

Aptima HPV-assay (Panther System)

Gebruiksaanwijzing
Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik
Alleen voor Amerikaanse export

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Principes van de procedure	3
Samenvatting van veiligheid en prestaties	4
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Vereisten voor opslag en hantering van reagentia	7
Monsternamen en -opslag	8
Panther System	10
Geleverde reagentia en materialen	10
Benodigde, maar apart geleverde materialen	11
Optionele materialen	12
Testprocedure Panther System	12
Procedurele opmerkingen	15
Kwaliteitsbeheerprocedures	16
Testinterpretatie	17
Beperkingen	18
Verwachte resultaten Panther System: Prevalentie van hoog-risico HPV-mRNA	20
Prestaties Panther System Assay	23
Bibliografie	53
Contactgegevens en overzicht van wijzigingen	55

Algemene informatie

Beoogd gebruik

De Aptima HPV-assay is een target-amplificatie-nucleïnezuurprobetest voor de *in vitro* kwalitatieve detectie van E6/E7 viraal messenger-RNA (mRNA) van 14 hoog-risicotypen humaan papillomavirus (HPV) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). De Aptima HPV-assay maakt geen onderscheid tussen de 14 typen met een hoog risico.

- Het Aptima HPV Assay is geïndiceerd voor gebruik bij het screenen van patiënten met atypische plaveiselcellen van onbepaald belang (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) als resultaat bij papuitstrijkjes om de nood voor verwijzing naar colposcopie te bepalen. De resultaten van deze test zijn niet bedoeld om te voorkomen dat vrouwen doorgaan voor een colposcopie.
- De Aptima HPV-assay kan worden gebruikt met cervicale cytologie als aanvullende screening (co-testing) om de aan- of afwezigheid van HPV-typen met een hoog risico vast te stellen. Deze informatie kan, samen met de beoordeling door de arts van de cytologische voorgeschiedenis, overige risicofactoren en professionele richtlijnen, worden gebruikt als leidraad voor patiëntenzorg.
- Het Aptima HPV Assay kan gebruikt worden als eerstelijns primaire screeningtest, met of zonder cervicale cytologie, om vrouwen te identificeren die verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van cervicale kanker of die bekend zijn met de aanwezigheid van een hooggradig letsel. Deze informatie, samen met de beoordeling van de cytologische voorgeschiedenis door de arts, andere risicofactoren en professionele richtlijnen, kan gebruikt worden om uw patiëntenbeheer te managen.

De Aptima HPV-assay kan worden gebruikt om op het Panther System de volgende soorten monsters te testen: door de arts verzamelde monsters van de baarmoederhals afgenomen in ThinPrep Pap Test-flacons met PreservCyt-oplossing vóór of na het maken van een uitstrijkje, monsters van de baarmoederhals (uitstrijkjes) afgenomen met de Aptima Set voor afname en transport van deze monsters of monsters van de baarmoederhals (uitstrijkjes) afgenomen in SurePath-conserveringsvloeistof of zelf verzamelde vaginale monsters verzameld met de Aptima-multitestmonsterafnamekit.

Samenvatting en uitleg van de test

Baarmoederhalskanker is een van de meest voorkomende kankervormen bij vrouwen ter wereld. HPV is de etiologische oorzaak van meer dan 99% van alle gevallen van baarmoederhalskanker.^{1, 2, 3} HPV is een algemeen seksueel overdraagbaar DNA-virus met meer dan 100 genotypen.⁴

Het viraal genoom van HPV is een dubbelstrengs, cirkelvormig DNA van circa 7.900 baseparen lengte. Het genoom heeft acht overlappende open leesframes. Er zijn zes vroege (E) genen, twee late (L) genen en één ongetransleerd lang controlegebied. De L1- en L2-genen coderen voor de grote en kleine capside-eiwitten. De vroege genen reguleren de virale replicatie van HPV. De E6- en E7-genen van hoogrisico-HPV-genotypen zijn bekende oncogenen. Eiwitten van expressie van polycistronisch E6/E7-mRNA veranderen de functies van cellulair p53 en retinoblastoma-eiwit, wat leidt tot verstoring van controle van de celcyclus en tot instabiliteit van het celgenoom.^{1, 4}

Veertien HPV-genotypen worden gezien als pathogeen of met een hoog risico op baarmoederhalskanker.⁵ Meerdere onderzoeken hebben genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68 gekoppeld aan ziekteprogressie.^{2,6,7} Vrouwen met een aanhoudende infectie met een van deze typen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige dysplasie of cervicaal carcinoom.^{5,8}

HPV-infecties zijn zeer algemeen, en bij de meeste vrouwen gaan deze binnen 6 tot 12 maanden over.^{2,9} De aanwezigheid van HPV-nucleïnezuuren betekent niet dat er cervicale dysplasie of baarmoederhalskanker aanwezig is. Een effectieve benadering voor de detectie van cervicale aandoeningen is echter het richten op die oncogene elementen van HPV die voor persisterende virale infectie en celtransformatie zorgen.¹⁰

Klinische prestaties van het Aptima HPV Assay bij primaire screening voor cervicale kanker

De klinische prestaties van de Aptima HPV-assay bij gebruik in een primaire screeningsmodaliteit zijn in meerdere onderzoeken door onafhankelijke onderzoekers onderzocht. Minstens 25 peer-reviewed publicaties¹¹⁻³⁵ uit 15 afzonderlijke klinische onderzoeken rapporteren de prestaties van Aptima HPV bij primaire screening bij vrouwen die deelnamen in elf landen (China, Canada, Frankrijk, Mexico, Engeland, Denemarken, Nederland, de Verenigde Staten, Duitsland, Zweden en Thailand). De gegevens van deze onderzoeken tonen aan dat Aptima HPV vergelijkbare klinische prestaties levert in vergelijking met andere klinisch gevalideerde HPV-testen bij gebruik voor primaire screening op het voorstadium van baarmoederhalskanker en kanker.

Principes van de procedure

Het Aptima HPV Assay bestaat uit drie hoofdstappen die in één reageerbuis plaatsvinden: zuivering, amplificatie door transcriptiegemedieerde amplificatie (Transcription-Mediated Amplification, TMA)⁴² en detectie van de amplificatieproducten (amplicon) met het hybridisatieprotectieassay (Hybridization Protection Assay, HPA).⁴³ Het assay bevat een interne controle (IC) voor het volgen van zuivering, amplificatie en detectie van nucleïnezuuren, en van fouten van bediener of instrument.

Specimens worden verzameld in of overgebracht naar een buis met specimentransportmedia (STM) die de cellen lyseert, het mRNA vrijgeeft en het beschermt tegen afbraak tijdens opslag. Wanneer de Aptima HPV-assay wordt uitgevoerd, wordt het doel-mRNA uit het monster geïsoleerd met behulp van capture-oligomeren die aan magnetische microdeeltjes zijn gekoppeld. De zuiveringsoligomeren bevatten sequenties die complementair zijn aan specifieke gebieden van de HPV- en mRNA-doelmoleculen, gekoppeld aan een reeks deoxyadenosine-residuen. Tijdens de hybridisatiestap binden de sequentiespecifieke gebieden van de zuiveringsoligomeren aan specifieke gebieden van de HPV-mRNA-doelmolecuul. De capture-oligomeer doelcomplex wordt uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuursverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinemoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes worden, samen met de hieraan gebonden HPV-mRNA-doelmoleculen, met magneten naar de kant van de reageerbuis getrokken en de supernatant wordt afgezogen. De deeltjes worden gewassen om resten van de monstrematrix te verwijderen die amplificatieremmers kunnen bevatten.

Nadat de zuivering voltooid is, wordt het HPV-mRNA met TMA geamplificeerd. TMA is een transcriptiegebaseerde methode voor amplificatie van nucleïnezuren, die van twee enzymen gebruik maakt: MMLV reverse transcriptase en T7 RNA-polymerase. Het reverse transcriptase wordt gebruikt voor het maken van een DNA-kopie van de mRNA-doelsequentie met een promotorsequentie voor T7 RNA-polymerase. Door het T7 RNA-polymerase worden meerdere kopieën RNA-amplicon van het DNA-kopiesjabloon gemaakt.

Het amplicon wordt met HPA gedetecteerd met enkelstrengs-nucleïnezuurprobes met chemoluminescente labels die complementair zijn aan het amplicon. De gelabelde nucleïnezuurprobes hybridiseren specifiek met het amplicon. Het selectiereagens maakt onderscheid tussen gehybridiseerde en ongehybridiseerde probes door het label op ongehybridiseerde probes te inactiveren. Tijdens de detectiestap wordt licht van de gelabelde RNA:DNA-hybriden gemeten als fotonsignalen in een luminometer (relatieve lichteenheden of Relative Light Units (RLU) genoemd). De uiteindelijke assayresultaten worden geïnterpreteerd op basis van de signal-to-cutoff (S/CO) van de analyt.

De interne controle (IC) wordt via het zuiveringsreagens aan elke reactie toegevoegd. Met de IC worden de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen van het assay gecontroleerd. Het IC-sigitaal in elke reactie wordt van het HPV-sigitaal onderscheiden door de verschillende kinetiek van de lichtemissie van probes met verschillende labels.⁴⁴ IC-specifiek amplicon wordt gedetecteerd met een probe met een snelle lichtemissie (flitser). Amplicon specifiek voor HPV wordt gedetecteerd met probes met een relatief langzamere kinetiek van lichtemissie (gloeier). De dubbele-kinetiekassay (Dual Kinetic Assay, DKA) is een methode voor het van elkaar onderscheiden van de signalen van flits- en gloeilabels.⁴⁴

Samenvatting van veiligheid en prestaties

De SSP (Summary of Safety and Performance [Samenvatting van veiligheid en prestaties]) is beschikbaar in de Europese database voor medische hulpmiddelen (Eudamed), waar deze is gekoppeld aan de unieke identificatiecode voor medische hulpmiddelen (Basic UDI-DI). Om de SSP voor Aptima HPV te vinden, raadpleegt u de volgende Basic Unique Device Identifier (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Bestemd voor *in-vitro* diagnostiek.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. Raadpleeg de gebruikershandleidingen van het Panther-/Panther Fusion-systeem voor aanvullende specifieke waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

Met betrekking op het laboratorium

- D. Gebruik alleen de geleverde of aangegeven wegwerp-laboratoriumartikelen.
- E. Gebruik de normale laboratoriumvoorzorgsmaatregelen. Eet, drink of rook niet in de aangegeven werkgebieden. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en labjassen tijdens het hanteren van monsters en pakketreagentia. Was de handen grondig na het hanteren van monsters en pakketreagentia.

- F. **Waarschuwing: Irriterende en bijtende stoffen:** Voorkom contact van Auto Detect 2 met huid, ogen en slijmvlies. Als deze vloeistof met huid of ogen in contact komt, wast u het getroffen gebied met water. Als deze vloeistof wordt gemorst, moet het gemorste materiaal met water worden verdund voordat het droog wordt geveegd.
- G. Werkoppervlakken, pipetten en overige apparatuur moeten regelmatig worden ontsmet met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Raadpleeg *Testprocedure Panther System* voor meer informatie.
- H. Gebruik goede standaardpraktijken voor laboratoria voor moleculaire diagnostiek, waaronder controle van de laboratoriumomgeving.

Met betrekking op monsters

- I. Zorg voor de juiste transport- en opslagtemperatuur, zodat het monster goed blijft. De stabiliteit van monsters is niet beoordeeld onder andere transport- en opslagomstandigheden dan de aanbevolen omstandigheden.
- J. De uiterste gebruiksdatum op verzamelings- en overdrachtpakketten en reageerbuizen voor monsters hebben betrekking op de locatie voor verzameling en overdracht, en niet op de testfaciliteit. Monsters die voorafgaand aan deze uiterste gebruiksdatum zijn verzameld/overgebracht, kunnen worden getest indien deze volgens de toepasselijke bijsluiter zijn getransporteerd en opgeslagen, ook als deze uiterste gebruiksdatum verlopen zijn.
- K. Houd u aan universele voorzorgsmaatregelen en vastgestelde laboratoriumprotocollen voor veilige hantering, verwijdering en preventie van kruisbesmetting. Alleen personeel dat voldoende is opgeleid in het gebruik van besmettelijke materialen mag de monsters hanteren.
- L. Vervang handschoenen onmiddellijk als ze in contact komen met het monster. Voer gebruikte materialen af zonder deze over andere containers te bewegen om kruisbesmetting te voorkomen.
- M. Bij het doorprikken kan onder bepaalde omstandigheden vloeistof uit de buisdoppen lopen. Volg de instructies in *Testprocedure Panther System* op om dit te voorkomen.
- N. Monsters van ThinPrep-vloeistofcytologie en baarmoedermonsternamen en -transport (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) moeten worden afgekeurd als er een monsternamen-instrument in het monsterbuisje is achtergebleven.
- O. Monsters van SurePath-vloeistofcytologie moeten worden afgekeurd als er geen monsternamen-instrument in het monsterbuisje aanwezig is.
- P. Als het laboratorium een transportbuis van de Aptima-multitestmonsterafnamekit ontvangt zonder wattenstaafjes, twee wattenstaafjes, een reinigingsstaafje of een wattenstaafje dat niet door Hologic is geleverd, moet het specimen worden afgekeurd.

Met betrekking op assays

- Q. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.
- R. Sla reagentia op de aangegeven temperaturen op. De prestaties van het assay kunnen afwijken door het gebruik van verkeerd opgeslagen reagentia.

- S. Voorkom vervuiling van reagentia door micro-organismen en ribonuclease.
- T. Gebruik het pakket niet na de uiterste gebruiksdatum.
- U. Verwissel, meng of combineer assayreagentia of kalibratiemiddelen van pakketten met verschillende partijnummers niet.
- V. Aptima-assayvloeistoffen en Aptima Auto Detect-reagentia maken geen deel uit van de hoofdpartij; elke partij kan worden gebruikt.
- W. Voor nauwkeurige assayresultaten moeten de assayreagentia goed worden gemengd.
- X. Er moeten punten met hydrofobe afsluitingen worden gebruikt.
- Y. Sommige reagentia van dit pakket zijn voorzien van risico- en veiligheidssymbolen.

Opmerking: Gevarencommunicatie volgt de classificaties in veiligheidsinformatiebladen (SDS) van de EU. Informatie over gevarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in het regiospecifieke VIB in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologicsds.com. Voor meer informatie over de symbolen, zie de symboollegenda op <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Gevareninformatie EU	
 	Selectiereagens Boorzuur 1-5% Triton X-100 1-5% Natriumhydroxide < 1% — GEVAAR H315 - Veroorzaakt huidirritatie. H360FD - Kan de vruchtbaarheid schaden. Kan het ongeboren kind beschadigen. P264 - Na het werken met dit product gezicht, handen en alle blootgestelde huid grondig wassen. P280 - Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen. P302 + P352 - BIJ CONTACT MET DE HUID: Afspoelen met veel water en zeep. P332 + P313 - Bij huidirritatie: Raadpleeg een arts. P362 + P364 - Trek verontreinigde kleding uit en was de kleding voordat deze opnieuw gebruikt wordt. P201 - Vóór gebruik speciale instructies raadplegen. P202 - Niet gebruiken voordat u alle veiligheidsmaatregelen gelezen en begrepen heeft. P308 + P313 - Bij blootstelling of zorgen hierover: Raadpleeg een arts. P405 - Achter slot bewaren. P501 - Werp de inhoud/houder weg via een goedgekeurd afvalverwerkingsbedrijf.
	Target Capture Reagens HEPES 5-10% EDTA 1-5% Lithiumhydroxide, monohydraat 1-5% — — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Werp de inhoud/houder weg via een goedgekeurd afvalverwerkingsbedrijf.
—	Amplificatiereagens HEPES 25-30% — — H402 - Schadelijk voor in het water levende organismen. H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Werp de inhoud/houder weg via een goedgekeurd afvalverwerkingsbedrijf.

—	Enzymreagens HEPES 1-5% Triton X-100 1-5% — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Werp de inhoud/houder weg via een goedgekeurd afvalverwerkingsbedrijf.
—	Sondereagens LAURYL SULFAAT LITHIUMZOUT 35-40% SUCCINAATZUUR 10-15% — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Werp de inhoud/houder weg via een goedgekeurd afvalverwerkingsbedrijf.
—	Enzymreconstitutieoplossing Glycerol 20-25% Triton X-100 5-10% HEPES 1-5% — H412 - Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen. P273 - Voorkom lozing in het milieu. P501 - Werp de inhoud/houder weg via een goedgekeurd afvalverwerkingsbedrijf.

Vereisten voor opslag en hantering van reagentia

Gebruik reagentia niet na de uiterste gebruiksdatum op de flesjes. Zie hieronder voor aanvullende opslagaanwijzingen.

A. De volgende reagentia worden na ontvangst bij 2 tot 8 °C (gekoeld) bewaard:

HPV-amplificatiereagens.
HPV-enzymreagens.
HPV-probereagens.
Interne-controlereagens HPV.
Positieve en negatieve kalibratiemiddelen HPV.

B. De volgende reagentia worden bij 15 tot 30 °C (kamertemperatuur) bewaard:

HPV-amplificatiereconstitutieoplossing.
HPV-enzymreconstitutieoplossing.
HPV-probereconstitutieoplossing.
HPV-zuiveringsreagens.
HPV-selectiereagens.

C. Na reconstitutie zijn de volgende reagentia 30 dagen stabiel als deze bij 2 tot 8 °C worden bewaard:

HPV-amplificatiereagens.
HPV-enzymreagens.
HPV-probereagens.

D. Werkzuiveringsreagens (working Target Capture Reagent, wTCR) is 30 dagen stabiel inden bewaard bij 15 tot 30 °C. Niet koelen.

- E. Werp ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR weg na 30 dagen of na de uiterste gebruiksdatum van de hoofdpartij (wat het eerst is).
- F. De Aptima HPV-assayreagentia zijn cumulatief 72 uur stabiel wanneer ze op het Panther-systeem worden bewaard.
- G. De probereagens en gereconstitueerde probereagens zijn lichtgevoelig. Sla de reagentia beschermd tegen licht op.
- H. **Bevries de reagentia niet.**

Monsternamen en -opslag

Opmerking: *Behandel alle monsters alsof ze potentieel besmettelijke stoffen bevatten. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.*

A. Monsternamen en -verwerking.

ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters:

1. Gebruik hulpmiddelen van het type bezem of cytoborstel/spatel voor het afnemen van cervicale specimen in ThinPrep Pap-testflacons met PreservCyt-oplossing volgens de instructies van de fabrikant.
2. Vóór of na verwerking met de ThinPrep 2000-processor, ThinPrep 5000-processor, ThinPrep 5000-processor met autoloader of ThinPrep Genesis-processor, hevelt u 1 mL van het ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen over in een Aptima-specimenoverdrachtbuis volgens de instructies in de bijsluiter van de Aptima-specimenoverdrachtkit en de Aptima-overdrachtoplossing.

SurePath-vloeistofcytologiespecimens

1. Neem een SurePath-vloeistofcytologiespecimen af volgens de gebruiksaanwijzing van het SurePath Pap-test- en/of PrepStain-systeem.
2. Hevel het SurePath-vloeistofcytologiespecimen over in een Aptima-specimenoverdrachtbuis volgens de instructies in de Aptima-specimenoverdrachtkit en de bijsluiter van de Aptima-overdrachtoplossing.

Monsters Aptima-pakket voor verzameling en transport van baarmoedermonsters.

1. Verzamel het monster volgens de gebruiksaanwijzing van het Aptima CSCT-pakket.

Monsters van de Aptima-multitestmonsterafnamekit

1. Neem het monster af volgens de gebruiksaanwijzing van de Aptima-multitestmonsterafnamekit.

B. Transport en opslag voorafgaand aan testen.

ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters:

1. Transporteer de ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 30 °C.
2. Monsters moeten binnen 105 dagen na afname in een Aptima-monsteroverdrachtbuis worden overgebracht.
3. Voorafgaand aan overdracht moeten ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 30 °C worden bewaard, met niet meer dan 30 dagen bij een temperatuur boven 8 °C.
4. ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters die in een Aptima-monsteroverdrachtbuis zijn overgebracht, kunnen maximaal 60 dagen bij 2 tot 30 °C worden bewaard.
5. Als langer bewaren nodig is, kan het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster of het ThinPrep-vloeistofcytologiemonster verdund in de monsteroverdrachtbuis maximaal 24 maanden bij -20 °C of kouder worden bewaard.

SurePath-vloeistofcytologiemonsters:

1. Transporteer de SurePath-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 25 °C.
2. Monsters moeten binnen 7 dagen na afname in een Aptima-monsteroverdrachtbuis worden overgebracht.
3. Voorafgaand aan verzending moeten SurePath-vloeistofcytologiemonsters bij 2 tot 25 °C worden bewaard.
4. SurePath-vloeistofcytologiemonsters die in een Aptima-monsteroverdrachtbuis zijn overgebracht, kunnen maximaal 7 dagen bij 2 tot 25 °C worden bewaard.

Monsters Aptima-pakket voor verzameling en transport van baarmoedermonsters:

1. Transporteer en bewaar monsters maximaal 60 dagen bij 2 tot 30 °C.
2. Als langer bewaren nodig is, kunnen transportpakketmonsters maximaal 24 maanden bij - 20 °C of kouder worden bewaard.

Monsters van de Aptima-multitestmonsterafnamekit

1. Vervoer van monsters
 - a. Vervoer monsters bij 2 °C tot 30 °C.
 - b. Monsters moeten binnen 5 dagen na afname in het lab worden ontvangen.
2. Monsteropslag vóór tests
 - a. Optie 1: Monsters kunnen tot 30 dagen bewaard worden bij 2 °C tot 8 °C.
 - b. Optie 2: Monsters kunnen tot 30 dagen bewaard worden bij 15 °C tot 30 °C.

C. Behandeling van SurePath-vloeistofcytologiemonsters:

Opmerking: *SurePath-vloeistofcytologiemonsters moeten worden behandeld met de Aptima-overdrachttoplossing voordat ze worden getest met het Aptima HPV Assay.*

1. Aptima-overdrachttoplossing

Behandelde specimens kunnen maximaal 17 dagen bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard voordat ze met de Aptima HPV-assay worden getest. Raadpleeg de bijsluiters van de Aptima-specimenoverdrachtkit en Aptima-overdrachttoplossing voor meer informatie.

D. Monsteropslag na testen:

1. Monsters waarop het assay is uitgevoerd, moeten rechtop in een rek worden bewaard.
2. Monsterbuizen moeten met een nieuwe, schone plastic of folieafsluiting worden afgedekt.
3. Als monsters waarop het assay is uitgevoerd bevroren of verzonden moeten worden, verwijdert u de doorprikbare dop en brengt u nieuwe, ondoordringbare doppen op de monsterbuizen aan. Als monsters voor testen naar een andere faciliteit moeten worden verzonden, moeten de aangegeven temperaturen worden aangehouden. Voordat u eerder geteste en opnieuw afgesloten monsters opent, centrifugeert u de monsterbuizen 5 minuten bij 420 RCF (Relative Centrifugal Force) om alle vloeistof onderin de buis te brengen.

Opmerking: *Monsters moeten volgens de van toepassing zijnde nationale en internationale transportregelgeving worden vervoerd.*

Panther System

Hieronder vindt u een overzicht van de reagentia voor het Aptima HPV Assay voor het Panther System. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

Geleverde reagentia en materialen

Aptima HPV Assay, 250 tests, cat. nr. 303093 (3 dozen).

Aptima HPV Assay, 100 tests, cat. nr. 302929 (3 dozen).

Kalibratiemiddelen zijn afzonderlijk verkrijgbaar. Zie de afzonderlijke catalogusnummers hieronder.

Aptima HPV gekoelde doos (na ontvangst bewaren bij 2 tot 8 °C)

Symbool	Onderdeel	Hoeveelheid
A	HPV-amplificatiereagens <i>Niet-infectueuze nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing met < 5% vulstof.</i>	1 flesje
E	HPV-enzymreagens <i>Reverse transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in HEPES-gebufferde oplossing met < 10% vulstof.</i>	1 flesje
P	HPV-probereagens <i>Niet-infectueuze chemoluminescente DNA-probes (< 500 ng/flesje) gedroogd in succinaatgebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flesje
IC	Interne-controlereagens HPV <i>Niet-infectueus RNA-transcript in gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1 flesje

Aptima HPV-kamertemperatuurdoos (na ontvangst bewaren bij kamertemperatuur, 15 tot 30 °C)

Symbool	Onderdeel	Hoeveelheid
AR	HPV-amplificatiereconstitutieoplossing <i>Oplossing in water met conserveringsmiddelen.</i>	1
ER	HPV-enzymreconstitutieoplossing <i>HEPES-gebufferde oplossing met een surfactant en glycerol.</i>	1
PR	HPV-probereconstitutieoplossing <i>Succinaatgebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	1
S	HPV-selectiereagens <i>600 mM boraatgebufferde oplossing met surfactant.</i>	1
TCR	HPV-zuiveringsreagens <i>Gebufferde oplossing met vaste-fase- en capture-oligomeren (< 0,5 mg/mL).</i>	1
	Reconstitutiekragen	3
	Streepjescodeblad hoofdpartij	1 blad

Aptima HPV-kalibratiemiddelendoos (cat. nr. 302554)
(na ontvangst bewaren bij 2 tot 8 °C)

Symbool	Onderdeel	Hoeveelheid
PCAL	Positief kalibratiemiddel HPV <i>Niet-infectueus HPV 16 in-vitro transcript in 1.000 kopieën/ml in een succinaatgebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	5 flesjes
NCAL	Negatief kalibratiemiddel HPV <i>Gebufferde oplossing met < 5% detergens.</i>	5 flesjes

Benodigde, maar apart geleverde materialen

Opmerking: Voor materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer opgenomen, tenzij anders aangegeven.

Materiaal	Cat. nr.
Panther-systeem	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Continu vloeistof en afval van het Panther-systeem (Panther Plus)	PRD-06067
Panther-runkit	303096
<i>Aptima-assayvloeistofpakket</i>	303014
<i>(Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof, en Aptima-oliereagens)</i>	
<i>Aptima Auto Detect-kit</i>	303013
<i>Uit meerdere buisjes bestaande eenheden (MTU's)</i>	104772-02
<i>Panther-afvalzakpakket</i>	902731
<i>Panther-afvalbakdeksel</i>	504405
Tips, 1000 µL gefilterd, geleidend, vloeistofdetectie, en voor eenmalig gebruik	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima-specimenoverdrachtkit	301154C
Aptima-specimenoverdrachtkit – afdrukbaar	PRD-05110
Aptima Cervix-specimenafname- en transportkit	302657
Aptima-multitestmonsterafnamekit	PRD-03546
Aptima doorprikbare doppen	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen	103036A
Reservedoppen voor kits van 250 tests:	—
<i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatiereagens en sondereagens</i>	CL0041
<i>Enzymreagens-reconstitutieoplossing</i>	501616
<i>TCR en selectiereagens</i>	CL0040
Reservedoppen voor kits van 100 tests:	—
<i>Reconstitutieoplossingen voor amplificatiereagens en sondereagens</i>	CL0041
<i>Enzymreagens-reconstitutieoplossing</i>	CL0041
<i>TCR en selectiereagens</i>	501604
Bleekmiddel, 5,0% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing	—

Wegwerphandschoenen	—
Aptima-overdrachtoplossingskit (alleen voor SurePath-specimens)	303658

Optionele materialen

Materiaal	Cat. Nr.
Hologic Bleekversterker om te reinigen	302101
Warmteblok	—
Schudmachine	—

Testprocedure Panther System

Opmerking: Raadpleeg de gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion-systeem voor aanvullende informatie over procedures met het Panther-systeem.

A. Voorbereiding werkgebied.

1. Reinig de werkoppervlakken waarop reagentia worden bereid. Veeg werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met gedeïoniseerd (DI) water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het werkoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, kunststofhoudende absorberende laboratoriumwerkbladhoezen.
2. Reinig een apart deel van het werkoppervlak waar monsters worden bereid. Gebruik de hierboven beschreven procedure (Stap A.1).
3. Reinig de pipetten. Gebruik de hierboven beschreven reinigingsprocedure (Stap A.1).

B. Reagensvoorbereiding van een nieuw pakket.

Opmerking: Reagensreconstitutie moet worden uitgevoerd voordat u met het Panther System gaat werken.

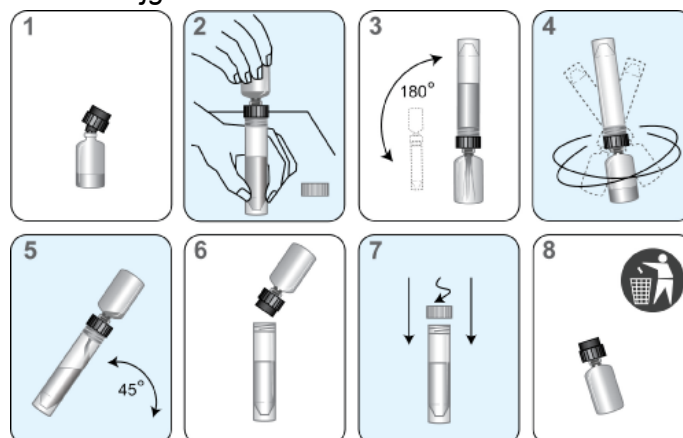
1. Vóór het onderzoek moeten amplificatie, enzym- en sondereagentia worden opgelost door het combineren van de inhoud van de flesjes gevriesdroogde reagens met de juiste reconstitutieoplossing.
 - a. Laat de gevriesdroogde reagentia op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C) vóór gebruik.
 - b. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Voordat de reconstitutiekraag wordt aangebracht, moet u zorgen dat de labelkleuren van de reconstitutieoplossing en het gevriesdroogde reagens overeenkomen.
 - c. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om te garanderen dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd. Label doppen van flessen met reconstitutieoplossing.
 - d. Open de gevriesdroogde glazen reagensflacon en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de glazen flaconopening (Afbeelding 1, stap 1).
 - e. Open de bijbehorende fles met reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
 - f. Terwijl u de oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de flesopening (Afbeelding 1, stap 2).

- g. Keer de gekoppelde flessen langzaam om. Laat de oplossing uit de fles in het glazen flesje lopen (Afbeelding 1, Stap 3).
- h. Pak de gemonteerde flessen op en meng de gemonteerde flessen grondig door ze rond te draaien. Zorg dat u geen schuim maakt tijdens het draaien van de fles (Afbeelding 1, stap 4).
- i. Zorg ervoor dat het gevriesdroogde reagens volledig oplost. Draai de flessen opnieuw rond en schud de oplossing in het glazen flesje daarna lichtjes heen en weer om de inhoud goed te vermengen.
- j. Controleer visueel of het reagens volledig is opgelost zonder poeder, klonten of golvende lijnen.
- k. Kantel de gemonteerde flessen weer langzaam zodat alle oplossing weer in de fles met reconstitutieoplossing kan lopen (afbeelding 1, stap 5).
- l. Gooi de reconstitutiekraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 1, stap 6).
- m. Sluit de plastic fles opnieuw af met de bewaarde, gelabelde dop die bij het reagens hoort of met een nieuwe dop. Doppen niet verwisselen. Noteer de initialen van de laborant en de datum van reconstitutie op het label (Afbeelding 1, stap 7).
- n. Gooi de reconstitutiekraag en de glazen flacon weg (Afbeelding 1, stap 8).
- o. Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u ze in het Panther System plaatst.

Optie: De amplificatie-, enzym- en sondereagentia mogen extra gemengd worden door de plastic flessen met dop in een schudmachine te plaatsen voor minimaal 5 minuten met een gematigde snelheid en kanteling. Zorg ervoor dat de reagentia goed gemengd zijn.

Waarschuwing: Voorkom schuimvorming bij het reconstitueren van reagentia. Schuim stoort de niveaudetectie in het Panther System.

Waarschuwing: Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om verwachte assayresultaten te verkrijgen.



Afbeelding 1. Reconstitutieproces Panther System

2. Bereid het werkzuiveringsreagens (wTCR) voor:
 - a. Plaats de bij elkaar horende flessen TCR en IC bij elkaar.
 - b. Controleer de reagenspartijnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia van het pakket bij elkaar worden gebruikt.
 - c. Open de TCR-fles en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.

- d. Open de IC-fles en giet de hele inhoud ervan in de TCR-fles. Er kan een kleine hoeveelheid vloeistof in de IC-fles achterblijven.
 - e. Doe de dop op de TCR-fles en zwenk de oplossing rustig om de inhoud te mengen. Voorkom schuimvorming tijdens deze stap.
 - f. Noteer de initialen van de bediener en de huidige datum op het etiket.
 - g. Werp de IC-fles en -dop weg.
 - h. Er kan zich precipitaat vormen in de wTCR, wat foutieve resultaten kan geven vanwege volumeverificatiefouten. U kunt het precipitaat oplossen door de wTCR maximaal 90 minuten op te warmen bij 42 tot 60 °C. Laat de wTCR vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat aanwezig blijft.
3. Maak het selectiereagens klaar:
- a. Controleer het reagenspartijnummer op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat het bij het pakket hoort.
 - b. Als het selectiereagens precipitaat bevat, verwarmt u het selectiereagens maximaal 45 minuten bij 60 ± 1 °C om het oplossen van het precipitaat te vergemakkelijken. Meng de fles elke 5 tot 10 minuten voorzichtig. Laat het selectiereagens voor gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig blijft.

Opmerking: Meng grondig door alle reagentia rustig te kantelen, voordat u deze in het systeem laadt. Voorkom schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

C. Reagensvoorbereiding voor eerder gereconstitueerde reagentia:

1. Eerder gereconstitueerd amplificatie-, enzym- of probereagens moet op kamertemperatuur (15 tot 30 °C) komen, voordat u met het assay begint.

Optie: De plastic flessen met dop met gereconstitueerde amplificatie-, enzym- of sondereagentia mogen in een schudmachine geplaatst worden voor minimaal 25 minuten met een gematigde snelheid en kanteling om ervoor te zorgen dat de reagentia goed geschud en op kamertemperatuur zijn.

2. Als gereconstitueerd probereagens precipitaat bevat dat niet bij kamertemperatuur weer oplost, verwarmt u dit 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet boven de 60 °C komt. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig is.
3. Als de wTCR precipitaat bevat, verwarmt u deze maximaal 90 minuten bij 42 tot 60 °C. Laat de wTCR vóór gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat aanwezig blijft.
4. Als het selectiereagens precipitaat bevat, verwarmt u het selectiereagens maximaal 45 minuten bij 60 ± 1 °C om het oplossen van het precipitaat te vergemakkelijken. Meng de fles elke 5 tot 10 minuten voorzichtig. Laat het selectiereagens voor gebruik op kamertemperatuur komen. Niet gebruiken als precipitaat of troebelheid aanwezig blijft.
5. Meng elk reagens grondig door voorafgaand aan laden in het systeem rustig om te keren. Voorkom schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.
6. Vul reagensflessen niet af. Afgevlude flessen worden door het Panther System herkend en afgekeurd.

D. Omgaan met monsters:

1. Voer de volgende stappen uit voor elk monster verzameld in de Aptima-multitestmonsterafnamekit:
 - a. Bevestig visueel of er zich één roze Aptima-multitestafnamestaafje in het afnamebuisje bevindt.

- b. Verwarm de Aptima-multitestmonsterafnames tot 90 °C gedurende 75 minuten vóór het testen. De monsters moeten tijdens dit proces afgedekt blijven.
2. Laat de monsters (kalibratiemiddelen en weefselmonsters) op kamertemperatuur komen voordat u deze verwerkt.
3. **Meng de monsters niet met een vortexmixer.**
4. Inspecteer monsterbuisjes voordat u deze in het rek plaatst. Als een monsterbuisje bellen bevat of een kleiner volume dan doorgaans, centrifugeert u de buis 5 minuten op 420 RCF om ervoor te zorgen dat er geen vloeistof in de dop zit.

Opmerking: Als u stap 4 niet uitvoert, kan er vloeistof uit de dop van de reageerbuis lopen.

E. Voorbereiding systeem:

1. Stel het systeem in volgens de aanwijzingen in de *bedieningshandleiding van het Panther System* en de onderstaande paragraaf met *procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.
2. Plaats de monsters.

Procedurele opmerkingen

A. Kalibratiemiddelen:

1. Voor goede werking met de Aptima HPV Assay-software op het Panther System zijn drie replicaties van het positieve kalibratiemiddel en drie replicaties van het negatieve kalibratiemiddel vereist. Van elk kalibratiemiddel kan één flesje in elke willekeurige rekplaats in elke monsterrij van het Panther System worden geplaatst. Het pipetteren van monsters begint als aan een van de volgende twee condities is voldaan:
 - a. Er worden op dit moment een positief en negatief kalibratiemiddel door het systeem verwerkt.
 - b. Er zijn geldige resultaten voor de kalibratiemiddelen op het systeem geregistreerd.
2. Nadat de kalibratiebuizen voor een specifiek reagenspakket zijn gepipetteerd en worden verwerkt, kunnen gedurende maximaal 24 uur monsters worden verwerkt met het bijbehorende assayreagenspakket, tenzij:
 - a. Kalibratieresultaten zijn ongeldig.
 - b. Het bijbehorende assayreagenspakket uit het systeem verwijderd is.
 - c. Het bijbehorende assayreagenspakket de stabiliteitsgrenzen heeft overschreden.
3. Als u meer dan drie replicaties uit een kalibratiebuis probeert te pipetteren, kan dit tot verwerkingsfouten leiden.

B. Temperatuur.

Kamertemperatuur is gedefinieerd als 15 tot 30 °C.

C. Handschoenpoeder.

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen besmetten. Aanbevolen wordt poederloze handschoenen te gebruiken.

Kwaliteitsbeheerprocedures

A. Geldigheidscriteria voor testreeksen.

De geldigheid van testreeksen wordt automatisch door de software bepaald. Door de software wordt een testreeks ongeldig verklaard als een van de volgende condities optreedt:

- Meerdere ongeldige replicaties negatieve kalibratiemiddel.
- Meerdere ongeldige replicaties positieve kalibratiemiddel.

Een testreeks kan door een bediener ongeldig worden verklaard als er tijdens het uitvoeren van het assay technische, bedienings- of instrumentproblemen zijn geconstateerd.

Een ongeldige run moet worden herhaald.

B. Acceptatiecriteria kalibratiemiddelen.

In de onderstaande tabel worden de RLU-criteria weergegeven voor de negatieve en positieve kalibratiemiddelreplicaties.

Negatief kalibratiemiddel	
Analyt	≥ 0 en ≤ 45.000 RLU
IC	≥ 75.000 en ≤ 400.000 RLU
Positief kalibratiemiddel	
Analyt	≥ 480.000 en $\leq 1.850.000$ RLU
IC	≤ 450.000 RLU

C. Berekening IC-cutoff.

De IC-cutoff wordt bepaald aan de hand van het IC(flits)-signaal van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties.

$$IC-cutoff = 0,5 \times [gemiddelde IC-RLU \text{ van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties}]$$

D. Berekening analyt-cutoff.

De analyt-cutoff wordt bepaald aan de hand van het analyt(gloe)-signaal van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties en van het analytsignaal van de geldige positieve kalibratiemiddelreplicaties

$$Analyt-cutoff = [gemiddelde analyt-RLU \text{ van de geldige negatieve kalibratiemiddelreplicaties}] + [0,09 \times gemiddelde analyt-RLU \text{ van de geldige positieve kalibratiemiddelreplicaties}]$$

E. Berekening signal-to-cutoff (S/CO) van de analyt.

De analyt-S/CO wordt bepaald aan de hand van de analyt-RLU van het testmonster en de analyt-cutoff van de testreeks.

$$Analyt-S/CO = \frac{analyt-RLU \text{ testmonster}}{analyt-cutoff}$$

Testinterpretatie

Testresultaten worden automatisch bepaald door de assaysoftware. Een testresultaat kan negatief, positief of ongeldig zijn op basis van de IC RLU en de S/CO voor de analyt. Het eerste geldige resultaat is de uitslag die gerapporteerd moet worden. Testresultaten kunnen ook ongeldig zijn omdat andere parameters buiten het normale verwachte bereik vallen (een abnormale kinetische vorm van de kromme). In geval van ongeldige resultaten moet de test worden herhaald. Als het resultaat ongeldig is bij een nieuwe test, moet er een nieuw specimen afgenomen worden.

Monsters van het Aptima CSCT-pakket mogen worden verdund tegen mogelijke remmende stoffen. Verdun 1 deel van het ongeldige monster in 8 delen monstertransportmedium (de oplossing in CSCT-pakketbuisen), zoals 560 µl monster in een nieuwe CSCT-pakketbuis met 4,5 ml monstertransportmedium. Meng het verdunde monster door te kantelen. Voorkom schuimvorming. Test het verdunde monster volgens de standaardassayprocedure.

Opmerking: Voor het testen van 1 deel van het monster is een minimumvolume van 1,7 ml nodig. Verdun ongeldige verdunde monsters niet verder. Als een verdund monster een ongeldig resultaat geeft, moet u een nieuw monster van de patiënt verkrijgen.

Aptima HPV Assay-resultaat	Criteria
Negatief	<i>Analyt-S/CO < 0,50</i> <i>IC ≥ IC-cutoff</i> <i>IC ≤ 2.000.000 RLU</i>
Positief	<i>Analyt-S/CO ≥ 0,50</i> <i>IC ≤ 2.000.000 RLU</i> <i>Analyt ≤ 13.000.000 RLU</i>
Ongeldig	<i>IC > 2.000.000 RLU</i> <i>of</i> <i>Analyt-S/CO < 0,50 en IC < IC-cutoff</i> <i>of</i> <i>Analyt > 13.000.000 RLU</i>

Beperkingen

- A. Andere monstertypen dan in het beoogd gebruik aangegeven, zijn niet beoordeeld.
- B. De prestaties van het Aptima HPV Assay zijn niet voor HPV-gevaccineerde vrouwen beoordeeld.
- C. Het Aptima HPV Assay is niet beoordeeld voor gevallen van mogelijk seksueel misbruik.
- D. De prevalentie van HPV-infectie in een populatie kan de prestaties beïnvloeden. De positieve voorspellende waarde is kleiner bij testpopulaties met lage prevalentie of bij vrouwen zonder infectierisico.
- E. ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters van minder dan 1 ml na voorbereiding van het ThinPrep-Paptestuistrijkje worden als onvoldoende voor het Aptima HPV Assay beschouwd.
- F. De invloed op het cytologieresultaat van het voorafgaand aan cytologische verwerking verwijderen van 1 ml SurePath-vloeistofcytologiemonster is niet beoordeeld.
- G. De testresultaten kunnen worden beïnvloed door verkeerde monstername, opslag of monsterverwerking.
- H. De interne controle wordt gebruikt voor het controleren van de zuiverings-, amplificatie- en detectiestappen van het assay. Zij is niet bedoeld om te controleren of de monstername van baarmoederhalsmonsters voldoende is.
- I. Een negatief Aptima HPV Assay-resultaat sluit de mogelijkheid van cytologische afwijkingen of toekomstige of onderliggende CIN2, CIN3 of kanker niet uit.
- J. Glijmiddelen met polyquaternium 15 kunnen de prestaties van het assay beïnvloeden als deze in testmonsters aanwezig zijn in concentraties groter dan 0,025% (v/v of g/v).
- K. Antischimmelmedicatie met tioconazol kan de prestaties van het assay beïnvloeden als deze in testmonsters aanwezig zijn in concentraties groter dan 0,075% (g/v).
- L. Zonnebrandcrème die zinkoxide bevat, kan de werking van de assay verstoren wanneer ze aanwezig zijn in concentraties van meer dan 2,5% (w/v) van een testmonster.
- M. Aambeienzalf die zinkoxide, bismuthoxide en perubalsem bevat, kan de werking van de assay verstoren wanneer ze aanwezig zijn in concentraties van meer dan 1% (w/v) van een testmonster.
- N. Slijm kan de werking van de assay verstoren wanneer ze aanwezig zijn in concentraties van meer dan 2,5% (w/v) van een testmonster.
- O. Het Aptima HPV assay geeft kwalitatieve resultaten. Er kan daarom geen verband worden gelegd tussen de sterkte van een positief assaysignaal en het expressieniveau van mRNA in een monster.
- P. Detectie van HPV-mRNA met hoog risico is afhankelijk van het aantal kopieën in het monster en kan door monsternamemethoden, patiëntfactoren, infectiestadium en aanwezigheid van storende stoffen worden beïnvloed.

- Q. Infectie met HPV is geen indicator voor cytologische HSIL of onderliggende hoge CIN-waarde en impliceert ook niet dat zich CIN2, CIN3 of kanker zal ontwikkelen. De meeste vrouwen die met een of meer HPV-typen met hoog risico zijn geïnfecteerd, ontwikkelen geen CIN2, CIN3 of kanker.
- R. Het effect van andere potentiële variabelen, zoals vaginale afscheiding, tampongebruik, douchen enz. en van monsternamevariabelen is niet beoordeeld.
- S. Gebruik van dit product moet worden beperkt tot personeel getraind in het gebruik van het Aptima HPV Assay.
- T. Kruisbesmetting van monsters kan fout-positieve resultaten opleveren. Het overdrachtspercentage van de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem is in een niet-klinisch onderzoek vastgesteld op 0,7%.
- U. Het Aptima HPV Assay moet samen met andere laboratorium- en klinische gegevens worden beoordeeld, die de arts tot zijn beschikking heeft.
- V. In deze test kunnen vals-positieve resultaten optreden. *In-vitro* transcripts van HPV-genotypen met laag risico 26, 67, 70 en 82 vertonen kruisreactiviteit met het Aptima HPV Assay.
- W. Er kunnen verschillen in prestatie worden waargenomen bij zelf afgenomen vaginale monsters in vergelijking met cervicale monsters die door een arts zijn afgenomen. Patiënten met positieve resultaten van zelf afgenomen vaginale monsters moeten worden doorverwezen naar een arts voor vervolgonderzoek.

Verwachte resultaten Panther System: Prevalentie van hoog-risico HPV-mRNA

De prevalentie van infectie met hoog-risico HPV varieert sterk en wordt door meerdere factoren beïnvloed, waarbij leeftijd de grootste invloed heeft.^{36,37} In veel onderzoeken is de prevalentie van HPV onderzocht, zoals bepaald door de detectie van HPV-DNA. Slechts weinig onderzoeken rapporteren echter over de prevalentie op basis van de detectie van oncogeen HPV-mRNA. Vrouwen van verschillende klinische locaties (n = 18) met een grote geografische verdeling en een diverse populatie (10 staten binnen de VS) zijn opgenomen in een prospectief klinisch onderzoek, het CLEAR-onderzoek. De prevalentie van HPV mRNA-positieve monsters die is waargenomen in het klinisch onderzoek, zoals vastgesteld door middel van het Aptima HPV Assay op het Panther System, is globaal, per leeftijdsgroep en per testlocatie gecategoriseerd. De resultaten worden in Tabel 1 weergegeven voor de ASC-US-populatie (atypische plaveiselcellen van onbepaalde betekenis, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) en de NILM-populatie (negatief voor intra-epitheellaesie of maligniteit, Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy).

Tabel 1: Prevalentie hoog-risico HPV-mRNA op leeftijdsgroep, testlocatie en alles gecombineerd

	% positief (x/n)	
	ASC-US-populatie (≥ 21 jaar)	NILM-populatie (≥ 30 jaar)
Alle	42,3 (404/956)	4,7 (512/10.860)
Leeftijdsgroep (jaar)		
21 tot 29	60,0 (251/418)	n.v.t.
30 tot 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4.192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6.668)
Testlocatie		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8.286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1.285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1.289)

n.v.t. = niet van toepassing

Opzet klinisch onderzoek Aptima HPV Assay met ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters

Het Aptima HPV Assay op het Panther System werd geëvalueerd aan de hand van overblijvende doorverwijzingsmonsters, afgenomen bij daar toestemming toe verlenende vrouwen tijdens het prospectieve, multicentrische klinisch onderzoek, gekend als het CLEARonderzoek.³⁸

De Aptima HPV-assay werd in 2008 voor het eerst gelanceerd op het Tigris DTS System. In 2011 werden de indicaties uitgebreid voor het gebruik van de Aptima HPV-assay op het Panther System. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietests van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

CLEAR-onderzoek – Basislijnevaluatie

Het CLEAR-onderzoek werd uitgevoerd voor het vaststellen van de klinische prestaties van het Aptima HPV op het Tigris DTS-systeem in de detectie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 of ernstiger baarmoederhalsaandoening ($\geq$ CIN2). Het CLEAR-onderzoek omvatte een basislijnevaluatie en een 3 jaar durende opvolgingsevaluatie. Op basis van cytologieresultaten uit routinematige screening op baarmoederhalskanker zijn vrouwen in ofwel het ASC-US-onderzoek ofwel het NILM-onderzoek opgenomen. De ASC-US-onderzoekspopulatie omvatte vrouwen van 21 jaar en ouder met ASC-US-cytologieresultaten, en de NILM-onderzoekspopulatie omvatte vrouwen van 30 jaar of ouder met NILM-cytologieresultaten. Het NILM-onderzoek is opgezet voor het ondersteunen van de claim voor aanvullende screening voor vrouwen van 30 jaar en ouder, aangezien vrouwen in dit leeftijdsbereik met cytologieresultaten groter dan ASC-US onafhankelijk van hun HPV-status colposcopie moeten ondergaan.³⁹

Er zijn vrouwen opgenomen uit 18 klinische locaties, vooral verloskundige of gynaecologische klinieken, met een brede geografische verdeling en een diverse populatie. In aanmerking komende vrouwen zijn op basis van hun vloeistofgebaseerde ThinPrep-cytologiemonster in het ASC-US- of het NILM-onderzoek opgenomen. Bij de basislijn werden overgeblevendoorverwijzingsmonsters van vrouwen in het ASC-US-onderzoek en in het NILM-onderzoek eerst zowel met het Aptima HPV Assay op het Tigris DTS System als met een commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test getest. Vervolgens zijn de monsters gearchiveerd en bewaard bij -70 °C totdat zij met het Aptima HPV Assay op het Panther System zijn getest.

Alle vrouwen in het ASC-US-onderzoek zijn bij de basislijn van het CLEAR-onderzoek (basislijnfase) onafhankelijk van hun HPV-testresultaten doorverwezen naar colposcopie. Er zijn endocervicaal curettage (ECC)- en cervicale punchbiopten (1 biopsie van elk van de 4 kwadranten) genomen. Als er een laesie zichtbaar was, is er een punchbiopt genomen (gerichte methode, 1 biopsie per laesie), en bij kwadranten zonder zichtbare laesie is bij de squamocolumnaire junctie (willekeurige methode) een biopsie uitgevoerd.

In het NILM-onderzoek werden vrouwen die positief waren met de Aptima HPV-assay op het Tigris DTS-systeem en/of de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test, evenals willekeurig geselecteerde vrouwen die negatief waren met beide assays, doorverwezen naar een colposcopie voor de baseline-evaluatie. De willekeurig geselecteerde vrouwen die voor beide assays negatief waren, zijn opgenomen om te corrigeren voor verificatiebias met bijgestelde prestatieschattingen die met een multiële-imputatiemethode zijn gemaakt. Van elke vrouw die colposcopie heeft ondergaan, is een ECC-biopt verkregen. Punch-biopten zijn alleen van zichtbare laesies genomen (gerichte methode, 1 biopt per laesie).

De ziektestatus is bepaald door een consensus-histologiebeoordelingspanel, gebaseerd op overeenstemming tussen ten minste 2 pathologie-experts. De pathologie-experts waren niet op de hoogte van de HPV-status van de vrouw, en ook niet van de cytologiestatus en van elkaars histologiediagnoses. Indien de 3 pathologie-experts niet overeen kwamen, onderzochten alle 3 de experts coupes onder een meerkoppige microscoop om tot consensus te komen. Voor het voorkomen van bias waren de onderzoekers, artsen en vrouwen niet op de hoogte van de HPV-testresultaten tot na het afronden van het colposcopiebezoek.

De klinische prestaties van het Aptima HPV Assay voor de detectie van $\geq$ CIN2 en cervicale intraepitheliale neoplasie graad 3 of ernstiger baarmoederhalsaandoening ($\geq$ CIN3), werd beoordeeld ten opzichte van de cervicale ziektestatus, zoals bepaald bij de basislijn. Tevens zijn voor directe vergelijking met de resultaten van het Aptima HPV Assay de klinische prestaties van de commercieel beschikbare HPV-DNA-test bepaald.

CLEAR-onderzoek - opvolgingsevaluatie

Vrouwen in het NILM-onderzoek uit 14 klinische centra kwamen in aanmerking voor deelname aan de 3 jaar durende opvolgingsfase van het onderzoek indien: i) ze bij de basislijn een colposcopiebezoek hadden en geen $\geq$ CIN2 hadden, of ii) ze hadden geen colposcopiebezoek bij de basislijn. De opvolgingsfase van het onderzoek bestond uit jaarlijkse bezoeken. Bij deze bezoeken werd voor elke vrouw cervicale monsters afgenomen voor cytologie, en sommige vrouwen werden getest met een commercieel beschikbare HPVtest. Vrouwen met ASC-US of meer ernstige cytologieresultaten tijdens de opvolgingsperiode werden doorverwezen naar colposcopie, gebruikmakend van dezelfde biopsie en histologische onderzoeksprocedures die werden uitgevoerd tijdens de basislijnevaluatie van het NILM-onderzoek. Cervicale ziektestatus tijdens een opvolgingsbezoek werd als 'negatief' beschouwd op basis van NILM-cytologie of, voor vrouwen met afwijkende cytologie, op basis van normale resultaten of resultaten van een CIN1 consensus-histologiebeoordelingspanel. Vrouwen met $\geq$ CIN2, gedetecteerd tijdens de opvolgingsperiode, werden beschouwd als voltooid voor opvolging en woonden geen bezoeken bij nadat $\geq$ CIN2 gedetecteerd was. Vrouwen bij wie geen $\geq$ CIN2 gedetecteerd was tijdens de opvolgingsperiode maar die in opvolgingsjaar 1 en/of opvolgingsjaar 2 een onderzoeksbezoek aflegden en die in opvolgingsjaar 3 een onderzoeksbezoek aflegden, werden beschouwd als voltooid voor opvolging.

De doelstelling van het opvolgingsonderzoek was het vergelijken van het cumulatieve risico na 3 jaar op cervicale ziekte bij vrouwen met positieve Aptima HPV Assay-resultaten bij de basislijn met het cumulatieve risico na 3 jaar op cervicale ziekte bij vrouwen met negatieve Aptima HPV Assay-resultaten bij de basislijn. De cervicale ziektestatus na 3 jaar werd als volgt bepaald:

- Positieve cervicale ziektestatus ($\geq$ CIN2 en/of $\geq$ CIN3) – vrouwen bij wie $\geq$ CIN2 gedetecteerd werd tijdens basislijn of opvolging.
- Negatieve cervicale ziektestatus ($<$ CIN2) – vrouwen die opvolging voltooid hadden zonder detectie van $\geq$ CIN2 en van wie niet gedacht werd een 'onbepaalde' cervicale ziektestatus te hebben.
- Onbepaalde cervicale ziektestatus – vrouwen die afwijkende resultaten hadden op de cytologietest tijdens opvolging en die geen daaropvolgend consensusresultaat van het histologiebeoordelingspanel, of vrouwen met onvoldoende cytologie tijdens hun laatste bezoek.
- Verloren voor opvolging – vrouwen die opvolging niet voltooiden en van wie men niet dacht dat ze een 'onbepaalde' cervicale ziektestatus hadden.

Klinische prestatie van het Aptima HPV Assay voor detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 werd geëvalueerd ten opzichte van de cervicale ziektestatus na 3 jaar.

Prestaties Panther System Assay

ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: klinische prestaties van Aptima HPV Assay

In totaal zijn 1.252 vrouwen van 21 jaar en ouder met ASC-US-cytologieresultaten in het ASC-US-onderzoek opgenomen, hiervan zijn 294 vrouwen teruggetrokken. De overgebleven 958 vrouwen komen in aanmerking voor het testen op het Panther System. Bij twee vrouwen ontbraken monsters en 19 vrouwen hadden een onbepaalde ziektediagnose, zij zijn alle uit de analyse gehouden. De overgebleven 937 beoordeelbare vrouwen waren 21 jaar en ouder, met ASC-US-cytologieresultaten, resultaten van het Aptima HPV Assay op het Panther System en een duidelijke ziektestatus. Eenennegentig (91) vrouwen hadden $\geq$ CIN2 en eenenveertig (41) $\geq$ CIN3. De prevalentie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 in beoordeelbare vrouwen met ASC-US-cytologieresultaten was respectievelijk 9,7% en 4,4%. De resultaten van het Aptima HPV Assay per diagnose door het consensus-histologiebeoordelingspanel worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: resultaten van het Aptima HPV Assay per diagnose door consensus-histologiebeoordelingspanel

Aptima HPV Assay-resultaat*	HPV-DNA-test	Diagnose consensus-histologiebeoordelingspanel						
		Onbepaald**	Normaal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	Positief	6	178	110	40	32	1	367
Positief	Negatief	0	5	2	0	2	0	9
Positief	Geen resultaat***	0	15	11	0	2	0	28
Negatief	Positief	0	39	15	3	3	0	60
Negatief	Negatief	10	372	53	7	1	0	443
Negatief	Geen resultaat***	3	39	7	0	0	0	49
Totaal		19	648	198	50	40	1****	956

*Alle monsters hadden uiteindelijk geldige resultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**19 vrouwen gingen naar het colposcopiebezoek, maar kregen geen diagnose gesteld vanwege de volgende redenen: < 5 biopten verkregen, alle met histologieresultaat normaal/CIN1 (n = 15), geen biopten verkregen (n = 3) en bioptglaasjes verloren gegaan (n = 1).

***77 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

****Eén proefpersoon had adenocarcinoma in situ (AIS).

In Tabel 3 worden de geschatte klinische prestaties van het Aptima HPV Assay, inclusief gevoeligheid, specificiteit, positief voorspellende waarde (Positive Predictive Value, PPV) en negatief voorspellende waarde (Negative Predictive Value, NPV) voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 op basis van beoordeling van alle biopten en van alleen gerichte biopten weergegeven, evenals de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test.

Tabel 3: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3

		Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*		
Prestaties		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)	
≥CIN2	Alle biopten					
	Gevoeligheid (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)	
	Specificiteit (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)	
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)	
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)	
	Prevalentie (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)		
	Gerichte biopten**					
	Gevoeligheid (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)	
	Specificiteit (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)	
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)	
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)	
	Prevalentie (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)		
	≥CIN3	Alle biopten				
		Gevoeligheid (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Specificiteit (%)		59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)	
PPV (%)		9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)	
NPV (%)		99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)	
Prevalentie (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)		
Gerichte biopten**						
Gevoeligheid (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)	
Specificiteit (%)		59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)	
PPV (%)		6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)	
NPV (%)		99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)	
Prevalentie (%)		3,1 (29/935)		3,2 (28/862)		

*74 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

**Het consensus-histologieresultaat is alleen afgeleid van resultaten van gerichte bipten. Vrouwen zonder gerichte bipten representeren een normale colposcopie en zijn als niet-ziek (<CIN2 of <CIN3, zoals van toepassing) in de analyses opgenomen. Er werd niet altijd een consensus bereikt als alleen gerichte bipten werden meegenomen.

Bij beoordeling van alle biopten waren de schattingen van de klinische gevoeligheid van het Aptima HPV Assay en de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3, waarbij beide assayresultaten beschikbaar waren, vergelijkbaar (het verschil in geschatte gevoeligheid was niet statistisch significant). Het verschil in gevoeligheid voor $\geq$ CIN2 was -4,5% (95% CI: -12,2%, 2,5%). De schattingen van de klinische gevoeligheid van het Aptima HPV Assay voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 waren hoger dan die voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (de verschillen in geschatte specificiteit waren statistisch significant). Het verschil in specificiteit voor $\geq$ CIN2 was 6,1% (95% CI: 4,2%, 8,2%). De NPV's waren vergelijkbaar, maar voor de detectie van $\geq$ CIN2 was de PPV voor het Aptima HPV Assay licht hoger dan de PPV voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (19,3% tegenover 18,8%).

Van de 91 $\geq$ CIN2-gevallen werden er 60 (65,9%) geïdentificeerd in gerichte biopten en 31 (34,1%) uit willekeurige en/of ECC-biopten (dus niet in gerichte biopten). Deze bevindingen zijn vergelijkbaar met de resultaten van gepubliceerde onderzoeken, waarin circa 25 tot 40% van de gevallen van $\geq$ CIN2 werden geïdentificeerd uit alleen willekeurige en/of ECC-biopten.^{40,41} Met gebruik van alleen gerichte biopten voor het vaststellen van de ziektestatus (aangenomen dat vrouwen zonder gerichte biopten normale histologieresultaten hadden, omdat er geen zichtbare laesies aanwezig waren), was de prevalentie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 in het onderzoek respectievelijk 6,4% en 3,1%. De schattingen van de klinische gevoeligheid voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 waren voor beide tests hoger met alleen gerichte biopten dan wanneer de schattingen met alle biopten werden berekend. Voor beide assays was de klinische specificiteit met alleen gerichte biopten vergelijkbaar met de specificiteit die met beoordeling van alle biopten werd verkregen. Bij gebruik van alleen gerichte biopten was de specificiteit van het Aptima HPV Assay dan ook significant hoger dan die van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test.

De geschatte klinische prestaties van het Aptima HPV Assay en van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test worden per leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 4 and Tabel 5 (respectievelijk $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3, gebaseerd op beoordeling van alle biopten).

Tabel 4: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN2 per leeftijdsgroep

	Prestaties	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
21 tot 29 jaar		N = 415		N = 389	
	Gevoeligheid (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Specificiteit (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Prevalentie (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30 tot 39 jaar		N = 261		N = 238	
	Gevoeligheid (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Specificiteit (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Prevalentie (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 jaar		N = 261		N = 236	
	Gevoeligheid (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Specificiteit (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Prevalentie (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*74 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Tabel 5: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN3 per leeftijdsgroep

	Prestaties	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
21 tot 29 jaar		N = 415		N = 389	
	Gevoeligheid (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Specificiteit (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Prevalentie (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30 tot 39 jaar		N = 261		N = 238	
	Gevoeligheid (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Specificiteit (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Prevalentie (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 jaar		N = 261		N = 236	
	Gevoeligheid (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Specificiteit (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Prevalentie (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

In Tabel 6 worden het absolute ziekterisico ($\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3, gebaseerd op beoordeling van alle biopten) per Aptima HPV Assay-resultaat en het relatieve ziekterisico voor positieve versus negatieve Aptima HPV Assay-resultaten weergegeven, evenals de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test. Het relatieve risico van $\geq$ CIN2 was 7,4 (95% CI: 4,3, 13,0), wat betekent dat een vrouw die Aptima HPV Assay-positief is, 7,4 keer waarschijnlijker $\geq$ CIN2 heeft dan een vrouw die Aptima HPV Assay-negatief is. Het relatieve risico van $\geq$ CIN3 was 12,5 (95% CI: 4,5, 34,9)

Tabel 6: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: absolute en relatieve risico op $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test

	Assayresultaat	Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*	
		Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
≥CIN2	Positief	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatief	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prevalentie (%)		9,7 (91/937)	10,3 (89/863)	
≥CIN3	Positief	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatief	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prevalentie (%)		4,4 (41/937)	4,5 (39/863)	

*74 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Het geschatte absolute en relatieve ziekterisico ($\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3, gebaseerd op beoordeling van alle bipten) van het Aptima HPV Assay en van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test wordt per leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7: ASC-US-populatie van ≥ 21 jaar: absolute en relatieve risico op $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test per leeftijdsgroep

		Aptima HPV Assay N = 937		HPV-DNA-test N = 863*		
Leeftijd	Assayresultaat	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	
≥CIN2	21 tot 29 jaar	N = 415		N = 389		
		Positief	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Negatief	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Prevalentie (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30 tot 39 jaar	N = 261		N = 238		
		Positief	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Negatief	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Prevalentie (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	≥ 40 jaar	N = 261		N = 236		
		Positief	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
		Negatief	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Prevalentie (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
≥CIN3	21 tot 29 jaar	N = 415		N = 389		
		Positief	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Niet berekenbaar
		Negatief	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Prevalentie (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30 tot 39 jaar	N = 261		N = 238		
		Positief	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Negatief	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Prevalentie (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	≥ 40 jaar	N = 261		N = 236		
		Positief	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
		Negatief	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Prevalentie (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

NILM-populatie van ≥ 30 jaar: klinische prestaties van Aptima HPV Assay met ThinPrep vloeibare cytologiemonsters bij de basislijn

In totaal zijn 11.644 vrouwen met NILM-cytologieresultaten in het NILM-onderzoek opgenomen, hiervan zijn 773 vrouwen teruggetrokken. De overgebleven 10.871 vrouwen komen in aanmerking voor het testen op het Panther System. Bij elf vrouwen ontbraken monsters en zij werden uit de basislijnevaluatie van het Aptima HPV Assay op het Panther System gehouden. De overgebleven 10.860 beoordeelbare vrouwen waren 30 jaar en ouder, met NILM-cytologieresultaten en resultaten van het Aptima HPV Assay op het Panther System. Van de 512 vrouwen met positieve Aptima HPV Assay-resultaten op het Panther System ondergingen er 284 colposcopie bij de basislijn. Van de 10.348 vrouwen met negatieve Aptima HPV Assay-resultaten ondergingen er 580 colposcopie bij de basislijn. Twintig (20) vrouwen hadden $\geq$ CIN2 en elf (11) $\geq$ CIN3. 798 Vrouwen hadden normale/CIN1-histologie en 46 vrouwen hadden een onbepaalde ziektestatus. De resultaten van het Aptima HPV Assay op het Panther System per diagnose bij de basislijn door het consensus-histologiebeoordelingspanel worden weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test per diagnose door consensus-histologiebeoordelingspanel bij de basislijn

Aptima HPV Assay-resultaat*	HPV-DNA-test	Diagnose consensus-histologiebeoordelingspanel						
		Onbepaald**	Normaal	CIN1	CIN2	CIN3	Kanker	Totaal
Positief	Positief	11	211	12	4	7	2	247
Positief	Negatief	2	19	0	0	0	1	22
Positief	Geen resultaat***	2	12	1	0	0	0	15
Negatief	Positief	10	170	7	2	1	0	190
Negatief	Negatief	20	353	9	2	0	0	384
Negatief	Geen resultaat***	1	4	0	1	0	0	6
Totaal		46	769	29	9	8	3****	864

*Alle monsters hadden uiteindelijk geldige resultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**46 vrouwen gingen naar het colposcopiebezoek, maar kregen geen diagnose gesteld vanwege de volgende redenen: er werd vastgesteld dat de biopsen niet voldeden (n = 29), geen biopsen verkregen (n = 15) en biopsieglaasjes verloren gegaan (n = 2).

***21 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

****Drie vrouwen hadden adenocarcinoma in situ (AIS).

In totaal hadden 10.042 vrouwen een ongeverifieerde (inclusief onbepaalde) ziektestatus bij de basislijn (Tabel 9). Omdat alleen willekeurig geselecteerde vrouwen met negatieve resultaten voor zowel het Aptima HPV Assay op het Tigris DTS System als de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test voor colposcopie zijn doorverwezen, is het aandeel van vrouwen met ongeverifieerde ziektestatus in deze groep hoog (96,6%). Voor het corrigeren voor deze verificatiebias is een multi-pele-imputatiemethode gebruikt voor het schatten van het aantal vrouwen met ziekte die zouden zijn geïdentificeerd als alle vrouwen colposcopie hadden ondergaan. Zowel voor verificatiebias gecorrigeerde als ongecorrigeerde prestatieschattingen op basis van de 818 vrouwen met geverifieerde ziektestatus bij de basislijn zijn weergegeven.

Tabel 9: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: classificatie van beoordeelbare NILM-vrouwen op resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test, ziektestatus ($\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3) en ziekteverificatiestatus

Aptima HPV Assay- resultaat*		HPV-DNA- test	Totaal aantal vrouwen	Geverifieerde ziektestatus: $\geq$ CIN2		Geverifieerde ziektestatus: $\geq$ CIN3		Ongeverifieerde ziektestatus
Panther System	Tigris DTS System			Zieke vrouwen ($\geq$ CIN2)	Niet-zieke vrouwen ($<$ CIN2)	Zieke vrouwen ($\geq$ CIN3)	Niet-zieke vrouwen ($<$ CIN3)	Vrouwen met onbekende ziektestatus (% onbekend)
Positief	Positief	Positief	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Positief	Positief	Negatief	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Positief	Positief	Geen resultaat**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Positief	Negatief	Positief	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Positief	Negatief	Negatief	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Positief	Negatief	Geen resultaat**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Negatief	Positief	Positief	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Negatief	Positief	Negatief	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Negatief	Positief	Geen resultaat**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Negatief	Negatief	Positief	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Negatief	Negatief	Negatief	9.354	1	321	0	322	9.032 (96,6%)
Negatief	Negatief	Geen resultaat**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Totaal			10.860	20	798	11	807	10.042 (92,5%)

*Alle monsters hadden eindresultaten (na de eerste test of na het oplossen van aanvankelijk ongeldige resultaten volgens de procedure).

**631 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

De gecorrigeerde prevalentie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 in vrouwen met NILM-cytologieresultaten was respectievelijk 0,9% en 0,4%. Het gecorrigeerde, geschatte absolute en relatieve risico van detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 bij de basislijn wordt in Tabel 10 weergegeven. Het gecorrigeerde relatieve risico van $\geq$ CIN2 was 7,5 (95% CI: 2,1, 26,3), wat betekent dat een vrouw die Aptima HPV Assay-positief is, 7,5 keer waarschijnlijker $\geq$ CIN2 heeft dan een vrouw die Aptima HPV Assay-negatief is. Het gecorrigeerde relatieve risico van $\geq$ CIN3 was 24,9 (95% CI: 2,0, 307,0). Het ongecorrigeerde absolute en relatieve risico van detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 bij de basislijn wordt in totaal in Tabel 11 en per leeftijdsgroep in Tabel 12 weergegeven.

Tabel 10: NILM-populatie van $\geq$ 30 jaar: het absolute en relatieve risico op $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (voor verificatiebias gecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Assayresultaat	Aptima HPV Assay		HPV-DNA-test	
		Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
≥CIN2	Positief	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatief	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prevalentie (%)		0,9	0,9	
≥CIN3	Positief	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatief	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prevalentie (%)		0,4	0,4	

Tabel 11: NILM-populatie van $\geq$ 30 jaar: het absolute en relatieve risico op $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

		Aptima HPV Assay N = 818		HPV-DNA-test N = 800*	
Assayresultaat		Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)
≥CIN2	Positief	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatief	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prevalentie (%)		2,4 (20/818)		2,4 (19/800)
≥CIN3	Positief	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatief	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prevalentie (%)		1,3 (11/818)		1,4 (11/800)

*18 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Tabel 12: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: het absolute en relatieve risico op $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test per leeftijdsgroep (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

		Aptima HPV Assay N = 818		HPV-DNA-test N = 800*		
Leeftijd	Assayresultaat	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	Absoluut risico (95% CI)	Relatief risico (95% CI)	
≥CIN2	30 tot 39 jaar	N = 383		N = 376		
		Positief	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatief	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Prevalentie (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 Jaar	N = 435		N = 424		
		Positief	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatief	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Prevalentie (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
≥CIN3	30 tot 39 jaar	N = 383		N = 376		
		Positief	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Negatief	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Prevalentie (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	≥ 40 jaar	N = 435		N = 424		
		Positief	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Niet berekenbaar	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Niet berekenbaar
		Negatief	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Prevalentie (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

*18 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

In Tabel 13 worden de gecorrigeerde geschatte klinische prestaties van het Aptima HPV Assay, inclusief gevoeligheid, specificiteit, PPV en NPV voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 bij de basislijn weergegeven, evenals de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test. Ongecorrigeerde schattingen van de klinische prestaties worden weergegeven in Tabel 14. De gevoeligheid van het Aptima HPV Assay en van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test waren vergelijkbaar, terwijl de specificiteit significant hoger was voor het Aptima HPV Assay (niet-overlappende 95% CI's). De schattingen voor de voorspellende waarde van het Aptima HPV Assay waren klinisch relevant en vergelijkbaar met de schattingen voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test. De NPV's waren vergelijkbaar, maar voor de detectie van $\geq$ CIN2 was de PPV voor het Aptima HPV Assay licht hoger dan de PPV voor de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test (4,5% tegenover 3,7%).

Tabel 13: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: Prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 (voor verificatiebias gecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

	Prestaties	Aptima HPV Assay		HPV-DNA-test	
		Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
$\geq$ CIN2	Gevoeligheid (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Specificiteit (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Prevalentie (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Gevoeligheid (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Specificiteit (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Prevalentie (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tabel 14: NLM-populatie van ≥ 30 jaar: prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

Prestaties	Aptima HPV Assay N = 818		HPV-DNA-test N = 800*	
	Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
$\geq$ CIN2	Gevoeligheid (%)	70,0 (14/20)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Specificiteit (%)	68,0 (543/798)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Prevalentie (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)
$\geq$ CIN3	Gevoeligheid (%)	90,9 (10/11)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Specificiteit (%)	67,9 (548/807)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Prevalentie (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)

*18 vrouwen met Aptima HPV Assay-resultaten hadden geen HPV-DNA-testresultaten, vooral doordat het cytologiemonster onvoldoende volume had.

Een directe vergelijking van het Aptima HPV Assay op het Panther System met de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test laat een vergelijkbare gevoeligheid zien en een statistisch significant verbeterde specificiteit van het Aptima HPV Assay ten opzichte van de commercieel verkrijgbare HPV-DNA-test voor detectie van $\geq$ CIN2, zoals blijkt uit de verhoudingen tussen de relatieve hoeveelheden van echt- en vals-positieven (respectievelijk Tabel 15 en Tabel 16).

Tabel 15: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: verhouding tussen relatieve hoeveelheden echt-positieven (Aptima HPV Assay HPV-DNA-test) voor vrouwen met $\geq$ CIN2 (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

		HPV-DNA-test		Totaal
		Positief	Negatief	
Aptima HPV Assay	Positief	13	1	14 (73,7%)
	Negatief	3	2	5
	Totaal	16 (84,2%)	3	19
Verhouding tussen relatieve hoeveelheden echt-positieven = 0,88 (14/16) (95% CI: 0,65, 1,10)				

Tabel 16: NILM-populatie van ≥ 30 jaar: Verhouding tussen relatieve hoeveelheden vals-positieven (Aptima HPV Assay HPV-DNA-test) voor vrouwen met $<$ CIN2 (ongecorrigeerde schattingen) bij de basislijn

		HPV-DNA-test		Totaal
		Positief	Negatief	
Aptima HPV Assay	Positief	223	19	242 (31,0%)
	Negatief	177	362	539
	Totaal	400 (51,2%)	381	781
Verhouding tussen relatieve hoeveelheden van vals-positieven = 0,61 (242/400) (95% CI: 0,55, 0,66)				

NILM-populatie ≥ 30 jaar: Aptima HPV Assay op het Panther System klinische prestatie na 3 jaar opvolging

Er waren 10.843 evalueerbare vrouwen van 30 jaar of ouder met NILM cytologieresultaten en geldige Aptima HPV assay-resultaten bij de basislijn die in aanmerking kwamen voor de opvolgingsfase. Van de vrouwen zonder $\geq$ CIN2, voltooidde 67,0% (7247/10.823) van de vrouwen na 1 jaar opvolging een papuitstrijkbezoek, 60,3% (6.517/10.814) na jaar 2, en 58,7% (6339/10.807) na jaar 3. In het algemeen voltooidde 58,8% (6375/10.843) van de vrouwen het onderzoek (hadden $\geq$ CIN2 bij de basislijn of tijdens opvolging, en/of voltooiden vereiste bezoeken).

Van de 10.843 vrouwen hadden 511 (4,7%) positieve Aptima HPV Assay testresultaten. Van deze 511 vrouwen hadden 255 (49,9%) ofwel positieve of negatieve ziektestatus na 3 jaar op basis van cytologie of colposcopie-/biopsieresultaten. De resterende 10.332 vrouwen waren negatief voor Aptima HPV Assay-resultaten bij de basislijn. Van deze 10.332 vrouwen hadden 5946 (57,5%) ofwel positieve of negatieve ziektestatus na 3 jaar. Van de 6201 vrouwen met ziektestatus na 3 jaar, hadden 47 vrouwen $\geq$ CIN2, inclusief 23 $\geq$ CIN3; 6154 vrouwen hadden normale/CIN1, bepaald door het Consensus-histologiebeoordelingspaneel. De basislijnresultaten van de Aptima HPV Assay en een commercieel beschikbaar HPV DNAarray, en de ziektestatus na 3 jaar (inclusief basislijn en opvolgingsevaluatie), bepaald door het consensus-histologiebeoordelingspaneel, worden in Tabel 17 weergegeven.

Tabel 17: NILM-populatie $\geq$ 30 jaar: classificatie van vrouwen die in aanmerking komen voor de opvolgingsfase volgens de basislijnresultaten op de Aptima HPV Assay, de Aptima HPV Assay-resultaten, basislijn HPV DNA-testresultaten en ziektestatus ($\geq$ CIN2, $\geq$ CIN3, niet geverifieerd) zoals bepaald in de basislijn en opvolgingsfasen.

Resultado no Aptima HPV Assay	Teste de DNA do HPV	Total de Mulheres	Estado de Doença Verificado: $\geq$ CIN2		Estado de Doença Verificado: $\geq$ CIN3		Estado de Doença Não Verificado	
			Mulheres Doentes ($\geq$ CIN2)	Mulheres Não Doentes (<CIN2)	Mulheres Doentes ($\geq$ CIN3)	Mulheres Não Doentes (<CIN3)	Perdas para Acompanhamento	Indeterminado*
Positivo	Positivo	382	23	171	16	178	167	21
Positivo	Negativo	97	1	48	1	48	44	4
Positivo	Sem Resultado**	32	2	10	1	11	17	3
Negativo	Positivo	281	5	129	2	132	130	17
Negativo	Negativo	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Negativo	Sem Resultado**	599	1	320	0	321	264	14
Total		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

*Vrouwen die afwijkende cytologietestresultaten hebben tijdens opvolging en die geen daaropvolgend consensusresultaat van het histologiebeoordelingspaneel, en vrouwen met onvoldoende cytologie bij hun laatste bezoek. 174 vrouwen met onbepaalde ziektestatus voltooiden de opvolging volgens het protocol.

**631 vrouwen met Aptima HPV testresultaten hadden geen HPV DNA-testresultaten, voornamelijk omwille van onvoldoende volume cytologisch monstermateriaal.

Het cumulatief ziekterisico na 3 jaar ($\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3) is gebaseerd op een Kaplan-Meierschatting (tabelonderzoek) en omvat ziekte die gedetecteerd is bij de basislijn of tijdens opvolging. Vrouwen die enige ziekte-indicatie toonden (ASC-US of meer ernstige cytologieresultaten) maar zonder consensusresultaat van het histologiebeoordelingspaneel werden opgenomen in de analyse door een methode met meervoudige berekening om het aantal vrouwen te voorspellen met ziekte die geïdentificeerd zouden geweest zijn moesten de vrouwen een colposcopie ondergaan hebben.

De cumulatieve absolute en relatieve risicoschattingen voor detectie van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 worden in Tabel 18 getoond.

Tabel 18: NILM-populatie ≥ 30 jaar: cumulatieve absolute en relatieve risico's* na 3 jaar op $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 voor resultaten van het Aptima HPV Assay en een HPV DNA-test bij de basislijn

	Resultado do Ensaio	Aptima HPV Assay		Teste de ADN HPV	
		Risco Absoluto (95% CI)	Risco Relativo (95% CI)	Risco Absoluto (95% CI)	Risco Relativo (95% CI)
≥CIN2	Positivo	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negativo	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prevalência (%)		0,68	0,68	
≥CIN3	Positivo	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negativo	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prevalência (%)		0,34	0,35	

*De cumulatieve risico's na 3 jaar, aangepast voor andere mogelijke vertekeningen, waren gelijkaardig aan de risico's in deze tabel. Omwille van verwachte verschillen in risico's na 1 jaar en na 2 jaar voor de twee groepen vrouwen in het opvolgingsonderzoek (deze met colposcopie bij de basislijn en deze zonder colposcopie bij de basislijn), werd enkel het cumulatieve risico na 3 jaar gemeld voor de gecombineerde groepen.

Het cumulatief voorkomen na 3 jaar van $\geq$ CIN2 en $\geq$ CIN3 bij vrouwen met NILM cytologieresultaten bedroeg respectievelijk 0,68% en 0,34%. Het relatieve risico op $\geq$ CIN2 bedroeg 24,45 (95% BI: 13,85; 43,15), wat aangeeft dat een vrouw die positief is voor het Aptima HPV Assay 24,45 maal meer kans heeft om $\geq$ CIN2 dan een vrouw die negatief is voor het Aptima HPV Assay. Het relatieve risico op $\geq$ CIN3 be 57.11 (95% CI: 21.09, 154.62).

Klinische prestaties van Aptima HPV Assay met SurePath-vloeistofcytologiemonsters

Er werden SurePath-vloeistofcytologiemonsters afgenomen bij Canadese vrouwen (n = 1350) die vanwege één of meer afwijkende Pap-tests, een HPV-infectie of een andere reden waren doorverwezen voor vervolgonderzoek. Van elk monster werd een aliquot (0,5 ml) overgebracht in een Aptima-monsteroverdrachtbuis en vervolgens behandeld met de Aptima-overdrachttoplossing. Elk monster werd in enkelvoud getest met het Aptima HPV Assay. Van elk monster werd een afzonderlijk aliquot (1 ml) genomen voor evaluatie met een commercieel verkrijgbare HPV-PCR-test. De klinische gevoeligheid wat betreft de detectie van ziekte, gedefinieerd als een histologische uitslag $\geq$ CIN3, werd berekend voor zowel het Aptima HPV Assay als de HPV-PCR-test, zoals weergegeven in Tabel 19, met de positief en negatief voorspellende waarden.

Tabel 19: Prestaties van het Aptima HPV Assay en een HPV-DNA-test voor de detectie van $\geq$ CIN3

Prestaties	Aptima HPV Assay N = 1326		HPV PCR-test N = 1351	
	Schatting	(95% CI)	Schatting	(95% CI)
Gevoeligheid (%)	89,6 (69/77)	(80,8 - 94,6)	94,8 (73/77)	(87,4 - 98,0)
Specificiteit (%)	57,3 (716/1249)	(54,6 - 60,0)	52,0 (663/1274)	(49,3 - 54,8)
PPV (%)	11,5 (69/602)	(10,3 - 12,4)	10,7 (73/684)	(9,8 - 11,4)
NPV (%)	98,9 (716/724)	(98,0 - 99,5)	99,4 (663/667)	(98,6 - 99,8)
Prevalentie (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

Prestaties van de Aptima HPV-assay met afname en transport van cervicale specimens

Bij 735 proefpersonen werden gekoppelde ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens en Aptima CSCT-kitspecimens verzameld. Eén milliliter (1,0 mL) van elk ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen werd verdund in 2,9 mL Aptima-specimenttransportmedium en een enkele replicaat werd getest met de Aptima HPV-assay op het Tigris DTS-systeem. Eén replicaat van elk CSCT-specimen werd ook getest met de Aptima HPV-assay. Het percentage overeenkomst van het Aptima HPV-assay tussen het ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen en het CSCT-specimen werd bepaald en de resultaten staan in Tabel 20.

Het percentage positieve overeenkomst was 95,9% (95% BI: 92,6-97,8); het percentage negatieve overeenkomst was 95,5% (95% BI: 93,3-97,0); en de algehele overeenkomst was 95,6% (95% BI: 93,9-96,9). Er werd een sterke correlatie waargenomen tussen de vloeistofcytologie en specimens uit de transportkit (kappa = 0,90).

Tabel 20: Algehele overeenkomst tussen Aptima HPV-assayresultaten van ThinPrep-vloeistofcytologiespecimens en Aptima-specimens voor afname en transport van cervicaal specimen, getest op het Tigris DTS-systeem

		ThinPrep-vloeistofcytologiespecimen		Totaal
		Positief	Negatief	
Aptima CSCT Kit-specimen	Positief	234	22	256
	Negatief	10	469	479
	Totaal	244	491	735

Positieve overeenkomst = 95,9% (92,6-97,8)

Negatieve overeenkomst = 95,5% (93,3-97,0)

Algemene overeenkomst = 95,6% (93,9-96,9)

Kappa-coëfficiënt = 0,90

Hoog-risico HPV-positieve en hoog-risico HPV-negatieve klinische monsters die van zowel de screeningpopulatie (routinebezoek) als de verwijzingspopulatie (colposcopiebezoek) zijn verzameld met het Aptima CSCT-pakket, zijn met twee reagenspartijen met het Aptima HPV Assay op het Panther en het Tigris DTS System getest. De overeenkomst tussen het Panther en het Tigris DTS System voor CSCT-monsters wordt in Tabel 21 weergegeven.

Voor CSCT-monsters is de algehele overeenkomst tussen het Panther en het Tigris DTS System > 98%, zoals weergegeven in Tabel 21. Van de 632 geteste klinische monsters waren er 69 CIN2+ en 38 CIN3+. De gevoeligheid van het Aptima HPV Assay voor de detectie van CIN2+ was 97,1% (95% CI: 90,0%-99,2%) op het Panther System en 98,6% (95% CI: 92,2-99,7) op het Tigris DTS System. De gevoeligheid voor detectie van CIN3+ was 100% (CI: 90,8%-100%) op zowel het Panther als het Tigris DTS System.

Tabel 21: De overeenkomst tussen Aptima HPV Assay-resultaten van Aptima CSCT-monsters getest op het Panther en het Tigris DTS System

		Tigris DTS System		Totaal
		Positief	Negatief	
Panther System	Positief	490	3	493
	Negatief	9	130	139
	Totaal	499	133	632

Totale overeenkomst = 98,1% (CI 96,7-98,9)

Positieve overeenkomst = 98,2% (CI 96,6-99,0)

Negatieve overeenkomst = 97,7% (CI 93,6-99,2)

Klinische prestaties van de Aptima HPV-assay met monsters van de Aptima-multitestmonsterafname

Klinische prestaties voor vaginale monsters verzameld met Aptima-multitestmonsterafnamekit werden aangetoond in een onderzoek uitgevoerd onder vrouwen in de leeftijd van 24-64 jaar in Engeland.⁴⁵ Tot de vrouwen die in aanmerking kwamen (die voldeden aan de inclusiecriteria en geldige klinisch-verzamelde en zelfverzamelde HPV-resultaten hadden) behoorden vrouwen die voor nader onderzoek naar een colposcopie werden verwezen na een positieve of onvoldoende klinisch-verzamelde HPV-testuitslag bij primaire screening of een vroege recall maximaal 8 weken (≤ 56 dagen) vóór de colposcopie (n=78), en vrouwen van 24-64 jaar die op tijd of te laat waren voor de routinescreening op baarmoederhalskanker (n=903).

Van elke onderzoeksdeelnemer werd een zelfverzameld en een door een arts verzameld monster afgenomen. Vaginale monsters, verzameld met de Aptima-multitestmonsterafnamekit werden voorverwarmd bij 90 °C gedurende 75 minuten en afgekoeld voor verwerking op het Panther System.

Voorwaardelijke relatieve gevoeligheid voor zelfverzamelde monsters werd gedefinieerd als het aandeel CIN2+-gevallen dat werd gedetecteerd via een positief door een clinicus verzameld monster en dat ook een positief HPV-testresultaat gaf op een zelfverzameld monster dat werd verkregen tijdens een routine colposcopieafspraken.

Voor voorwaardelijke relatieve specificiteit bij vrouwen zonder CIN2+ werd het aantal in de primaire screening setting met een negatief testresultaat van een zelfverzameld monster verkregen tijdens een routine screeningafspraken vergeleken met het aantal dat een negatieve test had op het gepaarde klinisch verzamelde monster.

De geschatte voorwaardelijke relatieve gevoeligheid voor hooggradige cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN2+) was 0,92 (0,86-0,96) en voor CIN3+ was 1 (0,92-1,00). De schatting van de relatieve specificiteit voor CIN2+ was 0,87 (0,85-0,89).

Detectiegrens (LoD) in baarmoederhalsspecimens bij de klinische cutoff

De detectielimiet (Limit of Detection, LoD) bij de klinische cutoff is de concentratie HPV RNA die in 95% van de gevallen een positief resultaat oplevert (boven de klinische cutoff). De LoD van de Aptima HPV-assay werd bepaald door verdunningspanelen van *in-vitro* transcripten (IVT's) te testen voor alle 14 hoog-risico genotypen en 4 met HPV geïnfecteerde cellijnen: SiHa, HeLa, MS751 en ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). Voor de IVT-panelen is aan monstertransportmedium IVT in diverse concentraties toegevoegd en het aldus verkregen medium is vervolgens voorafgaand aan het testen verdund met afzonderlijke negatieve ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters. Voor de HPV-geïnfecteerde celpanelen zijn aan gepoolde HPV-negatieve vloeistofcytologiemonsters HPV-geïnfecteerde cellen in diverse concentraties toegevoegd en de aldus verkregen pools zijn vervolgens voorafgaand aan het testen verdund met monstertransportmedium. Met elk van twee reagenspartijen zijn voor een totaal van 60 replicaties dertig replicaties van elk kopieniveau getest. Gedurende 17 dagen werden tests uitgevoerd, met 1 tot 12 testreeksen per dag, waarbij in elke reeks 5 replicaties van een bepaald genotype en concentratie werden getest. De 95%-detectielimiet is berekend uit de Probit-regressieanalyse van de positieve resultaten voor elke verdunningspaneel.

De resultaten van de Probit-analyse, Tabel 22, laten zien dat HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 en 68 95%-detectielimieten van minder dan 100 kopieën/reactie hebben en dat typen 52, 58 en 66 95%-detectielimieten tussen 100 en 500 kopieën/reactie hebben. De vier geteste cellijnen hebben 95%-detectielimieten van minder dan 1 cel/reactie.

Tabel 22: Detectielimiet (LoD) in door zorgverleners afgenomen cervixmonsters bij de klinische cut-off

Doel	Detectielimiet* (95% CI)
HPV 16	49,4 (37,1 - 73,0)
HPV 18	44,0 (34,4 - 62,1)
HPV 31	32,5 (23,2 - 52,1)
HPV 33	67,5 (48,8 - 106,2)
HPV 35	32,7 (23,6 - 51,4)
HPV 39	20,9 (16,3 - 29,5)
HPV 45	37,1 (27,9 - 54,7)
HPV 51	51,1 (36,3 - 83,9)
HPV 52	410,2 (310,7 - 595,1)
HPV 56	59,4 (46,7 - 81,5)
HPV 58	124,1 (90,7 - 190,1)
HPV 59	81,1 (61,9 - 116,6)
HPV 66	118,5 (83,2 - 202,0)
HPV 68	22,4 (17,1 - 32,4)
SiHa	0,25 (0,19 - 0,36)
HeLa	0,11 (0,09 - 0,14)
ME180	0,10 (0,08 - 0,16)
MS751	0,17 (0,14 - 0,25)

*Kopieën per reactie voor *in-vitro* transcripts en cellen per reactie voor cellijnen

Detectiegrens (LoD) in vaginale monsters bij de klinische cutoff

De LoD van de Aptima HPV-assay werd bepaald door verdunningspanels van IVT's te testen voor alle 14 hoog-risicogenotypen en 4 met HPV geïnfecteerde cellijnen (SiHa, HeLa, ME180 en MS751) in de matrix van samengevoegde HPV-negatieve zelf afgenomen vaginale monsters. Elke negatieve pool van vaginale swabmonstermatrix werd verrijkt met doelconcentraties onder, op en boven de LoD. Twintig herhalingen van elke concentratie werden getest met elk van 2 partijen reagentia met 2 Panther/Panther Fusion Systems. LoD bij de klinische cutoff werd gedefinieerd als de concentratie HPV RNA die ten minste 95% van de tijd een positief resultaat gaf.

Tabel 2 vermeldt de LoD die is vastgesteld op basis van de reagenspartij die de meest conservatieve (hoogste) LoD oplevert met een tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 en 68 hadden 95% detectielimieten lager dan 100 kopieën/reactie; HPV 52, 56, 58 en 59 hadden 95% detectielimieten tussen 100 en 600 kopieën/reactie. De 4 cellijnen hebben een detectiegrens van 95% bij 1 of minder dan 1 cel/ reactie.

Tabel 23: Detectiegrens in zelf verzamelde vaginale monsters bij de klinische cutoff

Doel	Detectiegrens*	95% BI
HPV 16	50	76,4%-99,1%
HPV 18	75	83,9%-100%
HPV 31	30	76,4%-99,1%
HPV 33	30	76,4%-99,1%
HPV 35	5	76,4%-99,1%
HPV 39	5	83,9%-100%
HPV 45	30	76,4%-99,1%
HPV 51	30	76,4%-99,1%
HPV 52	600	76,4%-99,1%
HPV 56	100	83,9%-100%
HPV 58	100	83,9%-100%
HPV 59	100	76,4%-99,1%
HPV 66	50	76,4%-99,1%
HPV 68	10	76,4%-99,1%
SiHa	1	83,9%-100%
HeLa	0.2	76,4%-99,1%
ME180	0.03	83,9%-100%
MS751	0.1	76,4%-99,1%

*Kopieën per reactie voor IVT's en cellen per reactie voor cellijnen

Nauwkeurigheid assay

De nauwkeurigheid van het Aptima HPV Assay werd in twee onderzoeken met hetzelfde panel van 20 onderdelen geëvalueerd. Onderzoek 1 werd op 3 locaties uitgevoerd, 2 externe en 1 interne, en onderzoek 2 werd intern uitgevoerd. Het panel bevatte 13 HPV-positieve onderdelen met concentraties op of boven de detectiegrens van het assay (verwachte positiviteit $\geq 95\%$), 3 HPV-positieve onderdelen met concentraties onder de detectiegrens van het assay (verwachte positiviteit $>0\%$ tot $<25\%$) en 4 HPV-negatieve onderdelen. HPV-positieve panelonderdelen werden bereid door toevoeging van *in-vitro* RNA-transcripts (IVT) aan PreservCyt-oplossing die was verdund met monstertransportmedium (STM), of van HPV-geïnfecteerde kweekcellen (SiHa, HeLa en MS751; ATCC, Manassas, Virginia) aan gepoolde negatieve klinische ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters die waren verdund met STM. HPV-negatieve panelonderdelen werden bereid met PreservCyt-oplossing of gepoolde negatieve klinische ThinPrep-vloeistofcytologiemonsters die waren verdund met STM.

In onderzoek 1 voerden 2 bedieners op elk van de 3 testlocaties (1 instrument per locatie) gedurende 3 dagen 2 Aptima HPV Assay-werklijsten per dag (1 met elke reagenspartij) uit. Elke werkljst omvatte 3 replicaties van elk onderdeel van het reproduceerbaarheidspanel. Er zijn voor elk panelonderdeel honderdacht (108) afzonderlijke monsterbuizen getest (3 locaties x 1 instrument x 2 bedieners x 3 partijen x 3 werkljsten x 3 replicaties). In onderzoek 2 vonden de tests intern gedurende 13 dagen plaats, met in totaal 162 reacties voor elk panelonderdeel (1 locatie x 3 instrumenten x 3 bedieners x 3 partijen x 2 werkljsten x 3 replicaties).

De panelleden worden beschreven in Tabel 24a (panelleden met verwachte positieve uitslagen) en Tabel 24b (panelleden met verwachte negatieve uitslagen), samen met een samenvatting van de overeenkomst met verwachte uitslagen en analyt S/CO-waarden bij het 2,5e, 50e en 97,5e percentiel van de S/CO-verdeling. De analytische S/CO variabiliteit voor de panelleden met verwachte positieve uitslagen wordt getoond in Tabel 25 voor onderzoek 1 en Tabel 26 voor onderzoek 2.

Tabel 24a: Nauwkeurigheidsonderzoek 1 en 2 Aptima HPV Assay: beschrijving panel, positieve overeenkomst en percentielverdeling van analyt-S/CO-waarden voor panelonderdelen met verwacht positief resultaat

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/ reactie)	Onderzoek 1 (3 testlocaties)				Onderzoek 2 (1 testlocatie)			
	% positieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel			% positieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel		
		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	50 ^e	97,5 ^e
HPV hoog-positief klinisch monster 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
HPV hoog-positief klinisch monster 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
HPV 16 IVT (1830 exemplaren)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
HPV 18 IVT (1550 exemplaren)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV laag-positief klinisch monster 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
HPV laag-positief klinisch monster 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
HPV laag-positief klinisch monster 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
HPV laag-positief klinisch monster 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
HPV 16 IVT (183 exemplaren)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
HPV 18 IVT (155 exemplaren)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751-cellen (0,63 cellen)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa-cellen (0,35 cellen)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa-cellen (0,90 cellen)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = in-vitrotranscript

*Verwacht % positieve overeenkomst ~95%; lager waargenomen, mogelijk als gevolg van productievariabiliteit van het panellid.

Tabel 24b: Nauwkeurigheidsonderzoek 1 en 2 Aptima HPV Assay: beschrijving panel, negatieve overeenkomst en percentielverdeling van analyt-S/CO-waarden voor panelonderdelen met verwacht negatief resultaat

Beschrijving van panel (kopieën of cellen/ reactie)	Onderzoek 1 (3 testlocaties)				Onderzoek 2 (1 testlocatie)			
	% negatieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel			% negatieve overeenkomst (95% BI)	Analyt S/CO Percentiel		
		2,5°	50°	97,5°		2,5°	50°	97,5°
MS751-cellen (0,005 cellen)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
SiHa-cellen (0,008 cellen)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
HeLa-cellen (0,02 cellen)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
HPV-negatief klinisch monster 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
HPV-negatief klinisch monster 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
PreservCyt-oplossing 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
PreservCyt-oplossing 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Tabel 25: Nauwkeurigheidsonderzoek 1 Aptima HPV Assay: signaalvariatie voor panelonderdelen met verwacht positief resultaat

Beschrijving panel (kopieën of cellen/reactie)	n	Gemid- delde S/CO	Tussen instrumenten		Tussen bedieners		Tussen partijen		Tussen werkljsten		Binnen werkljsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV-hoog-positief klinisch monster 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
HPV-hoog-positief klinisch monster 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16-IVT (1.830 kopieën)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18-IVT (1.550 kopieën)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
HPV-laag-positief klinisch monster 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
HPV-laag-positief klinisch monster 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
HPV-laag-positief klinisch monster 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
HPV-laag-positief klinisch monster 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16-IVT (183 kopieën)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18-IVT (155 kopieën)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
MS751-cellen (0,63 cellen)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
HeLa-cellen (0,35 cellen)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
SiHa-cellen (0,90 cellen)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = variatiecoëfficiënt; IVT = in-vitrotranscript; SD = standaarddeviatie

*Twaalf monsters hadden ongeldige Aptima HPV Assay-resultaten (1 voor HPV-hoog-positief klinisch monster 1, 1 voor HPV-hoog-positief klinisch monster 2, 1 voor HPV 16 IVT (1.830 kopieën), 1 voor HPV 18 IVT (1.550 kopieën), 1 voor HPV-laag-positief klinisch monster 1, 6 voor HPV 16 IVT (183 kopieën) en 1 voor SiHa-cellen (0,90 cellen)).

Opmerking: De variatie van sommige factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan optreden als de variatie door deze factoren erg klein is. In die gevallen worden de SD en CV als 0 weergegeven.

Tabel 26: Nauwkeurigheidsonderzoek 2 Aptima HPV Assay: signaalvariatie voor panelonderdelen met verwacht positief resultaat

Beschrijving panel (kopieën of cellen/reactie)	n	Gemiddelde S/CO	Tussen instrumenten		Tussen bedieners		Tussen partijen		Tussen werkljsten		Binnen werkljsten		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV-hoog-positief klinisch monster 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
HPV-hoog-positief klinisch monster 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16-IVT (1.830 kopieën)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18-IVT (1.550 kopieën)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
HPV-laag-positief klinisch monster 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
HPV-laag-positief klinisch monster 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
HPV-laag-positief klinisch monster 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
HPV-laag-positief klinisch monster 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16-IVT (183 kopieën)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18-IVT (155 kopieën)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
MS751-cellen (0,63 cellen)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
HeLa-cellen (0,35 cellen)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
SiHa-cellen (0,90 cellen)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = variatiecoëfficiënt; IVT = in-vitrotranscript; SD = standaarddeviatie

*Zes monsters hadden ongeldige Aptima HPV Assay-resultaten (1 voor HPV-hoog-positief klinisch monster 1, 1 voor HPV 16 IVT (1.830 kopieën), 1 voor HPV-laag-positief klinisch monster 3, 3 voor HPV 18 IVT (155 kopieën).

Opmerking: De variatie van sommige factoren kan numeriek negatief zijn. Dit kan optreden als de variatie door deze factoren erg klein is. In die gevallen worden de SD en CV als 0 weergegeven.

Kruisreactiviteit

Opmerking: Het testen met mogelijk kruisreactieve organismen voor de Aptima HPV-assay werd uitgevoerd met behulp van het Tigris DTS-systeem. De Aptima HPV-assay werd voor het eerst gelanceerd op het Tigris DTS-systeem in 2008. In 2011 werden de indicaties uitgebreid om de Aptima HPV-assay op het Panther-systeem te gebruiken. Het Panther-systeem is een alternatief, kleiner instrumentplatform voor het Tigris DTS-systeem. Beide systemen zijn bedoeld voor het volledig geautomatiseerd testen op geamplificeerde nucleïnezuuren van diagnostische assays. Op het Tigris DTS-systeem uitgevoerde prestatietesten van geselecteerde assays werden gebruikt ter ondersteuning van de prestaties van de genotype-assay op het Panther-systeem.

De analytische specificiteit van de Aptima HPV-assay werd beoordeeld met PreservCyt-oplossingsmedia 1:2,9 verdund in STM en verrijkt met gekweekte bacteriën, gisten of schimmels; gekweekt virus; of laag-risico HPV *in-vitro*transcripten. De organismen en testconcentraties staan geïdentificeerd in Tabel 27. De onderzoekscriteria voor het beoordelen van het effect van de aanwezigheid van micro-organismen op de specificiteit van de analyse waren gebaseerd op positiviteit. Er werd kruisreactiviteit waargenomen met laag-risico HPV-genotypen 26, 67, 70 en 82, maar niet met een van de andere geteste organismen.

Tabel 27: Panel voor analytische specificiteit: Organismen en concentratie zonder kruisreactiviteit

Organisme	Test-concentratie zonder kruisreactiviteit	Organisme	Test-concentratie zonder kruisreactiviteit
Bacteriën			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Lactobacillus mucosae</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Leptotrichia buccalis</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ CFU/ml	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 ⁷ CFU/ml
<i>Bifidobacterium longum</i> *	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Campylobacter fetus-foetus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae en Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ CFU/ml 2,3x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
<i>Campylobacter jejuni</i> *	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ CFU/ml	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Prevotella bivia</i> *	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Eggerthella lenta</i> *	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Finegoldia magna</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Sneathia amnii</i> *	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/ml

Tabel 27: Panel voor analytische specificiteit: Organismen en concentratie zonder kruisreactiviteit (vervolg)

Organisme	Test-concentratie zonder kruisreactiviteit	Organisme	Test-concentratie zonder kruisreactiviteit
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Ureaplasma parvum</i> *	1x10 ⁶ genomische kopieën/ml
<i>Lactobacillus iners</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml		
Gist/protozoa			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Pichia fermentans</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Trichomonas tenax</i> *	1x10 ⁶ cellen/ml**
<i>Pentatrichomonas hominis</i> *	1x10 ⁶ cellen/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ cellen/ml
Virussen			
Adenovirus 2	1x10 ⁷ vp/ml	Herpes-simplex-virus 1	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Adenovirus 40*	1x10 ⁵ genomische kopieën/ml	Herpes-simplex-virus 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Cytomegalovirus	5,6x10 ² TCID ₅₀ /ml	HIV-1	1,0x10 ⁶ kopieën/ml
Epstein-Barr-virus	4,3x10 ⁶ vp/ml	SV40	1,2 x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Niet-gerichte HPV-genotypen			
HPV 6	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 61	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml
HPV 11	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 67	1 exemplaar/ml
HPV 26	2,5 exemplaren/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml
HPV 30	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 70	1 exemplaar/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 71	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml
HPV 42	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 73	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml
HPV 43	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 81	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml
HPV 44	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 82	1 exemplaar/mL
HPV 53	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml	HPV 85	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml
HPV 54	2,5x10 ⁶ exemplaren/ml		

vp = virale deeltjes; CFU = kolonievormende eenheden; TCID₅₀ = weefselkweek infectieuze dosis 50

Opmerking: Vetgedrukt geeft typen aan waarbij kruisreactiviteit (> 5% positiviteit) werd waargenomen bij testen bij hogere concentraties dan vermeld in de tabel.

*Aanvullende organismen zijn getest op kruisreactiviteit en microbiële interferentie voor zelfverzamelde vaginale monsters. Een panel bestaande uit 15 organismen werd getest in STM in aan- of afwezigheid van SiHa-cellen bij 3X LoD. Er werd geen kruisreactiviteit of microbiële interferentie waargenomen voor een van de organismen bij de vermelde concentraties.

**Er werd geen kruisreactiviteit waargenomen voor *Trichomonas tenax*. Hoewel 100% positiviteit voor het HPV-doel (SiHa-cellen bij 3X LoD) behouden bleef in aanwezigheid van *Trichomonas tenax*, werd een verlaging van de S/CO-waarden waargenomen die zich herstelde bij opnieuw testen bij 1x10⁵ cellen/ml.

De analytische sensitiviteit van de Aptima HPV-assay in de aanwezigheid van micro-organismen werd beoordeeld met hetzelfde panel als beschreven in Tabel 27, die ook verrijkt was met een lage concentratie HPV-geïnfecteerde SiHa-cellen (1 cel per reactie). De onderzoekscriteria voor het beoordelen van het effect van de aanwezigheid van micro-organismen op de sensitiviteit van de analyse waren gebaseerd op positiviteit. De sensitiviteit van de Aptima HPV-assay werd niet beïnvloed door een van de geteste organismen.

Interferentie

Opmerking: Testen met potentiële interfererende stoffen voor het Aptima HPV Assay werden uitgevoerd met het Tigris DTS System. De Aptima HPV-assay werd in 2008 voor het eerst gelanceerd op het Tigris DTS System. In 2011 werden de indicaties uitgebreid voor het gebruik van de Aptima HPV-assay op het Panther System. Het Panther System is een alternatief, kleiner instrumentenplatform in vergelijking met het Tigris DTS System. Beide systemen zijn bedoeld om geamplificeerde nucleïnezuurtests van diagnostische assays volledig te automatiseren. Bepaalde tests op het Tigris DTS System werden gebruikt om de analyseprestaties van het Panther System te ondersteunen.

De substanties beschreven in Tabel 27 werden afzonderlijk toegevoegd aan PreservCyt-oplossing met 1% en 10% v/v of w/v, verdund met STM en vervolgens getest met de Aptima HPV-assay. Alle substanties werden getest in aanwezigheid en afwezigheid van met HPV geïnfecteerde gekweekte cellen (SiHa, 3 cellen/reactie). Er werd interferentie waargenomen met twee van de zeven smeermiddelen die Polyquaternium 15 bevatten, en een van de vijf antischimmelmedicijnen die tioconazol bevatten. Interferentie werd niet waargenomen met een van de andere geteste substanties.

Tabel 28: Substanties die zijn getest op mogelijke interferentie met de Aptima HPV-assay

Productcategorie	Productmerk of -type	Hoogst geteste concentratie* die geen invloed had op de testprestaties
Glijmiddel	KY Sensual Mist	10% v/v
	KY Warming Jelly	10% w/v
	KY Warming Liquid	10% v/v
	CVS Brand Personal Lubricant	10% w/v
	Warming Massage Lotion and Personal Lubricant van Target	10% v/v
	Astroglide Personal Lubricant**	0,3% w/v (0,075% w/v testmonster)
	Lubricating Liquid van Target**	0,1% v/v (0,025% v/v testmonster)
Zaaddodend middel	Gynol II vaginale anticonceptie originele formule	10% w/v
	Gynol II vaginale anticonceptie extra sterk	10% w/v
	Delfen vaginaal anticonceptieschuim	10% w/v
	Encare vaginale anticonceptie	10% w/v
	Conceptrol vaginale anticonceptie	10% w/v
Schimmelwerend/ Medicijnen tegen jeuk	Vagisil maximale kracht	10% w/v
	Monistat kalmerende verzorging	10% w/v
	Monistat 3 combinatiepakket	10% w/v
	Tioconazol 1 van Target	0,3% w/v (0,075% w/v testmonster)
	Miconazol 3 van Target	10% w/v
Antibioticagel†	Metronidazolgel	123 µg/ml
Antivirale crème‡	Zovirax (Acyclovir)-crème	66 µg/ml
	Abreva Cold Sore Cream	5% w/v
Aambeienzalf†	Anusol-aambeienzalf††	1% w/v
	Preperation H-aambeienzalf	5% w/v

Tabel 28: Substanties die zijn getest op mogelijke interferentie met de Aptima HPV-assay (vervolg)

Productcategorie	Productmerk of -type	Hoogst geteste concentratie* die geen invloed had op de testprestaties
Steroïdenzalf†	Cortizone-10 Max Strength Itch Relief Cream	5% w/v
Vaginale douche†	Dynarex Povidone-Iodine Prep Antiseptic Solution	5% v/v
	Summer's Eve Vaginal Douche, Extra Cleansing Vinegar and Water	5% v/v
	Summer's Eve Odor Reduction Douche	5% w/v
Vaginaal wasmiddel†	Summer's Eve Cleansing Wash	5% v/v
	Vagisil Dry Wash	5% v/v
Geurverwijderende gel†	RepHresh Odor Eliminating Gel	5% v/v
Handgel†	Germ-X Hand Sanitizer	5% w/v
Handzeep†	Dial Antibacterial Liquid Hand Soap	5% w/v
	Method Gel Hand Soap	5% w/v
Lotion†	NIVEA Body Lotion	5% w/v
	CeraVe Moisturizing Lotion	5% w/v
Zonnebrandcrème†	Neutrogena Sunscreen Lotion	5% w/v
	NIVEA Moisturizing Sun Lotion	5% w/v
	Coppertone Sport Mineral Sunscreen Lotion**	2,5% w/v
IJsazijn	EMD M/N AX0073-11	10% v/v
Volbloed	Volbloed	10% v/v
Slijm†	Porcine mucin**	2,5% w/v
Intravaginale hormonen†	Estradiol (Oestrogeen)	7,5 µg/ml
	Progesteron	0,18 mg/ml
Zaadvocht†	Zaadvocht	5% v/v
Leukocyten†	Leukocyten	1x10 ⁸ cellen/ml

*Concentratie in het PreservCyt-oplossingmonster; de concentratie van het testmonster is 1/4 van de concentratie door overdracht van PreservCyt-oplossingmonster in transferbuis met STM.

**Persoonlijke glijmiddelen die polyquaternium 15 bevatten.

†Aanvullende stoffen werden geëvalueerd op interferentie in zelfverzamelde vaginale monsters. Een panel bestaande uit 15 stoffen werd getest in STM in aan- of afwezigheid van SiHa-cellen bij 3X LoD.

**Er werd interferentie waargenomen met de volgende stoffen wanneer deze aanwezig waren in concentraties die hoger waren dan de opgegeven concentraties: aambeiencrème (die zinkoxide, bismutoxide en balsem van Peru bevat) met 1% w/v, zonnebrandcrème (die zinkoxide bevat) met 2,5% w/v en slijm met 2,5% w/v.

Bibliografie

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* **73(1)**: 65-70.
9. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64(3)**:211-5.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lynge E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;51:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;16:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lynge E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;28(5):419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(11):3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;221:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* **197** (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.
45. **Mathews, C. S., Sargent, A., Cuschieri, K., Rebolj, M., Brentnall, A. R., Mackie, A., Mills, C., Martinelli, C., Wright, A. M., Hunt, K., Bird, A., Patel, H., Smith, D., Johnson, T., Ellis, K., Hunt, M., & Denton, K.** 2025. HPVValidate-human papillomavirus testing with DNA and mRNA assays on self-collected samples in cervical screening: comparison of test characteristics on three self-sampling devices. *British journal of cancer*, 133(5), 665–673.

Contactgegevens en overzicht van wijzigingen



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Ga voor landspecifieke technische ondersteuning en klantenservice, e-mailadres en telefoonnummer naar www.hologic.com/support.

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

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

SurePath en PrepStain zijn handelsmerken van BD.

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

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

©2016–2026 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-22202-1501 Rev. 003

2026-04

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-22202-1501 Rev. 001	Maart 2023	- Aptima™ HPV-assay (Panther™ System) IFU AW-22202 Rev. 001 gemaakt op basis van AW-14517 Rev. 007 voor naleving van regelgeving met IVDR. - Beoogd gebruik bijgewerkt door verwijzing voor gebruik op het Tigris DTS-systeem te verwijderen. - Samenvatting van veiligheid en prestaties toegevoegd. - Bijgewerkte EU-gevareninformatie. - Bijgewerkte secties van Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, Vereisten voor opslag en hantering van reagentia, Verzameling en opslag van specimina, Geleverde reagentia en materialen, Vereiste maar apart beschikbare materialen, Panther-systeemtestprocedure, Beperkingen, Assayprecisietabellen, Kruisreactiviteit, Interferentie en Bibliografie. - Contactgegevens bijgewerkt, waaronder: Erkende vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap, CE-markering, de gegevens van de vertegenwoordiger in Australië, en technische ondersteuning. - Diverse aanpassingen aan stijl en opmaak.
AW-22202-1501 Rev. 002	Augustus 2024	Klinische prestaties SurePath specimina-label geüpdatet.

Overzicht van wijzigingen	Datum	Beschrijving
AW-22202-1501 Rev. 003	April 2026	• Veiligheidsinformatie toegevoegd, zoals goede standaardpraktijken en universele voorzorgsmaatregelen • SDS-tabel bijgewerkt • Instructies voor voorbereiding van de reagens een nieuwe kit bijgewerkt • Het hoofdstuk Beperkingen bijgewerkt • Sectie Klinische prestaties Aptima HPV-assay met Aptima-multitestmonsterafname toegevoegd • Stoffeninterferentie- en organisme/concentratietabel bijgewerkt • Het hoofdstuk Pre- en postcytologisch ThingPrep-proces verwijderd • Bibliografiegegevens bijgewerkt