la această substanță cu potențial de interferență. Sângele proaspăt a fost adăugat în rezervele de tampoane prelevate endocervical, tampoane prelevate vaginal, eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt prelucrate ulterior și eșantioane de urină, apoi testat în legătură cu potențialul de interferență cu testul în absența sau prezența analitului CT și GC. Echivalentul ARNr estimat de un CT IFU/test (5 fg/test) și 50 de celule GC/test (250 fg/test) a fost utilizat deoarece reprezintă sensibilitatea analitică a testului. Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism. Eșantioanele au fost testate pe două sisteme Tigris DTS. Toate mostrele care conțineau acid nucleic în analit au fost pozitive în momentul testării la un nivel de sânge de 10% (vol./vol.) în eșantioanele tip tampon, eșantioanele tip tampon prelevate vaginal, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt prelucrate ulterior și de sânge 30% (vol./vol.) în eșantioanele de urină. Toate mostrele care nu au conținut analit au fost identificate corect ca fiind negative atât pentru CT, cât și pentru GC. Aceste rezultate sunt identice cu cele demonstrate pentru sistemele DTS în momentul îmbogățirii cu aceleași cantități de sânge.

Sângele adăugat în eșantioanele tip tampon, eșantioanele prelevate vaginal, eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt și eșantioanele de urină la niveluri mult mai ridicate decât ar fi de așteptat în cazul prelevării normale de eșantioane, nu a interferat cu rezultatele pe sistemul Tigris DTS.

Studii privind transferul pentru sistemul Tigris DTS

Pentru a determina dacă sistemul Tigris DTS minimizează riscul de rezultate fals pozitive generate în urma contaminării prin transfer, s-a întreprins un studiu analitic desfășurat timp de mai multe zile utilizând panouri îmbogățite pe trei sisteme Tigris DTS. Studiul a utilizat mostre de GC cu un nivel ridicat de analiți 20% care conțineau $1,0 \times 10^9$ celule/reacție, care au fost repartizate aleatoriu în mostrele negative în proporție de 80% care conțineau medii de transport pentru tampon. Pe parcursul studiului, 1.372 de mostre cu nivel ridicat de analiți și 5.516 de probe negative au fost testate pe cele trei sisteme Tigris DTS. Rata de transfer generală, inclusiv în cazul rezultatele fals negative și echivoce, a fost estimată la o medie de 0,3% (18/5491). Un număr total de 25 de mostre negative au fost raportate ca fiind nevalide și au fost excluse din calcul. S-a întreprins o analiză separată privind un sub-set al populației de studiu alcătuit din mostrele negative care au fost urmate imediat de un rezultat pozitiv cu nivel ridicat de analiți. Rate de transfer pentru acest sub-set al populației, inclusiv atât rezultatele fals pozitive, cât și cele echivoce, a fost estimată la o medie de 1,1% (12/1097). În ceea ce privește rezultatele fals pozitive pentru acest sub-set, rata de transfer a variat

între 0% și 1,1% pe cele trei sisteme Tigris DTS. În ceea ce privește rezultatele echivoce pentru acest sub-set, rata de transfer a variat între 0% și 0,9% pe cele trei sisteme Tigris DTS. Aceste rezultate demonstrează faptul că pe sistemul Tigris DTS, contaminarea prin transfer este minimizată.

Performanța analitică a sistemului Panther

Studiul clinic privind acordul pentru panouri îmbogățite

Eșantioane de urină cu rezultate negative individuale au fost îmbogățite cu CT, serotipul G, GC sau o combinație de CT și GC pentru a crea un panou cu 120 de membri pozitivi cu CT, 120 de membri pozitivi cu GC și 120 de membri pozitivi la ambele. Panoul cu membri pozitivi cu CT a fost îmbogățit cu organisme la 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml sau 25 IFU/ml (0,5 fg/test, 5 fg/test sau 50 fg/test). Panoul cu membri pozitivi cu GC a fost îmbogățit cu organisme la 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml sau 1.250 CFU/ml (25 fg/test, 250 fg/test sau 2.500 fg/test). Rezultatele pozitive la ambele au fost îmbogățite cu organisme CT la 2,5 IFU/ml (5 fg/test) și cu organisme GC la 2.500.000 CFU/ml (5.000.000 fg/test) sau cu CT la 25 IFU/ml (50 fg/test) și GC la 1.250 CFU/ml (2.500 fg/test) sau cu CT la 25.000 IFU/ml (50.000 fg/test) și GC la 125 CFU/ml (250 fg/test) sau CT la 2,5 IFU/ml (5 fg/test) și GC la 125 CFU/ml (250 fg/test). În plus, s-au prelevat 120 de eșantioane de urină negative la CT și GC. Panourile pozitive și negative au fost testate pe trei sisteme Panther și trei sisteme Tigris DTS. Acordul procentual pozitiv între sistemul Panther și sistemul Tigris DTS a fost de 100% cu un interval de fiabilitate de 95% mai scăzut de 99,5 pentru CT și GC. Acordul procentual negativ între sistemele Panther și sistemele Tigris DTS a fost de 99,9% cu un interval de fiabilitate de 95% mai scăzut de 99,5. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 26.

Tabelul 26: Studiul clinic privind acordul pentru panouri îmbogățite: Acordul dintre rezultatele CT și GC anticipate

Panou cu membri	Concentrație (IFU sau CFU/ml)		Concentrație (fg/test)		Replicate	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris Acord%	Panther Acord%	Tigris Acord%	Panther Acord%
Panourile CT/GC^{1,2}									
Scăzut/Scăzut	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Mediu/Mediu	25	1.250	50	2.500	90	100	100	100	100
Scăzut/Ridicat	2,5	2.500.000	5	5.000.000	90	100	100	100	100
Ridicat/Scăzut	25.000	125	50.000	250	90	100	100	100	100
Panourile GC^{2,3}									
Neg./Foarte scăzut	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg./Scăzut	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg./Mediu	0	1.250	0	2.500	120	100	99,2	100	100
Panourile CT^{1,3}									
Foarte scăzut/Neg.	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Scăzut/Neg.	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Mediu/Neg.	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Panouri negative³									
Neg./Neg.	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

*Un panou cu membri a fost fabricat incorect și a fost exclus din analiză.

¹Acord procentual general privind rezultatele pozitive CT între Tigris și Panther (95% CI): 100% (99,5 – 100).

²Acord procentual general privind rezultatele pozitive GC între Tigris și Panther (95% CI): 100% (99,5 – 100).

³Acord procentual general privind rezultatele negative între Tigris și Panther (95% CI): 99,9% (99,5 – 100).

Studiul clinic privind acordul pentru panouri a evaluat echivalența între versiunile originale și cele actualizate ale Aptima Combo 2 Assay utilizând 20 de panouri clinice CT/GC pregătite care conțin între 0 și 2.500 IFU/ml de CT de tip sălbatic, între 0 și 500 IFU/ml de FI-nvCT și între 0 și 125.000 CFU/ml de GC în eșantioanele de urină. Fiecare din cele 20 de panouri au fost testate în triplicat, în cadrul a două procesări pe zi, pe trei sisteme Panther, de către doi

operatori utilizând trei loturi de reactivi, timp de șase zile. Tabelul 27 Afișează acordurile procentuale cu rezultatele CT și GC anticipate pentru cele două versiuni ale Aptima Combo 2 Assay.

Tabelul 27: Studiul clinic privind acordul pentru panouri CT/GC în legătură cu versiunea originală și actualizată a Aptima Combo 2 Assay

Concentrația panoului cu membri			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Original AC2 Rezultat anticipat	Original AC2% Acord	Actualizat AC2 Rezultat anticipat	Actualizat Acord AC2%	Original AC2 Rezultat anticipat	Original AC2% Acord	Actualizat AC2 Rezultat anticipat	Actualizat Acord AC2%
0	0	0	Neg.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0	12,5	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0	125	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0	1.250	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0	125.000	Neg.	100%	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0,25	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
2,5	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
25	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
2.500	0	0	Poz.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0,02	0	Neg.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0,05	0	Neg.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
0	0,2	0	Neg.	98,2%	Poz.	100%	Neg.	99,1%	Neg.	100%
0	500	0	Neg.	100%	Poz.	100%	Neg.	100%	Neg.	100%
2,5	0	125	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
25	0	1.250	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
2.500	0	125	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
2,5	0	125.000	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	500	125	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
0	0,05	125.000	Neg.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%
2.500	500	125	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%	Poz.	100%

* Echivalenții IFU au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism.

Studiul privind sensibilitatea analitică

Sensibilitatea analitică a Aptima Combo 2 Assay a fost testată utilizând trei matrice cu mostre reprezentative. Acestea au fost mostre de urină prelucrate cu mediul de transport pentru eșantioanele de urină (UTM), soluție pentru Papanicolau în mediu lichid care conține soluție PreservCyt cu mediu de transport pentru tampoane (STM) și STM. ARNr CT și GC ARNr au fost îmbogățite în cadrul grupurilor cu aceste trei matrice la următoarele concentrații de ARN, concentrații echivalente de 0,5 fg/test, 5 fg/test și 50 fg/test (echivalenți ARNr de 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml sau 25 IFU/ml) pentru CT sau 25 fg/test, 250 fg/test sau 2500 fg/test pentru GC (echivalenți ARNr de 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml sau 1.250 CFU/ml). Echivalenții ARNr au fost calculați în funcție de dimensiunea genomului și raportul ADN-ARN estimat/celulele fiecărui organism. Aceste panouri au fost testate pe trei sisteme Panther utilizând trei loturi de reactivi în replicare de 96. S-a calculat acordul cu rezultatul anticipat. Acordul cu rezultatele anticipate a fost de 100% (95% CI 96,1 – 100%) pentru toate panourile de urină, 100% (95% CI 96,0 – 100%) pentru toate panourile cu soluție PreservCyt pentru Papanicolau în mediu lichid și 100% (95% CI 96,1 – 100%) pentru toate panourile STM. Sensibilitatea analitică în ceea ce privește testul este de 2,5 IFU/ml pentru CT și 125 CFU/ml pentru GC.

Sensibilitatea analitică pentru FI-nvCT a fost determinată prin testarea diluțiilor cu transcripție *in vitro* din eșantioanele de urină negative, eșantioanele ThinPrep negative și eșantioanele matrice tip tampon simulate. 30 de replicare din fiecare diluție au fost testate pe sistemul Panther cu fiecare din cele trei loturi de reactivi din versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay pentru un număr total de 90 de replicare per tip de eșantion. Sensibilitatea analitică a fost determinată ca fiind mai mică decât un IFU per test în cazul eșantioanelor de urină, ThinPrep și matrice tip tampon simulate. Capacitățile de detecție din versiunea actualizată a Aptima Combo 2 Assay au fost confirmate în rândul mai multor variante CT.

Studiul privind reproductibilitatea

Precizia Aptima Combo 2 Assay a fost evaluată pe trei sisteme Panther și trei loturi cu truse Aptima Combo 2 Assay timp de 24 de zile. Panourile au fost create prin îmbogățirea cu ARNr CT și/sau GC în STM la concentrațiile prezentate în Tabelul 28. Operatorii au efectuat două procesări pe zi, procesând fiecare panou cu membri în replicare de două per procesare. Acordul cu rezultatul anticipat a fost calculat și precizia a fost estimată conform liniilor directe ale NCCLS EP5-A2 (37). Numărul total de replicare pentru fiecare panou a fost de 96. Tabelul 28 prezintă datele RLU de precizie în termeni de medie, deviere standard, coeficient de variație (CV) și acord procentual cu rezultatele anticipate și calculele variabilității între instrumente, între loturi, între procesări și în cadrul procesărilor, precum și ale variabilității totale.

Tabelul 28: Precizia sistemul Panther în ceea ce privește Aptima Combo 2 Assay

Matrice	CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)	N*	RLU mediu (x1000)	Acord %	Între instrumente		Între loturi		Între procesări		În cadrul procesării		Total	
						SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
						(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96	1309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96	2509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1000	2500	96	2496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
1000	125	96	2471	100	83,63	3,4	9,36	0,4	0	0	52,35	2,1	99,1	4	
Urină	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

Notă: Variabilitatea pentru unii factori poate fi negativă din punct de vedere numeric lucru valabil dacă variabilitatea este foarte scăzută din cauza factorilor respectivi. În acest caz, SD = 0 și CV = 0%.

* Numărul total de replicare pentru fiecare panou = 96. În ceea ce privește procesările selectate, replicatele nevalide individuale nu au fost testate din nou.

Studiul privind specificitatea analitică

Specificitatea analitică a versiunii actualizate a Aptima Combo 2 Assay a fost evaluată utilizând un sub-set de microorganisme prezentat în Tabelul 15 și Tabelul 16. Cele 86 de microorganisme au fost testate constând, în principal, din tulpini virale, bacteriene și candida. Niciunul din microorganismele testate au fost raportate ca având un impact asupra performanței specificității analitice a versiunii actualizate a Aptima Combo 2 Assay.

Studiul privind echivalența substanțelor cu potențial de interferență

Sângele găsit deseori în eșantioanele prelevate urogenital poate interfera în unele teste de amplificare. Sângele integral a fost utilizat pentru a determina gradul de interferență a sângelui pe sistemul Panther cu privire la această substanță cu potențial de interferență. Sângele proaspăt a fost adăugat în grupurile clinice de eșantioane prelevate vaginal, eșantioane pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt prelucrate

ulterior sau eșantioane de urină, apoi testat în legătură cu potențialul de interferență cu testul în absența sau prezența analitului CT și GC. Echivalenții ARNr estimați de un CT IFU/test (5 fg/test) și 50 de celule GC/test (250 fg/test) au fost utilizați drept concentrații de analiți, deoarece reprezintă sensibilitatea analitică a testului. Eșantioanele au fost testate pe sistemul Panther. Toate mostrele care conțineau acid nucleic în analit au fost pozitive în momentul testării la un nivel de sânge de 10% (vol./vol.) în eșantioanele tip tampon sau eșantioanele pentru Papanicolau în mediu lichid care conțin soluție PreservCyt sau de sânge 30% (vol./vol.) în eșantioanele de urină. Toate mostrele care nu au conținut analit au fost identificate corect ca fiind negative atât pentru CT, cât și pentru GC. Aceste rezultate sunt identice cu cele demonstrate pentru sistemul Tigris DTS în momentul îmbogățirii cu aceleași cantități de sânge. Sângele adăugat în eșantioanele tip tampon, eșantioanele cu soluție PreservCyt și eșantioanele de urină la niveluri mult mai ridicate decât ar fi de așteptat în cazul prelevării normale de eșantioane, nu a interferat cu rezultatele pe sistemul Panther.

Studii privind transferul pentru sistemul Panther

Pentru a determina dacă sistemul Panther minimizează riscul de rezultate fals pozitive generate în urma contaminării prin transfer, s-a întreprins un studiu analitic desfășurat în cadrul a mai multor procesări utilizând panouri îmbogățite pe trei sisteme Panther. Transferul a fost evaluat utilizând mostre de GC cu titru ridicat de aproximativ 20% dispersate între mostrele negative. Procesările au inclus grupuri de mostre pozitive cu nivel ridicat cu grupuri de mostre negative, precum și mostrele unice pozitive cu nivel ridicat dispersate într-un model specific din cadrul procesării. Mostrele cu titru ridicat au fost create utilizând ARNr GC îmbogățit în STM pentru a genera o concentrație finală de 5×10^5 fg ARNr/reacție (echivalent ARNr de $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Testarea a fost efectuată utilizând cinci procesări pe fiecare din cele trei sisteme Panther cu un număr total de 2.936 de mostre negative. Rata de transfer generală a fost de 0% cu un interval de fiabilitate 95% de 0 – 0,1%. Un număr de patru mostre negative au fost raportate ca fiind nevalide și au fost excluse din calcul.

Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane

Acordul clinic privind eșantioanele între versiunea originală și cea actualizată a Aptima Combo 2 Assay a fost evaluat utilizând eșantioanele tip tampon rămase prelevate de la pacienții suferinți de *Chlamydia Trachomatis* (CT) și/sau *Neisseria gonorrhoeae* (GC). Un singur replicat din fiecare eșantion a fost testat atât cu versiunea originală, cât și cu cea actualizată a Aptima Combo 2 Assay pe sistemul Panther. Tabelul 29 și Tabelul 30 prezintă acordul procentual pozitiv, negativ și general pentru CT și GC pentru cele 325 de eșantioane evaluate.

Tabelul 29: Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane cu *Chlamydia Trachomatis*

		AC2 Assay, versiune originală	
		CT pozitiv	CT negativ
AC2 Assay, versiune actualizată	CT pozitiv	49	3
	CT negativ	0	273
Acordul procentual pozitiv (I.Î. 95%): 100% (92,7% – 100%)			
Acord procentual negativ (I.Î. 95%): 98,9% (96,9% – 99,6%)			
Acordul procentual general (I.Î. 95%): 99,1% (97,3% – 99,7%)			

Tabelul 30: Studiul clinic privind acordul pentru eșantioane cu *Neisseria Gonorrhoeae*

		AC2 Assay, versiune originală	
		GC pozitiv	GC negativ
AC2 Assay, versiune actualizată	GC pozitiv	47	1
	GC negativ	0	275
Acordul procentual pozitiv (I.Î. 95%): 100% (92,4% – 100%)			
Acord procentual negativ (I.Î. 95%): 99,6% (98,0% – 99,9%)			
Acordul procentual general (I.Î. 95%): 99,7% (98,3% – 99,9%)			

Două mostre cu rezultate GC echivoce au fost excluse din această analiză.

Tipuri de eșantioane extragenitale (eșantioane tip tampon prelevate din gât și rect)

Rezumat

În mod colectiv, datele analitice și clinice furnizate mai jos susțin utilizarea Aptima Combo 2 Assay pentru testarea eșantioanelor tip tampon prelevate din gât și rect pentru detecția calitativă și diferențierea ARN-ului ribozomal (ARNr) din *Chlamydia Trachomatis* (CT) și/sau *Neisseria Gonorrhoeae* (GC) pentru a ajuta la diagnosticarea infecției cu Chlamydia și/sau gonococică.

Studiul privind sensibilitatea analitică

Limita de detecție de 95% pentru tampoanele prelevate extragenital cu Aptima Combo 2 Assay a fost determinată pentru tampoanele prelevate din gât și rect. Două serotipuri CT (E și G) și doi izolați GC clinici au fost îmbogățite în grupurile cu aceste tampoane. Panourile au fost testate pe două sisteme Panther utilizând un lot cu reactivi în cel puțin câte 20 de replicare, timp de peste opt zile.

Limita de detecție de 95% pentru tampoanele prelevate din gât este de 0,005 IFU/ml (95% CI 0,003 – 0,020) pentru CT și 0,10 CFU/ml (95% CI 0,09 – 0,13) pentru GC. Limita de detecție de 95% pentru tampoanele prelevate din rect este de 0,007 IFU/ml (95% CI 0,005 – 0,023) pentru CT și 0,10 CFU/ml (95% CI 0,09 – 0,12) pentru GC.

Date privind performanța clinică

Datele privind performanța clinică a fost evaluată pe baza a 15 articole de literatură științifică (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53) fiecare dintre acestea raportând utilizarea Aptima Combo 2 Assay în cazul testării eșantioanelor extragenitale.

Pentru eșantioanele tip tampon prelevate din gât pentru CT, studiile au raportat estimări punctuale de 100% pentru sensibilitate și de 100% pentru specificitate (38). Pentru eșantioanele tip tampon prelevate din rect pentru CT, studiile au raportat estimări punctuale privind sensibilitatea variind între 71% și 100% și estimări punctuale privind specificitatea variind între 95,6% și 100% (1, 2, 3, 13, 34, 38).

Pentru eșantioanele tip tampon prelevate din gât pentru GC, studiile au raportat estimări punctuale privind sensibilitatea variind între 88,2% și 100% și estimări punctuale privind specificitatea variind între 87,8% și 100% (2, 38). Pentru eșantioanele tip tampon prelevate din rect pentru GC, studiile au raportat estimări punctuale privind sensibilitatea variind între 75% și 100% și estimări punctuale privind specificitatea variind între 87,9% și 100% (3, 13, 21, 34, 38, 48).

Reactivitatea încrucișată a microorganismelor

Pentru o listă de microorganisme testate privind reactivitatea încrucișată în cazul tamponelor prelevate din gât și rect, consultați Tabelul 16.

Substanțe cu potențial de interferență

Următoarele substanțe cu potențial de interferență care se pot regăsi în tamponurile extragenitale au fost îmbogățite individual în STM: medicațiile pentru herpes, balsamul de buze, crema pentru hemoroizi, fecalele umane, produsele pentru calmarea tusei, pasta de dinți, apa de gură, laxativele tip supozitor, medicațiile antidiareice și antiacidele. Toate acestea au fost testate privind potențiala interferență cu testul în absența și prezența CT și GC la de 3x limita de detecție de 95% a tipului de mostră. Mostrele îmbogățite cu CT și GC au prezentat o pozitivitate de cel puțin 95% în prezența substanțelor. Substanțele care nu au fost îmbogățite cu CT sau GC nu au generat un rezultat pozitiv pentru CT sau GC.

Manipularea și stabilitatea mostrelor

Datele care să susțină condițiile de depozitare recomandate pentru mostrele cu tampon prelevate extragenital au fost generate cu mostre tampon negative comasate. Grupurile prelevate din gât și rect au fost îmbogățite cu CT și GC la concentrații de 2 x limita de 95% de detecție per fiecare tip de mostră tampon. Mostrele îmbogățite au fost ținute la -70 °C, -20 °C, 4 °C și 30 °C. Mostrele au fost testate în ziua 0, 8, 15, 23, 36 și 60. Toate condițiile de testare au fost pozitive cel puțin 95% atât pentru CT, cât și GC în toate cazurile și la toate temperaturile.

Bibliografie

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Jul 83(4):327-9. Epub 2007 May 2.
2. **Alexander S et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. Sex Transm Infect. Nov 84(6):488-92.
3. **Bachmann LH et al.** 2010. Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* Rectal Infections. J. Clin. Microbiol. 48(5):1827.
4. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. NEJM 296:306-310.
5. **Berger R, Alexander E, Harnisch J et al.** 1979. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 121(6), 750-754.
6. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J. Clin. Microbiol. 34:2395-2400.
7. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164:1771-1781.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. 51 (RR-15).
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. DOI: 10.15620/cdc.79370.
10. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. Mol. Cell. Probes. 11:243-249.
11. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. J. Clin. Microbiol. 33:3111-3114.
12. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 Assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. 41:778-782.
13. **Cosentino LA et al.** 2012. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. J Clin Microbiol. Jun 50(6): 2005-2008.
14. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. J. Clin. Microbiol. 36:391-394.
15. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. 37:386-390.
16. **Freeman AH et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. Sex Transm Dis. Nov 38(11):1036-1039.
17. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics 95:28-32.
18. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. J. Clin. Microbiol. 41:304-309.
19. **Geiger R et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Int J STD AIDS. August.
20. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. J. Clin. Microbiol. 35:2628-2633.
21. **Harryman L et al.** 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. Sex Transm Infect. Feb 88(1):27-31.
22. **Hokynar K, et al.** The Finnish New Variant of Chlamydia trachomatis with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. Microorganisms 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
23. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. 74:979-993.
24. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. NEJM 292:1199-1205.
25. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. In K. Holmes et al. (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
26. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol. 31:1209-1212.

27. **Johansen TB, et al.** The 'Finnish new variant of Chlamydia trachomatis' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
28. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
29. **Lanjouw E, et al.** *Int J STD AIDS.* 2015. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/Chlamydia2015.pdf>.
30. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* 36:3122-3126.
31. **Mahto M., Mallinson H.** 2012. Response to 'Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect.* Apr; 88(3):211.
32. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* 10:173.
33. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory.* February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
34. **Moncada J et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-62.
35. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
36. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
37. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
38. **Ota KV et al.** 2009. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Hologic Aptima Combo 2 Assay and culture. *Sex Transm Infect.* Jun 85(3):182-6.
39. **Papp JR et al.** 2007. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Nov 59(3):259-264. Epub 2007 Jul 26.
40. **Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
41. **Peterson E. M., V. Darrow, J. Blanding, S. Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test. *J. Clin. Microbiol.* 35:957-959.
42. **Rantakokko-Jalava et al.** Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
43. **Roberts DJ, et al.** Prevalence of new variants of Chlamydia trachomatis escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
44. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
45. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
46. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
47. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:753-757.
48. **Schachter J et al.** 2008. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Jul 35(7):637-642.
49. **Sexton ME et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb 62(2):70-78.
50. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* 36:2666-2670.
51. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* 36:2356-2358.
52. **Turner AN et al.** HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhoeae in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a Midwestern US city. *Sex Transm Dis.* Jun 40(6):433-438.
53. **Turra M et al.** 2015. Detection and Confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* Infections in Genital and Extragenital Samples using Aptima Assays on the Panther™ Instrument. *Microbiol Pathol.* 1(2): 018.
54. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of Chlamydia trachomatis. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.

55. **Unemo M, et al.** Letter to the editor: Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. Euro Surveill. 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
56. **Unemo M, et al.** Finnish new variant of Chlamydia trachomatis escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. Euro Surveill. 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
57. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. J. Clin. Microbiol. **34**:3072-3074.
58. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J. Clin. Microbiol. **3**:74-80.
59. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Asistență clienți: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Asistență tehnică: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Pentru mai multe informații de contact, vizitați www.hologic.com.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, ThinPrep și Tigris sunt mărci comerciale ale Hologic, Inc. și/sau ale sucursalelor acestia în Statele Unite și/sau alte țări.

eppendorf (stylized) și REPEATER sunt mărci comerciale ale Eppendorf AG.

TECAN și FREEDOM EVO sunt mărci comerciale ale Tecan Group AG.

Toate celelalte mărci comerciale care apar în acest prospect aparțin proprietarilor respectivi.

Este posibil ca acest produs să fie acoperit de unul sau mai multe brevete americane identificate la adresa www.hologic.com/patents.

© 2001-2020 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

AW-19693-3101 Rev. 001
2020-04