

Test Aptima® Neisseria gonorrhoeae

Návod k použití
Pro diagnostické použití *in vitro*
Pouze pro export z USA.

Obecné informace	2
Určené použití	2
Shrnutí a vysvětlení testu	2
Principy postupu	3
Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci	3
Varování a bezpečnostní opatření	3
Požadavky na skladování reagensů a zacházení s nimi	7
Odběr a skladování vzorků	8
Systém Panther	10
Reagensie a materiály, které jsou součástí dodávky	10
Požadované materiály, které jsou dodávány samostatně	11
Volitelné materiály	12
Postup testu na systému Panther	12
Poznámky k postupu	15
Interpretace testů – Výsledky kontrolních nebo patientských vzorků	17
Omezení	20
Výsledky klinických studií	22
Očekávané hodnoty	23
Klinická funkce systému DTS	27
Shoda klinického vzorku	38
Shoda klinických vzorků na systému Panther	41
Klinická funkčnost v systému Panther	42
Analytická funkce	47
Literatura	55
Kontaktní informace a historie revizí	56

Obecné informace

Určené použití

Test Aptima® *Neisseria gonorrhoeae* (GC) je test se sondou z nukleové kyseliny k amplifikaci cílového řetězce, při němž se používá technologie záchytu cíle a TMA (transkripce mediované amplifikace) ke kvalitativní detekci *in vitro* ribozomální RNA (rRNA) z *Neisseria gonorrhoeae*, což slouží jako pomůcka při diagnostice gonokokového urogenitálního onemocnění za použití systému Panther®. Testem můžete testovat následující vzorky symptomatických jedinců: lékařsky odebrané vzorky endocervikálních a vaginálních stěrů a stěrů z mužské uretry, vzorky vaginálních stěrů odebraných pacientkou¹ a vzorky mužské a ženské moči. Test lze použít k testování následujících vzorků získaných od asymptomatických jedinců: lékařsky odebrané vzorky endocervikálních a vaginálních stěrů, pacientkou odebrané vzorky vaginálních stěrů¹ a vzorky mužské a ženské moči. Test lze rovněž použít při testování gynekologických vzorků, jak od symptomatických, tak asymptomatických pacientů, které jsou odebrány do roztoku PreservCyt®.

¹Vzorky vaginálních stěrů odebrané pacientkou představují alternativní způsob screeningu žen, u kterých není indikováno pánevní vyšetření.

Shrnutí a vysvětlení testu

Infekce *Neisseria gonorrhoeae* jsou celosvětově jedny z nejčastějších sexuálně přenášených infekcí. Jen ve Spojených státech se ročně vyskytne přibližně 1 568 000 nových nálezů bakterií *N. gonorrhoeae* (1).

N. gonorrhoeae je nepohyblivý gramnegativní diplokok způsobující kapavku. Většina infekcí rodem gonorrhea jsou nekomplikované infekce spodního genitálního traktu, které mohou být asymptomatické. Pokud se ale u žen neléčí, mohou se infekce rozšířit a způsobit hluboký pánevní zánět (PID). PID se může projevit jako endometritida, salpingitida, pánevní peritonitida a tubo-ovariální abscesy. U menšího procenta osob s gonokokovými infekcemi se může vyvinout diseminovaná gonokoková infekce (DGI) (2, 3).

Konvenční diagnostika infekce GC vyžaduje izolaci organismu na selektivním médiu nebo pozorování diplokoků ve stěrech obarvených dle Grama (4). Kultivační metody mohou mít dobrou klinickou citlivost, ale jsou vysoce závislé na správné manipulaci se vzorky. Nesprávné skladování a transport vzorků může vést ke ztrátě životaschopnosti organismu a k falešně negativním výsledkům. Falešné negativní výsledky mohou být způsobeny také špatnou technikou odběru vzorků, toxickými odběrovými materiály a inhibicí růstu složkami tělesných sekretů (5, 6). Běžně používané nekultivační metody k detekci GC zahrnují přímé testy sondou DNA a testy s amplifikací nukleových kyselin (NAAT).

První generace testů NAAT pro GC využívaly nedokonalé technologie, což omezovalo jejich účinnost. Mezi tyto problémy patřilo těžkopádné zpracování vzorků a inhibice vzorků, která mohla přinést falešně negativní výsledky (7). Test Aptima GC je druhá generace testů NAAT, která ke zjednodušení zpracování vzorků, amplifikaci cílové rRNA a detekci amplikonu využívá technologii záchytu cíle, TMA a technologii testu ochrany hybridizací (HPA). Studie porovnávající účinnost a inhibici vzorků různých zesilovacích (amplifikačních) systémů prokázaly přínosy technologií záchytu cíle, TMA a HPA (8, 9).

Podle příručky „Guidance for the detection of gonorrhoea in England“ (Postup při detekci gonorey v Anglii) z roku 2021, kterou vydala organizace Public Health England, má mít test na gonoreu minimální pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) 90 % v lokálním prostředí nebo v patientské populaci (10). Jestliže PPV klesne pod tuto prahovou hodnotu, je vyžadován doplňkový test, který potvrdí pozitivní výsledek testu a zvýší PPV. Doplňkový test je popsán jako druhý test s amplifikací nukleových kyselin (NAAT), který se provede na stejném vzorku,

ale který detekuje jinou cílovou sekvenci nukleové kyseliny. Oba testy Aptima GC i Aptima Combo 2® ve svém záchytnu a detekci cílí na podjednotku 16S rRNA. Záchytný oligomer je pro oba testy stejný, ale test Aptima GC rozpoznává jinou oblast podjednotky 16S rRNA než test Aptima Combo 2, a lze jej tudíž považovat za vhodný doplňkový test ke zvýšení hodnoty PPV testu Aptima Combo 2, jestliže to místní zdravotnické předpisy doporučí.

Principy postupu

Vzorky se odebírají a přenášejí do příslušných zkumavek pro transport vzorků. Transportní roztok v těchto zkumavkách uvolňuje cílovou rRNA a chrání ji před degradací během skladování. Když se test Aptima GC provádí v laboratoři, cílová molekula rRNA se izoluje ze vzorků za použití záchytného oligomeru pomocí technologie záchytnu cíle, která využívá magnetické mikročástice. Záchytný oligomer obsahuje sekvenci komplementární ke specifické oblasti cílové molekuly a řetězec deoxyadenosinových zbytků. Během hybridizačního kroku se sekvencně specifická oblast záchytného oligomeru váže na specifickou oblast cílové molekuly. Komplex záchytného oligomeru a cíle se poté vychytá z roztoku snížením teploty reakce na pokojovou teplotu. Díky tomuto snížení teploty může proběhnout hybridizace mezi deoxyadenosinovou oblastí záchytného oligomeru a polydeoxythymidinovými molekulami, které jsou kovalentně navázané na magnetické částice. Mikročástice, včetně zachycené cílové molekuly, která je na ně navázána, jsou pomocí magnetů přitaženy ke stranám reakční nádoby a supernatant se odsaje. Částice se promyjí, aby se odstranila zbytková matrice vzorku, která může obsahovat inhibitory amplifikační reakce. Po dokončení kroků záchytnu cíle jsou vzorky připraveny k amplifikaci.

Testy amplifikace cíle jsou založeny na schopnosti komplementárních oligonukleotidových primerů specificky hybridizovat a umožňovat enzymatickou amplifikaci cílových řetězců nukleové kyseliny. Reakce TMA Hologic® replikuje specifickou oblast 16S rRNA z GC pomocí intermediární DNA. Pro cílovou molekulu se používá unikátní sada primerů. Detekce sekvencí produktů amplifikace rRNA (amplikon) se provádí za použití hybridizace nukleových kyselin. Jednovláknová chemiluminiscenční sonda DNA, která je komplementární k oblasti cílového amplikonu, se označí molekulou akridinesteru. Označená sonda DNA se sloučí s amplikonem za vzniku stabilních hybridů RNA : DNA. Selektivní reagencie rozlišuje hybridizovanou od nehybridizované sondy, čímž eliminuje generování signálu z nehybridizované sondy. Během detekčního kroku se světlo emitované z označených hybridů RNA : DNA měří jako fotonové signály v luminometru a jsou uváděny jako relativní světelné jednotky (Relative Light Unit, RLU).

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (Summary of Safety and Performance – SSP) je k dispozici v evropské databázi zdravotnických prostředků (Eudamed), kde je propojen s příslušnými identifikátory prostředku (základní UDI-DI). Souhrn SSP k testu Aptima GC najdete podle základního jedinečného identifikátoru prostředku (Basic Unique Device Identifier – BUDI): **54200455DIAGAPTGCQL**.

Varování a bezpečnostní opatření

- A. Pro diagnostické použití *in vitro*.
- B. Pro profesionální použití.
- C. Před provedením testu si pečlivě přečtete celou příbalovou informaci a *příručku obsluhy k systému Panther / Panther Fusion®*. Snížíte tak riziko výskytu neplatných výsledků.

- D. Test mohou používat pouze pracovníci s náležitým školením v používání testu Aptima GC a v manipulaci s potenciálně infekčními materiály. Pokud dojde k rozliti, ihned proveďte dezinfekci pomocí vhodných postupů daného pracoviště.
- E. Další konkrétní varování, bezpečnostní opatření a postupy kontroly kontaminace systému Panther / Panther Fusion najdete v *příručce obsluhy k systému Panther / Panther Fusion*.

Související s laboratoří

- F. Používejte pouze dodané nebo určené jednorázové laboratorní vybavení.
- G. Dodržujte běžná laboratorní bezpečnostní opatření. Ve vyhrazených pracovních prostorech nejezte, nepijte ani nekuřte. Při manipulaci se vzorky a reagensy soupravy používejte jednorázové nepudrované rukavice, ochranné brýle a laboratorní plášť. Po manipulaci se vzorky a reagensy soupravy si pečlivě omyjte ruce.
- H. **Varování: Dráždivá a žíravá látka.** Zabraňte styku reagensů Auto Detect 2 s kůží, očima a sliznicemi. Pokud tato kapalina přijde do kontaktu s kůží nebo zasáhne oči, omyjte postižené místo vodou. Pokud dojde k rozliti této kapaliny, naředte rozlitou kapalinu vodou předtím, než ji dosucha vytřete.
- I. Pracovní povrchy, pipety a další vybavení pravidelně dekontaminujte 2,5 % až 3,5 % (0,35M až 0,5M) roztokem chlornanu sodného.
- J. Všechny materiály, který přišel do kontaktu se vzorky a reagensy, zlikvidujte v souladu s příslušnými národními, mezinárodními a regionálními předpisy.
- K. Postupujte podle zásad správné praxe v molekulárních laboratořích včetně monitorování prostředí. Navrhovaný protokol monitorování kontaminace laboratoří pro systém Panther naleznete v části *Poznámky k postupu*.

Související se vzorky

- L. Tento test byl testován pouze pomocí vzorků z endocervikálních stěrů a stěrů z mužské uretry, vzorků Pap stěru v roztoku PreservCyt, vzorků z vaginálních stěrů a vzorků ženské a mužské moči. Účinnost u jiných vzorků, než které jsou uvedeny v bodě *Odběr a skladování vzorků*, nebyla hodnocena.
- M. Data použitelnosti uvedená na odběrových soupravách se vztahují na místo odběru, nikoli na testovací pracoviště. Vzorky odebrané kdykoli před datem použitelnosti odběrové soupravy přepravované a uložené v souladu s příbalovou informací jsou platné pro testování i v případě, že uplyne datum použitelnosti na odběrové zkumavce.
- N. Roztok PreservCyt byl validován jako alternativní médium pro testování pomocí testu Aptima GC. Vzorky Pap v roztoku PreservCyt, které byly zpracovány jinými přístroji než procesorem ThinPrep® nebo jinými přístroji, nebyly k použití s testem Aptima GC hodnoceny.
- O. Po přidání moči do transportní zkumavky pro vzorek moči musí hladina kapaliny spadat mezi dvě černé indikátorové rysky na štítku zkumavky. V opačném případě musí být vzorek zamítnut.
- P. Chcete-li zabezpečit integritu vzorku, dodržujte při přepravě vzorků řádné skladovací podmínky. Stabilita vzorků za jiných než doporučených přepravních podmínek nebyla hodnocena.

- Q. Vzorky mohou být infekční. Při provádění tohoto testu dodržujte univerzální preventivní bezpečnostní opatření. Správné způsoby manipulace a likvidace musí stanovit vedoucí laboratoře. Tento diagnostický postup smí provádět pouze personál adekvátně vyškolený v manipulaci s infekčními materiály.
- R. Při manipulaci se vzorky zabraňte křížové kontaminaci. Vzorky mohou obsahovat extrémně vysoké koncentrace organismů. Zajistěte, aby se nádoby se vzorky od různých pacientů při manipulaci se vzorky v laboratoři vzájemně nedotýkaly. Pokud se vzorku dotknete, vyměňte si rukavice.
- S. Při likvidaci použitého materiálu jej nepřenášejte nad jinými nádobami.
- T. Pokud laboratoř obdrží transportní zkumavku na stěry bez tampónu, se dvěma tampóny, s čisticím tampónem nebo tampónem nedodaným společností Hologic, musí být vzorek odmítnut. Před odmítnutím transportní zkumavky bez stěru ověřte, že se nejedná o transferovou zkumavku na vzorek Aptima®, protože tato transportní zkumavka stěr neobsahuje.
- U. Vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt odebírejte podle pokynů výrobce. Alikvoty následně odebrané z lahvičky PreservCyt k testování testem Aptima GC lze zpracovat pouze za použití soupravy pro přenos vzorků Aptima®.
- V. Za určitých podmínek může začít po propíchnutí transportní zkumavky na vzorky Aptima z uzávěru vytékat tekutina. Postupujte podle pokynů uvedených v části *Postup testu na systému Panther*, abyste tomu zabránili.

Související s testem

- W. Po uplynutí doby použitelnosti soupravu ani kontroly nepoužívejte.
- X. Nezaměňujte, nemíchejte ani nekombinujte reagentie testu ze souprav s různými čísly šarží. Kontroly a kapaliny Aptima používané při testu mohou být z různých čísel šarží.
- Y. Zabraňte mikrobiální a nukleázové kontaminaci reagentií.
- Z. Reagentie skladujte zavičkované při uvedených teplotách. Při nesprávném skladování reagentií může být negativně ovlivněna funkční způsobilost testu. Další informace najdete v části *Požadavky na skladování reagentií a zacházení s nimi* a *Postup testu na systému Panther*.
- AA. Pokud nebude výslovně uvedeno jinak, nekombinujte žádné reagentie ani kapaliny testu. Nedolévejte reagentie ani kapaliny. Systém Panther ověřuje hladiny reagentií.
- AB. Některé reagentie v této sadě jsou označeny rizikovými a bezpečnostními symboly.

Poznámka: Informace o nebezpečí jsou v souladu s klasifikacemi bezpečnostních listů (Safety Data Sheet, SDS) EU. Informace o nebezpečí specifické pro váš region najdete v knihovně bezpečnostních listů na adrese www.hologicsds.com. Další informace o symbolech najdete v legendě symbolů na adrese www.hologic.com/package-inserts.

Informace o nebezpečí pro EU	
–	Amplification Reagent <i>HEPES 25–30 %</i> – H412 - Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky. P273 - Zabraňte uvolnění do životního prostředí. P501 - Odstraňte obsah/obal ve schváleném zařízení na likvidaci odpadu.
–	Enzyme Reagent <i>TRITON X-100 1–5 %</i> <i>HEPES 1–5%</i> – H412 - Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky. P273 - Zabraňte uvolnění do životního prostředí. P501 - Odstraňte obsah/obal ve schváleném zařízení na likvidaci odpadu.
–	Probe Reagent <i>LAURYL SULFÁT, LITHNÁ SŮL 35–40 %</i> <i>KYSELINA JANTAROVÁ 10–15 %</i> – H412 - Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky. P273 - Zabraňte uvolnění do životního prostředí. P501 - Odstraňte obsah/obal ve schváleném zařízení na likvidaci odpadu.
–	Enzyme Reconstitution Solution <i>GLYCEROL 20–25 %</i> <i>TRITON X-100 5–10 %</i> <i>HEPES 1–5%</i> – H412 - Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky. P273 - Zabraňte uvolnění do životního prostředí. P501 - Odstraňte obsah/obal ve schváleném zařízení na likvidaci odpadu.
 	Selection Reagent <i>KYSELINA BOROVÁ 0 – 10 %</i> <i>TRITON X-100 0–10 %</i> <i>HYDROXID SODNÝ 0–10 %</i> NEBEZPEČÍ H315 - Dráždí kůži. H360FD - Může poškodit reprodukční schopnost. Může poškodit plod v těle matky. P264 - Po manipulaci důkladně omyjte tvář, ruce a exponované části kůže. P280 - Používejte ochranné rukavice/ochranný oděv/ochranné brýle/obličejový štít. P302 + P352 - PŘI STYKU S KÚŽÍ: Omyjte velkým množstvím vody a mýdla. P321 - Odborné ošetření (viz dodatečné pokyny týkající se první pomoci uvedené na bezpečnostním listu). P332 + P313 - Při podráždění kůže: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření. P362 + P364 - Kontaminovaný oděv svlékněte a před opětovným použitím vyperte. P201 - Před použitím si obzvláště pozorně přečtěte speciální instrukce. P202 - Nepoužívejte, dokud jste si nepřečetli všechny bezpečnostní pokyny a neporozuměli jim. P308 + P313 - PŘI expozici nebo podezření na ni: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření. P405 - Skladujte uzamčené. P501 - Odstraňte obsah/obal ve schváleném zařízení na likvidaci odpadu.
–	Target Capture Reagent <i>HEPES 5–10 %</i> <i>EDTA 1 – 5 %</i> <i>HYDROXID LITHNÝ, MONOHYDRÁT, 1 – 5 %</i> – H412 - Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky. P273 - Zabraňte uvolnění do životního prostředí. P501 - Odstraňte obsah/obal ve schváleném zařízení na likvidaci odpadu.

Požadavky na skladování reagensů a zacházení s nimi

A. V následující tabulce jsou uvedeny skladovací podmínky a stabilita reagensů a kontrol:

Reagencie	Skladování v neotevřeném stavu	Otevřená souprava (po rekonstituci)	
		Skladování	Stabilita
Amplifikační reagencie	2 °C až 8 °C		
Enzymová reagencie	2 °C až 8 °C		
Reagencie sondy	2 °C až 8 °C		
Reagencie B pro záchyt cíle	2 °C až 8 °C		
Rekonstituční roztok pro amplifikaci	2 °C až 30 °C	2 °C až 8 °C	60 dní
Rekonstituční roztok pro enzymy	2 °C až 30 °C	2 °C až 8 °C	60 dní
Rekonstituční roztok pro sondy	2 °C až 30 °C	2 °C až 8 °C	60 dní
Selekční reagencie	2 °C až 30 °C	2 °C až 30 °C	60 dní
Reagencie pro záchyt cíle	15 °C až 30 °C	15 °C až 30 °C	60 dní
Pozitivní kontrola	2 °C až 8 °C		Jednorázová lahvička
Negativní kontrola	2 °C až 8 °C		Jednorázová lahvička

- B. Pokud je selekční reagencie skladována v chladu, nechte ji před vložením do systému Panther ohřát na pokojovou teplotu.
- C. Následující reagencie je stabilní při skladování při teplotě 15 °C až 30 °C (při pokojové teplotě):
Reagencie pro záchyt cíle.
- D. Pracovní reagencie záchytu cíle GC (wTCR) je při teplotě od 15 °C do 30 °C stabilní 60 dní. Neukládejte do lednice.
- E. Po rekonstituci jsou enzymová reagencie, amplifikační reagencie a reagencie sondy při teplotě od 2 °C do 8 °C stabilní 60 dní.
- F. Jakékoli nepoužité rekonstituované reagencie a wTCR zlikvidujte po 60 dnech nebo po uplynutí data expirace hlavní šarže, podle toho, co nastane dříve.
- G. Při manipulaci s reagensy a jejich skladování zabraňte křížové kontaminaci. Před každým uložením opatřete všechny rekonstituované reagencie novým víčkem.
- H. Kontroly jsou stabilní do data vyznačeného na lahvičkách.
- I. Reagencie uložené v systému Panther mají stabilitu v přístroji po dobu 72 hodin.
- J. Reagencie sondy i rekonstituovaná reagencie sondy jsou fotosenzitivní. Reagencie skladujte tak, aby byly chráněny před světlem.
- K. Při ohřátí na pokojovou teplotu se mohou některé kontrolní zkumavky zakalit nebo mohou obsahovat sraženiny. Zakalení nebo sraženiny vyskytující se u kontrol neovlivní účinnost kontroly. Kontroly mohou být použity, ať už jsou čiré, nebo zakalené / obsahují sraženiny. Jestliže jsou vyžadovány čiré kontroly, lze urychlit jejich rozpouštění inkubací při horním limitu pokojové teploty (15 °C až 30 °C).
- L. Reagencie nezmrazujte.

Odběr a skladování vzorků

Poznámka: Se všemi vzorky je nutné zacházet jako s potenciálně infekčními. Dbejte univerzálních bezpečnostních opatření.

Poznámka: Dávejte pozor, aby při manipulaci se vzorky nedošlo ke křížové kontaminaci. Při likvidaci například nepřenášejte použitý materiál nad otevřenými zkumavkami.

Test Aptima GC slouží k rozpoznávání přítomnosti GC v lékařem odebraných vzorcích endocervikálních a vaginálních stěrů a stěrů z mužské uretry, ve vzorcích vaginálních stěrů odebraných pacientkou, vzorcích mužské či ženské moči a ve vzorcích Pap stěru v roztoku PreservCyt. Účinnost u jiných vzorků než těch, které byly odebrány následujícími soupravami pro odběr vzorků, nebyla hodnocena:

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

A. Odběr vzorků

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

B. Přeprava a skladování vzorků před testováním

1. Vzorky stěrů

- a. Odebraný stěr přepravte ve zkumavce na přepravu vzorků a až do otestování jej ve zkumavce uchovávejte při teplotě od 2 °C do 30 °C. Vzorky musejí být testovány pomocí testu Aptima GC do 60 dnů od odběru. V případě nutného delšího skladování zamrazte urogenitální vzorky v transportní zkumavce na stěry do 7 dní od odběru při teplotě -20 °C až -70 °C, díky čemuž je budete moci testovat až do 12 měsíců po odběru (viz část *Studie stability vzorku*).

2. Vzorky moči

- a. Vzorky moči uchovávejte po odběru při teplotě od 2 °C do 30 °C a do 24 hodin od odběru je přeneste do transportní zkumavky pro vzorek moči. Vzorky přeneste do laboratoře v primární odběrové nádobce nebo v transportní zkumavce při teplotě 2 °C až 30 °C. Skladujte při teplotě 2 °C až 30 °C a zpracované vzorky moči testujte testem Aptima GC do 30 dní od odběru.
- b. Pokud vzorky moči potřebujete skladovat déle, do 7 dní od odběru je v transportní zkumavce pro vzorek moči zmrazte na teplotu od -20 °C do -70 °C, aby mohly být testovány až 12 měsíců od odběru (viz část *Studie stability vzorku*).

3. Vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt

- a. Vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt určené na testování GC musejí být v případě skladování při teplotě od 2 °C do 30 °C zpracovány na cytologii nebo přeneseny do transferové zkumavky na vzorek do 30 dnů od odběru (viz část *Studie stability vzorku*).
- b. Pokud chcete použít postup odebrání alikvotních podílů ThinPrep, postupujte podle pokynů pro odebrání alikvotních podílů uvedených v *ThinPrep Systems Processor Operator's Manual (Příručka obsluhy procesoru ThinPrep Systems)*. Podle pokynů k soupravě pro transfer vzorků Aptima Specimen Transfer Kit a podle pokynů v příbalové informaci roztoku pro přenos Aptima přeneste 1 ml odebraného alikvotního podílu do transferové zkumavky na vzorek.

- c. Pokud testujete vzorek zpracovaný procesorem ThinPrep, zpracujte vzorek Pap v roztoku PreservCyt podle dokumentu *ThinPrep Systems Processor Operator's Manual* (Příručka obsluhy procesoru systémů ThinPrep) a příbalové informaci k soupravě pro transfer vzorků Aptima Specimen Transfer Kit a k roztoku pro přenos vzorků Aptima. Podle pokynů k soupravě pro transfer vzorků Aptima Specimen Transfer Kit a podle pokynů v příbalové informaci roztoku Aptima pro přenos přeneste 1 ml tekutiny zbývající v lahvičce s roztokem PreservCyt do transferové zkumavky na vzorek.
- d. Po přenesení vzorku Pap v roztoku PreservCyt do transferové zkumavky Aptima na vzorek musíte daný vzorek otestovat testem Aptima GC do 30 dnů, pokud je skladován při teplotě od 2 °C do 8 °C, nebo do 14 dnů, pokud je skladován při teplotě od 15 °C do 30 °C. Pokud vzorek potřebujete skladovat déle, do 7 dnů od odběru jej v transferové zkumavce Aptima na vzorek zmrazte na teplotu od -20 °C do -70 °C, aby mohl být testován až 12 měsíců od odběru (viz část *Studie stability vzorku*).

C. Uchovávání vzorků po testování

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

Poznámka: Vzorky se musí přepravovat v souladu s příslušnými státními a mezinárodními přepravními předpisy.

Systém Panther

Níže jsou uvedeny reagencie testu Aptima GC pro systém Panther. Vedle názvu reagencie jsou rovněž uvedeny symboly k identifikaci reagentů.

Reagencie a materiály, které jsou součástí dodávky

Souprava testu Aptima Neisseria gonorrhoeae, 100 testů (2 krabice a 1 sada kontrol)
(kat. č. 302927)

Chlazená krabice s testem Aptima Neisseria gonorrhoeae (krabice 1 ze 2)
(po přijetí skladujte při teplotě 2 °C až 8 °C)

Symbol	Součást	Množství
A	Amplifikační reagencie <i>Neinfekční nukleové kyseliny vysušené v pufrovaném roztoku obsahujícím < 5 % objemového činidla.</i>	1 lahvička
E	Enzymová reagencie <i>Reverzní transkriptáza a RNA polymeráza vysušená v roztoku pufrovaném HEPES obsahujícím < 10 % objemového činidla.</i>	1 lahvička
P	Reagencie sondy <i>Neinfekční chemiluminiscenční sondy DNA vysušené v sukcinátem pufrovaném roztoku obsahujícím < 5 % detergentu.</i>	1 lahvička
TCR-B	Reagencie B pro záchyt cíle <i>Neinfekční nukleové kyseliny v pufrovaném roztoku s < 5 % detergentu.</i>	1 × 0,30 ml

Krabice pro pokojovou teplotu s testem Aptima Neisseria gonorrhoeae (krabice 2 ze 2)
(po převzetí skladujte při teplotě od 15 °C do 30 °C)

Symbol	Součást	Množství
AR	Rekonstituční roztok pro amplifikaci <i>Vodný roztok obsahující konzervační látky.</i>	1 × 11,9 ml
ER	Rekonstituční roztok pro enzymy <i>Roztok pufrovaný HEPES obsahující surfaktant a glycerol.</i>	1 × 6,3 ml
PR	Rekonstituční roztok pro sondy <i>Sukcinátem pufrovaný roztok s < 5 % detergentu.</i>	1 × 15,2 ml
S	Selekční reagencie <i>600 mmol boritanem pufrovaného roztoku obsahujícího surfaktant.</i>	1 × 43,0 ml
TCR	Reagencie pro záchyt cíle <i>Pufrovaný roztok obsahující tuhé fáze a záchytové oligomery.</i>	1 × 26,0 ml
	Rekonstituční objímky	3
	List s čárovým kódem hlavní šarže	1 list

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

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

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

Požadované materiály, které jsou dodávány samostatně

Poznámka: Materiály dostupné od společnosti Hologic mají uvedena katalogová čísla dle seznamu, pokud není uvedeno jinak.

	Kat. č.
Systém Panther	303095
Systém Panther Fusion	PRD-04172
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Souprava kapalin pro test Aptima Assay Fluids Kit (promývací roztok Aptima, pufr Aptima pro deaktivaci kapalinu a olejová reagentie Aptima)	303014 (1000 testů)
Autodetekční souprava Aptima Auto Detect Kit	303013 (1000 testů)
Jednotky s více zkumavkami (MTU)	104772-02
Souprava pytle na odpad Panther	902731
Kryt odpadního koše Panther	504405
nebo souprava pro běhy Panther (obsahuje MTU, odpadní vaky, kryty odpadních nádob, kapaliny pro test a autodetekční reagentie)	303096 (5000 testů)
Špičky, 1 000 µL s filtrem, vodivé, detekující kapalinu a jednorázové <i>Ne všechny produkty jsou dostupné ve všech regionech. Informace o konkrétním regionu získáte u svého zástupce</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Souprava pro transfer vzorků Aptima Specimen Transfer Kit <i>pro použití se vzorky v roztoku PreservCyt</i>	301154C
Souprava pro transfer vzorků Aptima Specimen Transfer Kit – k vyčištění k použití se vzorky v roztoku PreservCyt	PRD-05110
Souprava pro odběr vzorků stěrů Aptima Multitest	PRD-03546
Souprava pro odběr endocervikálních a mužských uretrálních stěrů Aptima Unisex	301041
Souprava pro odběr vzorků mužské a ženské moči Aptima	301040
Transportní zkumavky pro vzorky mužské a ženské moči Aptima	105575

Bělidlo, 5 % až 8,25 % (0,7 mol až 1,16 mol) roztok chlornanu sodného	–
Jednorázové rukavice	–
Propichovací uzávěry Aptima	105668
Náhradní nepropichovací uzávěry	103036A
Náhradní uzávěry pro soupravy se 100 testy	–
<i>Rekonstituční roztoky pro amplifikační reagensii, enzymovou reagensii a reagensii sondy TCR a selekční reagensie</i>	
	CL0041 (100 uzávěrů)
	501604 (100 uzávěrů)

Volitelné materiály

	<u>Kat. č.</u>
Sada kontrol Aptima	301110
Přídavek Hologic do bělidla pro čištění <i>pro rutinní čištění povrchů a zařízení</i>	302101
Třepačka	–
Utěrky neuvolňující vlákna	–
Kryty laboratorních stolů s plastovou vrstvou	–

Postup testu na systému Panther

Poznámka: Další informace o provedení testovacího postupu na systému Panther naleznete v Příručce obsluhy systému Panther / Panther Fusion.

A. Příprava pracovního prostoru

- Očistěte pracovní povrchy, kde budou připravovány reagensie a vzorky. Otřete pracovní povrchy 2,5 % až 3,5 % (0,35 mol až 0,5 mol) roztokem chlornanu sodného. Nechte chlornan sodný působit na povrchy alespoň 1 minutu a poté je opláchněte vodou. Roztok chlornanu sodného nenechte zaschnout. Pokryjte povrchy stolů, na kterých budou připravovány reagensie a vzorky, čistým laboratorním absorpčním ubrusem s gumovou vrstvou.
- Zvlášť očistěte pracovní povrch, na kterém budete vzorky připravovat. Postupujte podle výše uvedeného postupu (krok A.1).
- Vyčistěte pipetory. Postupujte podle výše uvedeného postupu čištění (krok A.1).

B. Rekonstituce/příprava reagensie z nové soupravy

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

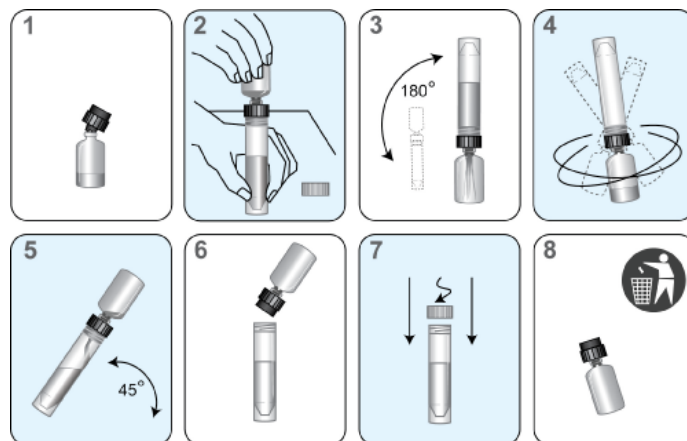
- K rekonstituci amplifikační reagensie, enzymové reagensie a reagensie sondy smíchejte obsah lahvičky s lyofilizovanou reagensií s rekonstitučním roztokem. V případě, že rekonstituované roztoky byly uloženy v chladničce, nechte je před použitím dosáhnout pokojové teploty.
 - Každý rekonstituční roztok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

- d. Otevřete odpovídající rekonstituční roztok a uzávěr položte na čistý zakrytý pracovní povrch.
- e. Držte lahvičku s rekonstitučním roztokem na stole a pevně zasuňte druhý konec rekonstituční objímky do lahvičky s rekonstitučním roztokem (Obrázek 1, krok 2).
- f. Pomalu překlňte spojené lahvičky. Nechte roztok přetéct z lahvičky do skleněné lahvičky s rekonstitučním roztokem (Obrázek 1, krok 3).
- g. Roztok v lahvičce promíchejte opatrným kroužením. Při promíchávání lahvičky zabraňte tvorbě pěny (Obrázek 1, krok 4).
- h. Počkejte, až se lyofilizovaná reagencie zcela rozpustí, obraťte spojené lahvičky zpět vzájemným nakloněním pod úhlem 45°, aby nedocházelo k tvorbě pěny (Obrázek 1, krok 5). Nechte veškerou tekutinu vtéct zpět do lahvičky s rekonstitučním roztokem.
- i. Odstraňte rekonstituční objímku a skleněnou lahvičku (Obrázek 1, krok 6).
- j. Znovu lahvičku s rekonstitučním roztokem uzavřete. Na štítek napište iniciály obsluhy a datum rekonstituce (Obrázek 1, krok 7).
- k. Objímku a lahvičku zlikvidujte (Obrázek 1, krok 8).

Volitelně: Další míchání amplifikačních a enzymových reagensů a reagensů sondy je možné umístěním znovu uzavřených plastových lahviček na třepačku nastavenou na mírnou rychlost a naklopení po dobu minimálně 5 minut. Ujistěte se, že jsou reagencie důkladně promíchány.

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

Varování: Dostatečné promísání reagensů je nezbytné pro dosažení požadovaných výsledků testu.



Obrázek 1. Rekonstituce v systému Panther

2. Příprava pracovní reagencie záchytu cíle (wTCR)
 - a. Spárujte odpovídající lahvičky TCR a TCR-B.
 - b. Zkontrolujte čísla šarže reagensů na listu s čárovým kódem hlavní šarže, abyste zajistili správné spárování reagensů v soupravě.
 - c. Otevřete lahvičku TCR a uzávěr odložte na čistý a zakrytý pracovní povrch.
 - d. Otevřete lahvičku TCR-B a nalijte celý její obsah do lahvičky TCR. Malé množství roztoku zůstane v lahvičce TCR-B.

- e. Uzavřete lahvičku s TCR a krouživými pohyby jemně promíchejte její obsah. Při tomto kroku zabraňte tvorbě pěny.
 - f. Na štítek запиšte iniciály obsluhy a aktuální datum.
 - g. Zlikvidujte lahvičku TCR-B a její uzávěr.
3. Příprava selekční reagencie
- a. Zkontrolujte číslo šarže na lahvičce s reagenciemi, abyste se ujistili, že odpovídá číslu šarže na listu s čárovým kódem hlavní šarže.
 - b. Na štítek запиšte iniciály obsluhy a aktuální datum.

Poznámka: Před založením do systému lahvičky amplifikační reagencie, enzymové reagencie, reagencie sondy a selekční reagencie jemným převrácením důkladně promíchejte. Při převrácení lahviček s reagenciemi zabraňte tvorbě pěny.

C. Příprava dříve rekonstituovaných reagencií

- 1. Před zahájením testu musejí dříve rekonstituované amplifikační reagencie, enzymové reagencie a reagencie sondy dosáhnout pokojové teploty (15 až 30 °C).
Volitelně: Rekonstituované plastové lahvičky amplifikačních a enzymových reagencií a reagencií sondy s uzávěrem lze umístit na třepačku nastavenou na mírnou rychlost a naklopení dokud reagencie nedosáhnou pokojové teploty a důkladně se nepromíchají.
- 2. Pokud rekonstituovaná reagencie sondy obsahuje sraženinu, která se při pokojové teplotě nerozpustí, zahřívejte uzavřenou lahvičku při teplotě, která nepřekročí 62 °C, po dobu 1 až 2 minut. Po tomto zahřívacím kroku může být reagencie sondy použita i v případě, že v ní zůstane zbytková sraženina. Reagencií sondy promíchejte převrácením, přičemž dbejte na to, aby se před vložením do systému nevytvořila pěna.
- 3. Před vložením reagencií do systému je všechny pečlivě promíchejte opatrným převrácením. Při převrácení lahviček s reagenciemi zabraňte tvorbě pěny.
- 4. Láhve s reagenciemi nedoplňujte. Doplněné lahvičky systém Panther rozpozná a zamítne je.
Varování: Dostatečné promísení reagencií je nezbytné pro dosažení požadovaných výsledků testu.

D. Manipulace se vzorkem

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

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

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

Poznámka: Z každé zkumavky na vzorky lze otestovat až 4 samostatné alikvoty. Pokud se pokusíte pipetovat více než 4 alikvoty ze zkumavky na vzorky, může při zpracování dojít k chybě.

E. Příprava systému

- 1. Nastavte systém podle pokynů uvedených v *uživatelské příručce systému Panther / Panther Fusion* a v části *Poznámky k postupu*. Použijte stojany na reagentie vhodné velikosti a TCR adaptéry.
- 2. Vložte vzorky.

Poznámky k postupu

A. Kontroly

- 1. K zajištění správného průběhu práce s APTIMA Assay Software se systémem Panther je nutný jeden pár kontrolních vzorků. Zkumavky s pozitivní kontrolou CT / negativní kontrolou GC a pozitivní kontrolou GC / negativní kontrolou CT můžete vložit do libovolné pozice na stojanu nebo do libovolné řady vzorků v systému Panther. Pipetování vzorku pacienta začne, jestliže je splněna jedna z následujících dvou podmínek:
 - a. Systém momentálně zpracovává dvojici kontrol.
 - b. V systému jsou registrovány platné výsledky těchto kontrol.
- 2. Jakmile byly kontrolní zkumavky napipetovány a jsou zpracovávány pro konkrétní soupravu reagentií, mohou být vzorky pacientů použity s přiřazenou soupravou reagentií testu do 24 hodin **kromě následujících výjimek:**
 - a. Výsledky kontrol jsou neplatné.
 - b. Přiřazená souprava reagentií testu je ze systému vyjmuta.
 - c. Přiřazená souprava reagentií testu překročila limity stability.
- 3. Každá zkumavka s kontrolou Aptima může být testována jednou. Chcete-li ze zkumavky pipetovat více než jednou, může při zpracování dojít k chybě.

B. Teplota

Pokožková teplota je definována jako 15 až 30 °C.

C. Prášek z rukavic

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

D. Protokol monitorování kontaminace laboratoří pro systém Panther

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

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

1. Označte transportní zkumavky pro přenos stěrů čísly odpovídajícími oblastem, které mají být testovány.
2. Vyjměte stěr vzorku (modrý tyčinkový stěr se zeleným potiskem) z obalu, navlhčete stěr v médiu pro transport vzorků (STM) Aptima a kruhovým pohybem provedte stěr určené oblasti.
3. Okamžitě vložte tampón do transportní zkumavky.
4. Opatrně odlomte tyčinku tampónu v místě označení; dbejte přitom na to, aby nedošlo k rozstříknutí obsahu.
5. Transportní zkumavku pro přenos stěrů znovu pevně uzavřete.
6. Opakujte kroky 2 až 5 pro každou oblast, kde má být stěr proveden.
7. Otestujte vzorky testem Aptima GC v systému Panther.
8. Pokud některé výsledky budou pozitivní, proveďte další šetření.

Pokud jsou výsledky GC pozitivní nebo nejednoznačné, viz část *Interpretace testů – Výsledky kontrolních nebo patientských vzorků*. Další informace k monitorování kontaminace specifické pro systém Panther vám na požádání poskytne technická podpora společnosti Hologic.

Interpretace testů – Výsledky kontrolních nebo patientských vzorků

A. Interpretace testu

Výsledky testu jsou automaticky interpretovány softwarem Aptima Assay Software podle protokolu GC. Výsledek testu může být negativní, nejednoznačný, pozitivní nebo neplatný, jak je určeno celkovým RLU v detekčním kroku (viz níže). Výsledek testu může být neplatný, pokud počet RLU nespádá do normálního očekávaného rozmezí. Původní nejednoznačné a neplatné výsledky testů je třeba znovu otestovat.

Interpretace testu	Celkový počet RLU (x 1000)
Negativní	0* až < 50
Nejednoznačný	50 až < 100
Nízká RLU, pozitivní ^{1,2}	100 až < 2 000
Pozitivní ¹	2 000 až < 12 000
Neplatné	0* nebo > 12 000

*Nulový výsledek RLU (0 × 1 000) v hlášení cyklu představuje hodnotu mezi nulou a 999 RLU. Hodnoty RLU nižší než 690 na systému Panther budou hlášeny jako neplatné.

¹ V tabulce 3 najdete informace o distribuci RLU u výsledků. Míra RLU neudává hladinu výskytu mikroorganismu ve vzorku.

² V rozsahu níže pozitivních hodnot je třeba data indikující pozitivitu výsledku vykládat opatrně a přihlídnout ke skutečnosti, že pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků může být vyšší než těch skutečně pozitivních.

B. Výsledky kontroly kvality a přijatelnost

Negativní kontrola pro GC označená jako „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC“ a pozitivní kontrola pro GC označená jako „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“ fungují v tomto testu jako kontroly kroků zachytu, amplifikace a detekce cíle. V souladu s pokyny nebo požadavky místních, státních a/nebo federálních předpisů nebo akreditačních organizací mohou být zahrnuty další kontroly pro lýzu buněk a stabilizaci RNA. Pozitivní kontrola pro GC označená jako „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“ obsahuje neinfekční GC rRNA. V případě potřeby lze objednat další kontroly jako sadu. Správná příprava vzorků je vizuálně potvrzena přítomností jednoho stěru Aptima v transferové zkumavce na vzorek, konečným objemem moči mezi černými plnicími liniemi transportní zkumavky pro vzorek moči nebo nepřítomností stěru v transferové zkumavce Aptima na vzorek pro kapalně vzorky Pap stěrů.

Pozitivní kontroly musí generovat následující výsledky testu:

Kontrola	Celkový počet RLU (x 1000)	Výsledek GC
Pozitivní kontrola CT / negativní kontrola GC	0* a < 50	Negativní
Pozitivní kontrola GC / negativní kontrola CT	≥ 100 a < 12 000	Pozitivní

*Nulový výsledek RLU (0 × 1 000) v hlášení cyklu představuje hodnotu mezi nulou a 999 RLU. Hodnoty RLU nižší než 690 na systému Panther budou hlášeny jako neplatné.

1. APTIMA Assay Software automaticky vyhodnocuje kontroly podle výše uvedených kritérií a hlásí stav běhu jako PASS (PROŠEL), jsou-li splněna kritéria kontroly, a FAIL (NEPROŠEL), pokud nejsou splněna kritéria kontroly běhu.
2. Pokud je stav běhu FAIL (NEPROŠEL), všechny výsledky testů v daném běhu jsou neplatné a nesmí být hlášeny.
3. Každá laboratoř by měla zavést vhodné kontrolní postupy pro splnění místních požadavků.

Poznámka: V případě kontrol mimo stanovené rozmezí se obraťte na technickou podporu společnosti Hologic.

4. Negativní kontroly nemusí být účinné při sledování náhodného přenosu (carryover). Výsledky z vysoce cílené studie analýzy přenosu, která byla provedena za účelem demonstrace kontroly přenosu na systému Panther, jsou k dispozici v části *Studie přenosu pro systém Panther*.

C. Kontrola přípravy vzorku (volitelná)

Negativní kontrola pro GC označená jako „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC“ a pozitivní kontrola pro GC označená jako „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“ fungují v tomto testu jako kontroly kroků zachytu, amplifikace a detekce cíle a je nutné je zahrnout do každého provedení testu. V případě potřeby lze testovat lýzu buněk a stabilizaci RNA v souladu s požadavky příslušných akreditačních organizací nebo jednotlivých laboratorních postupů. Známé pozitivní vzorky mohou sloužit jako kontroly tím, že jsou připraveny a testovány ve spojení s neznámými vzorky. Vzorky používané jako kontroly přípravy musí být uchovávány, používány a testovány v souladu s příbalovou informací. Kontroly přípravy vzorků musí být interpretovány stejným způsobem, jaký je popsán u vzorků pacientů. Viz část *Interpretace testů – Výsledky kontrolních nebo patientských vzorků* nebo *Výsledky testů pacienta*.

D. Výsledky testů pacienta

1. Pokud kontroly v jakémkoli běhu nevedou k očekávaným výsledkům, výsledky testů vzorků pacienta ve stejném běhu nesmí být hlášeny.
2. Výsledky vzorků ze stěrů, moči a vzorků Pap v roztoku PreservCyt. Viz část *Poznámky níže*.

a. Původní výsledky

GC Pos*	Pozitivní na GC rRNA.
GC neg	Předpokládaný negativní výsledek na GC rRNA.
GC nejednoznačný	Vzorek musí být znovu otestován.
Neplatné	Vzorek musí být znovu otestován.

b. Výsledky opakovaného testování

GC Pos*	Pozitivní na GC rRNA.
GC neg	Předpokládaný negativní výsledek na GC rRNA.
GC nejednoznačný	Neurčité, je nutné odebrat nový vzorek.
Neplatné	Neurčité, je nutné odebrat nový vzorek.

*Do této kategorie patří pozitivní vzorky s nízkou hodnotou RLU. Viz část *Interpretace testů – Výsledky kontrolních nebo patientských vzorků* výše.

Poznámky

- První platný a jednoznačný výsledek pro každou analyzovanou látku je výsledek, který by měl být zaznamenán.
- U asymptomatických jedinců nebo jedinců z populací s nízkou prevalencí je třeba při interpretaci výsledků testu Aptima GC pečlivě zvážit data účinnosti.
- Negativní výsledek nevylučuje přítomnost infekce GC, protože výsledky jsou závislé na adekvátním odběru vzorků, nepřítomnosti inhibitorů a dostatku rRNA k detekci. Výsledky testu mohou být ovlivněny nesprávným odebráním vzorku, nesprávným skladováním vzorku, technickou chybou, promícháním vzorku nebo cílovými hladinami pod limitem detekce testu.
- Testování endocervikálního vzorku se doporučuje provést u pacientek, u nichž existuje klinické podezření na infekci chlamydií nebo gonokokem. Pokud jsou odebrány stěry vzorku Pap i endocervikální stěry, musí být vzorek Pap v roztoku PreservCyt odebrán před vzorkem endocervikálního stěru.

Omezení

- A. Test mohou používat pouze osoby vyškolené v provádění příslušných postupů. Nedodržení pokynů uvedených v této příbalové informaci povede k chybným výsledkům.
- B. Účinky používání tampónů, výplachů vaginy a proměnné odebrání vzorků nebyly hodnoceny z hlediska jejich vlivu na detekci GC.
- C. Přítomnost hlenu v endocervikálních vzorcích do detekce GC testem Aptima GC nezasahuje. Přebytkový hlen je však nutné odstranit k řádnému odebrání endocervikálních vzorků.
- D. Odběr vzorků moči, vaginálních stěrů a vzorků Pap stěrů v roztoku PreservCyt nemá sloužit jako náhrada cervikálního vyšetření a endocervikálních vzorků při diagnostice urogenitálních infekcí u žen. Pacienti/pacientky mohou mít zánět děložního hrdla, uretritidu, infekce močových cest a vaginální infekce z jiných příčin nebo souběžné infekce s jinými infekčními činiteli.
- E. Test Aptima GC není určen k hodnocení podezření ze sexuálního zneužívání nebo pro jiné medicínsko-právní indikace.
- F. Spolehlivé výsledky jsou závislé na adekvátním odběru vzorků. Vzhledem k tomu, že transportní systém použitý pro tento test neumožňuje mikroskopické posouzení přiměřenosti vzorku, je nezbytné použít vhodné techniky odběru vzorků. Přečtěte si příbalovou informaci příslušné soupravy Aptima pro odběr vzorků.
- G. Terapeutické selhání nebo úspěch nelze v rámci testu Aptima GC určit, jelikož nukleová kyselina může přetrvávat i po vhodné antimikrobiální terapii.
- H. Výsledky testu Aptima GC je třeba interpretovat ve spojení s dalšími laboratorními a klinickými údaji, které má klinický lékař k dispozici.
- I. Negativní výsledek nevylučuje možnou infekci, protože výsledky závisejí na adekvátním odběru vzorků. Výsledky testu mohou být ovlivněny nesprávným odběrem vzorku, technickou chybou, záměnou vzorku nebo cílovými hladinami pod detekčním limitem testu.
- J. Test Aptima GC poskytuje kvalitativní výsledky. Proto není možné provést korelaci mezi velikostí signálu pozitivního testování a počtem organismů ve vzorku.
- K. U vaginálních stěrů, endocervikálních stěrů, mužských uretrálních stěrů a klinických studií vzorků moči je účinnost týkající se detekce GC odvozena z populací s vysokou prevalencí. Pozitivní výsledky u populací s nízkou prevalencí je nutné vykládat opatrně s přihlédnutím ke skutečnosti, že pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků může být vyšší než těch skutečně pozitivních.
- L. Pro klinické studie vzorků Pap v roztoku PreservCyt je účinnost testu Aptima GC při detekci GC odvozena primárně od populací s nízkou prevalencí. Pozitivní výsledky u populací s nízkou prevalencí je však nutné vykládat opatrně s přihlédnutím ke skutečnosti, že pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků může být vyšší než těch skutečně pozitivních.
- M. Účinnost soupravy pro přenos vzorků Aptima nebyla vyhodnocena pro testování stejného vzorku Pap v roztoku PreservCyt před a po zpracování Pap pomocí ThinPrep.
- N. Vzorky Pap v roztoku PreservCyt, které byly zpracovány jinými přístroji než procesory ThinPrep 2000, nebyly hodnoceny k použití v testech Aptima.

- O. Vzorky vaginálních stěrů odebrané pacientkou představují alternativní způsob screeningu žen, u kterých není indikováno pánevní vyšetření.
- P. Aplikace pacientkou odebíraných vzorků vaginálních stěrů je omezena na zdravotnické zařízení, kde je k dispozici podpora/poradenství k vysvětlení příslušných postupů a bezpečnostních opatření.
- Q. Test Aptima GC nebyl validován z hlediska použití se vzorky vaginálních stěrů odebranými pacientkami doma.
- R. Účinnost testu Aptima GC nebyla hodnocena u dospívajících mladších 14 let.
- S. Testování vzorků z uretrálních stěrů od asymptomatických mužů se nedoporučuje, jelikož v klinické studii byla pozorována nízká prediktivní hodnota pozitivního výsledku.
- T. Účinnost systému Panther nebyla vyhodnocena v nadmořských výškách nad 2 000 m (6 561 stop).
- U. Neexistuje žádný důkaz degradace nukleových kyselin v roztoku PreservCyt. Pokud má vzorek Pap stěru v roztoku PreservCyt malý počet GC, může dojít k nerovnoměrnému rozložení tohoto buněčného materiálu. Také ve srovnání s přímým odběrem vzorků pomocí STM vede dodatečný objem roztoku PreservCyt k většímu zředění materiálu vzorku. Tyto faktory mohou ovlivnit schopnost detekovat malé množství organismů v odebraném materiálu. Pokud negativní výsledky vzorku neodpovídají klinickému obrazu, může být nutné odebrat nový vzorek.
- V. Zákazníci musejí proces přenosu do systému LIS nezávisle validovat.

Výsledky klinických studií

Charakteristiky výkonu testu Aptima GC byly stanoveny pomocí tří klinických zkoušek provedených v Severní Americe. Prvním klinickým zkoumáním se stanovovala citlivost, specifita a prediktivní hodnoty testu Aptima GC za použití vzorků lékařsky odebraných endocervikálních a vaginálních stěrů a stěrů z mužské uretry, vzorků pacientkami odebraných vaginálních stěrů a vzorků mužské a ženské moči. Druhé klinické zkoumání stanovilo citlivost, specifitu a prediktivní hodnoty testu Aptima GC za použití transportního média PreservCyt (součást systému ThinPrep 2000). Testem Aptima GC byly také z hlediska přesnosti v rámci laboratoře vyhodnoceny vzorky Pap v roztoku PreservCyt.

Prvotní klinická zkoumání ke stanovení citlivosti, specifity a prediktivních hodnot testu Aptima GC se prováděla pomocí poloautomatizovaného systému DTS®. Test byl následně převeden na plně automatizovaný systém Tigris® DTS (bez jakýchkoli změn ve formulaci testu) s využitím klinických srovnávacích studií. A v poslední řadě byly klinické studie porovnatelnosti použity při migraci testu Aptima GC ze systému Tigris DTS na aktuálně používaný systém, kterým je systém Panther. Mohou zde být prezentována i data z počátečních studií, kde se využívaly systémy DTS nebo Tigris DTS, která podporují způsob stanovení účinnosti testu, avšak používání těchto systémů již není výrobcem podporováno.

Ve třetí klinické zkoušce byla hodnocena klinická funkce testu Aptima GC sexuálně aktivních mužů a žen ve věku nejméně 14 let s příznaky pohlavně přenosných infekcí nebo bez nich. Tato studie hodnotila vzorky vaginálního stěru odebrané pacientkou a vzorky moči testované pomocí systému Panther.

Očekávané hodnoty

Pozitivita GCv populacích pacientů závisí na rizikových faktorech, jako je věk, životní styl, přítomnost nebo nepřítomnost symptomů a citlivost testu použitého k detekci infekcí. Přehled pozitivity GC v Severní Americe podle typu vzorku, jak byl stanoven testem Aptima GC na systému DTS, uvádí Tabulka 1a a Tabulka 1b pro dvě klinické zkoušky. Tabulka 1c shrnuje pozitivitu *N. gonorrhoeae* podle testu Aptima GC na systému Panther stanovenou dodatečnou klinickou zkouškou.

Tabulka 1a: Pozitivita *N. gonorrhoeae* podle klinického pracoviště a celkově podle výsledků testu Aptima GC na systému DTS.

Pracoviště	% (počet pozitivních / počet testovaných)											
	MS		MU		FS		FU		PVS		CVS	
1	21,4	(54/252)	21,4	(54/252)	6,1	(14/229)	5,7	(13/230)	6,4	(14/219)	6,1	(14/230)
2	26,5	(93/351)	20,1	(71/354)	16,1	(32/199)	15,0	(30/200)	16,2	(32/198)	16,6	(33/199)
3	0,0	(0/4)	0,0	(0/4)	4,4	(5/114)	3,5	(4/113)	3,6	(4/111)	3,5	(4/113)
4	N/A		N/A		2,3	(6/266)	1,9	(5/270)	2,2	(6/267)	3,0	(8/269)
5	5,5	(11/200)	5,5	(11/200)	1,5	(3/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)
6	14,5	(44/304)	13,4	(41/305)	8,2	(24/294)	5,7	(17/296)	8,3	(24/290)	7,5	(22/295)
7	5,8	(12/207)	5,8	(12/207)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)
8	N/A		N/A		2,0	(1/49)	2,0	(1/49)	2,1	(1/48)	2,0	(1/51)
Vše	16,2	(214/1318)	14,3	(189/1322)	5,9	(85/1452)	4,9	(72/1459)	5,8	(83/1434)	5,8	(84/1458)

MS = mužský uretrální stěr, **MU** = mužská moč, **FS** = ženský endocervikální stěr, **FU** = ženská moč, **PVS** = vaginální stěr odebraný pacientkou, **CVS** = vaginální stěr odebraný lékařem, **N/A** = nedostupné.

Tabulka 1b: Pozitivita *N. gonorrhoeae* podle klinického pracoviště a celkově podle výsledků testu Aptima GC na systému DTS s použitím vzorků Pap v roztoku PreservCyt

Pracoviště	% (počet pozitivních / počet testovaných)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
Vše	1,0	(16/1647)

Tabulka 1c: Pozitivita *N. gonorrhoeae* podle výsledků testu Aptima GC na systému Panther ve vzorcích vaginálního stěru, moči žen a moči mužů odebraných pacientem podle klinického pracoviště

Pracoviště	Pozitivita v % (počet pozitivních / počet testovaných s platnými nejednoznačnými výsledky)		
	PVS	FU	MU
1	14,3 (3/21)	13,6 (3/22)	21,7 (38/175)
2	1,3 (5/383)	1,3 (5/385)	0,8 (3/373)
3	0 (0/75)	0 (0/74)	0 (0/61)
4	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	2,0 (5/254)	2,0 (5/250)	8,3 (34/409)
6	2,0 (10/494)	2,1 (10/484)	9,4 (29/307)
7	2,0 (5/246)	1,6 (4/245)	5,3 (12/225)
8	0 (0/95)	0 (0/97)	0 (0/32)
9	0,3 (1/313)	0 (0/261)	0 (0/218)
10	4,3 (11/255)	4,0 (10/253)	11,0 (10/91)
11	0 (0/96)	0 (0/91)	0 (0/54)
Vše	1,8 (40/2237)	1,7 (37/2167)	6,4 (126/1958)

FU = ženská moč, MU = mužská moč, PVS = vaginální stěr odebraný pacientkou.

Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty hypotetických prevalencí v Severní Americe

Tabulka 2a uvádí odhadovanou pozitivní a negativní prediktivní hodnotu (PPV a NPV) pro různé míry hypotetické prevalence za použití testu Aptima GC v systému DTS. Tyto výpočty vycházejí z míry hypotetických prevalencí a celkové citlivosti a specifity odhadované z infikovaného stavu pacienta. Celková citlivost a specifita testu Aptima GC v systému DTS byla 97,6 % a 99,3 % (Tabulka 2a). Tabulka 6a uvádí skutečné hodnoty PPV a NPV pro vzorky lékařsky odebraných endocervikálních a vaginálních stěrů a stěrů z mužské uretry, vzorky vaginálních stěrů odebraných pacientkami a vzorky mužské a ženské moči pro každé klinické pracoviště a celkově. Tabulka 6b uvádí skutečné hodnoty PPV a NPV pro vzorky Pap v roztoku PreservCyt při použití testu Aptima GC v systému DTS.

Tabulka 2a: Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty pro hypotetické míry prevalence v Severní Americe pro systém DTS

Míra hypotetické prevalence (%)	Citlivost (%)	Specifita (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

Tabulka 2b uvádí odhadovanou hodnotu PPV a NPV testu Aptima GC v systému Panther pro různé hypotetické míry prevalence pro každý typ vzorku. Pro každý typ vzorku jsou odvozeny hodnoty PPV a NPV pro různé hypotetické míry prevalence pomocí odhadů celkové citlivosti a specifity z multicentrické klinické studie (viz Tabulka 11).

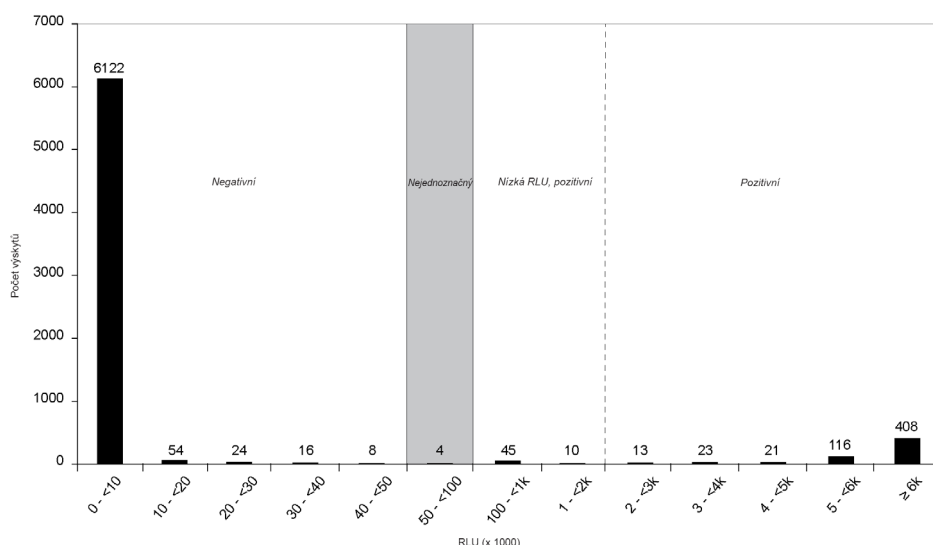
Tabulka 2b: Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty hypotetických hodnot prevalence v Severní Americe pro systém Panther

Typ vzorku		Hypotetická prevalence						
		1 %	2 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
PVS	PPV (%)	91,3	95,5	98,2	99,1	99,5	99,6	99,7
	NPV (%)	99,9	99,9	99,7	99,4	99,1	98,8	98,4
FU	PPV (%)	95,2	97,6	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	99,9	99,8	99,6	99,2	98,7	98,1	97,5
MU	PPV (%)	94,8	97,4	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,6	99,5

FU = ženská moč, **MU** = mužská moč, **NPV** = negativní prediktivní hodnota, **PPV** = pozitivní prediktivní hodnota, **PVS** = vaginální stěr odebraný pacientkou.

Distribuce RLU testu Aptima GC na systému DTS

Obrázek 2 znázorňuje distribuci RLU v testu Aptima GC pro následující typy vzorků testované v klinické studii: od symptomatických subjektů, vzorky z lékařsky odebraných endocervikálních a vaginálních stěrů a stěrů z mužské uretry, vzorky vaginálních stěrů odebraných pacientkami a vzorky mužské a ženské moči; od asymptomatických subjektů, vzorky lékařsky odebraných endocervikálních a vaginálních stěrů, vzorky vaginálních stěrů odebraných pacientkami a vzorky mužské a ženské moči. Tabulka 3 udává souhrn distribuce RLU pro celkový počet pozitivních a celkový počet negativních výsledků a také počet falešně pozitivních a falešně negativních výsledků pro tyto typy vzorků ve vztahu k infikovanému stavu pacienta. U některých typů vzorků existuje tendence ke zvyšování podílu skutečně pozitivních vzorků společně s nárůstem hodnot RLU.



Obrázek 2. Frekvence distribuce RLU testu Aptima GC na systému DTS

Tabulka 3: Distribuce RLU testu Aptima GC na systému DTS

	RLU (x 1000)												
	0 – < 10	10 – < 20	20 – < 30	30 – < 40	40 – < 50	50 – < 100	100 – < 1 000	1 000 – < 2 000	2 000 – < 3 000	3 000 – < 4 000	4 000 – < 5 000	5 000 – < 6 000	≥ 6000
Pozitivních celkem	–	–	–	–	–	–	45	10	13	23	21	116	408
Falešně pozitivních celkem	–	–	–	–	–	–	35	6	2	4	0	3	0
CVS	–	–	–	–	–	1	5	3	0	1	0	2	0
PVS	–	–	–	–	–	0	2	0	0	1	0	1	0
FS	–	–	–	–	–	2	12	1	0	0	0	0	0
MS	–	–	–	–	–	1	9	0	1	0	0	0	0
FU	–	–	–	–	–	0	2	0	0	1	0	0	0
MU	–	–	–	–	–	0	5	2	1	1	0	0	0
Negativních celkem	6122	54	24	16	8	–	–	–	–	–	–	–	–
Falešně negativních celkem	7	2	1	2	1	–	–	–	–	–	–	–	–
CVS	2	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–
PVS	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–
FS	0	0	0	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
MS	0	1	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–
FU	3	1	1	1	0	–	–	–	–	–	–	–	–
MU	2	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–

CVS = vaginální stěr odebraný lékařem, **PVS** = vaginální stěr odebraný pacientkou, pouze z asymptomatických subjektů,

FS = ženský endocervikální stěr, **MS** = mužský uretrální stěr, pouze ze symptomatických subjektů, **FU** = ženská moč,

MU = mužská moč.

Vystínovaný sloupec označuje oblast nejednoznačných výsledků.

Klinická funkce systému DTS

Klinická studie se vzorky z endocervikálních stěrů, stěrů z mužské uretry, vaginálních stěrů a vzorků moči

Vzorky endocervikálních a vaginálních stěrů a stěrů z mužské uretry odebraných lékařem, vzorky vaginálních stěrů odebraných pacientkami a vzorky mužské a ženské moči byly odebrány od 2 787 symptomatických a asymptomatických mužských a ženských subjektů, kteří navštěvovali klinická pracoviště pro gynekologii/porodnictví (OB/GYN), oddělení venerologie (STD), oddělení pro dospívající a oddělení pro plánované rodičovství na osmi zeměpisně odlišených klinických pracovištích v Severní Americe. Subjekty byly klasifikovány jako symptomatické, pokud hlásily příznaky jako výtok, dysurie a bolest v pánevní oblasti. Subjekty, které žádné symptomy nehlásily, byly klasifikovány jako asymptomatické. Z 1 392 asymptomatických subjektů zahrnutých do studie byly 2 mladší 16 let, 237 ve věku 16 až 20 let, 423 ve věku od 21 do 25 let a 730 bylo starších 25 let. Z 1 395 symptomatických subjektů zahrnutých do studie bylo 211 ve věku 16 až 20 let, 494 ve věku od 21 do 25 let a 690 bylo starších 25 let.

U každého z 1 322 vhodných mužských subjektů byly odebrány tři vzorky. U každého z 1 465 vhodných ženských subjektů bylo odebráno pět vzorků. U mužských subjektů byly odebrány dva randomizované uretrální stěry a poté jeden vzorek moči. U ženských subjektů byl odebrán jeden vzorek moči a poté jeden pacientkou odebraný vaginální stěr, jeden lékařsky odebraný vaginální stěr a dva randomizované endocervikální stěry. Ze dvou vaginálních stěrů, jednoho endocervikálního stěru, jednoho stěru z mužské uretry a z alikvotu mužské a ženské moči byly získány výsledky GC testu Aptima GC a Aptima Combo 2. Zbývající endocervikální stěr, stěr z mužské uretry a alikvot mužské a ženské moči byly testovány pomocí jiného komerčně dostupného testu NAAT. Vzorky endocervikálních stěrů a stěrů z mužské uretry a vzorky mužské a ženské moči, které byly testovány v testu Aptima Combo 2 a v dalším komerčně dostupném testu NAAT, se použily jako referenční testy NAAT ke stanovení infekčního stavu každého subjektu. Testování vzorků bylo provedeno buď v místě registrace subjektu, nebo v externím testovacím pracovišti.

Veškeré výpočty účinnosti byly založeny na celkovém počtu výsledků testu Aptima GC pro vzorky z endocervikálních, vaginálních a mužských uretrálních stěrů a mužské a ženské vzorky moči ve srovnání s algoritmem infekčního stavu pacienta pro každé pohlaví. V algoritmu bylo označení subjektu infekčního nebo neinfekčního GC založeno na výsledku stěru a vzorku moči z komerčně dostupného testu Aptima Combo 2 a dalšího komerčně dostupného testu NAAT. Subjekty byly považovány za infikované GC, pokud byly dva ze čtyř stěrů a vzorků moči pozitivně testovány v testu Aptima Combo 2 a dalším referenčním testem NAAT (jeden vzorek pozitivní v každém testu NAAT). Subjekty byly považovány za neinfikované, pokud byly pozitivní méně než dva výsledky z referenčních testů NAAT. Kultura nebyla používána jako referenční test.

K výpočtu citlivosti a specifity bylo použito celkem 7653 výsledků testu Aptima GC (za pomoci systému DTS). Tabulka 4 uvádí příslušnou citlivost a specifitu pro GC na základě pohlaví, typu vzorku a symptomatického stavu. Tabulka 6a zobrazuje citlivost, specifitu a prediktivní hodnoty pro test Aptima GC v porovnání s infikovaným stavem pacienta pro každé klinické pracoviště a celkově. 7a–7e shrnují počet výsledků symptomatických a asymptomatických subjektů označených jako infekční nebo neinfekční GC podle algoritmu stavu infikovanosti pacienta.

Z 2 787 registrovaných subjektů mělo 15 subjektů neznámý stav infekce GC. Subjekty byly označeny jako pacienti s neznámým stavem infekce, pokud chyběly výsledky, bez nichž nelze přesvědčivě určit stav infekce. Výsledky těchto subjektů nebyly do výpočtů účinnosti zahrnuty. Z 7704 výsledků testu Aptima GC bylo 22 vzorků (0,29 %), které nejprve vykazovaly neplatné nebo nejednoznačné výsledky testu. Po opětovném otestování těchto vzorků zůstaly

nejednoznačné 4 a byly z analýzy vyřazeny. Zbývajících 18 vzorků vykázalo po opětovném otestování platné výsledky testu a byly použity ve výpočtech klinické účinnosti.

Tabulka 4: Citlivost a specifická testu Aptima GC vzhledem k infekčnímu stavu pacienta a podle symptomatického stavu a celkově pro stěr z mužské uretry, mužskou moč, ženský endocervikální stěr, ženskou moč, vaginální stěr odebraný asymptomatickou pacientkou a lékařsky odebraný vaginální stěr

Vzorek	Příznakovost	N	TP	FP	TN	FN	Citlivost (95 % CI)		Specificita (95 % CI)		
Mužské	Stěr	Symptomatický	575	171	10 ^a	393	1	99,4	(96,8-100)	97,5	(95,5-98,8)
	Moč	Symptomatický	576	171	4 ^b	400	1	99,4	(96,8-100)	99,0	(97,5-99,7)
		Asymptomatický	745	9	5 ^c	730	1	90,0	(55,5-99,7)	99,3	(98,4-99,8)
		Vše	1321	180	9 ^d	1130	2	98,9	(96,1-99,9)	99,2	(98,5-99,6)
Ženské	Stěr	Symptomatický	805	52	8 ^e	744	1	98,1	(89,9-100)	98,9	(97,9-99,5)
		Asymptomatický	635	20	5 ^f	609	1	95,2	(76,2-99,9)	99,2	(98,1-99,7)
		Vše	1440	72	13 ^g	1353	2	97,3	(90,6-99,7)	99,0	(98,4-99,5)
	Moč	Symptomatický	810	48	2 ^h	755	5	90,6	(79,3-96,9)	99,7	(99,0-100)
		Asymptomatický	639	21	1 ⁱ	616	1	95,5	(77,2-99,9)	99,8	(99,1-100)
		Vše	1449	69	3 ^j	1371	6	92,0	(83,4-97,0)	99,8	(99,4-100)
	Odebráno pacientkou	Odebraný stěr	Asymptomatický	629	21	4 ^k	604	0	100	(83,9-100)	99,3
Odebráno lékařem	Odebraný stěr	Symptomatický	809	52	7 ^m	749	1	98,1	(89,9-100)	99,1	(98,1-99,6)
		Asymptomatický	637	21	4 ⁿ	611	1	95,5	(77,2-99,9)	99,3	(98,3-99,8)
		Vše	1446	73	11 ^o	1360	2	97,3	(90,7-99,7)	99,2	(98,6-99,6)

TP = skutečně pozitivní, FP = falešně pozitivní, TN = skutečně negativní, FN = falešně negativní, CI = interval spolehlivosti.

Výsledky GC v testu Aptima Combo 2: počet pozitivních výsledků / počet testovaných vzorků ^a2/10; ^b1/4; ^c1/5; ^d2/9; ^e5/8; ^f2/5; ^g7/13; ^h1/2; ⁱ1/1; ^j2/3; ^k3/4; ^l8/11; ^m6/7; ⁿ3/4; ^o9/11.

Klinická studie vzorků Pap v roztoku PreservCyt

Byla provedena prospektivní multicentrická klinická studie s cílem zhodnotit použití transportního média PreservCyt jako alternativního média pro gynekologické vzorky pro detekci *N. gonorrhoeae* testem Aptima GC. Během klinické studie bylo hodnoceno tisíc šest set čtyřicet sedm (1647) symptomatických a asymptomatických subjektů, které navštěvovaly oddělení gynekologie/porodnictví (OB/GYN), plánování rodiny, oddělení veřejného zdraví, ženské oddělení a oddělení venerologie (STD). Z těchto subjektů bylo 1 288 subjektů asymptomatických a 359 subjektů bylo symptomatických (Tabulka 7e). Subjekty byly registrovány na pracovištích s prevalencí GC, která ležela v rozmezí 0,0 % až 5,0 % (Tabulka 6b).

Od každého vhodného subjektu byly odebrány dva vzorky: jeden vzorek Pap stěru v roztoku PreservCyt a jeden vzorek endocervikálního stěru. Vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt byly odbírány špachtlí / cytologickým kartáčkem nebo metličkovitým prostředkem pro odběr cervikálních vzorků. Tabulka 5a uvádí přehled distribuce zařízení pro odběr cervikálních vzorků na základě odběrového pracoviště a celkově.

Vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly zpracovány v souladu s příručkou ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual (Příručka obsluhy procesoru ThinPrep 2000) a příbalovou informací soupravy pro přenos vzorků Aptima a roztoku pro přenos vzorků Aptima. Po zpracování vzorku Pap s roztokem PreservCyt pomocí procesoru ThinPrep 2000 byl vzorek převeden do soupravy pro přenos vzorků Aptima pro testování pomocí testu Aptima GC.

Citlivost a specifická testu Aptima GC pro vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly vypočteny porovnáním výsledků s infikovaným stavem pacienta. Algoritmus obsahoval výsledky testu Aptima Combo 2 a testu Aptima GC ze vzorků endocervikálních stěrů. Oba referenční testy NAAT musely být ke stanovení infikovaného stavu pacienta pozitivní. Ke stanovení neinfikovaného stavu pacienta musel být alespoň jeden referenční test NAAT negativní. Jeden nejednoznačný výsledek získaný z referenčního testu NAAT, byl pro účely výpočtu účinnosti považovaný za nesouhlasný s investičním testem, a z toho důvodu byl infikovaný stav pacienta kategorizován jako neinfikovaný (n = 1). Tabulka 7e shrnuje frekvenci výsledků testu pro vzorky endocervikálních stěrů testovaných pomocí testů Aptima Combo 2 a Aptima GC.

Tabulka 5b uvádí citlivost a specifitu testu Aptima GC podle symptomatického stavu a celkově. Celková citlivost byla 92,3 % (12/13). U symptomatických pacientů byla citlivost 100 % (7/7) a u asymptomatických 83,3 % (5/6). Celková specifita byla 99,8 % (1630/1634). U symptomatických a asymptomatických pacientů byla specifita 99,4 % (350/352), resp. 99,8 % (1280/1282).

Tabulka 6b uvádí citlivost a specifitu testu Aptima GC podle odběrného pracoviště a celkově. Citlivost se pohybovala od 80,0 % do 100 %. Specifita se pohybovala od 99,0 % do 100 %.

Tabulka 5a: Distribuce prostředků pro odběr cervikálních vzorků použitých u vzorků Pap v roztoku PreservCyt

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

Tabulka 5b: Citlivost a specifita testu Aptima GC vzhledem k infikovanému stavu pacienta a podle symptomatického stavu a celkově pro vzorky Pap v roztoku PreservCyt

Stav	Výsledek testu Aptima GC na roztoku PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Citlivost (%) (95 % CI)	Specifita (%) (95 % CI)
Symptomatický	Pozitivní	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0-100)	99,4 (350/352) (98,0-99,9)
	Negativní	0	0	0	350		
	Celkem	7	0	0	352		
Asymptomatický	Pozitivní	5	0	1 ¹	1	83,3 (5/6) (35,9-99,6)	99,8 (1280/1282) (99,4-100)
	Negativní	1	0	5	1275		
	Celkem	6	0	6	1276		
Vše	Pozitivní	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)
	Negativní	1	0	5	1625		
	Celkem	13	0	6	1628		

CI = interval spolehlivosti.

+/+ = Pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

+/- = Pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

-/+ = Negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

-/- = Negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

¹Jeden vzorek měl nejednoznačný výsledek: Nejednoznačný výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

Tabulka 6a: Citlivost, specifická a prediktivní hodnoty testu Aptima GC vzhledem k infikovanému stavu pacienta a podle klinického pracoviště a celkově pro stěr z mužské uretry, mužskou moč, ženský endocervikální stěr, ženskou moč, vaginální stěr odebraný asymptomatickou pacientkou a lékařsky odebraný vaginální stěr

Vzorek		Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Citlivost (95 % CI)		Specifická (95 % CI)		PPV (%)	NPV (%)
Mužské	Stěr	1	145	49	0	96	0	33,8	100	(92,7-100)	100	(96,2-100)	100	100
		2	177	66	8	102	1	37,9	98,5	(92,0-100)	92,7	(86,2-96,8)	89,2	99,0
		3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		5	49	7	1	41	0	14,3	100	(59,0-100)	97,6	(87,4-99,9)	87,5	100
		6	150	37	1	112	0	24,7	100	(90,5-100)	99,1	(95,2-100)	97,4	100
		7	54	12	0	42	0	22,2	100	(73,5-100)	100	(91,6-100)	100	100
		8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		Vše	575	171	10	393	1	29,9	99,4	(96,8-100)	97,5	(95,5-98,8)	94,5	99,7
	Moč	1	252	53	1	198	0	21,0	100	(93,3-100)	99,5	(97,2-100)	98,1	100
		2	353	68	3	280	2	19,8	97,1	(90,1-99,7)	98,9	(96,9-99,8)	95,8	99,3
		3	4	0	0	4	0	0,0		N/A	100	(39,8-100)	N/A	100
		4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		5	200	8	3	189	0	4,0	100	(63,1-100)	98,4	(95,5-99,7)	72,7	100
		6	305	39	2	264	0	12,8	100	(91,0-100)	99,2	(97,3-99,9)	95,1	100
		7	207	12	0	195	0	5,8	100	(73,5-100)	100	(98,1-100)	100	100
		8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		Vše	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9	(96,1-99,9)	99,2	(98,5-99,6)	95,2	99,8
Ženské	Stěr	1	226	12	2	212	0	5,3	100	(73,5-100)	99,1	(96,7-99,9)	85,7	100
		2	197	29	3	164	1	15,2	96,7	(82,8-99,9)	98,2	(94,8-99,6)	90,6	99,4
		3	114	4	1	109	0	3,5	100	(39,8-100)	99,1	(95,0-100)	80,0	100
		4	260	5	1	254	0	1,9	100	(47,8-100)	99,6	(97,8-100)	83,3	100
		5	199	2	1	196	0	1,0	100	(15,8-100)	99,5	(97,2-100)	66,7	100
		6	294	19	5	269	1	6,8	95,0	(75,1-99,9)	98,2	(95,8-99,4)	79,2	99,6
		7	102	0	0	102	0	0,0		N/A	100	(96,4-100)	N/A	100
		8	48	1	0	47	0	2,1	100	(2,5-100)	100	(92,5-100)	100	100
		Vše	1440	72	13	1353	2	5,1	97,3	(90,6-99,7)	99,0	(98,4-99,5)	84,7	99,9
	Moč	1	227	11	2	213	1	5,3	91,7	(61,5-99,8)	99,1	(96,7-99,9)	84,6	99,5
		2	198	30	0	167	1	15,7	96,8	(83,3-99,9)	100	(97,8-100)	100	99,4
		3	113	4	0	109	0	3,5	100	(39,8-100)	100	(96,7-100)	100	100
		4	265	5	0	260	0	1,9	100	(47,8-100)	100	(98,6-100)	100	100
		5	199	2	0	197	0	1,0	100	(15,8-100)	100	(98,1-100)	100	100
		6	296	16	1	275	4	6,8	80,0	(56,3-94,3)	99,6	(98,0-100)	94,1	98,6
		7	102	0	0	102	0	0,0		N/A	100	(96,4-100)	N/A	100
		8	49	1	0	48	0	2,0	100	(2,5-100)	100	(92,6-100)	100	100
		Vše	1449	69	3	1371	6	5,2	92,0	(83,4-97,0)	99,8	(99,4-100)	95,8	99,6

Tabulka 6a: Citlivost, specifická a prediktivní hodnoty testu Aptima GC vzhledem k infikovanému stavu pacienta a podle klinického pracoviště a celkově pro stěr z mužské uretry, mužskou moč, ženský endocervikální stěr, ženskou moč, vaginální stěr odebraný asymptomatickou pacientkou a lékařsky odebraný vaginální stěr

Vzorek	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Citlivost (95 % CI)	Specifická (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
Odebráno pacientkou Vaginální stěr (asymptomatický)	1	70	5	1	64	0	7,1	100 (47,8-100)	98,5 (91,7-100)	83,3	100
	2	46	7	1	38	0	15,2	100 (59,0-100)	97,4 (86,5-99,9)	87,5	100
	3	45	2	0	43	0	4,4	100 (15,8-100)	100 (91,8-100)	100	100
	4	152	1	0	151	0	0,7	100 (2,5-100)	100 (97,6-100)	100	100
	5	130	1	0	129	0	0,8	100 (2,5-100)	100 (97,2-100)	100	100
	6	75	5	2	68	0	6,7	100 (47,8-100)	97,1 (90,1-99,7)	71,4	100
	7	68	0	0	68	0	0,0	N/A	100 (94,7-100)	N/A	100
	8	43	0	0	43	0	0,0	N/A	100 (91,8-100)	N/A	100
	Vše	629	21	4	604	0	3,3	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)	84,0	100
Odebráno lékařem Vaginální stěr	1	227	12	2	213	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100
	2	197	30	3	163	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,9	99,4
	3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100
	4	263	5	3	255	0	1,9	100 (47,8-100)	98,8 (96,6-99,8)	62,5	100
	5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100
	6	295	19	3	272	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,9 (96,8-99,8)	86,4	99,6
	7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4-100)	N/A	100
	8	50	1	0	49	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,7-100)	100	100
	Vše	1446	73	11	1360	2	5,2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)	86,9	99,9

TP = skutečně pozitivní, FP = falešně negativní, TN = skutečně negativní, FN = falešně negativní, Prev = prevalence, CI = interval spolehlivosti, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota, NA = nedostupné.

Tabulka 6b: Citlivost, specifická testu a prediktivní hodnoty testu Aptima GC vzhledem k infikovanému stavu pacienta a podle klinického pracoviště a celkově pro vzorky Pap v roztoku PreservCyt

Pracoviště	Výsledky testu Aptima GC pro roztok PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Citlivost (%) (95 % CI)	Specifická (%) (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitivní	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8-100)	100 (95/95) (96,2-100)	100	100
	Negativní	0	0	0	95					
	Celkem	5	0	0	95					
2	Pozitivní	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5-100)	100 (123/123) (97,0-100)	100	100
	Negativní	0	0	0	123					
	Celkem	1	0	0	123					
3	Pozitivní	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4-99,5)	100 (470/470) (99,2-100)	100	99,8
	Negativní	1	0	0	470					
	Celkem	5	0	0	470					
4	Pozitivní	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,0 (283/286) (97,0-99,8)	25,0	100
	Negativní	0	0	3	280					
	Celkem	1	0	3	283					
5	Pozitivní	0	0	0	0	0,0	N/A	100 (297/297) (98,8-100)	N/A	100
	Negativní	0	0	0	297					
	Celkem	0	0	0	297					
6	Pozitivní	1	0	1 ¹	0	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,7 (362/363) (98,5-100)	50,0	100
	Negativní	0	0	2	360					
	Celkem	1	0	3	360					
VŠE	Pozitivní	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)	75,0	99,9
	Negativní	1	0	5	1625					
	Celkem	13	0	6	1628					

CI = interval spolehlivosti, N/A = nestanoveno, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota.

+/+ = Pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

+/- = Pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

-/+ = Negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

-/- = Negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / negativní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

¹Jeden vzorek měl nejednoznačný výsledek: Nejednoznačný výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima Combo 2 / pozitivní výsledek endocervikálního stěru v testu Aptima GC.

Tabulka 7a: Výsledky uretrálních stěrů od symptomatických subjektů infikovaných nebo neinfikovaných *N. gonorrhoeae* podle infikovaného stavu pacienta

Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test Aptima GC	Celkem
	MS	MU	MS	MU	MS	
Infikován	+	+	+	+	+	164
Infikován	+	+	+	+	–	1
Infikován	+	+	+	–	+	3
Infikován	+	+	=	+	+	1
Infikován	+	–	+	+	+	2
Infikován	+	–	+	–	+	1
Neinfikován	+	–	–	–	+	2
Neinfikován	+	–	–	–	–	1
Neinfikován	–	+	–	–	+	1
Neinfikován	–	–	+	–	–	1
Neinfikován	–	–	–	+	–	2
Neinfikován	–	–	–	–	+	3
Neinfikován	–	–	–	–	+	2
Neinfikován	–	–	–	–	–	386
Neinfikován	–	–	–	–	=	1
Neinfikován	–	–	–	N/A	–	1
Neinfikován	–	–	–	=	–	1
Neinfikován	–	–	=	–	–	1
Neinfikován	=	–	–	–	+	2
Celkem						576

N/A = vzorek nebyl odebrán nebo nebyl k dispozici k testování, **MS** = uretrální stěr symptomatického muže, **MU** = mužská moč.

Symbol rovnítko (=) znamená nejednoznačný nebo neurčitelný výsledek při opakovaném testování.

Tabulka 7b: Výsledky mužské moči od subjektů infikovaných nebo neinfikovaných *N. gonorrhoeae* podle infikovaného stavu pacienta

Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test Aptima GC	Příznakovost		Celkem
	MS	MU	MS	MU	MU	Sym	Asym	
Infikován	+	+	+	+	+	164	8	172
Infikován	+	+	+	+	+	1	0	1
Infikován	+	+	+	–	+	3	1	4
Infikován	+	+	=	+	+	1	0	1
Infikován	+	–	+	+	+	2	0	2
Infikován	+	–	+	–	–	1	1	2
Neinfikován	+	+	–	–	+	0	1	1
Neinfikován	+	–	–	–	–	2	13	15
Neinfikován	+	–	–	–	–	1	0	1
Neinfikován	–	+	–	–	+	1	0	1
Neinfikován	–	+	–	–	–	0	1	1
Neinfikován	–	–	+	–	–	1	1	2
Neinfikován	–	–	–	+	–	2	2	4
Neinfikován	–	–	–	–	+	3	1	4
Neinfikován	–	–	–	–	–	2	1	3
Neinfikován	–	–	–	–	+	0	3	3
Neinfikován	–	–	–	–	–	386	691	1077
Neinfikován	–	–	–	–	–	1	2	3
Neinfikován	–	–	–	N/A	–	1	4	5
Neinfikován	–	–	–	=	–	1	4	5
Neinfikován	–	–	=	–	–	1	1	2
Neinfikován	–	=	–	–	–	0	1	1
Neinfikován	N/A	–	–	–	–	0	1	1
Neinfikován	=	–	–	–	–	2	6	8
Neinfikován	=	–	–	–	–	0	2	2
Celkem						576	745	1321

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **MS** = stěr z mužské uretry, **MU** = mužská moč, **N/A** = vzorek nebyl odebrán nebo nebyl k dispozici k testování.

Symbol rovnítko (=) znamená nejednoznačný nebo neurčitelný výsledek při opakovaném testování.

Tabulka 7c: Výsledky ženských endocervikálních stěrů a moči od subjektů infikovaných nebo neinfikovaných *N. gonorrhoeae* podle infikovanosti pacientky

Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test Aptima GC		Příznakovost		Celkem
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Sym	Asym	
Infikován	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Infikován	+	+	+	+	+	–	2	0	2
Infikován	+	+	+	–	+	+	2	1	3
Infikován	+	+	+	–	+	–	0	1	1
Infikován	+	+	+	N/A	+	+	1	0	1
Infikován	+	+	–	+	+	+	1	1	2
Infikován	+	+	–	–	+	+	1	1	2
Infikován	+	–	+	+	+	–	1	0	1
Infikován	+	–	+	–	+	+	0	1	1
Infikován	+	–	+	–	+	–	2	0	2
Infikován	–	+	+	+	–	+	1	0	1
Infikován	–	+	–	+	–	+	0	1	1
Infikován	–	+	–	+	=	+	0	1	1
Infikován	–	–	+	+	–	–	1	0	1
Neinfikován	+	–	–	–	+	–	4	1	5
Neinfikován	+	–	–	–	–	–	1	0	1
Neinfikován	–	+	–	–	–	–	1	0	1
Neinfikován	–	–	+	–	+	–	1	0	1
Neinfikován	–	–	+	–	–	–	5	2	7
Neinfikován	–	–	–	+	–	–	2	2	4
Neinfikován	–	–	–	–	+	–	1	2	3
Neinfikován	–	–	–	–	–	+	1	0	1
Neinfikován	–	–	–	–	–	–	718	589	1307
Neinfikován	–	–	–	–	=	–	1	0	1
Neinfikován	–	–	–	N/A	–	–	2	3	5
Neinfikován	–	–	–	=	–	–	11	11	22
Neinfikován	–	–	=	–	–	–	1	1	2
Neinfikován	–	N/A	–	–	–	N/A	1	1	2
Neinfikován	N/A	–	–	–	N/A	–	5	4	9
Neinfikován	=	–	–	–	+	–	1	1	2
Celkem							811	640	1451

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **FS** = stěr z ženské uretry, **FU** = ženská moč, **N/A** = vzorek nebyl odebrán nebo nebyl k dispozici k testování.

Symbol rovnítko (=) znamená nejednoznačný nebo neurčitelný výsledek při opakovaném testování.

Tabulka 7d: Výsledky vaginálních stěrů od subjektů infikovaných nebo neinfikovaných *N. gonorrhoeae* podle infikovaného stavu pacientky

Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test Aptima GC		Příznakovost		Celkem
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sym	Asym	
Infikován	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Infikován	+	+	+	+	–	+	1	0	1
Infikován	+	+	+	+	–	–	1	0	1
Infikován	+	+	+	+	N/A	+	0	1	1
Infikován	+	+	+	–	+	+	2	2	4
Infikován	+	+	+	N/A	+	+	1	0	1
Infikován	+	+	–	+	+	+	1	1	2
Infikován	+	+	–	–	+	+	1	1	2
Infikován	+	–	+	+	+	+	1	0	1
Infikován	+	–	+	–	+	+	2	1	3
Infikován	–	+	+	+	+	+	1	0	1
Infikován	–	+	–	+	+	+	0	1	1
Infikován	–	+	–	+	+	–	0	1	1
Infikován	–	–	+	+	–	–	1	0	1
Neinfikován	+	–	–	–	–	–	5	1	6
Neinfikován	–	+	–	–	–	–	1	0	1
Neinfikován	–	–	+	–	+	+	1	0	1
Neinfikován	–	–	+	–	–	–	5	2	7
Neinfikován	–	–	–	+	+	+	0	1	1
Neinfikován	–	–	–	+	–	–	2	1	3
Neinfikován	–	–	–	–	+	+	2	1	3
Neinfikován	–	–	–	–	+	–	3	1	4
Neinfikován	–	–	–	–	–	+	3	1	4
Neinfikován	–	–	–	–	–	–	696	577	1273
Neinfikován	–	–	–	–	–	N/A	0	1	1
Neinfikován	–	–	–	–	–	=	0	1	1
Neinfikován	–	–	–	–	N/A	–	16	9	25
Neinfikován	–	–	–	–	N/A	N/A	1	0	1
Neinfikován	–	–	–	N/A	–	–	2	2	4
Neinfikován	–	–	–	N/A	N/A	–	0	1	1
Neinfikován	–	–	–	=	–	–	11	10	21
Neinfikován	–	–	–	=	–	N/A	0	1	1
Neinfikován	–	–	=	–	–	–	1	1	2
Neinfikován	–	N/A	–	–	–	–	0	1	1
Neinfikován	–	N/A	–	–	N/A	N/A	1	0	1
Neinfikován	N/A	–	–	–	–	–	5	4	9
Neinfikován	=	–	–	–	–	–	1	1	2
Celkem							811	640	1451

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **FS** = ženský endocervikální stěr, **FU** = ženská moč, **PVS** = vaginální stěr odebraný pacientkou, **CVS** = vaginální stěr odebraný lékařem, **N/A** = vzorek nebyl odebrán nebo nebyl k dispozici k testování. Symbol rovnítko (=) znamená nejednoznačný nebo neurčitelný výsledek při opakovaném testování.

Tabulka 7e: Klinická studie roztoku PreservCyt (výsledky pro infikovaný stav ze vzorků endocervikálního stěru)

Stav infikovanosti pacienta	Endocervikální stěr		Příznakovost	
	Test Aptima Combo 2	Test Aptima GC	Symptomatický	Asymptomatický
Infikován	Pozitivní	Pozitivní	7	6
Neinfikován	Negativní	Negativní	352	1276
Neinfikován	Negativní	Pozitivní	0	5
Neinfikován	Nejednoznačný	Pozitivní	0	1
Celkem			359	1288

Distribuce RLU kontrol Aptima

Tabulka 8 uvádí distribuci RLU pro pozitivní kontrolu, GC / negativní kontrolu, CT a pozitivní kontrolu, CT / negativní kontrolu, GC ze všech testů Aptima GC probíhajících během studie klinických vzorků.

Tabulka 8: Distribuce RLU pro kontroly Aptima během studií klinických vzorků včetně endocervikálních a vaginálních stěrů, stěrů z mužské uretry, vzorků mužské a ženské moči a studií se vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt

Kontrola	Statistika	RLU (x 1000)	
		Klinická studie se stěry a vzorky moči	Klinická studie se vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt
Pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT	N	193	218
	Průměr	5048	4561
	SD	1071	1295
	Maximum	6765	6791
	75. percentil	5763	5450
	Medián	5175	4859
	25. percentil	4645	3804
	Minimum	229	158
Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC	N	193	218
	Průměr	2,15	2,60
	SD	2,20	2,80
	Maximum	20	29
	75. percentil	2	3
	Medián	2	2
	25. percentil	1	2
	Minimum	0	1

RLU = relativní světelná jednotka, SD = směrodatná odchylka.

Poznámka: Základem pro analýzu byla hodnota RLU hlášená softwarem. Hlášená hodnota RLU je celkový naměřený počet RLU vydělený 1000 s vypuštěním číslí za desetinnou čárkou.

Shoda klinického vzorku

Test Aptima GC byl nejprve zaveden na poloautomatizovaných systémech DTS a následně na systému Tigris DTS. V roce 2010 byly indikace rozšířeny o použití testu Aptima GC na systému Panther. Systém Panther je menší přístrojová platforma představující alternativu k systému Tigris DTS. Oba systémy jsou určeny k plně automatizovanému testování amplifikovaných nukleových kyselin v diagnostických testech. Vybrané testování účinnosti testu provedené na poloautomatizovaných systémech DTS a na systému Tigris DTS bylo využito pro podporu účinnosti testu na systému Panther.

Citlivost, specifická a prediktivní hodnoty testu Aptima GC byly stanoveny za použití systému DTS. Shoda mezi výsledky testu Aptima GC vygenerovanými na plně automatizovaném systému Tigris DTS a v poloautomatizovaných systémech DTS byla vyhodnocena testováním endocervikálního stěru, mužského uretrálního stěru, mužské a ženské moči, vaginálního stěru a vzorků Pap v roztoku PreservCyt. Každý z klinických vzorků byl testován jednotlivě pomocí testu Aptima GC v systému Tigris DTS a v systémech DTS ve společnosti Hologic. Pořadí testování nebylo randomizováno. Vzorky určené k zařazení byly testovány na systému Tigris DTS, po čemž následovalo testování na systémech DTS.

Studie shody klinického vzorku – endocervikální stěr, stěr z mužské uretry, vzorky ženské a mužské moči, vaginální stěr a vzorky Pap v roztoku PreservCyt

Ženské a mužské subjekty navštěvující oddělení venerologie (STD), plánování rodičovství a gynekologické/porodnické kliniky (OB/GYN) na osmi zeměpisně odlišných pracovištích s nízkou až vysokou prevalencí GC přispěly vzorky endocervikálního stěru, stěru z mužské uretry, mužské a ženské moči, vaginálního stěru a vzorky Pap v roztoku PreservCyt. Vzorky byly odesílány k testování přímo společnosti Hologic. Ve společnosti Hologic byly endocervikální stěry, stěry z mužské uretry, mužská a ženská moč nejprve screenovány pomocí testu Aptima Combo 2 v systému Tigris DTS. Vaginální stěry a vzorky Pap v roztoku PreservCyt byly screenovány pomocí testu Aptima Combo 2 v systémech DTS. Vzorky s finálními neplatnými nebo nejednoznačnými výsledky nebyly zařazeny do studie shody klinických vzorků Aptima GC.

Ke srovnávacímu testování na systému Tigris DTS a systémech DTS testem Aptima GC bylo vybráno sto dvacet devět ženských stěrů (70 endocervikálních a 59 vaginálních), 133 mužských uretrálních stěrů, 72 vzorků ženské moči, 130 vzorků mužské moči a 51 vzorků Pap v roztoku PreservCyt s pozitivními a negativními výsledky v testu Aptima Combo 2 pro GC. Většina vzorků (88 ženských stěrů, 93 mužských stěrů, 47 vzorků ženské moči, 70 vzorků mužské moči a 34 vzorků Pap v roztoku PreservCyt) zahrnutých do srovnávacího testování pocházela od symptomatických jedinců. Vzorky s počátečními neplatnými nebo nejednoznačnými výsledky byly opětovně testovány na stejném systému, na němž byl získán první výsledek. Tři vzorky ženské moči, 1 vaginální stěr a 1 stěr z mužské uretry měly počáteční nejednoznačné výsledky na systémech DTS a po opětovném testování vykázaly všechny platné výsledky. Jeden mužský a 1 ženský vzorek moči měly neplatné výsledky na systému Tigris DTS a po opětovném testování byly oba výsledky platné.

Tabulka 9 uvádí shody pozitivních, negativních a celkově pro všechny spárované výsledky každého typu vzorku podle příznakovosti. Vzorky ženských stěrů (endocervikální i vaginální stěry) nejsou vyvážené z hlediska pozitivních a negativních vzorků od symptomatických subjektů, ale celková shoda pro symptomatické subjekty byla 100 %, pro asymptomatické subjekty byla 97,6 % (40/41) a pro „všechny“ (symptomatické a asymptomatické dohromady) byla celková shoda 99,2 % (128/129). U vzorků mužských uretrálních stěrů byla celková shoda pro symptomatické, asymptomatické a „všechny“ subjekty 100 %. U vzorků ženské moči byla celková shoda pro symptomatické subjekty 100 %, pro asymptomatické subjekty byla 96,0 % (24/25) a pro „všechny“ byla 98,6 % (71/72).

U vzorků mužské moči byla celková shoda pro symptomatické subjekty 98,6 % (69/70), pro asymptomatické subjekty byla 100 % a pro „všechny“ byla 99,2 % (129/130). U vzorků Pap v roztoku PreservCyt byla celková shoda pro symptomatické, asymptomatické a „všechny“ subjekty 100 %. Vzhledem k relativně malému počtu vzorků od asymptomatických subjektů nemusí být možné vztáhnout tato zjištění obecně na provádění testu Aptima GC na systému Tigris DTS u vzorků od asymptomatických subjektů.

Tabulka 4 uvádí odhad účinnosti testu Aptima GC pro vzorky endocervikálních stěrů, vaginálních stěrů, stěrů z mužské uretry a vzorků mužské a ženské moči. Tabulka 5b uvádí tytéž výsledky pro vzorky Pap v roztoku PreservCyt testované v systémech DTS. Vzhledem ke zjištěným hodnotám shody se očekává, že odhady klinické účinnosti systému Tigris DTS budou pro endocervikální stěry, vaginální stěry, mužské uretrální stěry, vzorky mužské a ženské moči a vzorky Pap v roztoku PreservCyt podobné.

Tabulka 9: Studie shody klinického vzorku: Pozitivní, negativní a celková shoda podle symptomatického stavu

Stav	Vzorek	Pohlaví	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Pozitivní % shoda (95 % CI)	Negativní % shoda (95 % CI)	Celková % shoda (95 % CI)
Sym	Stěr	Ženské ¹	88	55	0	0	33	100 (93,5-100)	100 (89,4-100)	100 (95,9-100)
		Mužské	93	66	0	0	27	100 (94,6-100)	100 (87,2-100)	100 (96,1-100)
	Moč	Ženské	47	24	0	0	23	100 (85,8-100)	100 (85,2-100)	100 (92,5-100)
		Mužské	70	60	1	0	9	98,4 (91,2-100)	100 (66,4-100)	98,6 (92,3-100)
	Roztok PreservCyt	Ženské	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
Asym	Stěr	Ženské ¹	41	23	0	1 ²	17	100 (85,2-100)	94,4 (72,7-99,9)	97,6 (87,1-99,9)
		Mužské	40	7	0	0	33	100 (59,0-100)	100 (89,4-100)	100 (91,2-100)
	Moč	Ženské	25	9	0	1	15	100 (66,4-100)	93,8 (69,8-99,8)	96,0 (79,6-99,9)
		Mužské	60	5	0	0	55	100 (47,8-100)	100 (93,5-100)	100 (94,0-100)
	Roztok PreservCyt	Ženské	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **CI** = interval spolehlivosti.

„+“ označuje pozitivní výsledek; „-“ negativní výsledek.

¹Endocervikální a vaginální stěry dohromady.

²Jeden nesoulad u vaginálních stěrů.

Tabulka 9: Studie shody klinického vzorku: Pozitivní, negativní a celková shoda podle symptomatického stavu

Stav	Vzorek	Pohlaví	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Pozitivní % shoda (95 % CI)	Negativní % shoda (95 % CI)	Celková % shoda (95 % CI)
Vše	Stěr	Ženské ¹	129	78	0	1 ²	50	100 (95,4-100)	98,0 (89,6-100)	99,2 (95,8-100)
		Mužské	133	73	0	0	60	100 (95,1-100)	100 (94,0-100)	100 (97,3-100)
	Moč	Ženské	72	33	0	1	38	100 (89,4-100)	97,4 (86,5-99,9)	98,6 (92,5-100)
		Mužské	130	65	1	0	64	98,5 (91,8-100)	100 (94,4-100)	99,2 (95,8-100)
	Roztok PreservCyt	Ženské	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **CI** = interval spolehlivosti.

„+“ označuje pozitivní výsledek; „-“ negativní výsledek.

¹Endocervikální a vaginální stěry dohromady.

²Jeden nesoulad u vaginálních stěrů.

Shoda klinických vzorků na systému Panther

Moč byla vybrána za reprezentativní typ vzorku ke stanovení rovnocennosti testu Aptima GC na systému Tigris DTS a Panther vzhledem k tomu, že moč vykazuje nejvyšší variabilitu výsledků ze všech typů vzorků, které se s testem Aptima GC používají. Tudíž by vysoká míra shody mezi vzorky moči naznačovala, že vysokou shodu lze očekávat i u všech dalších typů vzorků.

Z klinických vzorků moči byly vytvořeny panely: negativní členy panelu se vytvořily pomocí jednotlivých vzorků moči negativních na GC a pozitivní členy panelu se vytvořily pomocí jednotlivých vzorků moči přirozeně infikovaných a pozitivních na GC, které byly nařazeny jednotlivými vzorky moči od odpovídajícího pohlaví tak, aby se dosáhlo požadovaných cílových hodnot RLU. Panely se měřily na třech testovacích pracovištích (dvě externí, jedno interní).

Tabulka 10: Shoda mezi systémy Tigris DTS a Panther podle panelů vzorků moči

Systém Panther	Systém Tigris			
	Negativní	Nejednoznačný	Slabě pozitivní	Pozitivní
Negativní	360	0	0	0
Nejednoznačný	0	0	0	0
Slabě pozitivní	0	0	120	9
Pozitivní	0	0	18	198
Celkem	360	0	138	207
Shoda (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
95 % CI ¹	(96,9-100)	–	(85,8-95,8)	

¹Vypočítáno pomocí skórovací metody na základě jedinečného počtu testovaných vzorků.

Negativní shoda mezi systémy Tigris DTS a Panther byla 100 % pro všechny vzorky negativní na GC. Při kategorizaci podle rozsahu RLU byla pozitivní shoda 92,2 %, avšak test Aptima GC v systému Tigris DTS i v systému Panther správně označil všechny členy panelu pozitivní na GC jako pozitivní. Shoda mezi systémy Tigris DTS a Panther při kvalitativní detekci GC ve vzorcích moči je tudíž 100 %. Vzhledem k použití testu Aptima GC jako kvalitativní metody detekce GC v klinických vzorcích lze usoudit, že účinnost testu u těchto dvou systémů je podobná.

Tabulka 4 uvádí odhad účinnosti testu Aptima GC u endocervikálních stěrů, vaginálních stěrů odebraných lékařem a stěrů z mužské uretry. Tabulka 5b tento údaj uvádí u vzorků Pap v roztoku PreservCyt testovaných v systémech DTS. Odhady klinické účinnosti u systému Panther se všemi typy vzorků budou nejspíše podobné vzhledem ke zjištěné shodě v obou studiích shody pro systém Tigris DTS a ve studii shody pro systém Panther.

Klinická funkčnost v systému Panther

Klinická studie

Byla provedena prospektivní multicentrická klinická studie hodnotící charakteristiky klinické funkčnosti testu Aptima GC na systému Panther. Vzorky byly odebrány od 4 413 symptomatických a asymptomatických žen a mužů zařazených v rámci 11 geograficky a etnicky odlišných amerických klinických pracovišť, včetně klinik porodnictví a gynekologie, plánování rodičovství a venerologie. Subjekty, které hlásily nějaké symptomy, byly klasifikovány jako symptomatické. Subjekty, které žádné symptomy nehlásily, byly klasifikovány jako asymptomatické. Sto devadesát (190) zařazených subjektů nebylo možné vyhodnotit (28 bylo vyřazeno a 162 nemělo alespoň jeden vzorek s platným nevyřazeným výsledkem testu Aptima a průkazným stavem infekce). Ze 4223 hodnotitelných subjektů bylo 2264 žen a 1959 mužů. Průměrný věk hodnocených subjektů studie byl 34,5 roku (rozmezí = 14 až 84 let). Příznaky byly hlášeny u 45,6 % (1927/4223) hodnocených subjektů.

Od každé hodnocené ženy bylo odebráno až 5 vzorků (1 vzorek moči z prvního záchytu a následně 4 vaginální stěry odebrané pacientkou) a od každého hodnoceného muže byl odebrán 1 vzorek moči z prvního záchytu. Všechny vzorky byly jednotlivými subjekty odebrány na klinických pracovištích.

Vzorky byly testovány pomocí testu Aptima GC na systému Panther. Vzorky, které v testu Aptima GC zpočátku vykazovaly nejednoznačné nebo neplatné výsledky nebo u nich došlo k chybám při zpracování přístrojem, byly testovány znovu, pokud to objem umožňoval. Platné výsledky opakovaných testů byly zahrnuty do analýz účinnosti. Vaginální stěry odebrané pacientkami a vzorky moči mužů a žen byly testovány až 3 NAAT testy schválenými FDA, aby se stanovil stav infekce pacienta (PIS) specifický pro daný vzorek, a to následujícím způsobem:

- PIS pro mužskou moč byl zjištěn ze vzorků mužské moči
- PIS pro ženskou moč byl zjištěn ze vzorků ženské moči
- PIS pro vaginální stěr byl zjištěn ze vzorků vaginálního stěru a ženské moči

Funkční charakteristika testu Aptima GC byla stanovena ve vztahu k PIS specifickému pro jednotlivé typy vzorků.

Ze všech odebraných vzorků bylo 6 556 vzorků zpracováno v platných testech Aptima GC, včetně 218 vzorků (3,3 %), které musely být z důvodu neplatných prvotních výsledků testovány znovu. Celkem 6513 (99,3 %) vzorků mělo konečné platné výsledky a 43 (0,7 %) vzorků mělo konečné neplatné výsledky a byly z analýz vyloučeny. Do analýz porovnávajících výsledky testu Aptima GC s PIS bylo zahrnuto celkem 6 362 vzorků od 4 222 hodnotitelných subjektů: Z toho bylo 2237 vzorků vaginálního stěru odebraných pacientkami, 2167 vzorků ženské moči a 1958 vzorků mužské moči. Čtyři vzorky s konečnými nejednoznačnými výsledky GC byly z analýz účinnosti vyřazeny.

Výsledky účinnosti

Funkční charakteristiky testu Aptima GC byly stanoveny pro každý typ vzorku. Tabulka 11 uvádí citlivost, specifitu, PPV a NPV testu Aptima GC v systému Panther a prevalenci druhu *N. gonorrhoeae* (na základě PIS specifického pro daný typ vzorku) u jednotlivých typů vzorků podle příznakovosti a celkově.

Tabulka 11: Funkční charakteristika testu Aptima GC – vaginální stěry odebrané pacientkou a vzorky mužské a ženské moči podle příznakovosti

Typ vzorku	Příznakovost	n	TP	FP ¹	TN	FN ²	Prev, %	Citlivost, % (95 % CI) ³	Specifičnost, % (95 % CI) ³	PPV, % (95 % CI) ⁴	NPV, % (95 % CI) ⁴
PVS	Sym	1086	24	1 ^a	1060	1 ^a	2,3	96,0 (80,5, 99,3)	99,9 (99,5, 100)	96,0 (81,7, 99,9)	99,9 (99,5, 100)
	Asym	1151	14	1 ^b	1135	1 ^b	1,3	93,3 (70,2, 98,8)	99,9 (99,5, 100)	93,3 (72,6, 99,8)	99,9 (99,6, 100)
	Vše	2237	38	2	2195	2	1,8	95,0 (83,5, 98,6)	99,9 (99,7, 100)	95,0 (84,5, 99,6)	99,9 (99,7, 100)
FU	Sym	1043	25	0	1018	0	2,4	100 (86,7, 100)	100 (99,6, 100)	100 (87,2, 100)	100 (99,7, 100)
	Asym	1124	11	1 ^c	1109	3 ^c	1,2	78,6 (52,4, 92,4)	99,9 (99,5, 100)	91,7 (66,0, 99,7)	99,7 (99,4, 100)
	Vše	2167	36	1	2127	3	1,8	92,3 (79,7, 97,3)	100 (99,7, 100)	97,3 (87,2, 99,9)	99,9 (99,6, 100)
MU	Sym	825	105	1 ^d	717	2 ^d	13,0	98,1 (93,4, 99,5)	99,9 (99,2, 100)	99,1 (95,1, 100)	99,7 (99,0, 100)
	ASym	1133	20	0	1113	0	1,8	100 (83,9, 100)	100 (99,7, 100)	100 (84,4, 100)	100 (99,7, 100)
	Vše	1958	125	1	1830	2	6,5	98,4 (94,4, 99,6)	99,9 (99,7, 100)	99,2 (95,8, 100)	99,9 (99,6, 100)

Sym = symptomatický, Asym = asymptomatický, TP = skutečně pozitivní, FP = falešně pozitivní, TN = skutečně negativní, FN = falešně negativní, Prev = prevalence, CI = interval spolehlivosti, PVS = vaginální stěr odebraný pacientkou, FU = ženská moč, MU = mužská moč, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota.

¹Vzorky stejného typu byly otestovány jiným testem na *N. Gonorrhoeae* s amplifikací nukleových kyselin, a to s následujícími výsledky (počet pozitivních výsledků / počet testovaných vzorků): ^a0/1; ^b0/1; ^c0/1; ^d1/1.

²Vzorky stejného typu byly otestovány jiným testem na *N. Gonorrhoeae* s amplifikací nukleových kyselin, a to s následujícími výsledky (počet negativních výsledků / počet testovaných vzorků): ^a0/1; ^b0/1; ^c1/3; ^d1/2.

³Hodnota CI.

⁴95 % CI pro PPV byl vypočítán z přesné hodnoty 95 % CI pro poměr pravděpodobnosti pozitivního výsledku, 95 % CI pro NPV byl vypočítán z přesné hodnoty 95 % CI pro poměr pravděpodobnosti negativního výsledku.

Tabulka 12 uvádí citlivost, specifičnost, PPV a NPV testu Aptima GC na systému Panther a prevalenci druhu *N. gonorrhoeae* (na základě PIS specifického pro daný typ vzorku) u jednotlivých typů vzorků podle odběrného místa. Prevalence se podle očekávání na různých odběrových pracovištích lišila.

Tabulka 12: Charakteristiky účinnosti testu Aptima Neisseria gonorrhoeae podle odběrového místa

Typ vzorku	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prev, %	Citlivost % (95 % CI) ¹	Specifičnost % (95 % CI) ¹	PPV, % (95 % CI) ²	NPV, % (95 % CI) ²
PVS	1	21	3	0	18	0	14,3	100 (43,9, 100)	100 (82,4, 100)	100 (46,2, 100)	100 (89,5, 100)
	2	383	5	0	378	0	1,3	100 (56,6, 100)	100 (99,0, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,3, 100)
	3	75	0	0	75	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	254	5	0	249	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,0, 100)
	6	494	9	1	483	1	2,0	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	246	4	1	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	99,6 (97,7, 99,9)	80,0 (39,9, 99,4)	100 (99,0, 100)
	8	95	0	0	95	0	0,0	NC	100 (96,1, 100)	NC	100 (NC)
	9	313	1	0	312	0	0,3	100 (20,7, 100)	100 (98,8, 100)	100 (6,4, 100)	100 (99,7, 100)
	10	255	11	0	243	1	4,7	91,7 (64,6, 98,5)	100 (98,4, 100)	100 (76,3, 100)	99,6 (98,1, 100)
	11	96	0	0	96	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)

Tabulka 12: Charakteristiky účinnosti testu Aptima Neisseria gonorrhoeae podle odběrového místa

Typ vzorku	Pracoviště	N	TP	FP	TN	FN	Prev, %	Citlivost % (95 % CI) ¹	Specifita % (95 % CI) ¹	PPV, % (95 % CI) ²	NPV, % (95 % CI) ²
FU	1	22	3	0	19	0	13,6	100 (43,9, 100)	100 (83,2, 100)	100 (46,1, 100)	100 (90,0, 100)
	2	385	5	0	379	1	1,6	83,3 (43,6, 97,0)	100 (99,0, 100)	100 (59,6, 100)	99,7 (99,0, 100)
	3	74	0	0	74	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	250	5	0	245	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (98,9, 100)
	6	484	9	1	473	1	2,1	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	245	4	0	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	100 (98,4, 100)	100 (52,2, 100)	100 (99,0, 100)
	8	97	0	0	97	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)
	9	261	0	0	261	0	0,0	NC	100 (98,5, 100)	NC	100 (NC)
	10	253	10	0	242	1	4,3	90,9 (62,3, 98,4)	100 (98,4, 100)	100 (74,6, 100)	99,6 (98,2, 100)
	11	91	0	0	91	0	0,0	NC	100 (95,9, 100)	NC	100 (NC)
MU	1	175	38	0	137	0	21,7	100 (90,8, 100)	100 (97,3, 100)	100 (91,3, 100)	100 (97,5, 100)
	2	373	3	0	370	0	0,8	100 (43,9, 100)	100 (99,0, 100)	100 (44,4, 100)	100 (99,4, 100)
	3	61	0	0	61	0	0,0	NC	100 (94,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2, 100)	NC	100 (NC)
	5	409	34	0	374	1	8,6	97,1 (85,5, 99,5)	100 (99,0, 100)	100 (90,5, 100)	99,7 (98,6, 100)
	6	307	28	1	278	0	9,1	100 (87,9, 100)	99,6 (98,0, 99,9)	96,6 (83,5, 99,9)	100 (98,8, 100)
	7	225	12	0	213	0	5,3	100 (75,8, 100)	100 (98,2, 100)	100 (76,6, 100)	100 (98,6, 100)
	8	32	0	0	32	0	0,0	NC	100 (89,3, 100)	NC	100 (NC)
	9	218	0	0	218	0	0,0	NC	100 (98,3, 100)	NC	100 (NC)
	10	91	10	0	80	1	12,1	90,9 (62,3, 98,4)	100 (95,4, 100)	100 (74,9, 100)	98,8 (94,6, 100)
	11	54	0	0	54	0	0,0	NC	100 (93,4, 100)	NC	100 (NC)

TP = skutečně pozitivní, FP = falešně pozitivní, TN = skutečně negativní, FN = falešně negativní, Prev = prevalence, CI = interval spolehlivosti, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota, PVS = vaginální stěr odebraný pacientkou, FU = ženská moč, MU = mužská moč, NC = nelze vypočítat.

¹Skóre intervalu spolehlivosti.

²95 % CI pro PPV byl vypočítán z přesné hodnoty 95 % CI pro poměr pravděpodobnosti pozitivního výsledku, 95 % CI pro NPV byl vypočítán z přesné hodnoty 95 % CI pro poměr pravděpodobnosti negativního výsledku.

Tabulky infekčního stavu – *Neisseria gonorrhoeae*

Tabulka 13a a Tabulka 13b shrnují frekvenci výsledků referenčního testu NAAT a hodnoceného testování systému Panther.

Tabulka 13a: Stav infikovanosti *N. gonorrhoeae* u vzorků ženské moči a vzorků mužské moči

Typ vzorku	Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	Test AGC	Příznakovost	
						Sym	Asym
FU	Infikován	+	+	N/A	+	21	10
	Infikován	+	+	N/A	–	0	2
	Infikován	+	NR	+	+	1	0
	Infikován	–	+	+	+	2	0
	Infikován	–	+	+	–	0	1
	Infikován	NR	+	+	+	1	1
	Neinfikován	–	+	–	–	0	2
	Neinfikován	–	–	N/A	+	0	1
	Neinfikován	–	–	N/A	–	981	1077
	Neinfikován	–	NR	–	–	1	1
	Neinfikován	NR	–	–	–	36	29
MU	Infikován	+	+	N/A	+	97	19
	Infikován	+	+	N/A	–	2	0
	Infikován	+	NR	+	+	1	0
	Infikován	–	+	+	+	2	1
	Infikován	NR	+	+	+	5	0
	Neinfikován	+	–	–	+	1	0
	Neinfikován	–	+	–	–	1	2
	Neinfikován	–	–	N/A	–	689	1079
	Neinfikován	–	–	N/A	=	0	1
	Neinfikován	–	NR	–	–	1	0
	Neinfikován	NR	–	–	–	26	32

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **Test AGC** = test Aptima *Neisseria gonorrhoeae*, **FU** = ženská moč, **MU** = mužská moč, **N/A** = nestanoveno, **NR** = bez výsledku.

Poznámka: Symbol rovnítka (=) znamená konečný nejednoznačný výsledek.

Tabulka 13b: Stav infikovanosti *N. gonorrhoeae* u vzorků vaginálních stěrů odebraných pacientkou

Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1		NAAT 2		Test AGC	Příznakovost	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Infikován	+	+	+	+	+	20	12
Infikován	+	+	+	+	–	0	1
Infikován	+	+	+	NR	+	1	0
Infikován	+	–	+	+	+	1	0
Infikován	+	–	+	+	=	0	1
Infikován	+	–	+	–	+	1	1
Infikován	+	–	+	–	–	1	0
Infikován	+	NR	+	+	+	0	1

Tabulka 13b: Stav infikovanosti *N. gonorrhoeae* u vzorků vaginálních stěrů odebraných pacientkou

Stav infikovanosti pacienta	NAAT 1		NAAT 2		Test AGC	Příznakovost	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Infikován	–	+	+	+	+	1	0
Neinfikován	+	–	–	–	–	2	0
Neinfikován	–	–	+	+	+	1	0
Neinfikován	–	–	+	–	–	2	2
Neinfikován	–	–	–	+	–	0	2
Neinfikován	–	–	–	–	+	0	1
Neinfikován	–	–	–	–	–	961	1064
Neinfikován	–	–	–	–	=	1	1
Neinfikován	–	–	–	NR	–	1	0
Neinfikován	–	–	NR	–	–	12	10
Neinfikován	–	–	NR	NR	–	0	1
Neinfikován	–	NR	–	–	–	37	25
Neinfikován	NR	–	–	–	–	3	6
Neinfikován	NR	NR	–	–	–	42	25

Sym = symptomatický, **Asym** = asymptomatický, **Test AGC** = test Aptima Neisseria gonorrhoeae, **PVS** = vaginální stěr odebraný pacientkou, **FU** = ženská moč, **NR** = bez výsledku.

Poznámka: Symbol rovnítko (=) znamená konečný nejednoznačný výsledek.

Distribuce RLU u kontrol testu Aptima GC

Tabulka 14 uvádí rozložení hodnot RLU pro kontroly testu Aptima GC na základě všech platných běhů systému Panther provedených během klinické studie, která zahrnovala vaginální stěry odebrané pacientkou a vzorky ženské a mužské moči.

Tabulka 14: Distribuce RLU u negativních a pozitivních kontrol testu Aptima GC

Kontrola	Statistika	Celkový počet RLU (x 1000)
Pozitivní kontrola, GC / negativní kontrola, CT	N	161
	Minimum	2416
	Medián	5543,0
	Maximum	6477
	CV %	14,62
Pozitivní kontrola, CT / negativní kontrola, GC	N	161
	Minimum	2
	Medián	4,0
	Maximum	40
	CV %	93,85

CV % = variační koeficient, **RLU** = relativní luminiscenční jednotka.

Poznámka: Hodnota RLU hlášená softwarem sloužila jako analytický podklad. Hlášená hodnota RLU je celkový naměřený počet RLU vydělený 1000 s vypuštěním číslíc za desetinnou čárkou.

Analytická funkce

Analytická citlivost (DTS®)

Analytická citlivost (limit detekce) pro *N. gonorrhoeae* byla stanovena přímým srovnáním ředění 51 různých klinických izolátů v kultuře a v testu Aptima GC. Analytická citlivost uváděná pro test je 50 CFU/test (362 CFU/stěr, 250 CFU/ml moči a 487,5 CFU/ml roztoku PreservCyt se vzorky Pap).

Studie rovnocennosti analytické citlivosti (Tigris®)

Byly připraveny panely citlivosti v poolu endocervikálních vzorků, poolu vaginálních vzorků, poolů vzorků moči a poolu vzorků Pap v roztoku PreservCyt na GC 250 fg/test rRNA a testováno bylo 60 replikátů v systému Tigris DTS. Procentuální pozitivita (95 % CI) v systému Tigris DTS pro vzorek endocervikálního stěru byla 100 % (95,1–100), pro vzorek vaginálního stěru byla 100 % (95,1–100), pro vzorek moči byla 100 % (95,1–100) a pro vzorek Pap v roztoku PreservCyt byla 100 % (95,1–100).

Klinická studie s obohaceným panelem GC rRNA (DTS® a Tigris®)

Studie klinického panelu GC obohaceného rRNA hodnotila shodu mezi těmito dvěma systémy s použitím šesti klinických panelů GC připravených společností Hologic, které byly obohaceny 0 až 250 000 fg rRNA / test GC. Klinické panely GC byly vytvořené ze vzorků endocervikálních stěrů, vaginálních stěrů, uretrálních stěrů, vzorků mužské moči, vzorků ženské moči a vzorků Pap v roztoku PreservCyt, které vykazovaly negativní výsledky z testu Aptima GC v systémech DTS při testování společností Hologic. Negativní vzorky byly smíseny podle typu vzorku, obohaceny nebo nebohaceny pomocí GC rRNA a alikvotovány jako replikáty každého členu panelu. Replikáty každého ze 6členných panelů s různými úrovněmi obohacení rRNA byly kombinovány, aby se vytvořil jeden klinický panel pro každý typ vzorku. Každý panel obsahoval celkem 132 replikátů.

Počáteční data z mužské a ženské moči naznačují, že některé členy panelů, které obsahovaly rRNA pod úrovní uváděné analytické citlivosti, poskytovaly neočekávané negativní výsledky na systému Tigris DTS. Byly provedeny dvě následující studie, které prokázaly a potvrdily shodu s očekávanými výsledky u obohacených panelů mužské nebo ženské moči. Původní návrh studie kombinoval negativní vzorky do jediného hlavního poolu. Návrh následující studie pro vzorky mužské a ženské moči byl upraven. Vzorky byly alikvotně rozděleny do potvrzených negativních minipoolů, z nichž byly vytvořeny pozitivní a negativní panely. Pro každý panel bylo vytvořeno sto třicet osm replikátů.

Tabulka 15 ukazuje procentuální shodu pro každou hladinu rRNA v panelech endocervikálních stěrů, vaginálních stěrů, uretrálních stěrů, vzorků mužské moči, vzorků ženské moči a vzorků Pap v roztoku PreservCyt a také očekávané výsledky GC pro systém Tigris DTS a systémy DTS. Koncentrace se pohybovaly od 1 log pod až po 3 log nad 250 fg rRNA/test pro GC. Tabulka 15 rovněž uvádí celkové procentuální shody pro studii klinických panelů mezi systémem Tigris DTS a systémy DTS.

Tabulka 15: Studie shody u klinických panelů obohacených GC rRNA

Vzorek	Člen panelu	Koncentrace (fg rRNA/test)	Replikáty	% shody systému Tigris	% shody systému DTS	Celkové % shody mezi systémy Tigris a DTS (95% CI)
Stěr	Endocervikální	Žádný cíl	12	100	100	100 (97,2-100)
		Velmi nízká	30	100	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
	Vaginální	Žádný cíl	12	100	100	100 (97,2-100)
		Velmi nízká	29*	100	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
	Uretrální	Žádný cíl	12	100	100	100 (97,2-100)
		Velmi nízká	30	100	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
Mužský vzorek moči	První studie	Žádný cíl	12	100	100	91,7 (85,6-95,8)
		Velmi nízká	30	63,3 (19/30)	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
	Následná studie 1	Žádný cíl	18	100	100	100 (97,4-100)
		Velmi nízká	30	100	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
	Následná studie 2	Žádný cíl	18	100	100	100 (97,4-100)
		Velmi nízká	30	100	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	

*Nebylo testováno na obou systémech z důvodu nedostatečného objemu vzorku

Tabulka 15: Studie shody u klinických panelů obohacených GC rRNA (pokračování)

Vzorek	Člen panelu	Koncentrace (fg rRNA/test)	Replikáty	% shody systému Tigris	% shody systému DTS	Celkové % shody mezi systémy Tigris a DTS (95% CI)
Ženská moč	První studie	Žádný cíl	12	100	100	75,8 (67,5–82,8)
		Velmi nízká	30	13,3 (4/30)	100	
		Nízká	30	80 (24/30)	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
	Následná studie 1	Žádný cíl	18	100	100	99,3 (96,0–100)
		Velmi nízká	30	96,7 (29/30)	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
	Následná studie 2	Žádný cíl	18	100	100	97,8 (93,8–99,5)
		Velmi nízká	30	90 (27/30)	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	
Vzorky Pap v roztoku PreservCyt		Žádný cíl	12	100	100	100 (97–100)
		Velmi nízká	30	100	100	
		Nízká	30	100	100	
		Střední	30	100	100	
		Vysoká	30	100	100	

*Nebylo testováno na obou systémech z důvodu nedostatečného objemu vzorku

Studie shody obohacených klinických panelů (Systém Tigris a Panther)

Jednotlivé negativní vzorky moči byly obohaceny GC, aby se vytvořil panel 120 pozitivních vzorků GC. Ke GC pozitivním členům panelu byly naočkovány organismy při koncentraci 12,5 CFU/ml, 125 CFU/ml nebo 1250 CFU/ml (25 fg/test, 250 fg/test nebo 2500 fg/test). Dále bylo odebráno 120 GC negativních vzorků moči. Pozitivní a negativní panely byly testovány na třech systémech Panther a třech systémech Tigris DTS. Pozitivní procentuální shoda mezi systémem Panther a systémem Tigris DTS byla 100 % se spodním 95 % intervalem spolehlivosti 98,9. Negativní procentuální shoda mezi systémem Panther a systémem Tigris DTS byla 100 % se spodním 95 % intervalem spolehlivosti 98,9. Tabulka 16 uvádí výsledky studie.

Tabulka 16: Klinická studie shody s označeným panelem: Shoda s očekávanými výsledky GC

Člen panelu	Koncentrace		Replikáty	% shody systému Tigris	% shody systému Panther
	CFU/ml	fg/test			
Velmi nízká pozitivní	12,5	25	117	100	100
Slabě pozitivní	125	250	120	100	100
Středně pozitivní	1 250	2500	120	100	100
Negativní	0	0	360	100	100

Celková pozitivní procentuální shoda mezi systémy Tigris DTS a Panther (95 % CI): 100 % (98,9–100).

Celková negativní procentuální shoda mezi systémy Tigris DTS a Panther (95 % CI): 100 % (98,9–100).

Studie analytické citlivosti (Systém Panther)

Analytická citlivost testu Aptima GC byla testována pomocí tří reprezentativních typů vzorků. Těmi byly moč, vzorky Pap v roztoku PreservCyt, vaginální stěry a STM (jako kontrola). Do poolů těchto tří matric vzorků byla přidána GC rRNA v následujících koncentracích: 25 fg/test a 250 fg/test (rRNA ekvivalenty 12,5 CFU/ml a 125 CFU/ml). Ekvivalenty rRNA byly vypočteny na základě velikosti genomu a odhadovaného poměru DNA: RNA/buňka každého mikroorganismu. Tyto panely byly testovány ve třech přístrojích Panther za použití dvou šarží reagensů v 60 replikátech. Byla vypočítána pozitivní shoda s očekávaným výsledkem. Shoda s očekávanými výsledky byla 100 % (95 % CI, 95,7–100 %) u všech panelů moči, 100 % (95 % CI, 95,7–100 %) u všech panelů vzorků Pap v roztoku PreservCyt, 100 % (95 % CI, 95,7–100 %) pro všechny panely vaginálních stěrů a 100 % (95 % CI, 96,1–100 %) u všech panelů STM. Analytická citlivost testu je 125 CFU/ml.

Analytická specifita

Pomocí testu Aptima GC bylo hodnoceno celkem 154 izolátů kultur. Izoláty zahrnovaly 86 organismů, které mohou být izolovány z urogenitálního traktu, a 68 dalších organismů, které představují fylogenetický průřez organismů. Testované organismy zahrnovaly bakterie, houby, kvasinky, parazity a viry. Všechny organismy s výjimkou *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* a virů byl testovány při koncentraci $1,0 \times 10^6$ buněk/test v médiu na přepravu moči KOVA-Trol a 60 organismů bylo testováno v STM. Organismy Chlamydia a Neisseria byly testovány v médiu s roztokem PreservCyt. *C. psittaci* (VR601) byl testován při koncentraci $8,0 \times 10^4$ buněk/test a *C. psittaci* (VR125) byl testován při koncentraci $1,0 \times 10^5$ buněk/test. *C. pneumoniae* byl testován při koncentraci $4,0 \times 10^3$ buněk/test a *U. urealyticum* byl testován při koncentraci $6,7 \times 10^6$ buněk/test. Viry byly testovány následovně: (a) herpes simplex virus I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/test, (b) herpes simplex virus II: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/test, (c) lidský papilomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA kopií/test a (d) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ buněk/test. Seznam testovaných organismů uvádí Tabulka 17.

Tabulka 17: Analytická specifická

Organismus	Organismus	Organismus
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Herpes simplex virus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes simplex virus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Lidský papilomavirus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bakteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium 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 parapsilóza</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> séro skupiny A	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Cytomegalovirus</i>	<i>N. meningitidis</i> séro skupiny B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> séro skupiny C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> séro skupiny D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> séro skupina Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> séro skupiny 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) = počet testovaných kmenů.

Všechny testované organismy vykázaly v testu Aptima GC negativní výsledek.

Studie ekvivalence analytické specifity

U amplifikačního testu nukleových kyselin je analytická specifita vzhledem k jednotlivým organismům spíše určována chemií testu (např. oligonukleotidovými sekvencemi) než platformou. Jelikož reagentie pro test Aptima GC jsou totožné mezi systémem Panther, Tigris DTS a systémy DTS, experimenty s analytickou specifikou v systému Panther byly navrženy tak, aby se soustředily na nejnáročnější izoláty kultury. Tyto organismy zahrnovaly ty, o kterých je známo, že zkříženě reagují v jiných amplifikačních testech. Dvacet pět (25) izolátů kultur bylo vybráno z panelu organismů, které uvádí Tabulka 17, včetně 17 organismů, které jsou nejbližší příbuzné s GC. Všechny testované organismy vykázaly negativní výsledky.

Interferující látky

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

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

Studie ekvivalence interferujících látek

Krev, která se běžně vyskytuje u urogenitálních vzorků, může interferovat s některými amplifikačními testy. Plná krev byla použita k určení stupně interference krve na systému Panther s ohledem na tento potenciální interferent. Do klinických poolů vzorků vaginálních stěrů, následně zpracovaných vzorků Pap stěru v roztoku PreservCyt nebo vzorků moči byla přidána čerstvá krev a poté byly testovány z hlediska potenciální interference testu za přítomnosti a nepřítomnosti GC. Jako cílová koncentrace se použil odhadovaný ekvivalent rRNA 125 GC CFU/ml (250 fg/test), jelikož tato hladina představuje analytickou citlivost testu. Vzorky byly testovány v systému Panther. Všechny vzorky obsahující cílovou nukleovou kyselinu byly pozitivní při testování na úrovni 10 % (obj./obj.) krve ve vzorku ze stěrů nebo ve vzorcích Pap stěru v roztoku PreservCyt nebo 30 % (obj./obj.) krve v moči. Všechny vzorky, které neobsahovaly cíl, byly správně identifikovány jako negativní. Krev přidaná do vzorků stěrů, roztoku PreservCyt a vzorků moči v mnohem vyšších koncentracích, než se očekávalo při normálním odběru vzorků, výsledky systému Panther neovlivnila.

Výtěžnost

Escherichia coli, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides fragilis*, a *Staphylococcus epidermidis* ($1,0 \times 10^6$ buněk/test) byly přidány ke vzorkům obsahujícím ekvivalent rRNA přibližně 50 buněk GC (250 fg). Tyto přídatky při použití testu Aptima GC neinterferovaly s amplifikací ani s detekcí GC rRNA.

Studie stability vzorku

A. Vzorky stěrů

Data k podpoře doporučených podmínek přepravy a skladování vzorků endocervikálních, uretrálních a vaginálních stěrů byla vytvořena se směsnými vzorky negativních stěrů. Poolované vzorky byly obohaceny o GC s finální koncentrací přibližně 50 CFU v jedné reakci. Obohacené vzorky byly uchovány při teplotě 4 °C a 30 °C. Vzorky byly testovány v duplikátech ve dnech 0, 20, 77 a 117. Všechny podmínky testu byly pozitivní pro GC po celou dobu a pro všechny teploty.

B. Vzorky moči

Data k podpoře doporučených podmínek přepravy a skladování vzorků moči byla generována pomocí ženských a mužských negativních vzorků moči. Vzorky moči byly obohaceny o GC s finální koncentrací 100 CFU v jedné reakci. Vzorky byly uchovávány při teplotě 30 °C po dobu 24 hodin před přidáním do média na přepravu moči. Vzorky UTM byly poté uchovávány při teplotě 4 °C a 30 °C a testovány v triplicátech ve dnech 1, 14, 32 a 35. Všechny replikáty byly pozitivní na GC u vzorků UTM uchovávaných při teplotě 4 °C a 30 °C.

C. Vzorky Pap stěru v roztoku PreservCyt

Data k podpoře doporučených podmínek přepravy a skladování vzorků Pap stěru v roztoku PreservCyt byla vytvořena s negativními zpracovanými a nezpracovanými kapalnými vzorky Pap. U nezpracovaných vzorků byly testovány čtyři pooly vzorků v roztoku PreservCyt poté, co byly skladovány v lahvičce s roztokem PreservCyt. Každý pool vzorků byl obohacen o 50–100 CFU GC/test, uchováván při teplotě 2 °C, 10 °C a 30 °C a poté testován ve výchozím stavu a ve dnech 5, 7, 8, 14, 18, 21, 25 a 36. Všechny obohacené vzorky byly pozitivní na GC v každém časovém bodě a při všech teplotách.

U zpracovaných vzorků se použily čtyři pooly vzorků v roztoku PreservCyt ke stanovení stability zpracovaných vzorků při teplotě 2 °C až 30 °C. Každý pool negativních vzorků byl obohacen o 50–100 CFU GC/test a poté testován ve výchozím stavu. Před zpracováním byly vzorky v roztoku PreservCyt skladovány při teplotě 30 °C po dobu sedmi (7) dnů k simulaci časového prostojení mezi odběry vzorku, zpracováním Pap a odesláním do mikrobiologické laboratoře k testování. Po sedmi dnech při teplotě 30 °C byly 1ml alikvotní dávky jednotlivých poolů přeneseny do transferové zkumavky Aptima na vzorek a otestovány ve výchozím stavu, načež byly upraveny na teplotu 2 °C, 10 °C a 30 °C. Následně byly zpracované vzorky testovány 17 dní skladované při teplotě 30 °C a 36 dní skladované při teplotě od 2 °C do 10 °C. Všechny obohacené vzorky byly ve všech časových bodech a při všech teplotách pozitivní na GC.

D. Studie stability dodatečně zmrazených vzorků (při teplotě -20 °C)

Doporučené podmínky při skladování v zamrazeném stavu pro vzorky endocervikálního stěru, uretrálního stěru, vaginálního stěru, vzorky ženské moči, vzorky mužské moči a vzorky Pap v roztoku PreservCyt v transportním médiu jsou mezi -20 °C a -70 °C, díky čemuž bude možné testovat až do 12 měsíců po odběru. Podpurná data pro každý typ vzorku byla vytvořena na základě 90 negativních vzorků. Z těchto vzorků bylo 30 obohaceno GC v koncentraci 50 CFU na jednu reakci, 30 vzorků bylo obohaceno v koncentraci 5 CFU na jednu reakci a 30 vzorků nebylo obohaceno. Vzorky v transportním médiu byly uchovávány ve zmrazeném stavu do 7 dnů od odběru a testovány ve dnech 200 a 400. Vzorky splnily kritéria přijatelnosti s 95 % shodou s očekávanými výsledky.

Studie preciznosti/reprodukovatelnosti

Přesnost testu Aptima GC byla hodnocena ve třech systémech Panther a ve dvou šaržích souprav testu Aptima GC během 24 dnů. Panely byly vyrobeny obohacením GC rRNA do STM v koncentracích, které uvádí Tabulka 18. Operátoři provedli dva cykly denně pro každý prvek panelu ve dvou replikátech na jeden cyklus. Byla vypočítána shoda s očekávaným výsledkem a přesnost byla odhadnuta podle pokynů NCCLS EP5-A2 (11). Celkový počet replikátů pro každý panel byl 96. Tabulka 18 uvádí data týkající se přesnosti RLU ve smyslu průměru, směrodatné odchylky, variačního koeficientu (CV), procentuální shody s očekávanými výsledky a výpočty variability mezi jednotlivými přístroji, mezi šaržemi, mezi běhy a v rámci běhů.

Tabulka 18: Přesnost systému Panther pro test Aptima GC

Matrice	GC (CFU/mL)	N	Průměrná hodnota RLU (x 1000)	% shoda	Mezi přístroji		Mezi šaržemi		Mezi běhy		V rámci běhu		Celkem	
					SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)	SD (x 1000)	CV (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95 ¹	5839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1250	96	6207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Moč	0	95 ¹	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1250	96	6737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
Roztok PreservCyt	0	95 ¹	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1250	96	5945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

SD = směrodatná odchylka, CV = variační koeficient, RLU = relativní světelná jednotka.

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

¹Parametr n z 95 indikuje 1 neplatný replikát z 96, který nebyl opakován.

Studie přenosu pro systém Panther

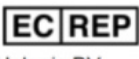
Aby se zjistilo, že systém Panther minimalizuje riziko falešně pozitivních výsledků vyplývajících z přenosu kontaminace, byla provedena analytická studie s více cykly s využitím označených panelů ve třech systémech Panther. Přenos byl vyhodnocen s použitím přibližně 20 % vysokých titrů GC vzorků rozptýlených mezi negativními vzorky. Cykly zahrnovaly skupiny vysoce pozitivních vzorků se skupinami negativních vzorků, stejně jako jednotlivé vysoce pozitivní vzorky rozptýlené v určitém vzoru v rámci cyklu. Vzorky s vysokým titrem byly připraveny pomocí označení GC rRNA do STM za vzniku konečné koncentrace 5×10^5 fg rRNA / reakce (ekvivalent rRNA $2,5 \times 10^5$ CFU/ml). Testování bylo provedeno za použití 5 cyklů v každém ze tří systémů Panther s celkem 2923 negativními vzorky. Celkový výskyt přenosu byl 0 % s 95 % intervalem spolehlivosti 0–0,1 %. Celkem 17 negativních vzorků z běhů s vysokým titrem bylo označeno za neplatné a vyloučeno z výpočtu.

Literatura

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. 70(4), July 23, 2021.
2. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
3. **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.
4. **Hook III, E. W. 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, N.Y.
5. **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.
6. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
7. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen Processing and Concentration of *Chlamydia trachomatis* Added Can Influence False-Negative Rates in the LCx Assay but Not in the Aptima Combo2 Assay When Testing for Inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
9. **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.
10. **Public Health England.** 2021. Guidance for the detection of gonorrhoea in England.
11. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).

Kontaktní informace a historie revizí


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

E-mailovou adresu a telefonní číslo oddělení technické podpory a zákaznických služeb ve vaší zemi najdete na adrese www.hologic.com/support.

Závažné události, ke kterým v souvislosti s prostředkem dojde v Evropské unii, se musí hlásit výrobci a příslušnému orgánu členského státu, ve kterém je uživatel nebo pacient usazen.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris a TMA jsou ochranné známky nebo registrované ochranné známky společnosti Hologic, Inc., nebo jejích dceřiných společností v USA nebo jiných zemích.

TECAN je ochranná známka společnosti Tecan Group AG.

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

Tento produkt může být krytý jedním či více patenty USA uvedenými na adrese www.hologic.com/patents.

© 2003-2024 Hologic, Inc. Všechna práva vyhrazena.

AW-31111-2601_001 Rev. 002

2024-10

Historie revizí	Datum	Popis
AW-31111 Rev. 001	Červenec 2024	- Vytvoření návodu k použití testu APTIMA GC v souladu s nařízením o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro s označením AW-31111 Rev. 001 ke komerční distribuci (ExUS) s použitím podkladového dokumentu „APTIMA GC IVDR-compliant assay IFU AW-31111 Rev. 001, IVDR, Regulatory Submission (ExUS)“ jako šablony. - Aktualizace části o bezpečnostních listech podle nejnovějších verzí daných listů. - Různé administrativní úpravy a dodatky.
AW-31111 Rev. 002	Říjen 2024	- Aktualizace části o bezpečnostních listech podle nejnovějších verzí daných listů - Oprava v tabulce 11 k definici SYM