

Aptima Combo 2™-assay (Panther™-systeem)

Gebruiksaanwijzing
voor in-vitrodiagnostiek
Uitsluitend voor export uit de VS

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Uitgangspunten van de procedure	3
Samenvatting van veiligheid en prestaties	4
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Eisen voor opslag en verwerking van reagentia	7
Monsterafname en -opslag	8
Panther-systeem	10
Geleverde reagentia en materialen	10
Benodigde maar apart verkrijgbare materialen	11
Optionele materialen	12
Testprocedure voor het Panther-systeem	13
Procedurele opmerkingen	16
Testinterpretatie – kwaliteitscontrole/uitslagen patiënt	17
Beperkingen	20
Verwachte waarden	22
Prevalentie	22
Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentiepercentages	25
Klinische prestaties	28
Klinisch onderzoek 1. Klinisch onderzoek met vaginaal uitstrijkje, baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, endocervicaal uitstrijkje bij vrouwen en urethraal uitstrijkje bij mannen	28
Klinisch onderzoek 2. Klinisch onderzoek met urinemonsters van mannen	29
Klinisch onderzoek 3. Klinisch onderzoek met urinemonsters van vrouwen	30
Klinisch onderzoek 4. Klinisch onderzoek met keel- en rectale uitstrijkjes	31
Klinische prestaties van door de patiënt afgenomen keel- en rectale uitstrijkjes	48
RLU-distributie van Aptima Combo 2-controles	48
Analytische prestaties	50
Analytische-sensitiviteitsonderzoek	50
Onderzoek naar analytische specificiteit	50
Interfererende stoffen	53
Nauwkeurigheidsonderzoek binnen laboratoria	53
Reproduceerbaarheidsonderzoeken	54
Carryover-onderzoeken voor het Panther-systeem	56
Onderzoek naar overeenkomst van klinische monsters	57
Onderzoeken naar monsterstabiliteit	57
Literatuurverwijzingen	59
Contactgegevens en overzicht van wijzigingen	61

Algemene informatie

Beoogd gebruik

De Aptima Combo 2™-assay is een target-amplificatieprobetest op basis van nucleïnezuur die gebruik maakt van Target Capture voor de kwalitatieve *in-vitro*detectie en -differentiatie van ribosomaal RNA (rRNA) van *Chlamydia trachomatis* (CT) en/of *Neisseria gonorrhoeae* (GC) om te helpen bij de diagnose van chlamydia- en/of gonokokkeninfecties met behulp van het Panther™-systeem zoals gespecificeerd.

Op het Panther-systeem kan de assay worden gebruikt voor het testen van de volgende monsters van symptomatische en asymptomatische personen: door de arts afgenomen endocervicale, vaginale, keel-, rectale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en vloeibare baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt™-oplossing; door de patiënt afgenomen vaginale, keel- en rectale uitstrijkjes¹; en urinemonsters van mannen en vrouwen.

¹Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet geïndiceerd is.

Samenvatting en uitleg van de test

Infecties met *Chlamydia trachomatis* (CT) en *Neisseria gonorrhoeae* (GC) behoren tot de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen wereldwijd. Alleen al in de Verenigde Staten werden in 2019 in totaal 1.808.703 gevallen van CT-infecties (552,8 per 100.000 inwoners) en 616.392 gevallen van GC-infecties (188,4 per 100.000 inwoners) gemeld aan de Centers for Disease Control and Prevention (8). In de SOA-behandelingsrichtlijnen van de CDC staan test- en screeningaanbevelingen voor CT en GC, en ze bieden een leidraad voor zowel testmethoden en -frequentie als monstertypen voor specifieke patiëntpopulaties.

Chlamydiae zijn niet-beweeglijke, gramnegatieve, obligate intracellulaire bacteriën. Het CT-geslacht bestaat uit ten minste vijftien serovars (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 en L3) die ziekte kunnen veroorzaken bij mensen (43). De serovars D tot K zijn de voornaamste oorzaak van genitale chlamydia-infecties bij mannen en vrouwen (34). *C. trachomatis* kan niet-gonococcale urethritis, epididymitis, proctitis, cervicitis, acute salpingitis en PID (ontsteking in het kleine bekken) veroorzaken (4, 22, 36, 37). Infecties met *C. trachomatis* zijn vaak asymptomatisch bij zowel mannen als vrouwen. Kinderen van geïnfecteerde moeders hebben bij de geboorte een aanzienlijk hoger risico op inclusie-conjunctivitis en chlamydiale pneumonie (2, 16, 35).

In het verleden zijn verscheidene methoden voor CT-detectie gebruikt in het klinische laboratorium, waaronder celkweek, directe fluorescentieantilichamentest (FAT) en enzym-immunoassay. Recentere methoden voor CT-detectie omvatten directe DNA-probe-assays en DNA-probe-assays met nucleïnezuuramplificatietests (NAAT's). Celkweek werd ooit beschouwd als de 'gouden standaard' voor detectie van CT. Kweken zijn vrij specifiek, maar wetenschappelijke publicaties hebben aangetoond dat NAAT-technologieën met DNA-probes een hogere klinische sensitiviteit hebben dan kweken (3, 12, 24, 39).

N. gonorrhoeae is de verwekker van gonorroïsche aandoeningen. *N. gonorrhoeae* zijn niet-beweeglijke, gramnegatieve diplokokken. De meeste gonorroïsche infecties zijn ongecompliceerde infecties van de onderste geslachtsorganen en kunnen asymptomatisch zijn. Maar als de infectie niet behandeld wordt bij vrouwen, kan de infectie stijgen en leiden tot PID, wat zich kan uiten in de vorm van endometritis, salpingitis, peritonitis in het bekken en tubo-ovariële abcessen. Een kleiner percentage personen met gonokokkeninfecties kan een gedissemineerde gonokokkeninfectie (DGI) ontwikkelen (21, 28). Wanneer de infectie niet behandeld wordt bij mannen, kunnen urethritis, inclusief dysurie, epididymitis en pijn in het scrotum aanhouden. Orofaryngeale CT- en NG-infecties

kunnen zich presenteren als keelpijn, maar de meeste besmettingen zijn asymptomatisch. Rectale infecties kunnen zich, wanneer symptomatisch, presenteren als afscheiding, jeuk aan de anus, pijn, bloedingen en pijnlijke stoelgang (6, 8).

Voor de conventionele diagnose van GC-infectie moet het organisme geïsoleerd worden op selectieve media of moeten de diplokokken worden geobserveerd in gram-gekleurde uitstrijkjes (23). Kweekmethoden kunnen een goede klinische sensitiviteit hebben, maar zijn sterk afhankelijk van een juiste behandeling van het monster. Indien monsters verkeerd worden opgeslagen en getransporteerd, kan dit leiden tot verlies van levensvatbaarheid van het organisme en fout-negatieve uitslagen. Ook een slechte monsterafnametechniek, toxische monsterafnamematerialen en de remming van groei door componenten van lichaamsvloeistoffen kunnen resulteren in fout-negatieve uitslagen (10, 26).

De CDC beveelt het gebruik van NAAT's aan voor de detectie van CT en GC bij mannen en vrouwen met of zonder symptomen, niet alleen voor urogenitale monsters, maar ook voor extragenitale plaatsen (5).

Door technologische problemen zijn de prestaties van de eerste generatie NAAT's voor CT en GC beperkt. Deze problemen omvatten een lastige verwerking van monsters en remming van monsters, die fout-negatieve uitslagen kan opleveren (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). De Aptima Combo 2-assay is een NAAT van tweede generatie die gebruikmaakt van technologieën voor Target Capture, transcriptie gemedieerde amplificatie (TMA) en Dual Kinetic Assay (DKA) om respectievelijk monsterverwerking te stroomlijnen, target-rRNA te amplificeren en amplicon te detecteren. Onderzoeken waarin de prestaties en remming van monsters voor verschillende amplificatiesystemen werden vergeleken, hebben de voordelen van Target Capture-, TMA- en DKA-technologieën aangetoond (11, 17). Op het Panther-systeem kan met de Aptima Combo 2-assay CT- en/of GC-rRNA kwalitatief worden gedetecteerd in door een arts afgenomen endocervicale, vaginale, keel-, rectale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing; door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes, en urinemonsters van symptomatische en asymptomatische vrouwen en mannen.

In 2019 zijn nieuwe *C. trachomatis*-varianten ontdekt die puntmutaties bevatten die de detectie van de originele variant met de Aptima Combo 2-assay beïnvloedden (20, 25, 32, 33, 45, 46). Er zijn eerder stammen van chlamydia van varianten met mutaties die de prestaties van diagnostische tests beïnvloedden, gemeld (44) en dit zijn natuurlijke producten van microbiële evolutie. De bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay kan ook de in 2019 opgekomen stammen van *C. trachomatis* van varianten detecteren.

Uitgangspunten van de procedure

De Aptima Combo 2-assay combineert de technologieën voor Target Capture, TMA en DKA.

Monsters worden afgenomen en overgezet in daarvoor geschikte monstertransportbuizen. De transportoplossingen in deze buizen geven de rRNA-targets af en beschermen ze tegen degradatie tijdens opslag. Wanneer de Aptima Combo 2-assay wordt uitgevoerd in het laboratorium, worden de target-rRNA-moleculen geïsoleerd uit monsters met behulp van capture-oligomeren via Target Capture, waarbij magnetische microdeeltjes worden gebruikt. De capture-oligomeren bevatten sequenties die complementair zijn aan specifieke gebieden van de doelmoleculen alsook een string deoxyadenosineresten. Een afzonderlijk capture-oligomeer wordt voor elk doel gebruikt. Tijdens de hybridisatiestap binden de sequentie-specifieke gebieden van de capture-oligomeren zich aan specifieke gebieden van de doelmoleculen. Het complex van capture-oligomeer en doelmolecuul wordt vervolgens uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuurverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinmoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes, inclusief de daaraan

gebonden captured-targetmoleculen, worden door middel van magneten naar de zijkant van het reactievat getrokken en het supernatant wordt geaspireerd. De deeltjes worden gewassen om resten van de monstermatrix te verwijderen die amplificatieremmers kunnen bevatten. Als de stappen voor Target Capture zijn voltooid, zijn de monsters klaar voor amplificatie.

Targetamplificatie-assays zijn erop gebaseerd dat complementaire oligonucleotideprimers specifiek kunnen binden en kunnen zorgen voor enzymatische amplificatie van de targetnucleïnezuurstrengen. Met de Aptima Combo 2-assay wordt een specifiek gebied gerepliceerd van de 23S-rRNA uit CT en een specifiek gebied van de 16S-rRNA uit GC via DNA-tussenproducten. Een unieke set met primers wordt gebruikt voor elk doelmolecuul. Detectie van de rRNA-amplificatieproductsequenties (amplicon) wordt bereikt door middel van nucleïnezuurhybridisatie. Enkelstrengse chemiluminescente nucleïnezuurprobes, die complementair zijn aan een gebied van elke targetamplicon, worden gelabeld met verschillende acridiniumestermoleculen. De bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay bevat een tweede CT-probe, complementair aan een uniek gebied van de bestaande CT-amplicon. Deze tandemprobe kan ook de in 2019 opgekomen stammen van *C. trachomatis* van varianten detecteren. De gelabelde probes worden gecombineerd met amplicon om stabiele hybriden te vormen. Het selectiereagens onderscheidt gehybridiseerde van niet-gehybridiseerde probes, waardoor geen signalen worden gegenereerd uit niet-gehybridiseerde probes. Tijdens de detectiestap wordt licht uitgestraald van de gelabelde hybriden gemeten als fotonsignalen in een luminometer en uitgedrukt in relatieve lichteenheden (RLU). Bij DKA maken verschillen in de kinetische profielen van CT- en GC-gelabelde probes het mogelijk het signaal te onderscheiden; kinetische profielen worden afgeleid van metingen van de foton-output tijdens de detectieafleestijd. De chemiluminescente detectiereactie voor het CT-signaal heeft een zeer snelle kinetiek en is daarom van het kinetische 'flasher'-type. De chemiluminescente detectiereactie voor het GC-signaal is relatief langzamer en is daarom van het kinetische 'glower'-type. De assay-uitslagen worden bepaald door een drempel (cut-off) op basis van de totale RLU en het type kinetische curve.

Samenvatting van veiligheid en prestaties

De samenvatting van de veiligheid en prestaties (SVP) is beschikbaar in de Europese database voor medische hulpmiddelen (Eudamed), waar deze is gekoppeld aan de unieke identificatiecode voor medische hulpmiddelen (basis-UDI-DI). Raadpleeg de Basic Unique Device Identifier (BUDI) om de SVP voor Aptima Combo 2-assay te vinden: 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor in-vitrodiagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Raadpleeg de *gebruikershandleiding van het Panther-/Panther Fusion-systeem* voor aanvullende specifieke waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures om besmetting van het Panther-systeem onder controle te houden.

Met betrekking tot het laboratorium

- D. Gebruik alleen de meegeleverde of gespecificeerde wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- E. Neem de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor laboratoria. Eet, drink of rook niet in de aangegeven werkgebieden. Draag poederloze wegwerphandschoenen, veiligheidsbril en labjassen tijdens het verwerken van monsters en reagentia. Was de handen grondig na het verwerken van monsters en reagentia.
- F. **Waarschuwing: Irriterend en corrosief:** Vermijd huid-, oog- en slijmvliescontact met Auto Detect 2. Onmiddellijk spoelen met water wanneer de vloeistof in aanraking komt met huid of ogen. Eventueel gemorste vloeistof moet met water worden verdund voordat dit droog wordt gedept.

- G. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing.

Met betrekking tot het monster


- H. Deze assay is op het Panther-systeem getest met behulp van de volgende monstertypen:
- door arts afgenomen endocervicale, vaginale, keel-, rectale en mannelijke urethrale uitstrijkjes
 - urinemonsters van mannen en vrouwen
 - door arts afgenomen baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing
 - door patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes
- Gynaecologische monsters afgenomen voor bereiding met de ThinPrep™-processor moeten afgenomen worden met een monsterafnamehulpmiddel met een combinatie van spatelvormige of endocervicale borstel/plastic spatel.
- I. De uiterste gebruiksdatums vermeld op de monsterafnamekits behoren tot de afnameplaats en niet de testfaciliteit. Monsters die worden afgenomen vóór de uiterste gebruiksdatum van de afnamekit, en getransporteerd en opgeslagen in overeenstemming met de bijsluiters, zijn geldig voor tests zelfs als de uiterste gebruiksdatum op de verzamelbuis is verstreken.
- J. De PreservCyt-oplossing is gevalideerd als een alternatief medium voor het testen met de Aptima Combo 2-assay. Baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing die zijn verwerkt met andere instrumenten dan de ThinPrep-processor, zijn niet geëvalueerd voor gebruik bij Aptima-assays.
- K. Nadat urine is toegevoegd aan de urinetransportbuis, moet het vloeistofniveau zich tussen de twee zwarte lijnen op het label op de buis bevinden. Indien dit niet het geval is, moet het monster worden geweigerd.
- L. Zorg dat de monsters worden verzonden onder de juiste bewaaromstandigheden om ervoor te zorgen dat de integriteit van monsters bewaard blijft. De stabiliteit van monsters onder andere transportomstandigheden dan aanbevolen is niet geëvalueerd.
- M. Monsters kunnen besmettelijk zijn. Neem universele voorzorgsmaatregelen in acht tijdens het uitvoeren van deze assay. De directeur van het laboratorium moet de juiste hanterings- en afvoermethoden vaststellen. Alleen personeel dat afdoende is getraind in het verwerken van besmettelijke materialen, mag deze diagnostische procedure uitvoeren.
- N. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de monsters worden verwerkt. Monsters kunnen extreem veel organismen bevatten. Zorg ervoor dat monsterhouders niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal af en vergeet daarbij de open houders niet. Vervang uw handschoenen als deze met een monster in contact komen.
- O. Als het lab een monstertransportbuis krijgt zonder wattenstaafjes, met twee wattenstaafjes, een reinigungsstaafje of een wattenstaafje dat niet door Hologic is geleverd, dan moet het monster worden geweigerd. Voordat u een transportbuis voor uitstrijkjes zonder wattenstaafje weigert, moet u controleren of het geen Aptima-monstertransferbuis is, aangezien deze monstertransportbuis geen wattenstaafje heeft.
- P. Baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing moeten worden afgenomen volgens de instructies van de fabrikant. Aliquots die vervolgens worden verwijderd uit de PreservCyt-flacon voor het testen met de Aptima Combo 2-assay, mogen uitsluitend worden verwerkt met de Aptima™-monstertransferkit.

- Q. Bij het doorboren kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de dopjes van de Aptima-transportbuizen komen. Volg de instructies in de *Testprocedure voor het Panther-systeem* om dit te voorkomen.

Met betrekking tot de assay

- R. Gebruik deze kit niet nadat de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- S. Verwissel, meng of combineer geen assayreagentia uit kits met verschillende partijnummers. De controles en assayvloeistoffen van Aptima (Panther-systeem) kunnen afkomstig zijn van verschillende partijnummers.
- T. Sommige reagentia in deze kit zijn voorzien van risico- en veiligheidssymbolen.

Opmerking: *Gevarencommunicatie volgt de classificaties in veiligheidsinformatiebladen (VIB's) van de EU. Informatie over gevarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in de Safety Data Sheet Library op www.hologicsds.com. Raadpleeg voor meer informatie over de symbolen de symboollegenda op www.hologic.com/package-inserts.*

EU-gevareninformatie	
—	<p>Amplificatiereagens HEPES 25-30%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>
—	<p>Enzymreagens HEPES 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>
—	<p>Probereagens LAURYL SULFAAT LITHIUMZOUT 35-40% SUCCINAATZUUR 10-15% LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 10-15%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>
	<p>Selectiereagens BOORZUUR 1-5%</p> <p>WAARSCHUWING H315 – Veroorzaakt huidirritatie</p>
—	<p>Target Capture-reagens HEPES 5-10% EDTA 1-5% LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 1-5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>

Eisen voor opslag en verwerking van reagentia

- A. De volgende reagentia zijn stabiel als ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C (gekoeld):
Aptima Combo 2-amplificatiereagens
Aptima Combo 2-enzymreagens
Aptima Combo 2-probereagens
Aptima Combo 2 Target Capture-reagens B
Aptima positieve controle, CT/negatieve controle, GC
Aptima positieve controle, GC/negatieve controle, CT
- B. De volgende reagentia zijn stabiel als ze worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C:
Aptima Combo 2-amplificatiereconstitutieoplossing
Aptima Combo 2-enzymreconstitutieoplossing
Aptima Combo 2-probereconstitutieoplossing
Aptima Combo 2-selectiereagens
- C. De volgende reagentia zijn stabiel als ze worden bewaard bij 15 °C tot 30 °C (kamertemperatuur):
Aptima Combo 2 Target Capture-reagens
- D. Working Target Capture Reagent (wTCR) is stabiel gedurende 30 dagen bij 15 °C tot 30 °C. Niet koelen.
- E. Na reconstitutie zijn het enzymreagens, het amplificatiereagens en het probereagens stabiel gedurende 30 dagen indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.
- F. Gooi ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR na 30 dagen weg of, indien eerder, na de uiterste gebruiksdatum van de hoofdpartij.
- G. Controles zijn stabiel tot de datum die op de flacons staat aangegeven.
- H. Reagentia in het Panther-systeem blijven er 72 uur stabiel in.
- I. Het probereagens en het gereconstitueerde probereagens zijn lichtgevoelig. Bewaar de reagentia afgeschermd van het licht. De gespecificeerde gereconstitueerde stabiliteit is gebaseerd op blootstelling van het gereconstitueerde probereagens aan twee fluorescerende lampen van 60 W gedurende 12 uur, op een afstand van 43 cm en bij een temperatuur lager dan 30 °C. Blootstelling aan licht van het gereconstitueerde probereagens moet overeenkomstig beperkt worden.
- J. Bij opwarming tot kamertemperatuur kan een aantal controlebuisjes troebel lijken of neerslag bevatten. Troebelheid of neerslag die in verband wordt gebracht met controles, heeft geen invloed op de prestaties van de controles. De controles kunnen gebruikt worden of ze nu helder of troebel zijn, of precipitaat bevatten. Indien heldere controles gewenst zijn, kan solubilisatie worden versneld door ze te incuberen bij de bovengrens van het kamertemperatuurbereik (15 °C tot 30 °C).
- K. De reagentia mogen niet worden ingevroren.**

Monsterafname en -opslag

De Aptima Combo 2-assay is ontworpen om de aanwezigheid van CT en GC te detecteren in de volgende monsters: door een arts afgenomen endocervicale, vaginale, keel-, rectale en mannelijke urethrale uitstrijkjes en baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing; door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes, en urinemonsters van symptomatische en asymptomatische vrouwen en mannen.

- Aptima™ Unisex-monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes
- Aptima™ -urineafnamekit voor urinemonsters van mannen en vrouwen
- Aptima™ Multitest-afnamekit voor uitstrijkjes (voor gebruik bij vaginale, keel- en rectale uitstrijkjes)
- Aptima™ -monstertransferkit (voor gebruik met gynaecologische monsters die zijn afgenomen in PreservCyt-oplossing)

A. Instructies voor afname:

raadpleeg de bijsluiter van de betreffende monsterafnamekit voor instructies.

B. Transport en opslag van monsters voorafgaand aan tests:

1. Urogenitale uitstrijkjes:

- a. na afname moet het wattenstaafje in de monstertransportbuis worden vervoerd en bewaard bij een temperatuur van 2 °C tot 30 °C tot het wordt getest. Monsters moeten met behulp van de Aptima Combo 2-assay binnen 60 dagen na afname worden getest. Als monsters langer bewaard moeten worden, kunnen urogenitale monsters in het transportbuisje voor uitstrijkjes binnen 7 dagen na afname worden ingevroren bij -20 °C tot -70 °C. Dan mogen monsters tot 12 maanden na afname nog worden getest (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

2. Extragenitale uitstrijkjes (keel en rectaal):

- a. na afname moet het wattenstaafje in het transportbuis voor uitstrijkjes worden vervoerd en bewaard bij een temperatuur van 4 °C en 30 °C, of -20 °C tot -70 °C tot het wordt getest. Monsters moeten met behulp van de Aptima Combo 2-assay binnen 60 dagen na afname worden getest (zie *Onderzoek naar stabiliteit van extragenitale monsters*).

3. Urinemonsters:

- a. bewaar urinemonsters na afname bij 2 °C en 30 °C, en plaats ze binnen 24 uur na afname in de Aptima-transportbuis voor urinemonsters. Vervoer monsters naar het laboratorium in de primaire afnamecontainer of de transportbuis bij 2 °C tot 30 °C. Bewaar bij 2 °C tot 30 °C en test de verwerkte urinemonsters met de Aptima Combo 2-assay binnen 30 dagen na afname.
- b. Als monsters langer bewaard moeten worden, kunnen urinemonsters in de Aptima-transportbuis voor urinemonsters binnen 7 dagen na afname worden ingevroren bij -20 °C tot -70 °C. Dan mogen monsters tot 12 maanden na afname nog worden getest (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

4. Baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing:

- a. baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing bestemd voor CT- en/of GC-tests moeten worden verwerkt voor cytologie en/of overgezet in een Aptima-monstertransferbuis binnen 30 dagen na afname bij opslag bij 2 °C tot 30 °C (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

- b. Als de procedure voor het verwijderen van het ThinPrep-aliquot wordt gebruikt, raadpleegt u de gebruikershandleiding van de *ThinPrep-systeemprocessor* voor instructies. Hevel 1 ml van het verwijderde aliquot over in een Aptima-monstertransferbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-monstertransferbuis en Aptima-transferoplossing.
- c. Als u het specimen test na verwerking met de processor van het *ThinPrep-systeem*, verwerkt u het vloeibare Pap-monster van de PreservCyt-oplossing volgens de *bedieningshandleiding van de processor* van het *ThinPrep-systeem* en de bijsluiters van het Aptima-monsteroverdracht pakket en de Aptima-overdrachtsoplossing. Hevel 1 ml van de vloeistof die is achtergebleven in de flacon met de PreservCyt-oplossing over in een Aptima-monstertransferbuis volgens de instructies in de bijsluiters van de Aptima-monstertransferbuis en Aptima-transferoplossing.
- d. Nadat het baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing is overgezet in de Aptima-monstertransferbuis, moet het monster worden getest met de Aptima Combo 2-assay binnen 30 dagen bij opslag bij 2 °C tot 8 °C, of binnen 14 dagen bij opslag bij 15 °C tot 30 °C. Als monsters langer bewaard moeten worden, kunnen monsters binnen 7 dagen na transfer naar de Aptima-monstertransferbuis worden ingevroren bij -20 °C tot -70 °C. Dan mogen monsters tot 12 maanden na afname nog worden getest (zie *Onderzoeken naar monsterstabiliteit*).

C. Monsteropslag na tests:

1. monsters waarmee een assay is uitgevoerd, moeten rechtop in een rek worden bewaard.
2. De monstertransportbuizen moeten worden afgedekt met nieuwe, schone plastic folie of een laag folie.
3. Als monsters waarmee een assay is uitgevoerd, moeten worden ingevroren of vervoerd, moet de doorprikbare dop worden vervangen door een nieuwe niet-doorprikbare dop op de monstertransportbuizen. Als monsters moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, moeten de aanbevolen temperaturen worden gehandhaafd. Voordat de doppen van monsters die eerder zijn getest en opnieuw van een dop voorzien, worden verwijderd, moeten de monstertransportbuizen gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistof naar de bodem van de buis te brengen. **Vermijd opspatten en kruisbesmetting.**

Opmerking: Monsters moeten volgens de toepasselijke nationale en internationale transportvoorschriften worden vervoerd.

Panther-systeem

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

Geleverde reagentia en materialen

Aptima Combo 2-assaykit

100 tests (2 dozen en 1 kit met controles) (cat. nr. PRD-05576)

250 tests (2 dozen en 1 kit met controles) (cat. nr. PRD-05571)

Aptima Combo 2-koelbox (doos 1 van 2) (bewaren bij 2 °C tot 8 °C na ontvangst)

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

Aptima Combo 2-doos voor kamertemperatuur (doos 2 van 2) (bewaren bij 15 °C tot 30 °C na ontvangst)

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

Aptima Combo 2-doos voor kamertemperatuur (doos 2 van 2) (vervolg)
(bewaren bij 15 °C tot 30 °C na ontvangst)

Symbol	Component	Aantal Kit met 250 tests	Aantal Kit met 100 tests
TCR	Aptima Combo 2 Target Capture-reagens <i>Gebufferde zoutoplossing met vastefase- en capture-oligomeren.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Reconstitutie-adapters	3	3
	Streepjescodeblad hoofdpartij	1 blad	1 blad

Kit met Aptima-controles
(bewaren bij 2 °C tot 8 °C na ontvangst)

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

*De rRNA-equivalenten werden berekend op basis van de grootte van het genoom en de geschatte DNA:RNA-verhouding/cel van elk organisme.

Benodigde maar apart verkrijgbare materialen

Opmerking: Van materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer vermeld, tenzij ze op andere wijze zijn gespecificeerd.

	<u>Cat. nr.</u>
Panther™-systeem	303095
Panther Fusion™-systeem	PRD-04172
Panther™-systeem, continue vloeistof en afval (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima™-assayvloeistofpakket <i>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid en Aptima Oil Reagent)</i>	303014 (1000 tests)
Aptima™ Auto Detect Kit	303013 (1000 tests)
Multi-tube units (MTU's)	104772-02
Panther™ Waste Bag Kit (afvalzakpakket)	902731
Panther™ Waste Bin Cover (afvalbakdeksel)	504405
Of Panther-runkit <i>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, assayvloeistof en Auto detects</i>	303096 (5000 tests)

	<u>Cat. nr.</u>
Tips, 1000 µl gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie en voor eenmalig gebruik	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima™-monstertransferkit <i>voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing</i>	301154C
Aptima™-monstertransferkit — afdrukbaar <i>voor gebruik met monsters in PreservCyt-oplossing</i>	PRD-05110
Aptima™ Multitest-afnamekit voor uitstrijkjes	PRD-03546
Aptima™ Unisex-monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale uitstrijkjes	301041
Aptima™-urinemonsterafnamekit voor urinemonsters van mannen en vrouwen	301040
Aptima™-urinemonstertransportbuizen voor urinemonsters van mannen en vrouwen	105575
Bleekmiddel, 5% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Wegwerphandschoenen	—
SysCheck-kalibratiestandaard	301078
Doorprikbare Aptima™-doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Vervangende doppen voor de kits met 250 tests <i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatie- en probereagens</i>	—
	<i>CL0041 (100 doppen)</i>
<i>Reconstitutieoplossing voor Enzyme Reagent</i>	<i>501616 (100 doppen)</i>
<i>TCR en Selection Reagent</i>	<i>CL0040 (100 doppen)</i>
Vervangende doppen voor kits met 100 tests <i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatie-, enzym- en probereagens</i>	—
	<i>CL0041 (100 doppen)</i>
<i>TCR en Selection Reagent</i>	<i>501604 (100 doppen)</i>

Optionele materialen

	<u>Cat. nr.</u>
Kit met Aptima™-controles	301110
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning <i>voor regelmatige reiniging van oppervlakken en apparatuur</i>	302101
Schudmachine	—

Testprocedure voor het Panther-systeem

Opmerking: Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het Panther-/Panther Fusion-systeem voor aanvullende informatie over procedures.

A. Voorbereiding werkgebied

Reinig de werkoppervlakken waar reagentia en monsters worden bereid. Neem de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het werkbankoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid, met schone, absorberende laboratoriumwerkbankhoezen met een kunststof achterkant.

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

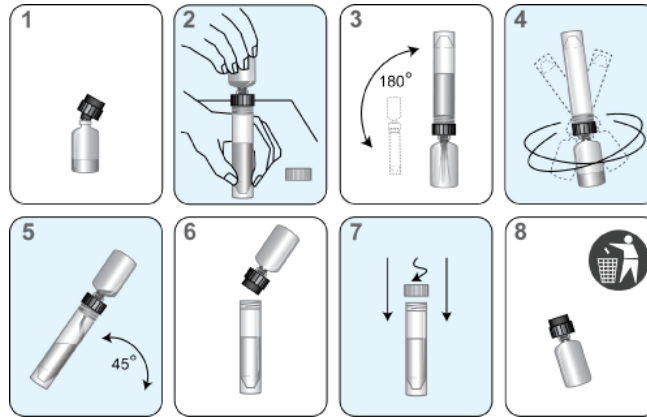
Opmerking: Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Panther-systeem worden gereconstitueerd.

1. Om Amplification, Enzyme en Probe Reagent te reconstitueren, mengt u de flessen gevriesdroogde reagens met de reconstitutieoplossing. Als de reconstitutieoplossingen in de koelkast zijn bewaard, moeten ze vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht.
 - a. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Controleer of de labels op de reconstitutieoplossing en het reagens dezelfde kleur hebben voordat de reconstitutie-adapter wordt bevestigd.
 - b. Controleer de partijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de gevriesdroogde-reagensflacon en steek het ingekeepte uiteinde van de reconstitutie-adapter in de flaconopening (Afbeelding 1, stap 1).
 - d. Open de bijbehorende reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - e. Terwijl u de fles met reconstitutie-oplossing op de werkbank houdt, steekt u het andere uiteinde van de reconstitutie-adapter stevig in de flesopening (Afbeelding 1, stap 2).
 - f. Keer de met elkaar verbonden flesjes langzaam om. Laat de oplossing uit de fles in de glazen flacon stromen (Afbeelding 1, stap 3).
 - g. Meng de oplossing grondig in de glazen flacon door hem rond te draaien (Afbeelding 1, stap 4).
 - h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens bij de oplossing wordt gevoegd, keer de met elkaar verbonden flesjes opnieuw en kantel ze naar een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 1, stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in het plastic flesje.
 - i. Verwijder de reconstitutie-adapter en de glazen flacon (Afbeelding 1, stap 6).
 - j. Zet de dop weer op het plastic flesje. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het etiket (Afbeelding 1, stap 7).
 - k. Gooi de reconstitutie-adapter en de glazen flacon weg (Afbeelding 1, stap 8).

Optie: De Amplification, Enzyme en Probe Reagents mogen extra gemengd worden met een schudmachine. De reagentia mogen gemengd worden door het plastic flesje met de dop er weer op op een schudmachine te plaatsen die is ingesteld op 20 rpm (of gelijkwaardig) gedurende minimaal 5 minuten.

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

Waarschuwing: Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om de verwachte assay-uitslagen te verkrijgen.



Afbeelding 1. Proces van reconstitutie van reagens

2. Working Target Capture Reagent (wTCR) bereiden
 - a. Zet de juiste flesjes TCR en TCR-B bij elkaar.
 - b. Controleer de partijnummers van de reagentia op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia in de kit met elkaar worden gecombineerd.
 - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - d. Open de fles met TCR-B en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met TCR-B.
 - e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het etiket.
 - g. Gooi de TCR-B-fles en bijbehorende dop weg.
3. Selection Reagent bereiden
 - a. Controleer of het partijnummer op de reagensfles overeenkomt met het partijnummer op het streepjescodeblad van de hoofdpartij.
 - b. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het etiket.

Opmerking: Meng grondig door alle reagentia rustig om te keren voordat u ze in het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

C. Bereiding van reagens voor eerder gereconstitueerde reagentia

1. Eerder gereconstitueerde Amplification, Enzyme en Probe Reagents moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voorafgaand aan de aanvang van de assay.

Optie: de reagentia kunnen op kamertemperatuur gebracht worden door de gereconstitueerde Amplification, Enzyme en Probe Reagents op een schudmachine te plaatsen die is ingesteld op 20 rpm (of gelijkwaardig) gedurende minimaal 25 minuten.

2. Als gereconstitueerd Probe Reagent precipitaat bevat dat niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm de fles met dop erop dan gedurende 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet hoger is dan 62 °C. Na deze verwarmingsstap kan het Probe

Reagent zelfs worden gebruikt als er precipitaat achterblijft. Meng het Probe Reagent door het steeds om te keren zonder dat er schuim wordt gevormd, voordat u het in het systeem laadt.

3. Meng grondig door alle reagentia steeds rustig om te keren voordat u ze in het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia. Deze stap is niet vereist als reagentia direct na mengen met de schudmachine in het systeem worden geplaatst.
4. Flessen met reagentia mogen niet tot de rand worden gevuld. Het Panther-systeem herkent tot de rand gevulde flessen en verwerkt die niet.

Waarschuwing: *Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om de verwachte assay-uitslagen te verkrijgen.*

D. Hanteren van monsters

1. Laat de controles en monsters op kamertemperatuur komen voorafgaand aan de verwerking.
2. **Zorg dat u de monsters niet vortext.**
3. Controleer met het oog of elke monsterbuis aan een van de volgende criteria voldoet:
 - a. De aanwezigheid van een blauw Aptima-wattenstaafje in een unisex monstertransportbuis.
 - b. De aanwezigheid van een enkel roze Aptima-wattenstaafje in een multitesttransportbuis of een transportbuis voor uitstrijkjes.
 - c. Een eindvolume urine tussen de zwarte vullijnen van een monstertransportbuis voor urine.
 - d. De afwezigheid van een wattenstaafje in de Aptima-transportbuis voor baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing.
4. Inspecteer monsterbuizen voordat u ze in het rek plaatst:
 - a. als er in een monsterbuis luchtbellens zitten in de ruimte tussen de vloeistof en de dop, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd op 420 RCF om de luchtbellens te verwijderen.
 - b. Als een monsterbuis een kleinere hoeveelheid bevat dan gebruikelijk is wanneer de afname-instructies waren gevolgd, dan moet de buis 5 minuten worden gecentrifugeerd op 420 RCF om te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.
 - c. Indien het vloeistofpeil in een urinemonsterbuis zich niet tussen de twee zwarte lijnen op het etiket bevindt, moet het monster worden geweigerd. Een overmatig gevulde buis mag niet doorboord worden.
 - d. Als een urinemonsterbuis precipitaat bevat, moet het monster maximaal 5 minuten worden verwarmd bij 37 °C. Als het precipitaat niet meer oplost, controleer dan met het oog of het precipitaat de afgifte van het monster niet hindert.

Opmerking: *Als stappen 4a–c niet worden gevolgd, kan vloeistof vrijkomen via de dop van de monsterbuis.*

Opmerking: *Er kunnen maximaal 4 afzonderlijke aliquots worden getest van elke monsterbuis. Als wordt geprobeerd meer dan 4 aliquots uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dat leiden tot verwerkingsfouten.*

E. Voorbereiding van het systeem

1. Stel het systeem in volgens de instructies in de *gebruikershandleiding bij het Panther-/ Panther Fusion-systeem* en *Procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.
2. Laad de monsters.

Procedurele opmerkingen

A. Controles

1. Om de Aptima-assaysoftware voor het Panther-systeem goed te gebruiken, is één paar controles vereist. De buizen voor positieve controle, CT/negatieve controle, GC en van positieve controle, GC/negatieve controle, CT kunnen in elke rekpositie en in elke rij van het monstercompartiment op het Panther-systeem worden geladen. Patiëntmonsters worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
 - a. een paar controles wordt momenteel verwerkt door het systeem;
 - b. geldige uitslagen voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
2. Nadat de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen patiëntmonsters tot maximaal 24 uur met de bijbehorende kit worden getest, behalve in de volgende gevallen:
 - a. Resultaten van controles zijn niet geldig.
 - b. De bijbehorende assay-reagenskit is uit het systeem verwijderd.
 - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft de stabiliteitsgrenzen overschreden.
3. Elke Aptima-controlebuis kan slechts een keer worden getest. Als vaker dan een keer wordt geprobeerd uit de buis te pipetteren, dan kan dit leiden tot verwerkingsfouten.

B. Temperatuur

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

C. Handschoenpoeder

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

D. Protocol voor monitoring van vervuiling in het lab voor het Panther-systeem

Heel wat laboratoriumspecifieke factoren kunnen bijdragen aan vervuiling, zoals het testvolume, de werkstroom, de prevalentie van aandoeningen en diverse andere activiteiten in het laboratorium. Er moet rekening worden gehouden met deze factoren wanneer de controlefrequentie van vervuiling wordt vastgesteld. De tussenperiodes voor controle op vervuiling moeten bepaald worden op basis van de eigen praktijken en procedures van het laboratorium.

Om op vervuiling in het laboratorium te controleren, kan de volgende procedure worden gevolgd met behulp van de Aptima unisex-monsterafnamekit voor endocervicale uitstrijkjes en urethrale uitstrijkjes bij mannen:

1. Label uitstrijktransportbuisjes met nummers die overeenkomen met de te testen gebieden.
2. Haal het monsterafnamestaafje (wattenstaafje met blauw stokje en groene opdruk) uit de verpakking, bevochtig het staafje met monstertransportmedium (STM) en maak een uitstrijkje van het aangeduide gebied met een ronddraaiende beweging.
3. Steek het staafje onmiddellijk in een transportbuis.
4. Breek het stokje van het wattenstaafje voorzichtig af bij de breuklijn; wees voorzichtig zodat de inhoud niet opspat.
5. Plaats de dop stevig terug op de transportbuis.
6. Herhaal stappen 2 tot 5 voor elk afnamegebied.

Indien de CT- of GC-uitslagen positief of dubbelzinnig zijn, raadpleeg dan *Testinterpretatie – kwaliteitscontrole/uitslagen patiënt*. Neem contact op met de technische dienst van Hologic voor aanvullende informatie over monitoring van verontreiniging die specifiek bedoeld is voor het Panther-systeem.

Testinterpretatie – kwaliteitscontrole/uitslagen patiënt

A. Testinterpretatie

De assay-uitslagen worden automatisch geïnterpreteerd door de Aptima Assay-software met behulp van het Aptima Combo 2-protocol, en gepresenteerd als afzonderlijke CT- en GC-testuitslagen. Een testuitslag kan negatief, dubbelzinnig, positief of ongeldig zijn zoals bepaald op grond van het kinetische type en de totale RLU in de detectiestap (zie hieronder). Een testuitslag kan ongeldig zijn als een parameter buiten het normale verwachte bereik valt. Wanneer testuitslagen in eerste instantie dubbelzinnig of ongeldig zijn, dient de test opnieuw te worden uitgevoerd.

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

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

B. Resultaten kwaliteitscontrole en aanvaardbaarheid

De positieve controle, CT/negatieve controle, GC en positieve controle, GC/negatieve controle, CT fungeren als controles voor de stappen voor Target Capture, amplificatie en detectie van de assay. In overeenstemming met de richtlijnen of vereisten van lokale/regionale regelgeving of accreditatie instanties kunnen aanvullende controles voor cellyse en RNA-stabilisatie opgenomen worden. De positieve controle, CT/negatieve controle, GC dient als de negatieve controle voor de GC-testuitslagen. De positieve controle, GC/negatieve controle, CT dient als de negatieve controle voor de CT-testuitslagen. Indien gewenst kan een dubbele negatieve controle verstrekt door de gebruiker worden toegevoegd om de achtergrond van de assay te monitoren. Een juiste bereiding van monsters wordt met het oog bevestigd op grond van de aanwezigheid van één Aptima-wattenstaafje in een transportbuis voor uitstrijkjes, een eindvolume urine tussen de zwarte vullijnen van een urinemonstertransportbuis, of de afwezigheid van een wattenstaafje in een Aptima-monstertransferbuis voor baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing.

De positieve controles moeten de volgende testuitslagen opleveren:

controle	Totale RLU (x1000)	CT-uitslag	GC-uitslag
Positieve controle, CT/ negatieve controle, GC	≥ 100 en < 3.000	Positief	Negatief
Positieve controle, GC/ negatieve controle, CT	≥ 150 en < 3.000	Negatief	Positief

1. Met de Aptima-assaysoftware worden de controles automatisch geëvalueerd volgens bovengenoemde criteria, en de uitslagen worden weergegeven in het uitslagenrapport.
2. Elk laboratorium moet geschikte controleprocedures invoeren om te voldoen aan lokale voorschriften.

3. Negatieve controles zijn mogelijk niet effectief bij het monitoren van willekeurige vermenging. Zie *Analytische prestaties* voor resultaten uit een onderzoek naar de analytische hoog-target-vermenging dat is uitgevoerd om de controle van vermenging in het Panther-systeem aan te tonen.

C. Monsterbereidingscontrole (optioneel)

De positieve controle, CT/negatieve controle, GC en positieve controle, GC/negatieve controle, CT in de kit fungeren als controles voor de stappen voor Target Capture, amplificatie en detectie van de assay, en moeten in elke assay worden opgenomen. Indien gewenst kunnen controles voor cellyse en RNA-stabilisatie in geschikte transportmedia (PreservCyt-oplossing, STM) getest worden in overeenstemming met de vereisten van accreditatie-instanties of individuele laboratoriumprocedures. Bekende positieve monsters kunnen dienen als controles doordat ze bereid en getest zijn in combinatie met onbekende monsters. Monsters die worden gebruikt als bereidingscontroles, moeten volgens de bijsluiters worden opgeslagen, verwerkt en getest. Monsterbereidingscontroles moeten op dezelfde wijze worden geïnterpreteerd als beschreven voor patiënttestmonsters. Zie *Testinterpretatie – kwaliteitscontrole/uitslagen patiënt*.

D. Testuitslagen van patiëntmonsters

1. Indien de controles in een run niet de verwachte resultaten opleveren, mogen de testuitslagen voor patiëntmonsters in dezelfde run niet gerapporteerd worden.
2. Uitslagen van uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing en urinemonsters (zie Opmerkingen hieronder).
 - a. Initiële uitslagen

CT Pos	Positief voor CT rRNA.
CT Neg	Verondersteld als negatief voor CT rRNA.
CT Equiv	Monster dient opnieuw te worden getest.
GC Pos	Positief voor GC rRNA.
GC Neg	Verondersteld als negatief voor GC rRNA.
GC Equiv	Monster dient opnieuw te worden getest.
Ongeldig	Monster dient opnieuw te worden getest.

b. Resultaten opnieuw testen

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

Opmerkingen

- Het wordt aanbevolen om de prestatiegegevens zorgvuldig te wegen bij interpretatie van de Aptima Combo 2-assay-uitslagen voor asymptomatische personen of personen binnen populaties met een lage prevalentie.
- Het eerste geldige resultaat voor elke analyt is de uitslag die gerapporteerd moet worden.
- Een negatieve uitslag sluit de aanwezigheid van een CT- of GC-infectie niet uit, omdat de uitslagen afhangen van juiste monsterafname, afwezigheid van remmers en voldoende rRNA om gedetecteerd te worden. Testuitslagen kunnen worden beïnvloed door verkeerde monsterafname, verkeerde monsterbewaring, technische fout of het verwisselen van monsters.
- Zoals geldt voor alle niet-kweekmethoden, mag een positief monster van een patiënt na therapeutische behandeling niet worden geïnterpreteerd als indicatie van aanwezigheid van levensvatbare CT of GC.
- Een vaginaal uitstrijkje is het aanbevolen type monster voor vrouwelijke patiënten van wie een klinisch vermoeden bestaat dat ze een chlamydia- of gonokokkeninfectie (30) hebben.
- Indien zowel een baarmoederhalsuitstrijkje als een endocervicaal uitstrijkje worden afgenomen, moet het baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing worden afgenomen vóór het endocervicale uitstrijkje.

Beperkingen

- A. Alleen personeel dat is getraind in de procedure, mag deze assay gebruiken. Niet-naleving van de instructies in deze bijsluiter kan leiden tot foutieve resultaten.
- B. De effecten van tampongebruik, douchen en monsterafnamevariabelen zijn niet geëvalueerd voor hun impact op de detectie van CT of GC.
- C. Vaginale uitstrijkjes en baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing zijn niet bedoeld ter vervanging van baarmoederhalsonderzoeken en endocervicale monsters voor de diagnose van urogenitale infecties bij vrouwen. Patiënten kunnen cervicitis, urethritis, urineweginfecties of vaginale infecties hebben door andere oorzaken of gelijktijdige infecties door andere bronnen.
- D. De Aptima Combo 2-assay is niet bedoeld voor de evaluatie van vermoedelijk seksueel misbruik of voor andere medisch-juridische indicaties.
- E. Betrouwbare uitslagen zijn afhankelijk van een adequate monsterafname. Omdat het transportsysteem dat voor deze assay is gebruikt, geen microscopische beoordeling van de geschiktheid van het monster toestaat, is het noodzakelijk dat artsen zijn getraind in gedegen monsterafnametechnieken. Raadpleeg de bijsluiter van de toepasselijke Hologic-monsterafnamekit.
- F. Het wel of niet slagen van een behandeling kan niet worden bepaald met de Aptima Combo 2-assay omdat nucleïnezuur kan achterblijven na toepasselijke antimicrobiële therapie.
- G. Resultaten van de Aptima Combo 2-assay moeten worden geïnterpreteerd in combinatie met andere laboratorium- en klinische gegevens die de arts tot zijn beschikking heeft.
- H. Een negatieve uitslag sluit een mogelijke infectie niet uit omdat uitslagen afhankelijk zijn van adequate monsterafname. Testuitslagen kunnen worden beïnvloed door onjuiste monsterafname, technische fouten, verwisselen van monsters of doelniveaus die onder de detectielimiet van de assay liggen.
- I. De Aptima Combo 2-assay levert kwalitatieve resultaten. Er kan daarom geen correlatie worden gelegd tussen de sterkte van een positief assaysignaal en het aantal organismen in een monster.
- J. De prestaties van de Aptima-monstertransferkit werden niet geëvalueerd voor het testen van hetzelfde baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing voor en na de ThinPrep Pap-verwerking.
- K. Baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing die zijn verwerkt met andere instrumenten dan de ThinPrep-processor, zijn niet geëvalueerd voor gebruik bij Aptima-assays.
- L. Door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes zijn een optie voor het screenen van vrouwen wanneer een bekkenonderzoek niet geïndiceerd is.
- M. De toepassing van door de patiënt afgenomen vaginale uitstrijkjes is beperkt tot klinische situaties waar ondersteuning/advies beschikbaar is om de procedures en voorzorgsmaatregelen uit te leggen.
- N. De Aptima Combo 2-assay is niet gevalideerd voor gebruik met monsters afgenomen bij patiënten thuis.

- O. De prestaties van het Panther-systeem zijn niet geëvalueerd op hoogtes van meer dan 2000 m.
- P. Er is geen bewijs voor afbraak van nucleïnezuren in PreservCyt-oplossing. Indien een baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing kleine hoeveelheden cellulair CT- en GC-materiaal bevat, kan een ongelijke verdeling van dit celmateriaal optreden. Bovendien resulteert de extra hoeveelheid PreservCyt-oplossing in een grotere verdunning van het monstermateriaal in vergelijking met directe monsterafname met de Aptima-monstertransportmedium. Deze factoren kunnen het vermogen beïnvloeden om kleine aantallen organismen in het afgenomen materiaal te detecteren. Als negatieve uitslagen van het monster niet passen bij de klinische indruk, dan kan een nieuw monster noodzakelijk zijn.
- Q. Klanten moeten onafhankelijk een LIS-overdrachtproces valideren.
- R. Eerstestraalsurinemonsters van vrouwen zijn acceptabel maar kunnen tot 10% minder CT-/GC-infecties detecteren in vergelijking met vaginale en endocervicale uitstrijkjes (5).

Verwachte waarden

Prevalentie

De prevalentie van CT en GC in patiëntenpopulaties hangt af van risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, de aanwezigheid of afwezigheid van symptomen, het type ziekenhuis en de sensitiviteit van de test die wordt gebruikt voor het detecteren van infecties. Een overzicht van de positiviteit van drie uitkomsten van CT- en GC-ziekte, zoals bepaald aan de hand van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, wordt getoond in tabellen 1, 2, 3 en 4 voor vier klinische onderzoeken in meerdere centra, per klinische-onderzoekscentrum en in totaal.

Tabel 1 Klinisch onderzoek 1. Positiviteit van CT- en GC-infecties zoals bepaald aan de hand van de Aptima Combo 2-assay in mannelijke urethra-uitstrijkjes, vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes per klinisch-onderzoekscentrum

Onderzoeks- centrum	Positiviteit % (aantal positief/aantal getest met geldige uitslagen)											
	MS			CVS/PVS			PCyt			FS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	0 (-)	0 (-)	0 (-)	9,9 (21/212)	3,3 (7/212)	3,8 (8/212)	8,9 (20/225)	2,7 (6/225)	3,1 (7/225)	10,4 (20/193)	3,1 (6/193)	3,6 (7/193)
2	13,9 (28/202)	5,9 (12/202)	3,0 (6/202)	8,3 (19/230)	3,9 (9/230)	1,3 (3/230)	8,8 (21/239)	4,6 (11/239)	0,8 (2/239)	8,2 (19/231)	4,8 (11/231)	0,9 (2/231)
3	1,3 (1/76)	1,3 (1/76)	0,0 (0/76)	2,7 (6/222)	0,5 (1/222)	0,0 (0/222)	3,1 (7/226)	0,4 (1/226)	0,0 (0/226)	2,7 (6/223)	0,4 (1/223)	0,0 (0/223)
4	24,4 (33/135)	1,5 (2/135)	4,4 (6/135)	11,7 (40/342)	1,5 (5/342)	1,2 (4/342)	10,2 (35/342)	1,5 (5/342)	0,9 (3/342)	11,3 (38/337)	1,8 (6/337)	0,9 (3/337)
5	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4,5 (1/22)	0,0 (0/22)	0,0 (0/22)	4,8 (1/21)	0,0 (0/21)	0,0 (0/21)	4,3 (1/23)	0,0 (0/23)	0,0 (0/23)
6	21,5 (28/130)	5,4 (7/130)	0,8 (1/130)	11,9 (13/109)	3,7 (4/109)	0,9 (1/109)	8,7 (10/115)	1,7 (2/115)	0,9 (1/115)	8,8 (10/114)	1,8 (2/114)	0,9 (1/114)
7	16,7 (1/6)	0,0 (0/6)	0,0 (0/6)	3,2 (5/157)	2,5 (4/157)	0,6 (1/157)	2,5 (4/161)	2,5 (4/161)	0,6 (1/161)	2,6 (4/152)	2,6 (4/152)	0,7 (1/152)
Alles	16,6 (91/549)	4,0 (22/549)	2,4 (13/549)	8,1 (105/1294)	2,3 (30/1294)	1,3 (17/1294)	7,4 (98/1329)	2,2 (29/1329)	1,1 (14/1329)	7,7 (98/1273)	2,4 (30/1273)	1,1 (14/1273)

CVS = door de arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouw, MS = mannelijk urethraal uitstrijkje, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PVS = door de patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje.

Tabel 2 Klinisch onderzoek 1 en klinisch onderzoek 2. Positiviteit van CT- en GC-infecties, zoals bepaald aan de hand van de Aptima Combo 2-assay in urinemonsters van mannen per klinisch onderzoekscentrum

Onderzoekscentrum	Positiviteit % (aantal positief/aantal getest met geldige uitslagen)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	6,0 (6/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
2	3,0 (2/67)	3,0 (2/67)	0,0 (0/67)
3	0,0 (0/109)	0,9 (1/109)	0,0 (0/109)
4	13,0 (13/100)	3,0 (3/100)	1,0 (1/100)
5	13,6 (17/125)	5,6 (7/125)	0,0 (0/125)
6	15,1 (43/284)	7,0 (20/284)	2,1 (6/284)
7	1,4 (3/212)	0,9 (2/212)	0,0 (0/212)
8	1,3 (1/75)	0,0 (0/75)	0,0 (0/75)
9	16,7 (42/251)	5,2 (13/251)	3,2 (8/251)
10	20,5 (17/83)	1,2 (1/83)	0,0 (0/83)
11	4,1 (6/146)	0,7 (1/146)	0,7 (1/146)
12	14,3 (16/112)	4,5 (5/112)	2,7 (3/112)
13	8,9 (10/112)	2,7 (3/112)	2,7 (3/112)
14	7,7 (2/26)	0,0 (0/26)	0,0 (0/26)
Alles	9,9 (178/1802)	3,2 (58/1802)	1,2 (22/1802)

Opmerking: CT- en GC-positiviteit werd geschat op basis van symptomatische urinemonsters van mannen uit klinisch onderzoek 2 en asymptomatische urinemonsters van mannen uit beide onderzoeken.

Tabel 3 Klinisch onderzoek 3. Positiviteit van CT- en GC-infecties, zoals bepaald aan de hand van de Aptima Combo 2-assay in urinemonsters van vrouwen per klinisch onderzoekscentrum

Onderzoekscentrum	Positiviteit % (aantal positief/aantal getest met geldige uitslagen)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	14,8 (23/155)	3,2 (5/155)	1,9 (3/155)
2	2,5 (5/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
3	2,0 (4/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
4	6,3 (5/79)	0,0 (0/79)	0,0 (0/79)
5	5,1 (5/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
6	9,8 (15/153)	2,0 (3/153)	2,0 (3/153)
7	7,3 (18/247)	0,0 (0/247)	0,0 (0/247)
8	7,4 (14/189)	1,1 (2/189)	0,0 (0/189)
9	6,7 (6/90)	0,0 (0/90)	1,1 (1/90)
10	6,1 (6/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
11	3,2 (3/93)	0,0 (0/93)	0,0 (0/93)
12	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)
13	8,7 (26/299)	1,0 (3/299)	0,3 (1/299)
14	4,6 (9/196)	0,0 (0/196)	0,0 (0/196)
15	5,0 (5/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
16	8,8 (23/261)	1,5 (4/261)	0,8 (2/261)
17	20,0 (5/25)	4,0 (1/25)	0,0 (0/25)
Alles	6,7 (172/2580)	0,7 (18/2580)	0,4 (10/2580)

Tabel 4 Klinisch onderzoek 4. Positiviteit van CT- en GC-infecties, zoals bepaald aan de hand van de Aptima Combo 2-assay in rectale en keeluitstrijkjes per klinisch onderzoekscentrum

Onderzoekscentrum	Positiviteit % (aantal positief/aantal getest met geldige uitslagen)					
	RS			TS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	10,6 (15/141)	6,4 (9/141)	2,1 (3/141)	2,8 (4/143)	9,8 (14/143)	0,0 (0/143)
2	6,3 (14/223)	1,3 (3/223)	0,4 (1/223)	0,4 (1/225)	1,3 (3/225)	0,0 (0/225)
3	4,5 (16/357)	4,5 (16/357)	3,4 (12/357)	0,8 (3/363)	5,5 (20/363)	0,3 (1/363)
4	1,8 (2/110)	0,9 (1/110)	0,0 (0/110)	0,9 (1/112)	1,8 (2/112)	0,0 (0/112)
5	4,2 (14/332)	3,6 (12/332)	2,4 (8/332)	1,5 (5/333)	4,5 (15/333)	0,6 (2/333)
6	2,5 (10/395)	5,8 (23/395)	0,8 (3/395)	1,0 (4/398)	7,8 (31/398)	0,3 (1/398)
7	5,5 (16/290)	5,5 (16/290)	3,4 (10/290)	1,7 (5/288)	9,7 (28/288)	0,3 (1/288)
8	10,9 (40/366)	6,3 (23/366)	1,6 (6/366)	4,1 (15/367)	10,4 (38/367)	0,3 (1/367)
9	9,8 (34/348)	12,9 (45/348)	4,6 (16/348)	1,7 (6/355)	17,2 (61/355)	0,8 (3/355)
Alles	6,3 (161/2562)	5,8 (148/2562)	2,3 (59/2562)	1,7 (44/2584)	8,2 (212/2584)	0,3 (9/2584)

RS = rectaal uitstrijkje, TS = keeluitstrijkje

Opmerking: CT- en GC-positiviteit werd geschat op basis van rectale en keeluitstrijkjes van symptomatische en asymptomatische proefpersonen uit klinisch onderzoek 4.

Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentiepercentages

De geschatte positieve en negatieve voorspellende waarden (PPV en NPV) van de Aptima Combo 2-assay voor verschillende hypothetische prevalentiepercentages staan voor elk monstertype weergegeven in Tabel 5. Voor elk monstertype worden de PPV en NPV afgeleid voor verschillende hypothetische prevalentiepercentages met behulp van de schattingen voor sensitiviteit en specificiteit uit drie klinische onderzoeken in meerdere centra (zie tabellen 6, 8, 12 en 14).

Tabel 5 Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentiepercentages per monstertype

Type monster	Hypothetisch Prevalentie (%)	CT-detectie		GC-detectie	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje/door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje	1	38,9	100	70,6	100
	2	56,3	99,9	82,9	100
	5	76,8	99,9	92,6	99,9
	10	87,5	99,7	96,3	99,7
	15	91,7	99,5	97,7	99,6
	20	94,0	99,3	98,3	99,4
	25	95,5	99,1	98,8	99,2
Baarmoederhalsuitstrij- kje in PreservCyt- oplossing	1	100	100	100	100
	2	100	100	100	100
	5	100	99,9	100	100
	10	100	99,8	100	100
	15	100	99,7	100	100
	20	100	99,6	100	100
Endocervicaal uitstrijkje van vrouwen	1	58,5	100	85,8	100
	2	74,0	99,9	92,4	100
	5	88,0	99,9	96,9	100
	10	93,9	99,7	98,5	100
	15	96,1	99,5	99,1	100
	20	97,2	99,3	99,3	100
	25	97,9	99,1	99,5	100
Urethraal uitstrijkje bij mannen	1	53,1	100	100	100
	2	69,6	100	100	100
	5	85,5	100	100	100
	10	92,6	100	100	100
	15	95,2	100	100	100
	20	96,6	100	100	100
	25	97,4	100	100	100
Urine van mannen	1	83,6	100	77,4	100
	2	91,2	99,9	87,4	100
	5	96,4	99,7	94,7	99,9
	10	98,2	99,5	97,4	99,9
	15	98,9	99,2	98,4	99,8
	20	99,2	98,8	98,8	99,7
	25	99,4	98,4	99,1	99,6
Rectaal uitstrijkje	1	46,5	99,9	64,2	100
	2	63,7	99,8	78,4	99,9
	5	81,9	99,6	90,3	99,9
	10	90,5	99,1	95,2	99,7
	15	93,8	98,5	96,9	99,6
	20	95,6	97,9	97,8	99,4
	25	96,6	97,3	98,3	99,2

Tabel 5 Positieve en negatieve voorspellende waarden voor hypothetische prevalentiepercentages per monstertype (vervolg)

Type monster	Hypothetisch Prevalentie (%)	CT-detectie		GC-detectie	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Keeluitstrijkje	1	73,8	99,9	48,0	100
	2	85,1	99,8	65,1	99,9
	5	93,6	99,4	82,8	99,8
	10	96,9	98,7	91,0	99,6
	15	98,0	98,0	94,2	99,3
	20	98,6	97,1	95,8	99,0
	25	98,9	96,2	96,8	98,7

Opmerking: de prestaties van de Aptima Combo 2-assay werd geschat op basis van de uitslagen van de vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, endocervicale uitstrijkjes bij vrouwen en urethrale uitstrijkjes bij mannen uit klinisch onderzoek 1, van de uitslagen van symptomatische urinemonsters van mannen uit klinisch onderzoek 2, van de uitslagen van asymptomatische urinemonsters van mannen uit klinische onderzoeken 1 en 2, en van de uitslagen van rectale en keeluitstrijkjes uit klinisch onderzoek 4.

Klinische prestaties

De eerste klinische onderzoeken om de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van de Aptima Combo 2-assay te bepalen, werden voltooid met behulp van een semi-automatisch DTS-systeem. De assay werd daarna opgenomen in een volledig geautomatiseerd Tigris DTS-systeem, en vervolgens uiteindelijk overgeplaatst naar een volledig geautomatiseerd Panther-systeem.

Een klinisch onderzoek in meerdere centra (17) werd uitgevoerd met het DTS-systeem om de sensitiviteit en specificiteit van de assay te onderzoeken met behulp van endocervicale uitstrijkjes en urinemonsters van vrouwelijke patiënten. Aptima Combo 2-testuitslagen werden vergeleken met de infectiestatus van 1.391 patiënten voor CT-detectie en van 1.484 patiënten voor GC-detectie.

Voor de detectie van CT waren de sensitiviteit en specificiteit bij endocervicale uitstrijkjes 94,2% (95% BI: 90,1-97,0%) en 97,6% (95% BI: 96,6-98,4%), respectievelijk. Ter vergelijking waren de sensitiviteit en specificiteit van urinemonsters 94,7% (95% BI: 90,7-97,3%) en 98,9% (95% BI: 98,1-99,4%).

Voor de detectie van GC waren de sensitiviteit en specificiteit bij endocervicale uitstrijkjes 99,2% (95% BI: 95,7-100%) en 98,7% (95% BI: 98,0-99,3%), respectievelijk. Ter vergelijking waren de sensitiviteit en specificiteit van urinemonsters 91,3% (95% BI: 85,0-95,6%) en 99,3% (95% BI: 98,6-99,6%).

Daaropvolgende klinische onderzoeken waarin de prestaties van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem werden onderzocht, worden hieronder in detail beschreven.

Er werden vier klinische onderzoeken uitgevoerd. De prestaties van de Aptima Combo 2-assay werd geschat op basis van de urethrale uitstrijkjes van mannen, vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes uit klinisch onderzoek 1, van urinemonsters van mannen uit klinisch onderzoek 2, van urinemonsters van vrouwen uit klinisch onderzoek 3 en rectale en keeluitstrijkjes uit klinisch onderzoek 4.

Klinisch onderzoek 1. Klinisch onderzoek met vaginaal uitstrijkje, baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, endocervicaal uitstrijkje bij vrouwen en urethraal uitstrijkje bij mannen²

Er werd een prospectief klinisch onderzoek in meerdere centra uitgevoerd om de klinische prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem vast te stellen. Er werden monsters afgenomen bij symptomatische en asymptomatische mannen (n=580) en vrouwen (n=1332) uit 7 geografisch en etnisch diverse klinische onderzoekscentra in de VS, zoals voor verloskunde en gynaecologie, gezinsplanning, algemene ziekenhuizen en SOA-klinieken. Proefpersonen werden ingedeeld als symptomatisch als symptomen door de proefpersoon werden gemeld. Proefpersonen werden ingedeeld als asymptomatisch als de proefpersoon geen symptomen meldde. Van de 580 mannelijke proefpersonen waren er geen < 18 jaar, 72 waren 18 tot 20 jaar oud, 201 waren 21 tot 25 jaar oud en 307 waren > 25 jaar. Van de 1332 vrouwelijke proefpersonen waren er 11 14 tot 15 jaar oud, 59 16 tot 17 jaar oud, 319 18 tot 20 jaar oud, 401 21 tot 25 jaar oud en 542 waren > 25 jaar.

Er werden maximaal 2 monsters afgenomen bij elke mannelijke proefpersoon (1 urethraal uitstrijkje en 1 eerstetraalsurine, in die volgorde) en maximaal 4 monsters van elke vrouwelijke

² Dit onderzoek omvatte tests met urinemonsters van mannen met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem die niet waren opgenomen in de originele prestatieresultaten vanwege de lage prevalentie van GC in de onderzoekspopulatie.

proefpersoon (1 eerstestraalsurine, 1 vaginaal uitstrijkje, 1 baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing en 1 endocervicaal uitstrijkje, in die volgorde). Alle monsters werden door de arts afgenomen, behalve urinemonsters en ongeveer de helft van de vaginale uitstrijkjes, die door de proefpersoon zelf in het onderzoekscentrum waren afgenomen. Ongeveer de helft van de baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing werd afgenomen met een spatelvormig hulpmiddel en de andere helft werd afgenomen met een spatel en cytobrush. Monsters werden voorbereid op tests met de Aptima-assay volgens de instructies in de bijsluiters van de toepasselijke Aptima-monsterafnamekit.

Alle evalueerbare monsters (567 urethrale uitstrijkjes van mannen, 580 urinemonsters van mannen, 1319 vaginale uitstrijkjes, 1330 baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing en 1310 endocervicale uitstrijkjes) werden getest met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem volgens de instructies in de bijsluiters. De monsters werden verdeeld over drie laboratoria (twee externe laboratoria en een interne). Monsters met in eerste instantie ongeldige, dubbelzinnige uitslagen of met een foutmelding, werden opnieuw getest. Achttien (18) urethrale uitstrijkjes van mannen, 25 vaginale uitstrijkjes, 1 baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing en 37 endocervicale uitstrijkjes bleven ongeldige uitslagen geven en werden uitgesloten van de analyse. De meeste ongeldige uitslagen waren het gevolg van een onvoldoende hoeveelheid van het monster. Een vaginaal en 1 endocervicaal uitstrijkje leverden uiteindelijk dubbelzinnige CT-uitslagen op, en 1 baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing en 1 endocervicaal uitstrijkje leverden uiteindelijk dubbelzinnige GC-uitslagen op. Deze werden uitgesloten van de analyse.

Urethrale uitstrijkjes van mannen, urinemonsters van mannen en vrouwen, en baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing werden getest met nucleïnezuuramplificatietests (NAAT's) met een CE-markering om de infectiestatus vast te stellen. Voor het infectiestatusalgoritme werden de uitslagen van twee monstertypen en twee referentie-NAAT's gebruikt. Proefpersonen werden geclassificeerd als geïnfecteerd bij een positieve uitslag in elk van de twee referentie-NAAT's. Als bij vrouwelijke proefpersonen de NAAT-uitslag alleen positief was bij de urinemonsters en niet bij de baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing, werden zij geclassificeerd als geïnfecteerd, maar voor de evaluatie van de niet-urinemonstertypes, werden de monsters als niet-geïnfecteerd beschouwd. Proefpersonen die niet als geïnfecteerd of niet-geïnfecteerd konden worden geclassificeerd, werden uitgesloten van de prestatieanalyses.

Daarnaast werden urinemonsters van mannen die waren getest met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, uitgesloten uit de prestatieanalyses vanwege de lage prevalentie van GC in de onderzoekspopulatie, met name bij de asymptomatische proefpersonen.

Klinisch onderzoek 2. Klinisch onderzoek met urinemonsters van mannen

Er werd een prospectief klinisch onderzoek in meerdere centra uitgevoerd om de klinische prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem vast te stellen in urinemonsters van mannen. Er werden monsters afgenomen bij symptomatische en asymptomatische mannen (n=1492) uit 13 geografisch en etnisch diverse klinische onderzoekscentra in de VS, zoals voor gezinsplanning, algemene ziekenhuizen, mannenklinieken en SOA-klinieken. Proefpersonen werden ingedeeld als symptomatisch als symptomen door de proefpersoon werden gemeld. Proefpersonen werden ingedeeld als asymptomatisch als de proefpersoon geen symptomen meldde. Van de 1492 ingeschreven proefpersonen hebben 14 zich teruggetrokken.

Er werden bij elke proefpersoon twee monsters afgenomen (1 urethraal uitstrijkje en 1 eerstestraalsurine, in die volgorde). De urethrale uitstrijkjes werden door de arts afgenomen en de urinemonsters door de proefpersoon zelf in het onderzoekscentrum. Urinemonsters van elke proefpersoon werden verwerkt in meerdere monsters voor CT-/GC-tests met verschillende NAAT's volgens de instructies in de bijsluiters van de toepasselijke monsterafnamekit. De

urinemonsters van mannen voor tests met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem werden verdeeld over drie externe laboratoria.

Alle 1478 urinemonsters van mannen die zich niet als proefpersoon hadden teruggetrokken, werden getest met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem volgens instructies in de bijsluiters van de Aptima Combo 2-assay. Monsters met in eerste instantie ongeldige, dubbelzinnige uitslagen of met een foutmelding, werden opnieuw getest. Een urinemonster van een man bleef een ongeldig resultaat opleveren en werd uitgesloten uit de analyses. Dit ongeldige resultaat was het gevolg van een onvoldoende hoeveelheid van het monster. Van de 1477 overgebleven evalueerbare mannelijke proefpersonen waren 46 16 tot 17 jaar oud, 155 waren 18 tot 20 jaar oud, 524 waren 21 tot 30 jaar oud, 279 waren 31 tot 40 jaar oud en 473 waren > 40 jaar oud.

Urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen werden getest op goedgekeurde NAAT's om de infectiestatus vast te stellen. Voor het infectiestatusalgoritme werden de uitslagen gebruikt van urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van één CT- en GC-referentie-NAAT en van twee aanvullende CT- en GC-referentie-NAAT's om zo vier referentieresultaten te genereren per analyt. Proefpersonen werden geclassificeerd als geïnfecteerd bij een positief resultaat in minstens twee referentie-NAAT's. Proefpersonen die niet als geïnfecteerd of niet-geïnfecteerd konden worden geclassificeerd, werden uitgesloten van de prestatieanalyses; 1 proefpersoon had een onduidelijke CT-infectiestatus en werd uitgesloten van de prestatieanalyses voor de detectie van CT.

Klinisch onderzoek 3. Klinisch onderzoek met urinemonsters van vrouwen

Er werd een retrospectief onderzoek uitgevoerd, waarin gebruik gemaakt werd van de uitslagen en overgebleven urinemonsters van vrouwen uit een eerder afgerond prospectief klinisch onderzoek in meerdere centra, om de klinische prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem vast te stellen in urinemonsters van vrouwen. Er werden monsters afgenomen bij symptomatische en asymptomatische mannen (n=2640) uit 17 geografisch en etnisch diverse klinische onderzoekscentra in de VS, zoals gezinsplanningsklinieken, academische ziekenhuizen en algemene ziekenhuizen. Proefpersonen werden ingedeeld als symptomatisch als symptomen door de proefpersoon werden gemeld. Proefpersonen werden ingedeeld als asymptomatisch als de proefpersoon geen symptomen meldde. Van de 2640 ingeschreven proefpersonen hebben 42 zich teruggetrokken.

Er werden van elke proefpersoon drie monsters gebruikt (1 eerstestraalsurine en 2 vaginale uitstrijkjes, in die volgorde). De urinemonsters werden door de proefpersoon zelf in het onderzoekscentrum afgenomen en de vaginale uitstrijkjes door een arts. Urinemonsters van elke proefpersoon werden verwerkt in meerdere monsters voor CT-/GC-tests met verschillende NAAT's volgens de instructies in de bijsluiters van de toepasselijke monsterafnamekit. De urinemonsters van vrouwen voor tests met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem werden verdeeld over drie externe laboratoria.

Urinemonsters van vrouwen werden getest op goedgekeurde NAAT's om een CCA (Composite Comparator Algorithm)-resultaat vast te stellen. Voor het CCA werden uitslagen van urinemonsters gebruikt van maximaal drie CT- en GC-referentie-NAAT's om referentieresultaten te genereren voor elke analyt. Proefpersonen werden geclassificeerd als positief als 2 van de 3 referentie-NAAT-uitslagen positief waren en als negatief als 2 van de 3 referentie-NAAT-uitslagen negatief waren. Proefpersonen die niet als CCA-positief of CCA-negatief konden worden geclassificeerd, werden uitgesloten van de prestatieanalyses.

Van de 2598 proefpersonen die zich niet hadden teruggetrokken, werden van 2581 urinemonsters getest met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem volgens de instructies in de

bijsluiter van de Aptima Combo 2-assay. Zeventien proefpersonen hadden urinemonsters die werden teruggetrokken of die niet waren verzameld (waardoor zowel de CT- als GC-uitslagen van de Aptima Combo 2-assay [Panther-systeem] ontbraken). Monsters met in eerste instantie ongeldige, dubbelzinnige uitslagen of met een foutmelding, werden opnieuw getest. Alle 2581 monsters hadden uiteindelijk geldige uitslagen na verplichte hertests. Eén monster had herhaaldelijk een dubbelzinnige CT-uitslag en één monster had herhaaldelijk een dubbelzinnige GC-uitslag.

Van de 2581 proefpersonen met geldige Aptima Combo 2-assayuitslagen (Panther-systeem) hadden 2580 proefpersonen een eenduidige CT- en/of GC-CCA-status waarvan de prestatie evalueerbaar was; één proefpersoon had een onbekende CCA-status voor zowel CT als GC, en was niet evalueerbaar. Eén evalueerbare proefpersoon had uiteindelijk een dubbelzinnige CT-uitslag (negatieve GC-uitslag) en één evalueerbare proefpersoon had uiteindelijk een dubbelzinnige GC-uitslag (negatieve CT-uitslag). Van de 2580 evalueerbare proefpersonen waren 47 16 tot 17 jaar oud, 346 waren 18 tot 20 jaar oud, 1350 waren 21 tot 30 jaar oud, 550 waren 31 tot 40 jaar oud en 287 waren > 40 jaar oud.

Van de 2580 evalueerbare proefpersonen waren 2572 proefpersonen evalueerbaar voor prestatieanalyses voor CT-detectie (onder wie één met een uiteindelijk dubbelzinnige uitslag). De overige 8 proefpersonen hadden een onbekende CCA-status voor CT. Van de 2580 evalueerbare proefpersonen waren 2579 proefpersonen evalueerbaar voor prestatieanalyses voor GC-detectie (onder wie één met een uiteindelijk dubbelzinnige uitslag). De overgebleven proefpersoon had een onbekende CCA-status voor GC. Monsters met uiteindelijk dubbelzinnige uitslagen werden geclassificeerd als fout-negatief ten aanzien van het CCA-resultaat (47).

Daarnaast werden in urine van vrouwen 8,3% minder CT-infecties gedetecteerd dan in vaginale en endocervicale uitstrijkjes, en 12,9% minder GC-infecties dan vaginale uitstrijkjes, en 15,2% minder GC-infecties dan endocervicale uitstrijkjes in vergelijking met het algoritme voor infectiestatus van de patiënt (PIS).

Klinisch onderzoek 4. Klinisch onderzoek met keel- en rectale uitstrijkjes

Er werd een prospectief klinisch onderzoek in meerdere centra uitgevoerd om de klinische prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem vast te stellen in keel- en rectale uitstrijkjes. Er werden monsters afgenomen bij symptomatische en asymptomatische vrouwen en mannen uit 9 geografisch en etnisch diverse klinische onderzoekscentra in de VS, waaronder voor instellingen voor SOA-screening en -behandeling, gezinsplanningsklinieken, gezondheidsinstellingen voor studenten, vrouwenklinieken en hiv-klinieken, en klinieken die gericht zijn op de lesbische, homoseksuele, biseksuele en transgender (LGBT)-populatie. Proefpersonen werden geclassificeerd als symptomatisch op de anatomische locatie van keel en/of rectum als de proefpersoon specifieke symptomen op die anatomische locatie meldde. Van de 2767 ingeschreven proefpersonen hadden 8 de afnamebezoeken niet afgerond en hadden ze geen monsters om voor tests in te sturen; waren van 167 monsters getest, maar die werden uitgesloten vanwege temperatuuroverschrijdingen waardoor de integriteit van het monster niet meer intact was; en van 1 persoon waren abusievelijk geen monsters getest.

Van de 2591 niet-uitgesloten proefpersonen van wie minstens een monstertype was getest, waren 181 18 tot 20 jaar oud, 565 waren 21 tot 25 jaar oud en 1845 waren > 25 jaar.

Maximaal acht monsters van elke proefpersoon waren afgenomen door de arts: 4 keeluitstrijkjes en 4 rectale uitstrijkjes, afgenomen in willekeurige volgorde. Monsters werden verwerkt voor CT-/GC-tests met de Aptima Combo 2-assay en verschillende NAAT's volgens de instructies in de bijsluiter van de toepasselijke monsterafnamekit.

Uitslagen van maximaal drie referentie-NAAT's (goedgekeurd voor de detectie van urogenitale CT-/GC-infecties en gevalideerd voor gebruik bij keel- en rectale uitstrijkjes) werden gebruikt om de ASIS (infectiestatus van de anatomische locatie) van elke anatomische locatie vast te stellen voor elke proefpersoon. De ASIS werd vastgesteld op basis van uitslagen van tests van hetzelfde monstertype. Proefpersonen werden gecategoriseerd als geïnfecteerd bij een positief resultaat in ten minste twee referentie-NAAT's, en als niet-geïnfecteerd als minstens 2 van de referentie-uitslagen negatief waren; de derde (doorslaggevende) referentie was alleen nodig als de eerste 2 referentie-uitslagen strijdig waren.

In totaal zijn 5500 monsters getest met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, waaronder monsters van de 167 proefpersonen met uitgesloten uitslagen vanwege de temperatuuroverschrijdingen. De monsters werden verdeeld over twee externe laboratoria. Onderzoekscentra waren geïnstrueerd om monsters met in eerste instantie ongeldige, dubbelzinnige uitslagen of met een foutmelding opnieuw te testen. Van de 5500 geteste monsters hadden er 2 (0,04%) in eerste instantie ongeldige uitslagen, en 30 (0,55%) hadden in eerste instantie dubbelzinnige uitslagen voor ofwel CT of GC. Beide monsters met een in eerste instantie ongeldige uitslag werden opnieuw getest. Bij deze hertest was één monster negatief voor CT en GC en het andere monster was opnieuw ongeldig. Van de 30 monsters met in eerste instantie dubbelzinnige uitslagen zijn 5 niet opnieuw getest, hadden 14 opnieuw dubbelzinnige uitslagen, hadden 5 negatieve uitslagen en 5 positieve uitslagen bij de hertest, en was er 1 ongeldig bij de hertest.

Van de 2591 niet-uitgesloten proefpersonen van wie minstens een monstertype was getest, zijn de volgende monsters uitgesloten van prestatieanalyses: 6 keeluitstrijkjes werden uitgesloten van evaluaties van CT-detectieprestaties (4 niet getest met de Aptima Combo 2-assay en 2 met een ongeldige/onduidelijke ASIS); 12 keeluitstrijkjes werden uitgesloten van evaluaties van GC-detectieprestaties (4 zonder uitslag gemeld voor de Aptima Combo 2-assay, 3 met uiteindelijk dubbelzinnige Aptima Combo 2-assayuitslagen en 5 met ongeldige/onduidelijke ASIS); 29 rectale uitstrijkjes werden uitgesloten van evaluaties van CT-detectieprestaties (2 monsters waren niet afgenomen; 1 met ongeldige uitslagen voor Aptima Combo 2-assay, 9 niet getest met de Aptima Combo 2-assay, 12 met uiteindelijk dubbelzinnige Aptima Combo 2-assayuitslagen (2 daarvan met onduidelijke ASIS), en 5 met ongeldige/onduidelijke ASIS); en 22 rectale uitstrijkjes werden uitgesloten van evaluaties van GC-detectieprestaties (2 monsters waren niet afgenomen; 1 met een ongeldige uitslagen voor de Aptima Combo 2-assay, 9 niet getest met de Aptima Combo 2-assay, 5 met uiteindelijk dubbelzinnige Aptima Combo 2-assayuitslagen en 5 met ongeldige/ onduidelijke ASIS).

Prestatietabellen *Chlamydia trachomatis*

Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie werden vastgesteld voor elk monstertype en zijn weergegeven in tabellen 6, 7 en 8 met daarin gegevens uit de vier klinische onderzoeken. Het infectiestatusalgoritme verschilde onder de vier klinische onderzoeken (zie tabellen 18 tot en met 23 voor het CT-infectiestatusalgoritme). Tabel 6 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie en de prevalentie van CT (gebaseerd op de infectiestatus) in urinemonsters en urethrale uitstrijkjes van mannen en in vaginale en endocervicale uitstrijkjes en PCyt-monsters van vrouwen.

Tabel 7 toont de positieve procentuele overeenkomst (PPA) en negatieve procentuele overeenkomst (NPA) van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie gebaseerd op de CCA in urinemonsters van vrouwen.

Tabel 8 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie en de prevalentie van CT gebaseerd op de ASIS in keel- en rectale uitstrijkjes.

Tabel 6 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie in monsters van vrouwen en mannen

Monstertype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
CVS/PVS	1274	104	18	1149	3	8,4	97,2 (92,1-99,0)	98,5 (97,6-99,0)	85,2 (78,8-90,5)	99,7 (99,3-99,9)
PCyt	1311	112	0	1197	2	8,7	98,2 (93,8-99,5)	100 (99,7-100)	100 (96,9-100)	99,8 (99,4-100)
FS	1254	104	8	1139	3	8,5	97,2 (92,1-99,0)	99,3 (98,6-99,6)	92,9 (87,1-96,7)	99,7 (99,3-99,9)
MS	549	100	4	445	0	18,2	100 (96,3-100)	99,1 (97,7-99,7)	96,2 (90,8-98,9)	100 (99,2-100)
MU	1799	197	3	1589	10	11,5	95,2 (91,3-97,4)	99,8 (99,4-99,9)	98,5 (95,8-99,7)	99,4 (98,9-99,7)

BI = betrouwbaarheidsinterval, CVS = door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FN = fout-negatief, FP = -fout-positief, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouwen, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NPV = negatief voorspellende waarde, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, TN = terecht negatief, TP = terecht positief

¹ Urethrale uitstrijkjes van mannen, vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes uit klinisch onderzoek 1. Uitslagen van urinemonsters van symptomatische mannen komen uit klinisch onderzoek 2, en uitslagen van urinemonsters van asymptomatische mannen komen uit klinische onderzoeken 1 en 2.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

Tabel 7 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie in urinemonsters van vrouwen

Monstertype ¹	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95% BI) ³	NPA % (95% BI) ³
FU	2572	174	5	2391	2	98,9 (96,0-99,7)	99,8 (99,5-99,9)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, CCA = Composite Comparator Algorithm, BI = betrouwbaarheidsinterval, FU = urine van vrouwen, NPA = negatieve percentuele overeenkomst, PPA = positieve percentuele overeenkomst.

¹ Uitslagen van urinemonsters van symptomatische en asymptomatische vrouwen komen uit klinisch onderzoek 3.

² Inclusief dubbelzinnige uitslagen uit Panther AC2-tests. Dubbelzinnige uitslagen uit AC2-tests worden als onduidelijk beschouwd; er zou een nieuw monster afgenomen moeten worden.

³ Score BI.

Tabel 8 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie in rectale uitstrijkjes en keeluitstrijkjes

Monstertype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
RS	2562	197	25	2322	18	8,4	91,6 ⁴ (87,2-94,6)	98,9 ⁴ (98,4-99,3)	88,7 (84,4-92,3)	99,2 (98,8-99,5)
TS	2585	45	8	2526	6	2,0	88,2 (76,6-94,5)	99,7 (99,4-99,8)	84,9 (74,5-92,5)	99,8 (99,5-99,9)

BI = betrouwbaarheidsinterval. FN = fout-negatief, FP = fout-positief, NPV = negatief voorspellende waarde, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, RS = rectaal uitstrijkje, TN = terecht negatief, TP = terecht positief, TS = keeluitstrijkje.

¹ Uitslagen van rectale en keeluitstrijkjes komen uit klinisch onderzoek 4.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

⁴ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,4% (10/2572). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 89,5% (197/220), 95% BI: 84,8%-92,9% en specificiteit = 98,7% (2322/2352), 95% BI: 98,2%-99,1%.

Tabel 9 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie en de prevalentie van CT (gebaseerd op de infectiestatus) in urinemonsters en urethrale uitstrijkjes van mannen en in vaginale en endocervicale uitstrijkjes en PCyt-monsters van vrouwen per symptoomstatus. CT-prevalentie was hoger bij symptomatische mannen en vrouwen dan bij asymptomatische proefpersonen.

Tabel 10 toont de PPA en NPA van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie gebaseerd op de CCA in urinemonsters van vrouwen per symptoomstatus.

Tabel 11 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor CT gebaseerd op de ASIS in keel- en rectale uitstrijkjes per symptoomstatus. CT-prevalentie was hoger bij symptomatische proefpersonen dan bij asymptomatische proefpersonen.

Tabel 9 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie in monsters van vrouwen en mannen per symptoomstatus

Monstertype ¹	Symptoomstatus	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
CVS/PVS	Sym	810	73	8	729	0	9,0	100 (95,0-100)	98,9 (97,9-99,4)	90,1 (82,3-95,5)	100 (99,5-100)
	Asym	464	31	10	420	3	7,3	91,2 (77,0-97,0)	97,7 (95,8-98,7)	75,6 (63,1-86,2)	99,3 (98,1-99,8)
PCyt	Sym	838	76	0	762	0	9,1	100 (95,2-100)	100 (99,5-100)	100 (95,4-100)	100 (99,5-100)
	Asym	473	36	0	435	2	8,0	94,7 (82,7-98,5)	100 (99,1-100)	100 (91,1-100)	99,5 (98,5-99,9)
FS	Sym	794	71	5	718	0	8,9	100 (94,9-100)	99,3 (98,4-99,7)	93,4 (85,9-97,8)	100 (99,5-100)
	Asym	460	33	3	421	3	7,8	91,7 (78,2-97,1)	99,3 (97,9-99,8)	91,7 (79,9-98,0)	99,3 (98,1-99,8)
MS	Sym	238	59	1	178	0	24,8	100 (93,9-100)	99,4 (96,9-99,9)	98,3 (91,5-100)	100 (98,0-100)
	Asym	311	41	3	267	0	13,2	100 (91,4-100)	98,9 (96,8-99,6)	93,2 (82,5-98,5)	100 (98,7-100)
MU	Sym	497	85	1	406	5	18,1	94,4 (87,6-97,6)	99,8 (98,6-100)	98,8 (94,1-100)	98,8 (97,3-99,6)
	Asym	1302	112	2	1183	5	9,0	95,7 (90,4-98,2)	99,8 (99,4-100)	98,2 (94,1-99,8)	99,6 (99,1-99,9)

Asym = asymptomatisch, BI = betrouwbaarheidsinterval, CVS = door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FN = fout-negatief, FP = fout-positief, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouwen, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NPV = negatief voorspellende waarde, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, Sym = symptomatisch, TN = terecht negatief, TP = terecht positief.

¹ Urethrale uitstrijkjes van mannen, vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes uit klinisch onderzoek 1. Uitslagen van urinemonsters van symptomatische mannen komen uit klinisch onderzoek 2, en uitslagen van urinemonsters van asymptomatische mannen komen uit klinische onderzoeken 1 en 2.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

Tabel 10 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie in urinemonsters van vrouwen en mannen per symptoomstatus

Monstertype ¹	Symptoomstatus	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95% BI) ³	NPA % (95% BI) ³
FU	Sym	1379	109	2 ⁴	1267 ⁵	1	99,1 (95,0-99,8)	99,8 (99,4-100)
	Asym	1193	65	3 ⁶	1124 ⁷	1 ²	98,5 (91,9-99,7)	99,7 (99,2-99,9)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, Asym = asymptomatisch, CCA = Composite Comparator Algorithm, BI = betrouwbaarheidsinterval, FU = urine van vrouwen, NPA = negatieve percentuele overeenkomst, PPA = positieve percentuele overeenkomst, Sym = symptomatisch.

¹ Uitslagen van urinemonsters van symptomatische en asymptomatische vrouwen komen uit klinisch onderzoek 3.

² Inclusief dubbelzinnige uitslagen uit Panther AC2-tests. Dubbelzinnige uitslagen uit AC2-tests worden als onduidelijk beschouwd; er zou een nieuw monster afgenomen moeten worden.

³ Score BI.

⁴ 2/2 proefpersonen hadden een positieve CT-uitslag van het vaginale uitstrijkje in beide referentie-NAAT's.

⁵ 38/1267 proefpersonen hadden ten minste één positieve CT-uitslag van een vaginaal uitstrijkje bij een referentie-NAAT; de referentie-uitslagen van een of meer vaginale uitstrijkjes waren niet beschikbaar van 11/1267 proefpersonen; 1218/1267 proefpersonen hadden negatieve referentie-uitslagen van het vaginale uitstrijkje.

⁶ 1/3 proefpersonen had een positieve CT-uitslag van een vaginaal uitstrijkje in beide referentie-NAAT's; 2/3 proefpersonen hadden negatieve referentie-uitslagen van het vaginale uitstrijkje.

⁷ 20/1124 proefpersonen hadden ten minste één positieve CT-uitslag van een vaginaal uitstrijkje bij een referentie-NAAT; de referentie-uitslagen van een of meer vaginale uitstrijkjes waren niet beschikbaar van 11/1124 proefpersonen; 1093/1124 proefpersonen hadden negatieve referentie-uitslagen van het vaginale uitstrijkje.

Tabel 11 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor CT-detectie in rectale uitstrijkjes en keeluitstrijkjes per symptoomstatus

Monstertype ¹	Symptoom status	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
RS	Sym	190	23	2	164	1	12,6	95,8 ⁴ (79,8-99,3)	98,8 ⁴ (95,7-99,7)	92,0 (77,0-98,8)	99,4 (97,0-100)
	Asym	2372	174	23	2158	17	8,1	91,1 ⁵ (86,2-94,4)	98,9 ⁵ (98,4-99,3)	88,3 (83,6-92,1)	99,2 (98,8-99,5)
TS	Sym	306	9	1	296	0	2,9	100 (70,1-100)	99,7 (98,1-99,9)	90,0 (61,9-99,7)	100 (99,0-100)
	Asym	2279	36	7	2230	6	1,8	85,7 (72,2-93,3)	99,7 (99,4-99,8)	83,7 (71,9-92,4)	99,7 (99,5-99,9)

BI = betrouwbaarheidsinterval. FN = fout-negatief, FP = fout-positief, NPV = negatief voorspellende waarde, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, RS = rectaal uitstrijkje, Sym = symptomatisch, TN = terecht negatief, TP = terecht positief, TS = keeluitstrijkje.

¹ Uitslagen van rectale en keeluitstrijkjes komen uit klinisch onderzoek 4.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

⁴ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,5% (1/191). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 95,8% (23/24), 95% BI: 79,8%-99,3% en specificiteit = 98,2% (164/167), 95% BI: 94,9%-99,4%.

⁵ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,4% (9/2381). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 88,8% (174/196), 95% BI: 83,6%-92,5% en specificiteit = 98,8 (2158/2185), 95% BI: 98,2%-99,1%.

Prestatieresultaten van *Neisseria gonorrhoeae*

Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie werden vastgesteld voor elk monstertype en zijn weergegeven in tabellen 12, 13 en 14 met daarin gegevens uit de vier klinische onderzoeken. Het infectiestatusalgoritme verschilde onder de vier klinische onderzoeken (zie tabellen 24 tot en met 29 voor het GC-infectiestatusalgoritme). Tabel 12 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie en de prevalentie van GC (gebaseerd op de infectiestatus) in urinemonsters en urethrale uitstrijkjes van mannen en in vaginale en endocervicale uitstrijkjes en PCyt-monsters van vrouwen.

Tabel 13 toont de PPA en NPA van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie gebaseerd op de CCA in urinemonsters van vrouwen.

Tabel 14 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie en de prevalentie van GC gebaseerd op de ASIS in rectale uitstrijkjes en keeluitstrijkjes.

Tabel 12 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie in monsters van vrouwen en mannen

Monstertype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
CVS/PVS	1258	42	5	1210	1	3,4	97,7 (87,9-99,6)	99,6 (99,0-99,8)	89,4 (78,6-96,1)	99,9 (99,6-100)
PCyt	1293	43	0	1250	0	3,3	100 (91,8-100)	100 (99,7-100)	100 (92,1-100)	100 (99,7-100)
FS	1238	42	2	1194	0	3,4	100 (91,6-100)	99,8 (99,4-100)	95,5 (85,4-99,4)	100 (99,7-100)
MS	546	34	0	512	0	6,2	100 (89,8-100)	100 (99,3-100)	100 (90,2-100)	100 (99,3-100)
MU	1797	75	5	1716	1	4,2	98,7 (92,9-99,8)	99,7 (99,3-99,9)	93,8 (86,7-97,8)	99,9 (99,7-100)

BI = betrouwbaarheidsinterval, CVS = door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FN = fout-negatief, FP = -fout-positief, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouwen, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NPV = negatief voorspellende waarde, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, TN = terecht negatief, TP = terecht positief

¹ Uitslagen van vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing, endocervicale uitstrijkjes, en urethrale uitstrijkjes van mannen komen uit klinisch onderzoek 1. Uitslagen van urinemonsters van symptomatische mannen komen uit klinisch onderzoek 2, en uitslagen van urinemonsters van asymptomatische mannen komen uit klinische onderzoeken 1 en 2.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

Tabel 13 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie in urinemonsters van vrouwen

Monstertype ¹	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95% BI) ³	NPA % (95% BI) ³
FU	2579	28	0	2550	1	96,6 (82,8-99,4)	100 (99,8-100)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, CCA = Composite Comparator Algorithm, BI = betrouwbaarheidsinterval, FU = urine van vrouwen, NPA = negatieve percentuele overeenkomst, PPA = positieve percentuele overeenkomst.

¹ Uitslagen van urinemonsters van symptomatische en asymptomatische vrouwen komen uit klinisch onderzoek 3.

² Inclusief dubbelzinnige uitslagen uit Panther AC2-tests. Dubbelzinnige uitslagen uit AC2-tests worden als onduidelijk beschouwd; er zou een nieuw monster afgenomen moeten worden.

³ Score BI.

Tabel 14 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie in rectale uitstrijkjes en keeluitstrijkjes

Monstertype ¹	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
RS	2569	192	13	2359	5	7,7	97,5 ⁴ (94,2-98,9)	99,5 ⁴ (99,1-99,7)	93,7 (89,8-96,4)	99,8 (99,5-99,9)
TS	2579	195	25	2351	8	7,9	96,1 ⁵ (92,4-98,0)	98,9 ⁵ (98,5-99,3)	88,6 (84,2-92,2)	99,7 (99,3-99,9)

BI = betrouwbaarheidsinterval, FN = fout-negatief, FP = fout-positief, NPV = negatief voorspellende waarde, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, RS = rectaal uitstrijkje, TN = terecht negatief, TP = terecht positief, TS = keeluitstrijkje.

¹ Uitslagen van rectale en keeluitstrijkjes komen uit klinisch onderzoek 4.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

⁴ Twijfelachtige uitslagen uitgesloten; het percentage twijfelachtige uitslagen bedraagt 0,2% (5/2574). Als alle twijfelachtige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. vals-positief of vals-negatief), dan is de sensitiviteit gelijk aan 96,5% (192/199), 95% BI: 92,9%-98,3% en is de specificiteit gelijk aan 99,3% (2359/2375), 95% BI: 98,9%-99,6%.

⁵ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,1% (3/2582). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 96,1% (195/203), 95% BI: 92,4%-98,0% en specificiteit = 98,8% (2351/2379), 95% BI: 98,3%-99,2%.

Tabel 15 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie en de prevalentie van GC (gebaseerd op de infectiestatus) in urinemonsters en urethrale uitstrijkjes van mannen en in vaginale en endocervicale uitstrijkjes en PCyt-monsters van vrouwen per symptoomstatus. GC-prevalentie was hoger bij symptomatische mannen, maar vergelijkbaar bij symptomatische en asymptomatische vrouwen.

Tabel 16 toont de PPA en NPA van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie gebaseerd op de CCA in urinemonsters van vrouwen per symptoomstatus.

Tabel 17 toont de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie en de prevalentie van GC gebaseerd op de ASIS in keeluitstrijkjes en rectale uitstrijkjes per symptoomstatus. GC-prevalentie was hoger bij symptomatische proefpersonen dan bij asymptomatische proefpersonen.

Tabel 15 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie in monsters van vrouwen en mannen per symptoomstatus

Monstertype ¹	Symptoomstatus	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
CVS/PVS	Sym	802	27	4	771	0	3,4	100 (87,5-100)	99,5 (98,7-99,8)	87,1 (72,6-96,1)	100 (99,6-100)
	Asym	456	15	1	439	1	3,5	93,8 (71,7-98,9)	99,8 (98,7-100)	93,8 (74,0-99,8)	99,8 (98,9-100)
PCyt	Sym	829	27	0	802	0	3,3	100 (87,5-100)	100 (99,5-100)	100 (88,0-100)	100 (99,6-100)
	Asym	464	16	0	448	0	3,4	100 (80,6-100)	100 (99,1-100)	100 (81,3-100)	100 (99,3-100)
FS	Sym	785	26	1	758	0	3,3	100 (87,1-100)	99,9 (99,3-100)	96,3 (82,4-99,9)	100 (99,5-100)
	Asym	453	16	1	436	0	3,5	100 (80,6-100)	99,8 (98,7-100)	94,1 (74,3-99,8)	100 (99,3-100)
MS	Sym	236	31	0	205	0	13,1	100 (89,0-100)	100 (98,2-100)	100 (89,5-100)	100 (98,3-100)
	Asym	310	3	0	307	0	1,0	100 (43,9-100)	100 (98,8-100)	100 (44,4-100)	100 (99,3-100)
MU	Sym	497	66	1	430	0	13,3	100 (94,5-100)	99,8 (98,7-100)	98,5 (92,3-100)	100 (99,2-100)
	Asym	1300	9	4	1286	1	0,8	90,0 (59,6-98,2)	99,7 (99,2-99,9)	69,2 (45,6-91,7)	99,9 (99,7-100)

Asym = asymptomatisch, BI = betrouwbaarheidsinterval, CVS = door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FN = fout-negatief, FP = fout-positief, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouwen, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NPV = negatief voorspellende waarde, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, Sym = symptomatisch, TN = terecht negatief, TP = terecht positief.

¹ Uitslagen van vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing, endocervicale uitstrijkjes, en urethrale uitstrijkjes van mannen komen uit klinisch onderzoek 1. Uitslagen van urinemonsters van symptomatische mannen komen uit klinisch onderzoek 2, en uitslagen van urinemonsters van asymptomatische mannen komen uit klinische onderzoeken 1 en 2.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

Tabel 16 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie in urinemonsters van vrouwen per symptoomstatus

Monstertype ¹	Symptoomstatus	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95% BI) ³	NPA % (95% BI) ³
FU	Sym	1383	19	0	1363 ⁴	1	95,0 (76,4-99,1)	100 (99,7-100)
	Asym	1196	9	0	1187 ⁵	0	100 (70,1-100)	100 (99,7-100)

AC2 = Aptima Combo 2-assay, Asym = asymptomatisch, CCA = Composite Comparator Algorithm, BI = betrouwbaarheidsinterval, FU = urine van vrouwen, NPA = negatieve percentuele overeenkomst, PPA = positieve percentuele overeenkomst, Sym = symptomatisch.

¹ Uitslagen van urinemonsters van symptomatische en asymptomatische vrouwen komen uit klinisch onderzoek 3.

² Inclusief dubbelzinnige uitslagen uit Panther AC2-tests. Dubbelzinnige uitslagen uit AC2-tests worden als onduidelijk beschouwd; er zou een nieuw monster afgenomen moeten worden.

³ Score BI.

⁴ 5/1363 proefpersonen hadden ten minste één positieve GC-uitslag van een vaginaal uitstrijkje bij een referentie-NAAT; de referentie-uitslagen van een of meer vaginale uitstrijkjes waren niet beschikbaar van 11/1363 proefpersonen; 1347/1363 proefpersonen hadden negatieve referentie-uitslagen van het vaginale uitstrijkje.

⁵ 6/1187 proefpersonen hadden ten minste één positieve GC-uitslag van een vaginaal uitstrijkje bij een referentie-NAAT; de referentie-uitslagen van een of meer vaginale uitstrijkjes waren niet beschikbaar van 11/1187 proefpersonen; 1170/1187 asymptomatische proefpersonen hadden negatieve referentie-uitslagen van het vaginale uitstrijkje.

Tabel 17 Prestatiekenmerken van de Aptima Combo 2-assay voor GC-detectie in rectale uitstrijkjes en keeluitstrijkjes per symptoomstatus

Monstertype ¹	Symptoom status	n	TP	FP	TN	FN	Prev %	Sensitiviteit % (95% BI) ²	Specificiteit % (95% BI) ²	PPV % (95% BI) ³	NPV % (95% BI) ³
RS	Sym	192	38	0	154	0	19,8	100 ⁴ (90,8-100)	100 ⁴ (97,6-100)	100 (91,2-100)	100 (97,8-100)
	Asym	2377	154	13	2205	5	6,7	96,9 ⁵ (92,9-98,6)	99,4 ⁵ (99,0-99,7)	92,2 (87,6-95,6)	99,8 (99,5-99,9)
TS	Sym	303	39	2	262	0	12,9	100 ⁶ (91,0-100)	99,2 ⁶ (97,3-99,8)	95,1 (84,5-99,4)	100 (98,7-100)
	Asym	2276	156	23	2089	8	7,2	95,1 ⁷ (90,7-97,5)	98,9 ⁷ (98,4-99,3)	87,2 (82,1-91,4)	99,6 (99,3-99,8)

BI = betrouwbaarheidsinterval. FN = fout-negatief, FP = fout-positief, NPV = negatief voorspellende waarde, PPV = positief voorspellende waarde, Prev = prevalentie, RS = rectaal uitstrijkje, Sym = symptomatisch, TN = terecht negatief, TP = terecht positief, TS = keeluitstrijkje.

¹ Uitslagen van rectale en keeluitstrijkjes komen uit klinisch onderzoek 4.

² Score BI.

³ PPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI voor de positieve aannemelijkheidsverhouding, NPV 95% BI berekend op basis van de exacte 95% BI van de negatieve aannemelijkheidsverhouding.

⁴ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,5% (1/193). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 97,4% (38/39), 95% BI: 86,8%-99,5% en specificiteit = 100% (154/154), 95% BI: 97,6%-100%.

⁵ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,2% (4/2381). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 96,3% (154/160), 95% BI: 92,1%-98,3% en specificiteit = 99,3% (2205/2221), 95% BI: 98,8%-99,6%.

⁶ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,7% (2/305). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 100% (39/39), 95% BI: 91,0%-100% en specificiteit = 98,5% (262/266), 95% BI: 96,2%-99,4%.

⁷ Dubbelzinnige uitslagen uitgesloten; het percentage dubbelzinnige uitslagen is 0,04% (1/2277). Als alle dubbelzinnige uitslagen als strijdig worden beschouwd (bijv. fout-positief of fout-negatief), sensitiviteit = 95,1% (156/164), 95% BI: 90,7%-97,5% en specificiteit = 98,9% (2089/2113), 95% BI: 98,3%-99,2%.

Infectiestatustabellen *Chlamydia trachomatis*

De frequentie van testuitkomsten van referentie-NAAT en experimentele tests van het Panther-systeem worden samengevat in tabellen 18 tot en met 23 voor CT.

Tabel 18 Klinisch onderzoek 1. CT-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes van vrouwen

CT-infectiestatus	Assay-uitslagen							Symptoomstatus	
	AC2 Tigris		ACT Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	+	62	26
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	-	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	NA	3	0
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	-	+	0	2
Geïnfecteerd	+	+	+	+	-	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	NA	+	+	1	1
Geïnfecteerd	+	+	+	+	NA	+	NA	2	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	+	+	4	1
Geïnfecteerd	+	-	+	+	NA	+	NA	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	+	+	4	0
Geïnfecteerd	+	-	+	-	-	+	-	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	NA	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	NA	+	NA	+	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	NA	+	NA	-	+	-	0	1
Geïnfecteerd ¹	-	+	-	+	+	-	+	1	0
Geïnfecteerd ¹	-	+	-	+	+	-	-	2	0
Geïnfecteerd ¹	-	+	-	+	-	-	-	1	1
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	-	-	-	0	2
Niet geïnfecteerd	-	+	-	-	-	-	-	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	+	-	+	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	+	-	-	-	-	5	0
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	+	-	-	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	+	-	NA	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	-	-	-	1	3
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	-	2	7
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	NA	2	0
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	+	2	2
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	-	680	396
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	NA	29	8
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	NA	-	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	NA	-	-	17	4
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	NA	-	NA	8	1
Niet geïnfecteerd	-	NA	-	-	-	-	-	8	6
Niet geïnfecteerd	-	NA	-	-	-	-	NA	0	1
Niet geïnfecteerd	NA	-	-	-	-	-	-	0	1
Niet geïnfecteerd	NA	-	-	-	-	-	NA	1	0
Niet geïnfecteerd	NA	-	-	-	NA	-	+	1	0

AC2 = Aptima Combo 2-assay, ACT = Aptima CT-assay, Asym = asymptomatisch, CVS = door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouw, FU = urine van vrouwen, NA = resultaat niet beschikbaar, Panther = Panther-systeem, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, Sym = symptomatisch, Tigris = Tigris DTS-systeem.

¹Voor de evaluatie van niet-urinemonstertypes werden de monsters als niet-geïnfecteerd beschouwd.

Tabel 19 Klinisch onderzoek 1. CT-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met urethrale uitstrijkjes van mannen

CT-infectiestatus	Assay-uitslagen						Symptoomstatus	
	AC2 DTS		ACT Tigris		AC2 Panther	Sym	Asym	
	MS	MU	MS	MU	MS			
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	50	37	
Geïnfecteerd	+	+	+	+	NA	4	1	
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	2	0	
Geïnfecteerd	+	-	+	+	+	4	2	
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	3	2	
Niet geïnfecteerd	+	+	-	-	-	0	1	
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	+	0	1	
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	-	1	1	
Niet geïnfecteerd	-	-	+	-	-	3	2	
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	-	1	1	
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	+	1	2	
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	173	262	
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	NA	10	9	
Niet geïnfecteerd	NA	-	-	-	NA	1	2	

AC2 = Aptima Combo 2-assay. ACT = Aptima CT-assay. Asym = asymptomatisch, DTS = DTS-systeem, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NA = uitslag niet beschikbaar, Panther = Panther-systeem, Sym = symptomatisch, Tigris = Tigris DTS-systeem.

Tabel 20 Klinisch onderzoek 1 en klinisch onderzoek 2. CT-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met urinemonsters van mannen

CT-infectiestatus	Assay-uitslagen						Symptoomstatus		
	AC2 ¹		ACT Tigris		NAAT 1 ²	NAAT 2 ³	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Klinisch onderzoek 1									
Geïnfecteerd	+	+	+	+			+		38
Geïnfecteerd	+	-	+	+			+		2
Geïnfecteerd	+	-	+	-			-		2
Klinisch onderzoek 2									
Geïnfecteerd	+	+			+	+	+	73	66
Geïnfecteerd	+	+			+	+	-	2	1
Geïnfecteerd	+	+			+	-	+	0	1
Geïnfecteerd	+	+			+	NA	+	0	1
Geïnfecteerd	+	+			-	+	+	3	0
Geïnfecteerd	+	+			-	+	-	0	1
Geïnfecteerd	+	-			+	+	+	4	0
Geïnfecteerd	+	-			+	+	-	3	0
Geïnfecteerd	+	=			-	+	-	0	1
Geïnfecteerd	-	+			+	+	+	5	4
Klinisch onderzoek 1									
Niet geïnfecteerd	+	+	-	-			-		1
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-			-		2
Niet geïnfecteerd	-	-	+	-			-		2
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+			+		1

Tabel 20 Klinisch onderzoek 1 en klinisch onderzoek 2. CT-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met urinemonsters van mannen (vervolg)

CT-infectiestatus	Assay-uitslagen						Symptoomstatus		
	AC2 ¹		ACT Tigris		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	-		273
Niet geïnfecteerd	NA	-	-	-	-	-	-		2
Klinisch onderzoek 2									
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	-	-	-	1	6
Niet geïnfecteerd	-	+	-	-	-	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	+	-	-	0	2
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	-	-	388	874
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	=	-	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	-	NA	-	10	18
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	NA	-	-	1	2
Niet geïnfecteerd	-	NA	-	-	-	-	-	2	0
Niet geïnfecteerd	NA	-	-	-	-	-	-	4	0

AC2 = Aptima Combo 2-assay. ACT = Aptima CT-assay. Asym = asymptomatisch, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NA = uitslag niet beschikbaar, Panther = Panther-systeem, Sym = symptomatisch, Tigris = Tigris DTS-systeem. Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnige uitslag.

¹ Urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen werden getest met de Aptima Combo 2-assay op de DTS-systemen in klinisch onderzoek 1 en op het Tigris DTS-systeem in klinisch onderzoek 2.

² Urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen werden getest met de Aptima CT-assay op het Tigris DTS-systeem in klinisch onderzoek 1.

³ Urinemonsters van mannen werden getest met twee CT-NAAT's die zijn goedgekeurd door de FDA in klinisch onderzoek 2.

Opmerking: gegevens van asymptomatische mannen uit klinisch onderzoek 1 zijn gecombineerd met gegevens uit klinisch onderzoek 2.

Tabel 21 Klinisch onderzoek 3. CT-CCA-status voor prestatie-evaluatie met urinemonsters van vrouwen

Composite Comparator-status	Assay-uitslagen				Symptoomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Positief	+	+	NR	+	101	61
Positief	+	+	NR	-	1	0
Positief	+	+	NR	=	0	1
Positief	+	-	+	+	4	4
Positief	-	+	+	+	3	0
Positief	=	+	+	+	1	0
Negatief	-	+	-	+	1	0
Negatief	-	+	-	-	3	1
Negatief	-	-	NR	+	1	3
Negatief	-	-	NR	-	1261	1119
Negatief	-	NA	-	-	1	1
Negatief	NA	-	-	-	2	3

Asym = asymptomatisch, FU = urine van vrouwen, NA = uitslag niet beschikbaar, NR = niet nodig, AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem. Sym = symptomatisch.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een uiteindelijk dubbelzinnige uitslag.

Tabel 22 Klinisch onderzoek 4. CT-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met rectale uitstrijkjes

Rectaal Infectiestatus	Assay-uitslagen				Rectaal Symptoomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Geïnfecteerd	+	+	+	+	0	3
Geïnfecteerd	+	+	+	-	0	6
Geïnfecteerd	+	+	+	=	0	3
Geïnfecteerd	+	+	-	=	0	1
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	21	148
Geïnfecteerd	+	-	+	+	1	13
Geïnfecteerd	+	-	+	-	0	7
Geïnfecteerd	+	NR	+	+	0	2
Geïnfecteerd	-	+	+	+	1	7
Geïnfecteerd	-	+	+	-	1	4
Geïnfecteerd	-	+	+	=	0	1
Geïnfecteerd	NR	+	+	+	0	1
Niet geïnfecteerd	+	-	-	+	0	2
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	1	4
Niet geïnfecteerd	-	+	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	+	-	-	1	10
Niet geïnfecteerd	-	-	+	+	2	9
Niet geïnfecteerd	-	-	+	=	0	2
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	0	10
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	0	2
Niet geïnfecteerd	-	-	-	=	0	2
Niet geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	158	2062
Niet geïnfecteerd	-	NR	-	-	0	47
Niet geïnfecteerd	NR	-	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	NR	-	-	-	4	33
Niet geïnfecteerd	NR	-	-	=	1	0

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, Asym = asymptomatisch, N/A = niet van toepassing, NR = resultaat niet beschikbaar, Sym = symptomatisch.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnige uitslag.

Tabel 23 Klinisch onderzoek 4. CT-infectiestatus voor prestatie-evaluatie van keeluitstrijkjes

Keel Infectiestatus	Assay-uitslagen			Symptoomstatus keel		
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Geïnfecteerd	+	+	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	-	0	2
Geïnfecteerd	+	+	-	-	0	1
Geïnfecteerd	+	+	=	-	0	1
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	8	31
Geïnfecteerd	+	-	+	+	1	4
Geïnfecteerd	+	-	+	-	0	1
Geïnfecteerd	+	NR	+	-	0	1
Niet geïnfecteerd	+	-	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	0	3
Niet geïnfecteerd	-	+	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	+	-	-	0	2
Niet geïnfecteerd	-	-	+	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	1	4
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	1	6
Niet geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	295	2202
Niet geïnfecteerd	-	=	-	-	0	1
Niet geïnfecteerd	-	NR	-	-	0	6
Niet geïnfecteerd	NR	-	-	-	0	10

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, Asym = asymptomatisch, N/A = niet van toepassing, NR = resultaat niet beschikbaar, Sym = symptomatisch.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnige uitslag.

Infectiestatustabellen *Neisseria gonorrhoeae*

De frequentie van testuitkomsten van referentie-NAAT en experimentele tests met het Panther-systeem worden samengevat in tabellen 24 tot en met 29 voor GC.

Tabel 24 Klinisch onderzoek 1. GC-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met vaginale uitstrijkjes, baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing en endocervicale uitstrijkjes van vrouwen

GC-infectiestatus	Assay-uitslagen							Symptoomstatus	
	AC2 Tigris		AGC Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	+	22	10
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	+	NA	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	-	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	=	+	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	+	+	3	3
Geïnfecteerd	+	-	+	-	-	+	+	0	1
Geïnfecteerd	+	NA	+	NA	+	+	+	0	1
Niet geïnfecteerd	+	NA	-	-	-	=	-	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	+	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	+	-	-	3	0
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	+	-	NA	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	-	-	+	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	-	-	-	736	429
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	-	-	=	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	-	-	NA	32	9
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	-	NA	-	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	NA	-	-	18	6
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	NA	-	NA	10	3

AC2 = Aptima Combo 2-assay, AGC = Aptima GC-assay, Asym = asymptomatisch, CVS = door arts afgenomen vaginaal uitstrijkje, FS = endocervicaal uitstrijkje van vrouw, FU = urine van vrouwen, NA = resultaat niet beschikbaar, Panther = Panther-systeem, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, PVS = door patiënt afgenomen vaginaal uitstrijkje, Sym = symptomatisch, Tigris = Tigris DTS-systeem.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnige uitslag bij hertesten.

Tabel 25 Klinisch onderzoek 1. GC-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met urethrale uitstrijkjes van mannen

GC-infectiestatus	Assay-uitslagen					Symptoomstatus	
	AC2 DTS		AGC DTS		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Geïnfecteerd	+	+	+	+	+	30	2
Geïnfecteerd	+	+	+	+	NA	0	1
Geïnfecteerd	+	-	+	-	+	1	1
Geïnfecteerd	NA	+	NA	+	NA	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	-	205	307
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA	NA	14	9

AC2 = Aptima Combo 2-assay, AGC = Aptima GC-assay, Asym = asymptomatisch, DTS = DTS-systeem, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NA = uitslag niet beschikbaar, Panther = Panther-systeem, Sym = symptomatisch.

Tabel 26 Klinisch onderzoek 1 en klinisch onderzoek 2. GC-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met urinemonsters van mannen

GC-infectiestatus	Assay-uitslagen						Symptoomstatus		
	AC2 ¹		AGC DTS ²		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³	AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU		
Klinisch onderzoek 1									
Geïnfecteerd	+	+	+	+			+		3
Geïnfecteerd	+	-	+	-			-		1
Klinisch onderzoek 2									
Geïnfecteerd	+	+			+	+	+	63	4
Geïnfecteerd	+	+			+	NA	+	1	1
Geïnfecteerd	-	+			+	-	+	0	1
Geïnfecteerd	NA	+			+	+	+	2	0
Klinisch onderzoek 1									
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA			+		2
Niet geïnfecteerd	-	-	NA	NA			-		314
Klinisch onderzoek 2									
Niet geïnfecteerd	+	-			-	-	-	2	4
Niet geïnfecteerd	-	+			-	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-			+	-	-	6	2
Niet geïnfecteerd	-	-			-	+	-	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-			-	-	+	1	1
Niet geïnfecteerd	-	-			-	-	-	407	945
Niet geïnfecteerd	-	-			-	NA	-	9	19
Niet geïnfecteerd	-	-			NA	-	-	1	2
Niet geïnfecteerd	-	NA			-	-	-	2	0
Niet geïnfecteerd	NA	-			-	-	-	2	0

AC2 = Aptima Combo 2-assay. AGC = Aptima GC-assay. Asym = asymptomatisch, DTS = DTS-systeem, MS = urethraal uitstrijkje van mannen, MU = urine van mannen, NA = uitslag niet beschikbaar, Panther = Panther-systeem, Sym = symptomatisch.

¹ Urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen werden getest met de Aptima Combo 2-assay op de DTS-systemen in klinisch onderzoek 1 en op het Tigris DTS-systeem in klinisch onderzoek 2.

² Urethrale uitstrijkjes en urinemonsters van mannen werden getest met de Aptima GC-assay op de DTS-systemen in klinisch onderzoek 1.

³ Urinemonsters van mannen werden getest met twee GC-NAAT's die zijn goedgekeurd door de FDA in klinisch onderzoek 2.

Opmerking: gegevens van asymptomatische mannen uit klinisch onderzoek 1 zijn gecombineerd met gegevens uit klinisch onderzoek 2.

Tabel 27 Klinisch onderzoek 3. GC-CCA-status voor prestatie-evaluatie met urinemonsters van vrouwen

Composite Comparator-status	Assay-uitslagen				Symptoomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Positief	+	+	NR	+	19	9
Positief	=	+	+	=	1	0
Negatief	-	-	NR	-	1360	1183
Negatief	-	NA	-	-	1	1
Negatief	NA	-	-	-	2	3

Asym = asymptomatisch, FU = urine van vrouwen, NA = uitslag niet beschikbaar, NR = niet nodig, AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem. Sym = symptomatisch.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een uiteindelijk dubbelzinnige uitslag.

Tabel 28 Klinisch onderzoek 4. GC-infectiestatus voor prestatie-evaluatie met rectale uitstrijkjes

Rectaal Infectiestatus	Assay-uitslagen				Rectaal Symptoomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Geïnfecteerd	+	+	+	+	1	0
Geïnfecteerd	+	+	+	-	0	1
Geïnfecteerd	+	+	+	=	1	0
Geïnfecteerd	+	+	-	-	0	2
Geïnfecteerd	+	+	-	=	0	1
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	34	137
Geïnfecteerd	+	-	+	+	2	11
Geïnfecteerd	+	-	+	-	0	2
Geïnfecteerd	-	+	+	+	1	5
Geïnfecteerd	NR	+	+	+	0	1
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	0	4
Niet geïnfecteerd	-	+	-	+	0	1
Niet geïnfecteerd	-	+	-	-	0	5
Niet geïnfecteerd	-	-	+	+	0	8
Niet geïnfecteerd	-	-	+	=	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	0	4
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	0	5
Niet geïnfecteerd	-	-	-	=	0	2
Niet geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	148	2109
Niet geïnfecteerd	-	NR	-	-	1	48
Niet geïnfecteerd	NR	-	-	-	5	34

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, Asym = asymptomatisch, N/A = niet van toepassing, NR = resultaat niet beschikbaar, Sym = symptomatisch.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnige uitslag.

Tabel 29 Klinisch onderzoek 4. GC-infectiestatus voor prestatie-evaluatie van keeluitstrijkjes

Keel Infectiestatus	Assay-uitslagen				Symptoomstatus keel	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Geïnfecteerd	+	+	+	+	1	3
Geïnfecteerd	+	+	+	-	0	2
Geïnfecteerd	+	+	-	-	0	4
Geïnfecteerd	+	+	N.v.t.	+	36	135
Geïnfecteerd	+	-	+	+	2	14
Geïnfecteerd	+	-	+	-	0	2
Geïnfecteerd	+	NR	+	+	0	2
Geïnfecteerd	-	+	+	+	0	2
Niet geïnfecteerd	+	-	-	+	0	4
Niet geïnfecteerd	+	-	-	-	1	15
Niet geïnfecteerd	+	-	-	=	1	0
Niet geïnfecteerd	-	+	-	+	0	2
Niet geïnfecteerd	-	+	-	-	0	4
Niet geïnfecteerd	-	+	-	=	1	0
Niet geïnfecteerd	-	-	+	+	2	3
Niet geïnfecteerd	-	-	+	=	0	1
Niet geïnfecteerd	-	-	-	+	0	14
Niet geïnfecteerd	-	-	-	-	1	7
Niet geïnfecteerd	-	-	N.v.t.	-	260	2049
Niet geïnfecteerd	-	NR	-	-	0	5
Niet geïnfecteerd	NR	-	-	-	0	9

AC2 Panther = Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem, Asym = asymptomatisch, N/A = niet van toepassing, NR = resultaat niet beschikbaar, Sym = symptomatisch.

Het symbool voor gelijk aan (=) staat voor een dubbelzinnige uitslag.

Klinische prestaties van door de patiënt afgenomen keel- en rectale uitstrijkjes

Door de patiënt afgenomen keel- en rectale uitstrijkjes zijn geëvalueerd in de wetenschappelijke literatuur en hieruit is gebleken dat de prestaties vergelijkbaar zijn met keel- en rectale monsters die door een arts zijn afgenomen (1, 14, 15, 18, 29, 38).

RLU-distributie van Aptima Combo 2-controles

De distributie van RLU-waarden van de Aptima Combo 2-controles wordt weergegeven in tabel 30 van alle geldige Panther-systeemruns die zijn uitgevoerd tijdens klinisch onderzoek 1, klinisch onderzoek 2, klinisch onderzoek 3 en klinisch onderzoek 4.

Tabel 30 RLU-distributie van Aptima Combo 2-controles

Controle	Statistiek	Totale RLU (x1000)			
		Klinisch onderzoek 1.	Klinisch onderzoek 2.	Klinisch onderzoek 3	Klinisch onderzoek 4
Positieve controle, CT/ negatieve controle, GC	N	66	23	41	96
	Maximum	1335	1258	1577	1464
	Mediaan	1081,5	1135,0	1091,0	1164,0
	Minimum	624	910	771	824
	CV%	11,2	7,5	13,5	8,4
Positieve controle, GC/ negatieve controle, CT	N	66	23	41	96
	Maximum	1241	1311	1308	1137
	Mediaan	1172,0	1174,0	1060,0	983,5
	Minimum	1063	1082	905	817
	CV%	3,2	4,9	8,9	8,4

Onderzoek naar overeenkomst van klinische panels

Bij het onderzoek naar overeenkomst van klinische panels werd de gelijkwaardigheid tussen de originele en bijgewerkte versies van de Aptima Combo 2-assay geëvalueerd met behulp van 20 bereide klinische CT-/GC-panels met 0 tot 2.500 IFU/ml wild-type CT, 0 tot 500 IFU/ml Finse variant van *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) en 0 tot 125.000 CFU/ml GC in urinemonsters. Elk van de 20 panels werd in drievoud getest in twee runs per dag op drie Panther-systemen door twee gebruikers die drie partijen reagentia gebruikten gedurende zes dagen. Tabel 31 toont de procentuele overeenkomsten met verwachte CT- en GC-uitslagen voor de twee versies van de Aptima Combo 2-assay.

Tabel 31 Onderzoek naar overeenkomst van klinische CT-/GC-panels met originele en bijgewerkte versie Aptima Combo 2

Concentratie panellid			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC CFU/ml	Origineel AC2 Verwacht resultaat	Origineel AC2% Overeenkomst	Bijgewerkt AC2 Verwacht resultaat	Bijgewerkt AC2% overeenkomst	Origineel AC2 Verwacht resultaat	Origineel AC2% Overeenkomst	Bijgewerkt AC2 Verwacht resultaat	Bijgewerkt AC2% overeenkomst
0	0	0	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0	12,5	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	1250	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0	125.000	Neg	100%	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%
0,25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
25	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2500	0	0	Pos	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,02	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,05	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,2	0	Neg	98,2%	Pos	100%	Neg	99,1%	Neg	100%
0	500	0	Neg	100%	Pos	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
25	0	1250	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2500	0	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2,5	0	125.000	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	500	125	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
0	0,05	125.000	Neg	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%
2500	500	125	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%	Pos	100%

*De IFU-equivalenten werden berekend op basis van de grootte van het genoom en de geschatte DNA:RNA-verhouding/cel van elk organisme.

Analytische prestaties

Analytische-sensitiviteitsonderzoek

Urogenitale monsters

De analytische sensitiviteit (detectielimiet) van *Chlamydia trachomatis* werd bepaald aan de hand van tests met verdunningen van CT-organismen in de Aptima Combo 2-assay. De geclaimde analytische sensitiviteit voor de assay is 1 IFU/assay (7,25 IFU/uitstrijkje, 9,75 IFU/ml baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing en 5,0 IFU/ml urine). Verdunningen van minder dan 1 IFU/assay testten echter positief in de Aptima Combo 2-assay voor de volgende 12 serovars: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a, en L3 (positiviteit van $\geq 95\%$ werd waargenomen bij monsters met CT-concentraties van 1,89 IFU/ml).

De analytische sensitiviteit voor FI-nvCT werd vastgesteld aan de hand van tests met verdunningen met in-vitrotranscript in negatieve urinemonsters, negatieve ThinPrep-monsters en monsters uit een gesimuleerde uitstrijkmatrix. Dertig replica's van elke verdunning werden getest op het Panther-systeem, elk van drie reagentiাপartijen van de bijgewerkte Aptima Combo 2-assay voor een totaal van 90 replica's per monstertype. De analytische sensitiviteit was minder dan één IFU per assay in urinemonsters, ThinPrep-monsters en monsters uit een gesimuleerde uitstrijkmatrix. De detectiemogelijkheden van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay werden bevestigd voor meerdere CT-varianten.

De analytische sensitiviteit (detectielimiet) van *Neisseria gonorrhoeae* werd bepaald aan de hand van tests met verdunningen van GC-organismen in de Aptima Combo 2-assay. De geclaimde analytische sensitiviteit voor de assay is 50 cellen/assay (362 cellen/uitstrijkje, 488 cellen/ml baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing 250 cellen/ml urine). Verdunningen van minder dan 50 cellen/assay testten echter positief in de Aptima Combo 2-assay voor de 30 verschillende stammen van GC (positiviteit van $\geq 95\%$ werd waargenomen bij monsters met GC-concentraties van 0,36 cellen/ml).

Extragenitale monsters

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

De detectielimiet van 95% voor keel- en rectale uitstrijkjes was 0,007 IFU/ml voor CT. De detectielimiet van 95% voor keel- en rectale uitstrijkjes was 0,10 CFU/ml voor GC.

Onderzoek naar analytische specificiteit

In totaal werden 198 organismen geëvalueerd met de Aptima Combo 2-assay in twee onderzoeken. Voor een initieel onderzoek werden 154 kweekisolaten gebruikt. Deze isolaten bevatten 86 organismen die geïsoleerd kunnen worden uit het urogenitale kanaal, en 68 extra organismen die een fylogenetische dwarsdoorsnede van organismen vertegenwoordigen. Voor een aanvullend onderzoek voor extragenitale monsters werden 44 microben gebruikt die gevonden kunnen worden bij extragenitale uitstrijkjes. De geteste organismen omvatten bacteriën, schimmels, gisten, parasieten en virussen.

De analytische specificiteit van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay werd geëvalueerd met behulp van een subset met micro-organismen, die staan vermeld in Tabel 32

en Tabel 33. De 86 geteste micro-organismen bestonden hoofdzakelijk uit virale, bacteriële en giststammen. Geen van de geteste micro-organismen bleek een impact te hebben op de prestaties of analytische specificiteit van de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay.

Urogenitale monsters

Dit onderzoek naar analytische specificiteit werd uitgevoerd op DTS™-systemen. In totaal werden 154 kweekisolaten geëvalueerd met de Aptima Combo 2-assay. Deze isolaten bevatten 86 organismen die geïsoleerd kunnen worden uit het urogenitale kanaal, en 68 extra organismen die een fylogenetische dwarsdoorsnede van organismen vertegenwoordigen. De geteste organismen omvatten bacteriën, schimmels, gisten, parasieten en virussen. Alle organismen behalve *C. psittaci*, *C. pneumoniae* en de virussen werden getest bij $1,0 \times 10^6$ cellen/assay in STM. De Chlamydia- en Neisseria-organismen werden getest in medium met PreservCyt-oplossing. *C. psittaci* en *C. pneumoniae* werden getest bij $1,0 \times 10^5$ IFU/assay. De virussen werden als volgt getest: (a) herpes simplex-virussen I en II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/assay, (b) humaan papillomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA-kopieën/assay en (c) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ geïnfecteerde celkweekcellen/assay. Alleen CT- en GC-monsters leverden positieve uitslagen op met de Aptima Combo 2-assay. De lijst met geteste organismen wordt getoond in tabel 32.

Tabel 32 Analytische specificiteit

Organisme	Organisme	Organisme
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Herpes-simplexvirus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes-simplexvirus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Humaan papillomavirus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>

'(n)' staat voor het aantal geteste stammen.

Alle geteste organismen leverden een negatieve uitslag op met de Aptima Combo 2-assay op basis van kinetisch profieltype en RLU.

Tabel 32 Analytische specificiteit (vervolg)

Organisme	Organisme	Organisme
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> -serogroep A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> -serogroep B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> -serogroep C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> -serogroep D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> -serogroep Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> -serogroep W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

'(n)' staat voor het aantal geteste stammen.

Alle geteste organismen leverden een negatieve uitslag op met de Aptima Combo 2-assay op basis van kinetisch profieltype en RLU.

Extragenitale monsters

In totaal werden 44 microben die mogelijk te vinden zijn in extragenitale monsters, geëvalueerd met de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem. De geteste organismen omvatten bacteriën, parasieten en virussen. Alleen CT- en GC-monsters leverden positieve uitslagen op met de Aptima Combo 2-assay. De lijst met geteste organismen wordt getoond in Tabel 33.

Tabel 33 Kruisreactiviteit micro-organismen voor keel- en rectale monsters

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

Interfererende stoffen

Urogenitale monsters

De prestaties van de Aptima Combo 2-assay in aanwezigheid van mogelijk interfererende stoffen werden getest op DTS™-systemen, waaronder de volgende interfererende stoffen die afzonderlijk waren verrijkt in uitstrijkjes en baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing: 10% bloed, anticonceptiegelei, zaaddodend middel, vochtinbrengende crème, verdovingsmiddel voor aambeien, lichaamsolie, poeder, antischimmelcrème, vaginale glijmiddelen, sprays voor vrouwen en leukocyten ($1,0 \times 10^6$ cellen/ml). Ze werden allemaal getest op potentiële interferentie bij de assay in af- en aanwezigheid van CT en GC bij het geschatte rRNA-equivalent van 1,0 CT-IFU/assay (5 fg/assay) en 50 GC-cellen/assay (250 fg/assay). De rRNA-equivalenten werden berekend op basis van de grootte van het genoom en de geschatte DNA:RNA-verhouding/cel van elk organisme.

Het versturende effect van bloed werd ook getest op het Panther-systeem en de resultaten van deze tests toonde aan dat de aanwezigheid van bloed geen effect heeft op de prestaties van de Aptima Combo 2-assay.

Extragenitale monsters

De volgende interfererende stoffen werden afzonderlijk verrijkt in STM en getest op het Panther-systeem: medicatie tegen koortslippen, lippenbalsem, aambeienzalf, menselijke ontlasting, hoestmiddel, tandpasta, mondwater, laxerende zetpillen, medicatie tegen diarree en maagzuurremmers. Ze werden allemaal getest op potentiële interferentie bij de assay in af- en aanwezigheid van CT en GC van iets boven de detectielimiet.

Er werd geen interferentie waargenomen bij de geteste stoffen tijdens de twee bovengenoemde onderzoeken. Er werden geen amplificatieremmers waargenomen in de Aptima Combo 2-assay.

Nauwkeurigheidsonderzoek binnen laboratoria

De nauwkeurigheid van de Aptima Combo 2-assay werd met behulp van het Panther-systeem beoordeeld bij Hologic. De tests werden uitgevoerd met drie Panther-systemen en drie assayreagentiapartijen. De tests werden uitgevoerd over een periode van 24 dagen.

Reproduceerbaarheidspanelleden werden aangemaakt met negatieve baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing, urine en STM. De positieve panelleden werden aangemaakt door CT-en/of GC-organismen te verrijken tot de doelconcentraties zoals weergegeven in Tabel 34.

Voor elk panellid geeft Tabel 34 de gemiddelde RLU, tussen instrumenten, tussen partijen, tussen runs, binnen runs en algehele variatie als SD en procentuele CV. Ook de procentuele overeenkomst met verwachte resultaten wordt getoond.

Tabel 34 Nauwkeurighedsgegevens binnen laboratoria

Matrix	Doelconcentratie		Overeengekomen/ N	Agrmt (%)	Gemiddelde RLU (x1000)	Tussen instrumenten		Tussen partijen		Tussen runs		Binnen runs		Totaal			
	CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
	(IFU/ml)	(CFU/ml)															
STM	0	0	96/96	100	6	0,1	1,0	0,9	13,5	0,0	0,0	1,0	15,7	1,3	20,1		
	0,25	0	95/95	100	1226	70,0	5,7	20,0	1,6	8,4	0,7	47,1	3,8	87,1	7,1		
	2,5	0	96/96	100	1249	78,0	6,2	6,1	0,5	0,0	0,0	32,9	2,6	84,8	6,8		
	25	0	95/95	100	1268	72,9	5,7	15,3	1,2	0,0	0,0	39,6	3,1	84,3	6,6		
	0	12,5	96/96	100	1081	18,4	1,7	28,6	2,6	0,0	0,0	26,7	2,5	43,2	4,0		
	0	125	96/96	100	1266	29,8	2,4	0,0	0,0	8,9	0,7	27,6	2,2	41,6	3,3		
	0	1250	96/96	100	1309	29,4	2,2	0,0	0,0	9,8	0,8	31,8	2,4	44,4	3,4		
	2,5	125	96/96	100	2456	86,6	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	53,0	2,2	101,5	4,1		
	2,5	2500	96/96	100	2509	73,1	2,9	0,0	0,0	19,8	0,8	46,8	1,9	89,0	3,5		
	1000	2500	96/96	100	2496	31,7	1,3	6,1	0,2	0,0	0,0	193,7	7,8	196,3	7,9		
1000	125	96/96	100	2471	83,6	3,4	9,4	0,4	0,0	0,0	52,4	2,1	99,1	4,0			
Urine	0	0	94/94	100	6	0,2	3,2	0,7	10,8	0,4	5,9	1	16,3	1,3	21,2		
	0,25	0	95/95	100	863	70,7	8,2	165,7	19,2	48,0	5,6	132,3	15,3	228,6	26,5		
	2,5	0	95/95	100	1129	56,0	5	89,6	7,9	8,6	0,8	74,2	6,6	129,4	11,5		
	25	0	96/96	100	1246	60,5	4,9	14,0	1,1	13,4	1,1	43,0	3,5	76,7	6,2		
	0	12,5	96/96	100	1016	18,8	1,9	31,8	3,1	7,9	0,8	49,5	4,9	62,3	6,1		
	0	125	96/96	100	1209	49,3	4,1	23,5	1,9	1,7	0,1	40,3	3,3	67,9	5,6		
	0	1250	96/96	100	1252	53,0	4,2	40,3	3,2	7,7	0,6	40,2	3,2	78,2	6,2		
	2,5	125	95/95	100	2290	73,9	3,2	40,9	1,8	10,4	0,5	56,1	2,5	101,9	4,4		
PCyt	0	0	96/96	100	7	0,0	0,0	0,8	11,7	0,0	0,0	1,5	22,4	1,7	24,7		
	0,25	0	96/96	100	1113	92,3	8,3	30,1	2,7	0,0	0,0	63,6	5,7	116,0	10,4		
	2,5	0	96/96	100	1194	62,5	5,2	24,8	2,1	0,0	0,0	47,0	3,9	82,1	6,9		
	25	0	95/95	100	1222	65,1	5,3	26,4	2,2	14,7	1,2	35,0	2,9	79,8	6,5		
	0	12,5	93/93	100	994	33,3	3,3	36,9	3,7	16,0	1,6	26,2	2,6	58,4	5,9		
	0	125	95/95	100	1189	40,1	3,4	4,5	0,4	10,9	0,9	21,4	1,8	47,0	4,0		
	0	1250	95/95	100	1239	37,7	3,0	7,5	0,6	13,6	1,1	18,0	1,5	44,6	3,6		
	2,5	125	95/95	100	2333	99,7	4,3	35,3	1,5	12,6	0,5	48,9	2,1	117,2	5,0		

Agrmt = overeenkomst, CFU = kolonievormende eenheid, CV = variatiecoëfficiënt, IFU = inclusievormende eenheid, N = aantal monsters, PCyt = baarmoederhalsuitstrijkje in PreservCyt-oplossing, RLU = relatieve lichteheid, SD = standaardafwijking, STM = monstertransportmedium.

Opmerking: variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren zeer klein is. Wanneer dit gebeurt, wordt de variabiliteit zoals gemeten met standaardafwijking en %CV ingesteld op 0.

Reproduceerbaarheidsonderzoeken

De reproduceerbaarheid van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem werd geëvalueerd in twee verschillende onderzoeken met panelleden die werden aangemaakt met monstertransportmedium (STM) in reproduceerbaarheidsonderzoek 1, en met panelleden die werden aangemaakt met klinische urinemonsters in reproduceerbaarheidsonderzoek 2.

Reproduceerbaarheidsonderzoek 1

De reproduceerbaarheid van de Aptima Combo 2-assay werd geëvalueerd met panelleden die met behulp van STM zijn aangemaakt in drie externe Amerikaanse laboratoria met behulp van het Panther-systeem. De tests werden uitgevoerd met behulp van een partij assayreagentia en in totaal zes gebruikers (twee in elk onderzoekscentrum). In elk onderzoekscentrum werden gedurende ten minste 10 dagen tests uitgevoerd. Het negatieve panellid bestond uit STM en positieve panelleden werden aangemaakt door STM te verrijken met lysaat van CT- en/of GC-organismen die resulteerden in panelleden met verwachte doelconcentraties. Tabel 35 toont de CT- en GC-concentraties voor elk panellid en het gemiddelde, de standaardafwijking (SD) en de variatiecoëfficiënt (CV) van de RLU-gegevens voor elk panellid tussen onderzoekscentra, tussen gebruikers, tussen dagen, tussen runs, binnen runs en in het algemeen. Ook de procentuele overeenkomst met verwachte resultaten wordt getoond. Alleen monsters met geldige uitslagen werden opgenomen in de analyses.

Tabel 35 Gegevens uit reproduceerbaarheidsonderzoek 1

Doelconcentratie		Overeengekomen/N	Agrmt (%)	Gemiddelde RLU (x1000)	Tussen onderzoekscentra		Tussen gebruikers		Tussen dagen		Tussen runs		Binnen runs		Totaal	
CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	180/180	100	6	1,0	17,5	0,5	8,1	0,2	3,7	0,5	8,2	1,5	24,4	1,9	32,4
0,25	0	180/180	100	1207	45,0	3,7	17,3	1,4	0,0	0,0	35,1	2,9	66,9	5,5	89,7	7,4
2,5	0	180/180	100	1272	41,3	3,2	19,2	1,5	0,0	0,0	31,0	2,4	36,8	2,9	66,3	5,2
25	0	180/180	100	1292	43,7	3,4	14,9	1,2	7,7	0,6	35,1	2,7	36,3	2,8	68,8	5,3
1000	0	180/180	100	1294	48,1	3,7	14,3	1,1	26,8	2,1	29,6	2,3	34,8	2,7	73,0	5,6
0	0,25	180/180	100	589	92,2	15,7	19,9	3,4	28,1	4,8	21,2	3,6	44,8	7,6	110,2	18,7
0	12,5	179/179	100	1251	163,5	13,1	0,0	0,0	15,1	1,2	31,5	2,5	29,8	2,4	169,8	13,6
0	125	180/180	100	1295	168,3	13,0	6,7	0,5	33,4	2,6	21,1	1,6	33,3	2,6	176,2	13,6
0	1250	180/180	100	1309	166,5	12,7	0,0	0,0	28,4	2,2	27,6	2,1	31,2	2,4	173,9	13,3
0	2500	179/179	100	1305	170,9	13,1	11,4	0,9	30,4	2,3	15,2	1,2	32,2	2,5	177,5	13,6
2,5	125	178/178	100	2513	123,9	4,9	24,6	1,0	24,0	1,0	57,5	2,3	52,4	2,1	150,3	6,0
2,5	2500	180/180	100	2515	123,5	4,9	6,5	0,3	33,8	1,3	39,3	1,6	59,4	2,4	146,6	5,8
1000	125	179/179	100	2524	117,4	4,6	35,2	1,4	52,1	2,1	28,9	1,1	54,7	2,2	146,8	5,8
1000	2500	180/180	100	2525	118,2	4,7	21,6	0,9	38,7	1,5	54,8	2,2	48,5	1,9	145,9	5,8

Agrmt = overeenkomst, CFU = kolonievormende eenheid, CV = variatiecoëfficiënt, IFU = inclusievormende eenheid, RLU = relatieve lichte-eenheid, SD = standaardafwijking.

Opmerking: variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren zeer klein is. Wanneer dit gebeurt, wordt de variabiliteit zoals gemeten met standaardafwijking en %CV ingesteld op 0.

Reproduceerbaarheidsonderzoek 2

De reproduceerbaarheid van de Aptima Combo 2-assay werd geëvalueerd met panelleden die met behulp van klinische urinemonsters zijn aangemaakt in twee externe Amerikaanse laboratoria en intern met behulp van het Panther-systeem. De tests werden uitgevoerd met behulp van een partij assayreagentia en in totaal zes gebruikers (twee in elk onderzoekscentrum). In elk onderzoekscentrum werden gedurende ten minste 10 dagen tests uitgevoerd. Het negatieve panellid bestond uit negatieve urinemonsters en de positieve panelleden werden aangemaakt door negatieve urinemonsters te verrijken met lysaat van CT- en/of GC-organismen die resulteerden in panelleden met verwachte doelconcentraties. Tabel 36 toont de CT- en GC-concentraties voor elk panellid en het gemiddelde, SD en CV van de RLU-gegevens voor elk panellid tussen onderzoekscentra, tussen gebruikers, tussen dagen, tussen runs, binnen runs en in het algemeen. Ook de procentuele overeenkomst met verwachte resultaten wordt getoond. Alleen monsters met geldige uitslagen werden opgenomen in de analyses.

Tabel 36 Gegevens uit reproduceerbaarheidsonderzoek 2

Doelconcentratie		Overeengekomen/ N	Agrmt (%)	Gemiddelde RLU (x1000)	Tussen onderzoeks- centra		Tussen gebruikers		Tussen dagen		Tussen runs		Binnen runs		Totaal	
CT (IFU/ml)	GC (CFU/ml)				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	178/180	98,9	6	1,2	19,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	131,7	8,3	133,0
0,25	0	180/180	100	1202	92,4	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	62,9	5,2	50,3	4,2	122,6	10,2
2,5	0	178/178	100	1185	90,9	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	53,8	4,5	34,6	2,9	111,1	9,4
25	0	180/180	100	1265	97,4	7,7	18,9	1,5	0,0	0,0	62,4	4,9	35,1	2,8	122,4	9,7
1000	0	180/180	100	1278	101,9	8,0	15,7	1,2	20,6	1,6	61,4	4,8	31,8	2,5	125,9	9,8
0	0,25	177/179	98,9	422	40,3	9,5	21,9	5,2	27,6	6,5	35,3	8,4	72,7	17,2	96,9	23,0
0	12,5	179/180	99,4	1142	11,9	1,0	0,0	0,0	44,4	3,9	37,3	3,3	75,8	6,6	96,2	8,4
0	125	180/180	100	1224	31,4	2,6	13,0	1,1	11,1	0,9	19,8	1,6	34,3	2,8	53,4	4,4
0	1250	180/180	100	1263	16,7	1,3	9,4	0,7	21,0	1,7	14,0	1,1	30,6	2,4	44,1	3,5
0	2500	180/180	100	1309	20,7	1,6	13,4	1,0	0,0	0,0	21,7	1,7	25,3	1,9	41,4	3,2
2,5	125	180/180	100	2468	71,9	2,9	31,5	1,3	21,7	0,9	64,8	2,6	44,4	1,8	113,1	4,6
2,5	2500	180/180	100	2453	76,2	3,1	30,9	1,3	0,0	0,0	62,5	2,5	51,6	2,1	115,4	4,7
1000	125	179/179	100	2504	74,0	3,0	38,5	1,5	0,0	0,0	59,1	2,4	39,1	1,6	109,4	4,4
1000	2500	180/180	100	2357	79,1	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	74,2	3,1	55,2	2,3	121,7	5,2

Agrmt = overeenkomst, CFU = kolonievormende eenheid, CV = variatiecoëfficiënt, IFU = inclusievormende eenheid, RLU = relatieve lichteheid, SD = standaardafwijking.

Opmerking: variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren zeer klein is. Wanneer dit gebeurt, wordt de variabiliteit zoals gemeten met standaardafwijking en %CV ingesteld op 0.

Carryover-onderzoeken voor het Panther-systeem

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd om carryover op het Panther-systeem te evalueren. In het eerste onderzoek werd carryover beoordeeld in meerdere runs op drie Panther-systemen met GC-monsters met hoge titers van ongeveer 20%, verspreid tussen negatieve monsters. De runs omvatten clusters met hoog-positieve monsters met clusters met negatieve monsters, evenals enkele hoog-positieven verspreid binnen de run. Monsters met hoge titers werden gemaakt met GC-rRNA verrijkt in STM voor een eindconcentratie die gelijk was aan $2,5 \times 10^5$ CFU/ml. Er werden vijf runs uitgevoerd op elk van de drie Panther-systemen. Carryover werd berekend op basis van in totaal 2938 geldige negatieve uitslagen. Het totale vermengingspercentage in dit onderzoek was 0% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0-0,1%.

Het tweede carryover-onderzoek werd uitgevoerd op één Panther-systeem met positieve GC-monsters met een hoge titer (GC-rRNA verrijkt in STM bij het gelijkwaardige van $2,5 \times 10^5$ CFU/ml) die afwisselend werden verwerkt met negatieve monsters in een dambordindeling. Er zijn vijf runs in dambordindeling uitgevoerd. Het totale carryover-percentages in dit onderzoek bedroeg 0,74% (1/135 negatieve monsters).

Onderzoek naar overeenkomst van klinische monsters

De overeenkomst van de klinische monsters tussen de originele versie en bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay werd geëvalueerd met behulp van overgebleven uitstrijkjes afkomstig van patiënten die een CT- en/of GC-screening ondergingen. Een enkele replica van elk monster werd getest met zowel de originele versie als de bijgewerkte versie van de Aptima Combo 2-assay op het Panther-systeem. Tabel 37 en Tabel 38 tonen de positieve, negatieve en algemene procentuele overeenkomst van CT en GC voor de 325 geëvalueerde monsters.

Tabel 37 Onderzoek naar overeenkomst van klinische monsters met Chlamydia trachomatis

		Originele versie AC2-assay	
		CT-positief	CT-negatief
Bijgewerkte versie AC2-assay	CT-positief	49	3
	CT-negatief	0	273
Positieve procentuele overeenkomst (95% BI): 100% (92,7%-100%)			
Negatieve procentuele overeenkomst (95% BI): 98,9% (96,9%-99,6%)			
Totale procentuele overeenkomst (95% BI): 99,1% (97,3%-99,7%)			

Tabel 38 Onderzoek naar overeenkomst van klinische monsters met Neisseria gonorrhoeae

		Originele versie AC2-assay	
		GC-positief	GC-negatief
Bijgewerkte versie AC2-assay	GC-positief	47	1
	GC-negatief	0	275
Positieve procentuele overeenkomst (95% BI): 100% (92,4%-100%)			
Negatieve procentuele overeenkomst (95% BI): 99,6% (98,0%-99,9%)			
Totale procentuele overeenkomst (95% BI): 99,7% (98,3%-99,9%)			

Twee monsters met dubbelzinnige GC-uitslagen werden uitgesloten van deze analyse.

Onderzoeken naar monsterstabiliteit

De stabiliteit van de volgende monsters werd geëvalueerd met behulp van de DTS-systemen en/of het Tigris™ DTS-systeem.

A. Endocervicale uitstrijkjes

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor endocervicale uitstrijkjes te ondersteunen, werden gegenereerd met gepoolde negatieve uitstrijkjes. Vijf gepoolde monsters werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 10 IFU en 100 CFU per reactie. De verrijkte monsters werden bewaard bij 4 °C en 30 °C. Monsters werden in tweevoud getest op dagen 0, 20, 35, 60 en 90. Alle testvoorwaarden waren positief voor zowel CT als GC op elk moment en bij alle temperaturen.

B. Baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing te ondersteunen, werden gegenereerd met gepoolde negatieve baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing. Vier gepoolde monsters werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 10 IFU en 100 CFU per reactie. De baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing werden bewaard bij 30 °C gedurende 7 dagen, waarna 1,0 ml van het monster werd toegevoegd aan een Aptima-monstertransferbuis. De verrijkte monsters werden bewaard bij 4 °C, 10 °C en 30 °C. Monsters die waren opgeslagen bij 4 °C en 10 °C, werden in tweevoud getest op dagen 0, 6, 13, 26, 30 en 36. Monsters die waren opgeslagen bij 30 °C, werden in tweevoud getest op dagen 0, 5, 8, 14 en 17. Alle testvoorwaarden waren positief voor zowel CT als GC op elk moment en bij alle temperaturen.

C. Vaginale uitstrijkjes

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

D. Urinemonsters

Gegevens om de aanbevolen verzendings- en opslagvoorwaarden voor urinemonsters te ondersteunen, werden gegenereerd met urinemonsters van tien vrouwen en tien mannen. De urinemonsters werden verrijkt met CT en GC bij eindconcentraties van respectievelijk 10 IFU en 100 CFU per reactie. Twee sets met de verrijkte urinemonsters werden gedurende 24 uur bij 4 °C en 30 °C bewaard voordat ze werden toegevoegd aan de urinetransportmedia (UTM). De twee sets met UTM-monsters werden vervolgens bewaard bij 4 °C en 30 °C, en in drievoud getest op dagen 1, 5, 20 en 35. Alle monsters voldeden op dag 35 aan de vooraf vastgestelde acceptatiecriteria voor zowel CT als GC.

E. Aanvullend onderzoek naar stabiliteit van bevroren monsters (bij -20 °C)

De aanbevolen opslagvoorwaarden voor ingevroren endocervicale, urethrale en vaginale uitstrijkjes, urine van vrouwen en mannen, en baarmoederhalsuitstrijkjes in PreservCyt-oplossing in transportmedia liggen tussen -20 °C en -70 °C gedurende maximaal 12 maanden na afname. Ondersteunende gegevens voor elk monstertype werden gegenereerd met behulp van 90 negatieve monsters. Hiervan werden 30 monsters verrijkt met CT en GC bij respectievelijk 1,0 IFU en 50 CFU per reactie; 30 monsters werden verrijkt met CT en GC bij respectievelijk 0,1 IFU en 5 CFU per reactie; en 30 monsters werden niet verrijkt. De monsters in transportmedia werden binnen 7 dagen na afname ingevroren opgeslagen, en getest op dagen 200 en 400. Monsters voldeden aan de acceptatiecriteria van 95%-overeenkomst met verwachte uitslagen.

F. Onderzoek naar stabiliteit van extragenitale monsters

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

Literatuurverwijzingen

1. **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.
2. **Beem, M. O., en E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* 296:306-310.
3. **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.
4. **Cates, Jr., W., en J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771-1781.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Voorbereid door Rapp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B). Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*- 2014. *Morb Mortal Wkly Rports.* 2014;63(RR2):1-19.
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Gonorrhea-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/gonorrhea/stdfact-gonorrhea-detailed.htm>.
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. STD Risk and Oral Sex-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/healthcomm/stdfact-stdriskandoralsex.htm>.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2021. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Pagina laatst herzien op 13 april 2021. Geraadpleegd op 6 mei 2021. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>
9. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, en 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.
10. **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.
11. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, en 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.
12. **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.
13. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* 37:386-390.
14. **Footman, A., Dionne-Odom, J., Aaron, K.J., Raper, J.L., Van Der Pol B.** 2020. Performance of 4 Molecular Assays for Detection of Chlamydia and Gonorrhea in a Sample of Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis.* 47(3):158-161.
15. **Freeman, A.H., 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.
16. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, en K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* 95:28-32.
17. **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.
18. **Geiger, R., et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. *Int J STD AIDS.* August.
19. **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.
20. **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>.
21. **Holmes, K. K., G. W. Counts, en H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. *Ann. of Intern. Med.* 74:979-993.
22. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, en E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
23. **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.
24. **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.

25. **Johansen, T.B., 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>.
26. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, en D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
27. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, en 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.
28. **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.
29. **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.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., 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>.
31. **Peterson, E. M., V. Darrow, J., Blanding, S., Aarnaes, en L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* 35:957-959.
32. **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>.
33. **Roberts, D.J., 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>.
34. **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.
35. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
36. **Schachter, J.,** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
37. **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.
38. **Sexton, M.E., 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.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, en 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.
40. **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.
41. **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.
42. **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.* 37:74-80.
43. **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.
44. **Unemo en 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>.
45. **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>.
46. **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>.
47. **U.S. Food and Drug Administration.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia & New
Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Voor landspecifieke e-mailadressen en telefoonnummers van de technische ondersteuning en klantenservice gaat u naar www.hologic.com/support.

Ernstige incidenten met betrekking tot het medische hulpmiddel in de Europese Unie dienen te worden gemeld aan de fabrikant en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gebruiker en/of de patiënt gevestigd is.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris en bijbehorende logo's zijn handelsmerken en/of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of haar dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiter zijn eigendom van de respectieve eigenaars ervan.

Dit product is mogelijk beschermd door een of meer Amerikaanse octrooien vermeld op www.hologic.com/patents.

©2001-2023 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-27745-1501, versie 001
2023-09

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-27745, versie 001	September 2023	<ul style="list-style-type: none"> Een nieuw Aptima Combo 2-assay-gebruiksaanwijzing gemaakt AW-27745, versie 001 voor naleving van IVDR en ter vervanging van AW-19693. Beoogd gebruik bijgewerkt door verwijzing voor gebruik op het Tigris DTS-systeem te verwijderen. Samenvatting van veiligheid en prestaties toegevoegd Europese gevareninformatie bijgewerkt Rubrieken Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, Monsterafname en -opslag, Benodigde maar apart verkrijgbare materialen, Panther-systeem, Testinterpretatie – kwaliteitscontrole/uitslagen patiënt, Bependingen, Klinische prestaties, Analytische prestaties en Literatuurlijst bijgewerkt. Contactgegevens bijgewerkt, waaronder: Europese vertegenwoordiger, CE-markering, de gegevens van de vertegenwoordiger in Australië en technische ondersteuning. Diverse aanpassingen in stijl en opmaak.