

Test Neisseria gonorrhoeae Aptima™

Upute za uporabu
Za *in vitro* dijagnostičku uporabu
Samo za izvoz iz SAD-a

Opće informacije	2
Predviđena uporaba	2
Sažetak i objašnjenje testa	2
Načela postupka	3
Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti	3
Upozorenja i mjere opreza	4
Zahtjevi za pohranu reagensa i njihovo rukovanje	7
Prikupljanje i skladištenje ispitka	8
Sustav Panther	10
Isporučeni reagensi i materijali	10
Potrebni materijali koji su dostupni odvojeno	11
Opcionalni materijali	12
Postupak testa na sustavu Panther	12
Napomene o postupku	15
Tumačenje testa – QC / Rezultati za pacijente	17
Ograničenja	20
Rezultati kliničke studije	22
Očekivane vrijednosti	23
Klinička učinkovitost sustava DTS	27
Slaganje kliničkih ispitaka	38
Slaganje kliničkih ispitaka sustava Panther	41
Klinička učinkovitost sustava Panther	42
Analitička učinkovitost	47
Literatura	54
Podaci za kontakt i povijest revizija	55

Opće informacije

Predviđena uporaba

Test Aptima™ za *Neisseria gonorrhoeae* (GC) jest test sonde nukleinske kiseline za amplifikaciju cilja koji upotrebljava ciljno izdvajanje i transkripcijski posredovanu amplifikaciju (engl. Transcription Mediated Amplification, TMA) za *in vitro* kvalitativnu detekciju ribosomske RNK (rRNK) iz bakterije *Neisseria gonorrhoeae* kao pomoć u postavljanju dijagnoze urogenitalne gonokokne bolesti pomoću sustava Panther™. Test se može upotrebljavati za testiranje sljedećih ispitaka dobivenih od simptomatskih pojedinaca: ispitci endocervikalnih, vaginalnih i uretralnih briseva muškaraca koje prikuplja kliničar; uzorci vaginalnih briseva koje prikupljaju pacijentice¹ te ispitci urina žena i muškaraca. Test se može upotrebljavati za testiranje sljedećih ispitaka dobivenih od asimptomatskih pojedinaca: ispitci endocervikalnih i vaginalnih briseva koje uzima kliničar; ispitci vaginalnih briseva koje prikupljaju pacijentice te¹ ispitci urina žena i muškaraca. Test je također namijenjen za uporabu uz testiranje ginekoloških ispitaka, kako simptomatskih tako i asimptomatskih pacijenata, prikupljenih u PreservCyt™ otopini.

¹Ispitci vaginalnog brisa koje uzimaju pacijentice opcija su za probir žena kada ginekološki pregled nije drugačije indiciran.

Sažetak i objašnjenje testa

Infekcije bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* (GC) među najčešćim su spolno prenosivim infekcijama (SPI) u svijetu. U Sjedinjenim Američkim Državama, procjenjuje se da se 1.568.000 novih *N. gonorrhoeae* infekcija pojavi svake godine (1).

N. gonorrhoeae, nepokretni gram-negativni diplokok, uzročnik je bolesti gonoreje. Većina gonorejskih infekcija su nekomplikirane infekcije donjeg genitalnog trakta i mogu biti asimptomatske. Međutim, ako se kod žena ne liječe, infekcije se mogu proširiti i uzrokovati upalnu bolest zdjelice (pelvic inflammatory disease (PID)). PID se može manifestirati kao endometritis, salpingitis, peritonitis zdjelice i tuboovarijski apscesi. Manji postotak osoba s gonokoknim infekcijama može razviti diseminiranu gonokoknu infekciju (Disseminated Gonococcal Infection (DGI)). (2, 3).

Konvencionalna dijagnoza GC infekcije zahtijeva izolaciju organizma na selektivnim medijima ili opažanje diplokoksa u preparatima obojenim po Gramu (4). Metode kulture mogu imati dobru kliničku osjetljivost, ali uvelike ovise o pravilnom rukovanju ispitkom. Nepravilno skladištenje i prijenos ispitka mogu rezultirati gubitkom održivosti organizma i dati lažno negativne rezultate. Osim toga, loša tehnika uzorkovanja, toksični materijali za uzorkovanje i inhibicija rasta komponentama tjelesnih izlučevina, također mogu rezultirati lažno negativnim rezultatima (5, 6). Uobičajeno korištene metode bez kulture za detekciju GC uključuju izravne testove DNA sonde i testove amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT-ovi).

NAAT-ovi prve generacije za GC imaju tehnološke probleme koji ograničavaju njihovu učinkovitost. Ti problemi uključuju složenu obradu ispitaka i njihovu inhibiciju što može dovesti do lažno negativnih rezultata (7). Test GC Aptima je NAAT druge generacije koji se koristi tehnologijom ciljnog izdvajanja, TMA-om i testom zaštite od hibridizacije (Hybridization Protection Assay, HPA)) kako bi pojednostavio obradu ispitka, amplificirao ciljnu rRNA i detektirao amplikon. Studije koje su uspoređivale učinkovitost i inhibiciju ispitka različitih amplifikacijskih sustava pokazale su prednosti ciljnog izdvajanja, TMA-a i HPA-a (8, 9).

Prema „Smjernicama za otkrivanje gonoreje u Engleskoj”, smjernicama Engleskog zavoda za javno zdravstvo iz 2021. godine, test na gonoreju trebao bi imati minimalnu pozitivnu

prediktivnu vrijednost (PPV) od 90 % u lokalnom okruženju ili populaciji pacijenata (10). Ako PPV padne ispod ovog praga, treba provesti dodatni test kako bi se potvrdili pozitivni rezultati testa i poboljšao PPV. Dodatni testovi opisani su kao drugi test amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT) koji se provodi na istom uzorku, ali koji detektira drugačiji ciljni slijed nukleinske kiseline. Test GC Aptima i test Combo 2 Aptima™ ciljaju podjedinicu 16S rRNA za hvatanje i detekciju. Oligomer za hvatanje je isti za oba testa, ali test GC Aptima detektira drugačiju regiju podjedinice 16S rRNA od testa Combo 2 Aptima te se stoga može smatrati prikladnim dodatnim testom za poboljšanje PPV-a testiranog testom Combo 2 Aptima kada to preporučuju lokalne zdravstvene smjernice.

Načela postupka

Ispitci se uzimaju i prenose u odgovarajuće epruvete za prijenos ispitaka. Prenesena otopina u tim epruvetama oslobađa ciljnu rRNA i štiti je od degradacije tijekom skladištenja. Kada se test GC Aptima provodi u laboratoriju, ciljne molekule rRNA izoliraju se iz ispitaka upotrebom oligomera za hvatanje putem ciljnog izdvajanja koje se koristi magnetskim mikročesticama. Oligomer za hvatanje sadrži sekvence komplementarne specifičnim regijama ciljne molekule, kao i niz ostataka deoksiadenozina. Tijekom koraka hibridizacije, sekvencijski specifična regija oligomera za hvatanje veže se na specifičnu regiju ciljne molekule. Kompleks oligomera za hvatanje i ciljne sekvence zatim se izdvaja iz otopine tako što se temperatura reakcije smanjuje na sobnu temperaturu. To smanjenje temperature omogućava hibridizaciju između regije deoksiadenozina na oligomeru za hvatanje i molekula polideoksitimidina koje su kovalentno vezane na magnetske čestice. Mikročestice, uključujući uhvaćene ciljne molekule koje su na njih vezane, povlače se na stijenke reakcijske posude primjenom magneta i supernatant se aspirira. Čestice se ispiru kako bi se uklonila preostala matrica ispitka koja može sadržavati inhibitore reakcije amplifikacije. Nakon što se dovrše koraci ciljnog izdvajanja, ispitci su spremni za amplifikaciju.

Testovi ciljne amplifikacije temelje se na sposobnosti komplementarnih oligonukleotidnih prajmera da se specifično žare i omogućuju enzimsku amplifikaciju ciljnih lanaca nukleinske kiseline. Reakcija Hologic® ponavlja specifično područje 16S rRNA iz GC-a putem DNA međuprodukata. Jedinstven skup prajmera upotrebljava se za ciljnu molekulu. Otkrivanje sekvenci proizvoda amplifikacije (amplikona) rRNA postiže se uporabom hibridizacije nukleinskih kiselina. Jednolančana kemiluminiscentna DNA sonda, koja je komplementarna području ciljnog ampikona, označena je molekulom akridinijeva estera. Označena DNA sonda kombinira se s ampikonima i tvori stabilne RNA:DNA hibride. Seleksijski reagens razlikuje hibridiziranu od nehibridizirane sonde, eliminirajući generiranje signala iz nehibridizirane sonde. Tijekom koraka otkrivanja, svjetlost koju emitiraju označeni RNA:DNA hibridi mjeri se luminometrom u obliku signala fotona, te se prikazuje kao relativna svjetlosna jedinica (eng. Relative Light Unit, RLU).

Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti

SSP (Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti, engl. Summary of Safety and Performance) dostupan je u europskoj bazi podataka o medicinskim uređajima (Eudamed), gdje je povezan s identifikatorima uređaja (Osnovni UDI-DI). Kako biste locirali SSP za test GC Aptima, pogledajte Osnovni jedinstveni identifikator uređaja (Basic Unique Device Identifier, BUDI): **54200455DIAGAPTGCQL**.

Upozorenja i mjere opreza

- A. Za *in vitro* dijagnostičku uporabu.
- B. Za profesionalnu uporabu.
- C. Za dodatna specifična upozorenja, mjere opreza i postupke za kontrolu zagađenja za sustav Panther / Panther Fusion™ pogledajte *Priručnik za uporabu sustava Panther / Panther Fusion*.
- D. Kako biste smanjili rizik od nevažećih rezultata, pažljivo pročitajte cijelu uputu u pakiranju i *Priručnik za rukovatelja sustavom Panther/Panther Fusion* prije izvođenja ovog testa.
- E. Samo osoblje koje je adekvatno osposobljeno za uporabu testa GC Aptima i za rukovanje potencijalno zaraznim materijalima smije provoditi ovaj postupak. Ako dođe do izlijevanja, odmah na licu mjesta dezinficirajte odgovarajućim postupcima.

U vezi s laboratorijem

- F. Upotrebljavajte samo isporučene ili određene jednokratne laboratorijske proizvode.
- G. Pridržavajte se rutinskih laboratorijskih mjera opreza. Nemojte jesti, piti ili pušiti u označenim radnim područjima. Prilikom rukovanja ispitcima i reagensima iz kompleta nosite jednokratne rukavice bez pudera, zaštitne naočale i laboratorijsku kutu. Nakon rukovanja ispitcima i reagensima iz kompleta temeljito operite ruke.
- H. **Upozorenje: Nadražujuće i korozivno.** Izbjegavajte kontakt Auto Detecta 2 s kožom, očima i sluznicom. Ako ova tekućina dođe u kontakt s kožom ili očima, isperite vodom. Ako se prolije, prolivenu tekućinu prije brisanja razrijedite vodom.
- I. Radne površine, pipete i drugu opremu potrebno je redovito dekontaminirati otopinom natrijeva hipoklorita od 2,5 % do 3,5 % (0,35 M do 0,5 M).
- J. Bacite sav materijal koji je došao u dodir s ispitcima i reagensima u skladu s primjenjivim nacionalnim, međunarodnim i regionalnim propisima.
- K. Koristite dobre standardne prakse za molekularne laboratorije uključujući praćenje stanja okoliša. Pogledajte *Napomene o postupku* za predloženi protokol praćenja laboratorijske kontaminacije za sustav Panther.

U vezi s ispitkom

- L. Ovaj test provodi se isključivo na ispitcima endocervikalnog i muškog uretralnog brisa, ispitcima iz otopine PreservCyt za papa test, ispitcima vaginalnog brisa te ispitcima urina žena i muškaraca. Učinkovitost s ispitcima koji nisu navedeni pod naslovom *Prikupljanje i skladištenje ispitka* nije bila predmet procjene.
- M. Datumi isteka roka trajanja navedeni na kompletima za prikupljanje odnose se na lokaciju prikupljanja, a ne na ustanovu za testiranje. Ispitci prikupljeni u bilo kojem trenutku prije isteka roka trajanja kompleta za prikupljanje te prevezeni i pohranjeni u skladu s uputama u pakiranju valjani su za testiranje čak i ako je rok valjanosti na epruveti za prikupljanje istekao.
- N. Otopina PreservCyt potvrđena je kao alternativni medij za testiranje uz test GC Aptima. Ispitci iz otopine PreservCyt za papa test obrađeni upotrebom instrumenata koji nisu procesor sustava ThinPrep™ nisu procijenjeni za uporabu na testu GC Aptima.

- O. Nakon što je urin dodan u epruvetu za prijenos urina, razina tekućine mora biti između dvije crne linije indikatora na naljepnici epruvete. U suprotnom, ispitak se mora odbaciti.
- P. Tijekom prijevoza ispitka održavajte odgovarajuće uvjete pohrane kako biste osigurali cjelovitost ispitka. Stabilnost ispitka u uvjetima prijevoza drugačijim od preporučenih nije procijenjena.
- Q. Spriječite unakrsno zagađenje tako da odbacite upotrijebljene materijale bez prelaženja iznad bilo kojeg drugog spremnika.
- R. Ispitci mogu biti infektivni. Tijekom izvođenja ispitivanja pridržavajte se univerzalnih mjera opreza. Metode propisnog rukovanja i odlaganja treba utvrditi voditelj laboratorija. Ovaj dijagnostički postupak smije izvoditi samo osoblje prikladno osposobljeno za rukovanje s infektivnim materijalom.
- S. Izbjegavajte unakrsno zagađenje tijekom izvođenja koraka rukovanja ispitcima. Ispitci mogu sadržavati ekstremno visoke razine organizama. Provjerite da se spremnici s ispitcima različitih pacijenata ne dodiruju međusobno tijekom rukovanja ispitcima u laboratoriju. Zamijenite rukavice ako dođu u kontakt s ispitkom.
- T. Ako laboratorij primi epruvetu za prijenos ispitka brisa bez brisa, s dva brisa, s brisom za čišćenje ili brisom koji nije isporučio Hologic, ispitak se mora odbaciti. Prije odbacivanja epruvete za prijenos brisa bez brisa provjerite radi li se o epruveti za prijenos ispitka Aptima® jer ta epruveta za prijenos ispitka neće sadržavati bris.
- U. Za ispitke za papa test u otopini PreservCyt prikupite u skladu s uputama proizvođača. Alikvoti naknadno uklonjeni iz bočice PreservCyt za testiranje putem testa GC Aptima moraju biti obrađeni isključivo upotrebom kompleta za prijenos ispitka Aptima™.
- V. Nakon probijanja, iz čepova epruveta za prijenos ispitka Aptima pod određenim uvjetima može istjecati tekućina. Kako biste spriječili da se to dogodi, slijedite upute navedene pod naslovom *Postupak testa na sustavu Panther*.

U vezi s testom

- W. Reagense zatvarajte i pohranjujte na propisanim temperaturama. Nepravilno pohranjeni reagensi mogu utjecati na radni učinak testa. Pogledajte *Zahtjevi za pohranu reagensa i njihovo rukovanje* i *Postupak testa na sustavu Panther* za više informacija.
- X. Primjenjujte univerzalne mjere opreza prilikom rukovanja kontrolama.
- Y. Izbjegavajte zagađenje reagensa mikroorganizmima i ribonukleazom.
- Z. Ne upotrebljavajte komplet ili kontrolu nakon isteka roka trajanja.
- AA. Nemojte zamjenjivati, miješati niti kombinirati analitičke reagense iz kompleta s drugim osnovnim brojevima serije. Kontrole i testne tekućine mogu se zamjenjivati.
- AB. Nemojte kombinirati nikakve analitičke reagense ili tekućine bez posebnih uputa. Reagense ili tekućine nemojte puniti do vrha. Sustav Panther provjerava razine reagensa.
- AC. Neki reagensi u ovom kompletu nose oznake s informacijama o opasnostima.

Napomena: Informiranje o opasnostima odražava klasifikaciju sigurnosno-tehničkih listova (Safety Data Sheets, SDS) EU-a. Informacije o opasnostima specifične za vašu regiju potražite u Biblioteci sigurnosno-tehničkih listova (Safety Data Sheet Library) na www.hologicds.com. Za više informacija o simbolima pogledajte legendu simbola na www.hologic.com/package-inserts.

Informacije o opasnostima u EU-u	
Amplifikacijski reagens <i>HEPES 25 – 30 %</i> — H402 - Štetno za vodeni okoliš. H412 - Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima. P273 - Izbjegavati ispuštanje u okoliš. P501 - Odložiti sadržaj/spremnik u odobreni pogon za odlaganje otpada.	
Enzimski reagens <i>TRITON X-100 1 – 5 %</i> <i>HEPES 1 – 5 %</i> — H412 - Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima. P273 - Izbjegavati ispuštanje u okoliš. P501 - Odložiti sadržaj/spremnik u odobreni pogon za odlaganje otpada.	
Reagens sonde <i>LAURIL SULFAT LITIJEVA SOL 35 – 40 %</i> <i>JANTARNA KISELINA 10 – 15 %</i> — H412 - Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima. P273 - Izbjegavati ispuštanje u okoliš. P501 - Odložiti sadržaj/spremnik u odobreni pogon za odlaganje otpada.	
Otopina za rekonstituciju enzima <i>GLICEROL 20 – 25 %</i> <i>TRITON X-100 5 – 10 %</i> <i>HEPES 1 – 5 %</i> — H412 - Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima. P273 - Izbjegavati ispuštanje u okoliš. P501 - Odložiti sadržaj/spremnik u odobreni pogon za odlaganje otpada	
 	Selekcijski reagens <i>BORNA KISELINA 1 – 5 %</i> <i>TRITON X-100 1 – 5 %</i> <i>NATRIJEV HIDROKSID < 1 %</i> OPASNOST H315 - Nadražuje kožu. H360FD - Može štetno djelovati na plodnost. Može naškoditi nerođenom djetetu. P264 - Nakon uporabe temeljito oprati lice, ruke i sve izložene površine kože. P280 - Nositi zaštitne rukavice/zaštitno odijelo/zaštitu za oči/zaštitu za lice. P302 + P352 - U SLUČAJU DODIRA S KOŽOM: oprati velikom količinom vode i sapuna. P332 + P313 - U slučaju nadražaja kože: zatražiti savjet/pomoć liječnika. P362 + P364 - Skinuti zagađenu odjeću i oprati je prije ponovne uporabe. P201 - Prije uporabe pribaviti posebne upute. P202 - Ne rukovati prije upoznavanja i razumijevanja sigurnosnih mjera predostrožnosti. P308 + P313 - U SLUČAJU izloženosti ili sumnje na izloženost: zatražiti savjet/pomoć liječnika. P405 - Skladištiti pod ključem. P501 - Odložiti sadržaj/spremnik u odobreni pogon za odlaganje otpada

Reagens cilnog izdvajanja

HEPES 5 – 10 %

EDTA 1 – 5 %

LITIJ HIDROKSID, MONOHIDRAT 1 – 5 %

H412 - Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima.

P273 - Izbjegavati ispuštanje u okoliš.

P501 - Odložiti sadržaj/spremnik u odobreni pogon za odlaganje otpada.

Zahtjevi za pohranu reagensa i njihovo rukovanje

A. U tablici u nastavku prikazani su uvjeti skladištenja i stabilnost reagensa i kontrola:

Reagens	Skladištenje neotvorenog proizvoda	Otvoreni komplet (rekonstituiran)	
		Skladištenje	Stabilnost
Amplifikacijski reagens	Od 2 °C do 8 °C		
Enzimski reagens	Od 2 °C do 8 °C		
Reagens sonde	Od 2 °C do 8 °C		
Reagens cilnog izdvajanja B	Od 2 °C do 8 °C		
Otopina za rekonstituciju amplifikacije	Od 2 °C do 30 °C	Od 2 °C do 8 °C	60 dana
Otopina za rekonstituciju enzima	Od 2 °C do 30 °C	Od 2 °C do 8 °C	60 dana
Otopina za rekonstituciju sonde	Od 2 °C do 30 °C	Od 2 °C do 8 °C	60 dana
Selekcijski reagens	Od 2 °C do 30 °C	Od 2 °C do 30 °C	60 dana
Reagens cilnog izdvajanja	Od 15 °C do 30 °C	Od 15 °C do 30 °C	60 dana
Pozitivna kontrola	Od 2 °C do 8 °C		Bočica za jednokratnu uporabu
Negativna kontrola	Od 2 °C do 8 °C		Bočica za jednokratnu uporabu

- B. Reagens cilnog izdvajanja stabilan je kada se čuva na temperaturi od 15 °C do 30 °C (sobna temperatura).
- C. Radni reagens cilnog izdvajanja (Working Target Capture Reagent (wTCR)) stabilan je 60 dana ako je pohranjen na temperaturi od 15 °C do 30 °C. Nemojte čuvati u hladnjaku.
- D. Nakon rekonstitucije, enzimski reagens, amplifikacijski reagens i reagens sonde stabilni su 60 dana ako su pohranjeni na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- E. Neiskorištene rekonstituirane reagense i wTCR odložite u roku od 60 dana ili nakon isteka roka valjanosti osnovne serije, ovisno o tome što je prije.
- F. Izbjegavajte unakrsno zagađenje tijekom rukovanja reagensima i njihova skladištenja. Prije svakog skladištenja ponovno zatvorite sve rekonstituirane reagense novim čepovima za reagense.
- G. Kontrole su stabilne do datuma navedenog na bočicama.
- H. Reagensi pohranjeni u sustavu Panther stabilni su 72 sat.
- I. Reagens sonde i rekonstituirani reagens sonde fotosenzitivni su. Reagense pohranite na mjesto zaštićeno od svjetlosti.
- J. Nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu, neke kontrolne epruvete mogu izgledati zamućene ili sadržavati talog. Zamućenost ili talog povezan s kontrolama ne utječe na učinkovitost kontrole. Kontrole se mogu koristiti bilo da su bistre ili zamućene/s talogom.

Ako se žele jasne kontrole, solubilizacija se može ubrzati njihovom inkubacijom na gornjoj granici raspona sobne temperature (od 15 °C do 30 °C).

K. Reagense nemojte zamrzavati.

Prikupljanje i skladištenje ispitka

Napomena: Rukujte svim ispitcima kao da sadržavaju potencijalno zarazne agense. Primjenjujte univerzalne mjere opreza.

Napomena: Pazite da izbjegnute unakrsno zagađenje tijekom koraka rukovanja uzorkom. Na primjer, bacite upotrijebljeni materijal bez prelaska preko otvorenih epruveta.

Test GC Aptima dizajniran je za detektiranje prisutnosti GC-a u ispitcima endocervikalnih, vaginalnih i muških uretralnih brisova koje uzima kliničar, ispitaka vaginalnih brisova koje uzimaju pacijentice, ispitaka urina žena i muškaraca te ispitaka iz otopine PreservCyt za papa test. Učinkovitost testa nije procijenjena s ispitcima osim onih prikupljenih sljedećim kompletima za prikupljanje ispitka:

- Multitest komplet za prikupljanje ispitaka brisa Aptima™
- Komplet za prikupljanje urina Aptima™ za ispitke urina muškaraca i žena
- Uniseks komplet za uzimanje brisa Aptima™ za ispitke endocervikalnog i muškog uretralnog brisa
- Komplet za prijenos ispitka Aptima (za uporabu s ginekološkim uzorcima prikupljenim u otopini PreservCyt)

A. Upute za prikupljanje

Za upute o prikupljanju ispitka pogledajte odgovarajuće upute u pakiranju kompleta za prikupljanje ispitka.

B. Prijenos i pohrana ispitka prije testiranja

1. Ispitci brisa

- a. Nakon prikupljanja, prenesite i pohranite bris u epruvetu za prijenos ispitka na temperaturi od 2 °C do 30 °C do testiranja. Ispitke je potrebno testirati testom GC Aptima u roku od 60 dana od prikupljanja.
- b. Ako je potrebna dulja pohrana, zamrznite urogenitalne ispitke u epruveti za prijenos ispitka brisa u roku od 7 dana od prikupljanja na temperaturi od -20 °C do -70 °C kako biste omogućili testiranje do 12 mjeseci nakon prikupljanja.

2. Ispitci urina

- a. Održavajte ispitak urina na temperaturi od 2 °C do 30 °C nakon prikupljanja i prenesite ga u epruvetu za prijenos ispitka urina Aptima u roku od 24 sata od prikupljanja. Prenesite u laboratorij u spremniku za prikupljanje primarnih uzoraka ili epruveti za prijenos na temperaturi od 2 °C do 30 °C. Pohranite na temperaturi od 2 °C do 30 °C i testirajte obrađene ispitke urina testom GC Aptima u roku od 30 dana od prikupljanja.
- b. Ako je potrebna dulja pohrana, zamrznite ispitke urina u epruveti za prijenos ispitka urina u roku od 7 dana od prikupljanja na temperaturi od -20 °C do -70 °C kako biste omogućili testiranje do 12 mjeseci nakon prikupljanja.

3. Ispitci za papa test u otopini PreservCyt
 - a. Ispitci za papa test u otopini PreservCyt namijenjeni za testiranje GC-a moraju biti obrađeni za citologiju i/ili preneseni u epruvetu za prijenos ispitka Aptima u roku od 30 dana od prikupljanja ako su pohranjeni na temperaturi od 2 °C do 30 °C.
 - b. Ako će se upotrijebiti postupak za uklanjanje alikvota ThinPrep, pogledajte *Priručnik za rukovatelja procesorom sustava ThinPrep* za upute o uklanjanju alikvota. Prenesite 1 mL uklonjenog alikvota u epruvetu za prijenos ispitka Aptima u skladu s uputama za uporabu kompleta za prijenos ispitka Aptima i uputama u pakiranju otopine za prijenos ispitka Aptima.
 - c. Ako se ispitak testira nakon obrade pomoću procesora sustava ThinPrep, obradite ispitak za papa test u otopini PreservCyt u skladu s *Priručnikom za rukovatelja procesorom ThinPrep* te uputama za uporabu kompleta za prijenos ispitka Aptima i uputama u pakiranju otopine za prijenos ispitka. Prenesite 1 mL tekućine preostale u bočici otopine PreservCyt u epruvetu za prijenos ispitka Aptima u skladu s uputama za uporabu kompleta za prijenos ispitka Aptima i uputama u pakiranju otopine za prijenos Aptima.
 - d. Nakon što je ispitak otopine PreservCyt za papa test prenesen u epruvetu za prijenos ispitka Aptima, ispitak se mora testirati testom GC Aptima u roku od 30 dana ako je pohranjen na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosno 14 dana ako je pohranjen na temperaturi od 15 °C do 30 °C. Ako je potrebna dulja pohrana, zamrznete ispitke u roku od 7 dana od prijenosa u epruveti za prijenos ispitka urina Aptima na temperaturi od -20 °C do -70 °C kako biste omogućili testiranje do 12 mjeseci nakon prijenosa.

C. Pohrana ispitka nakon testiranja

1. Ispitane uzorke pohranjujte na nosaču u uspravnom položaju.
2. Epruvete za prijenos ispitka zatvorite s novom, čistom plastičnom barijerom, barijerom od folije ili čepom.

Napomena: *Bilo koji uvjet koji dovodi do gubitka ili isparavanja medija tijekom prenošenja, rukovanja ili pohrane može utjecati na mogućnost pipetiranja više alikvota.*

3. Ako ispitane uzorke treba zamrznuti ili transportirati, uklonite probojne čepove i na epruvete za prijenos ispitka stavite nove neprobojne čepove. Ako se ispitci trebaju transportirati na testiranje u drugu ustanovu, potrebno je održavati preporučene temperature. Prije otvaranja prethodno testiranih uzoraka kojima je ponovno stavljen čep, epruvete s ispitkom za prenošenje potrebno je centrifugirati 5 minuta pri 420 relativne centrifugalne sile (eng. Relative Centrifugal Force, RCF) kako bi se sva tekućina spustila na dno epruvete. **Izbjegavajte prskanje i unakrsnu kontaminaciju.**

Napomena: *Ispitci se trebaju transportirati u skladu s primjenjivim nacionalnim i međunarodnim propisima o transportu.*

Sustav Panther

Reagensi za test GC Aptima na sustavu Panther navedeni su u nastavku. Pored naziva reagensa navedeni su i identifikacijski simboli reagensa.

Isporučeni reagensi i materijali

Komplet za test Neisseria gonorrhoeae Aptima, 100 testova (2 kutije i 1 komplet kontrola)
(Kat. br. 302927)

Kutija za hlađenje testa Neisseria gonorrhoeae Aptima (kutija 1 od 2)
(nakon primitka čuvajte na 2 °C do 8 °C)

Simbol	Komponenta	Količina
A	Amplifikacijski reagens <i>Neinfektivne nukleinske kiseline osušene u puferiranoj otopini koja sadržava < 5 % sredstva za povećanje volumena.</i>	1 bočica
E	Enzimski reagens <i>Reverzna transkriptaza i RNK polimeraza osušene u puferiranoj otopini HEPES koja sadržava < 10 % reagensa za povećanje volumena.</i>	1 bočica
P	Reagens sonde <i>Neinfektivne kemiluminiscentne DNA sonde osušene u jantrom puferiranoj otopini koja sadržava < 5 % deterdženta.</i>	1 bočica
TCR-B	Reagens ciljnog izdvajanja B <i>Neinfektivne nukleinske kiseline u puferiranoj otopini sadržavaju < 5 % deterdženta.</i>	1 x 0,30 mL

Kutija sobne temperature test Neisseria gonorrhoeae Aptima (kutija 2 od 2)
(nakon primitka čuvajte na 15 °C do 30 °C)

Simbol	Komponenta	Količina
AR	Otopina za rekonstituciju amplifikacije <i>Vodena otopina koja sadržava konzervanse.</i>	1 x 11,9 mL
ER	Otopina za rekonstituciju enzima <i>Otopina tretirana puferom HEPES koja sadržava površinski aktivnu tvar i glicerol.</i>	1 x 6,3 mL
PR	Otopina za rekonstituciju sonde <i>Puferirana otopina sukcinata koja sadržava < 5 % deterdženta.</i>	1 x 15,2 mL
S	Selekcijski reagens <i>600 mM boratom puferirane otopine koja sadržava površinski aktivnu tvar.</i>	1 x 43,0 mL
TCR	Reagens ciljnog izdvajanja <i>Puferirana otopina koja sadrži čvrstu fazu i oligomere za hvatanje.</i>	1 x 26,0 mL
	Prstenovi za rekonstituciju	3
	List s crtičnim kodovima osnovne serije	1 list

Komplet kontrola Aptima
(nakon primitka čuvajte na 2 °C do 8 °C)

Simbol	Komponenta	Količina
PGC/NCT	Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola, CT <i>Neinfektivna nukleinska kiselina GC u puferiranoj otopini sadržava < 5 % deterdženta. Svaki uzorak od 400 µL sadržava procijenjeni ekvivalent rRNA od 50 stanica GC-a (250 fg/test*).</i>	5 x 1,7 mL
PCT/NGC	Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC <i>Neinfektivna nukleinska kiselina CT u puferiranoj otopini sadržava < 5 % deterdženta. Svaki uzorak od 400 µL sadržava procijenjeni ekvivalent rRNA od 1 CT IFU (5 fg/test*).</i>	5 x 1,7 mL

*Ekvivalenti rRNA izračunati su na osnovi veličine genoma i procijenjenog omjera DNA:RNA / ćelije svakog organizma.

Potrebni materijali koji su dostupni odvojeno

Napomena: Materijali dostupni kod tvrtke Hologic imaju navedene kataloške brojeve, osim ako je drugačije naznačeno.

	<u>Kat. br.</u>
Sustav Panther	303095
Sustav Panther Fusion	PRD-04172
Kontinuirana tekućina i otpad sustava Panther™ (Panther Plus)	PRD-06067
Komplet testnih tekućina Aptima™ (otopina za pranje Aptima, pufer za deaktivacijsku tekućinu Aptima i uljni reagens Aptima)	303014 (1000 testova)
Auto Detect komplet Aptima™	303013 (1000 testova)
Jedinice za više epruveta (multi-tube units, MTU))	104772-02
Komplet vrećica za otpad Panther™	902731
Poklopac koša za otpad Panther™	504405
ili komplet ciklusa Panther™ <i>sadrži MTU-ove, vrećice za otpad, poklopce koša za otpad, testne tekućine i auto detect</i>	303096 (5000 testova)
Vrhovi, volumena 1000 µL, filtrirani, provodni, s mogućnosti mjerenja razine tekućine i za jednokratnu upotrebu <i>Nisu svi proizvodi dostupni u svim regijama. Obratite se svom predstavniku za informacije specifične za regiju</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Komplet za prijenos ispitka Aptima <i>za uporabu s ispitcima u otopini PreservCyt</i>	301154C
Komplet za prijenos ispitaka Aptima – s mogućnošću ispisa za uporabu s ispitcima u otopini PreservCyt	PRD-05110
Multitest komplet za prikupljanje ispitaka brisa Aptima	PRD-03546
Uniseks komplet za uzimanje brisa Aptima za ispitke endocervikalnog i muškog uretralnog brisa	301041

Aptima™ komplet za prikupljanje ispitaka urina za ispitke urina muškaraca i žena	301040
Epruveta za prijenos ispitaka urina Aptima™ za ispitke urina muškaraca i žena	105575
Izbjeljivač, 5 % do 8,25 % (0,7 M do 1,16 M) otopine natrijeva hipoklorita	—
Jednokratne rukavice	—
Probojni čepovi Aptima	105668
Zamjenski neprobojni čepovi	103036A
Zamjenski čepovi za 100 testnih kompleta <i>Amplifikacijski reagens, enzimski reagens i reagens sonde otopine za rekonstituciju TCR i selekcijski reagens</i>	— <i>CL0041 (100 čepova) 501604 (100 čepova)</i>

Opcionalni materijali

	<u>Kat. br.</u>
Komplet kontrola Aptima™	301110
Pojačivač izbjeljivača za čišćenje Hologic® <i>za rutinsko čišćenje površina i opreme</i>	302101
Klackalica epruvete	—
Maramice koje ne ostavljaju dlačice	—
Pokrovi s plastičnom poledinom za radne površine	—

Postupak testa na sustavu Panther

Napomena: Dodatne informacije o postupku na sustavu Panther potražite u Priručniku za rukovatelja sustava Panther/Panther Fusion.

A. Priprema radnog prostora

- Očistite radne površine na kojima će se pripremati reagensi. Prebrišite radne površine otopinom natrijeva hipoklorita od 2,5 % do 3,5 % (0,35 M do 0,5 M). Ostavite otopinu natrijevog hipoklorita na površinama najmanje 1 minutu, a zatim je isperite deioniziranim (DI) vodom. Nemojte ostaviti otopinu natrijeva hipoklorita da se osuši. Površinu radnog stola na kojoj će se pripremati reagensi prekrijte čistim apsorpcijskim pokrovima s plastičnom poledinom za radne površine u laboratoriju.
- Očistite zasebnu radnu površinu na kojoj će se pripremati uzorci. Primjenjujte prethodno opisani postupak (Korak A.1).
- Očistite sve pipetore. Primijenite prethodno opisani postupak (Korak A.1).

B. Reagens rekonstitucije/pripreme novog kompleta

Napomena: Rekonstituciju reagensa potrebno je provesti prije početka rada na sustavu Panther.

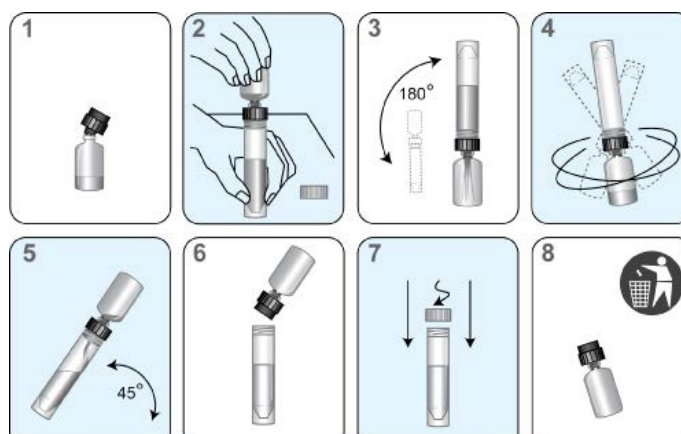
- Prije testiranja amplifikacijski reagens, enzimski reagens i reagens sonde moraju se rekonstituirati tako da se kombinira sadržaj bočica liofiliziranog reagensa i odgovarajuće otopine za rekonstituciju. Ako su rashlađene, prije uporabe pričekajte da otopine za rekonstituciju dosegnu sobnu temperaturu.
 - Pričekajte da liofilizirani reagensi dosegnu sobnu temperaturu (od 15 °C do 30 °C) prije uporabe.

- b. Svaku otopinu za rekonstituciju uparite s njenim liofiliziranim reagensom. Prije pričvršćivanja prstena za rekonstituciju provjerite podudaraju li se simboli oznaka na otopini za rekonstituciju i reagensu.
- c. Provjerite brojeve serija na listu crtičnih kodova osnovne serije kako biste se uvjerali da ste uparili odgovarajuće reagense. Označite čepove bočica otopine za rekonstituciju.
- d. Otvorite bočicu liofiliziranog reagensa i kraj prstena za rekonstituciju s urezima čvrsto umetnite u otvor bočice (Slika 1, Korak 1).
- e. Otvorite odgovarajuću otopinu za rekonstituciju i čep stavite na čistu, prekrivenu radnu površinu.
- f. Dok držite bočicu s otopinom za rekonstituciju na stolu, čvrsto umetnite drugi kraj prstena za rekonstituciju u bočicu otopine za rekonstituciju (Slika 1, Korak 2).
- g. Polako preokrenite sastavljene bočice. Pustite da otopina iscuri iz bočice otopine za rekonstituciju u staklenu bočicu (Slika 1, Korak 3).
- h. Otopinu u bočici nježno protresite kružnim pokretima kako biste je promiješali. Izbjegavajte stvaranje pjene dok bocu tresete kružnim pokretima. (Slika 1, Korak 4).
- i. Pričekajte da liofilizirani reagens uđe u otopinu, a zatim ponovno preokrenite sastavljene bočice uz nagib pod kutom od 45° kako biste smanjili stvaranje pjene (Slika 1, Korak 5). Pričekajte da se sva tekućina iscijedi natrag u bočicu otopine za rekonstituciju.
- j. Uklonite prsten za rekonstituciju i staklenu bočicu (Slika 1, Korak 6).
- k. Ponovno začepite plastičnu bočicu spremljenim čepom s oznakom koji odgovara reagensu ili novim čepom. Nemojte miješati čepove. Zabilježite inicijale rukovatelja i datum rekonstitucije na oznaci (Slika 1, Korak 7).
- l. Odložite prsten za rekonstituciju i staklenu bočicu (Slika 1, Korak 8).
- m. Temeljito promiješajte svaki reagens tako da ga lagano izokrenete prije postavljanja u sustav Panther.

Opcija: Dodatno miješanje amplifikacijskog i enzimskog reagensa te reagensa sonde dopušteno je tako da se ponovno zatvorene plastične bočice postave na klackalicu epruvete podešenu na umjerenu brzinu i naginju najmanje 5 minuta. Provjerite jesu li reagensi temeljito promiješani.

Upozorenje: Izbjegavajte stvaranje pjene prilikom rekonstitucije reagensa. Pjena ugrožava mjerenje razine sustava Panther.

Upozorenje: Za postizanje očekivanih rezultata testa potrebno je temeljito miješanje reagensa.



Slika 1. Postupak rekonstitucije na sustavu Panther

2. Pripremite radni reagens ciljnog izdvajanja (wTCR)
 - a. Uparite odgovarajuće bočice TCR-a i TCR-a B.
 - b. Provjerite brojeve serija reagensa na listu kritičnih kodova osnovne serije kako biste se uvjerali da ste uparili odgovarajuće reagense u kompletu.
 - c. Otvorite bočicu TCR-a i čep stavite na čistu, prekrivenu radnu površinu.
 - d. Otvorite bocu TCR-B-a i cijeli njen sadržaj ulijte u bocu TCR-a. Očekujte da će vam u bočici TCR-a B ostati mala količina tekućine.
 - e. Začepite bočicu TCR-a i otopinu nježno protresite kružnim pokretima kako biste promiješali sadržaj. Izbjegavajte stvaranje pjene tijekom ovog koraka.
 - f. Na oznaku zabilježite inicijale korisnika i aktualni datum.
 - g. Bočicu TCR-a B i čep odložite u otpad.
3. Priprema selekcijskog reagensa
 - a. Provjerite broj serije na bočici reagensa kako biste bili sigurni da odgovara broju serije na listu s kritičnim kodom osnovne serije.
 - b. Na oznaku zabilježite inicijale korisnika i aktualni datum.

Napomena: *Temeljito promiješajte laganim preokretanjem sve reagense prije postavljanja na sustav. Izbjegavajte stvaranje pjene tijekom preokretanja reagensa.*

C. Priprema reagensa za prethodno rekonstituirane reagense

1. Prethodno rekonstituirani amplifikacijski, enzimski reagensi i reagensi sonde moraju doseći sobnu temperaturu (15 °C do 30 °C) prije početka test.

Opcija: *Zatvorene plastične bočice s rekonstituiranim amplifikacijskim i enzimskim reagensima te reagensom sonde mogu se postaviti na klackalicu epruvete podešenu na umjerenu brzinu i nagnjati najmanje 25 minuta kako bi se osiguralo da će reagensi dosegnuti sobnu temperaturu i biti temeljito promiješani.*
2. Ako rekonstituirani reagens sonde sadržava talog koji se ne otapa na sobnoj temperaturi, zagrijte začepljenu bočicu na temperaturu koja ne premašuje 62 °C u trajanju od 1 do 2 minute. Nakon ovog koraka zagrijavanja, reagens sonde se može koristiti čak i ako ostane zaostali talog. Pomiješajte reagens sonde inverzijom, pazeći da ne izazovete pjenu, prije unošenja u sustav.
3. Prije postavljanja na sustav svaki reagens temeljito promiješajte nježnim preokretanjem. Izbjegavajte stvaranje pjene tijekom preokretanja reagensa. Ovaj korak nije potreban ako se reagensi postavljaju u sustav odmah nakon miješanja na klackalici epruvete.
4. Bočice s reagensom nemojte puniti do vrha. Sustav Panther prepoznat će i odbiti bočice koje su napunjene do vrha.

Upozorenje: *Za postizanje očekivanih rezultata testa potrebno je temeljito miješanje reagensa.*

D. Priprema kontrola

1. Uklonite kontrole iz pohrane (od 2 °C do 8 °C) i pričekajte da dosegnu sobnu temperaturu (od 15 °C do 30 °C) prije obrade.

E. Rukovanje ispitkom

1. Vizualno provjerite ispunjava li svaka epruveta za ispitke jedan od sljedećih kriterija.
 - a. Prisutnost jednog plavog brisa za prikupljanje Aptima u uniseks epruveti za prijenos ispitka brisa.
 - b. Prisutnost jednog ružičastog brisa za prikupljanje Aptima u multitest ili vaginalnoj epruveti za prijenos ispitka brisa.

- c. Konačni volumen urina između crnih linija punjenja epruvete za prijenos ispitka urina.
 - d. Odsutnost brisa u epruveti za prijenos Aptima za ispitke za papa test u otopini PreservCyt.
2. Pričekajte da ispitci dosegnu sobnu temperaturu (od 15 °C do 30 °C) prije obrade.

Napomena: *Napomena: Prije testiranja i/ili za otklanjanje sumnje na nevaljane rezultate povezane s ispitcima, ispitci se mogu miješati u vorteks miješalici na visokoj brzini najmanje 3 minute, nakon čega ih treba miješati u vorteks miješalici 1 minutu na niskoj brzini (kako bi se tekućina povukla prema dolje u epruveti).*

3. Pregledajte epruvete za ispitke prije nego ih postavite na stalak.
- a. Ako epruveta za ispitke sadržava mjehuriće u prostoru između tekućine i čepa, centrifugirajte epruvetu 5 minuta na 420 RCF kako biste eliminirali mjehuriće.
 - b. Ako epruveta za ispitke ima manji volumen od uobičajenog u trenutku kad su se slijedile upute za prikupljanje, centrifugirajte epruvetu 5 minuta na 420 RCF kako biste bili sigurni da u čepu nema tekućine.
 - c. Ako razina tekućine u epruveti za ispitke urina nije između dvije crne linije indikatora na naljepnici, ispitak se mora odbaciti. Nemojte bušiti prepunjenu epruvetu.
 - d. Ako epruveta za ispitke urina sadržava talog, zagrijavajte ispitak na 37 °C do 5 minuta. Ako se talog ne vrati u otopinu, vizualno provjerite sprječava li talog dostavu ispitka.

Napomena: *Nepridržavanje koraka 3a – c može dovesti do istjecanja tekućine iz čepa epruvete za ispitke.*

Napomena: *Iz svake epruvete za ispitke može se testirati do 5 odvojenih alikvota. Pokušaji pipetiranja više od 5 alikvota iz epruvete za ispitke mogu dovesti do pogrešaka pri obradi.*

F. Priprema sustava

1. Sustav postavite u skladu s uputama u *Priručniku za rukovatelja sustavom Panther/Panther Fusion* i *Napomene o postupku* za sustav Panther.

Napomena: *Pobrinite se da se upotrebljavaju stalci za reagense i adapteri za TCR odgovarajuće veličine.*

2. Postavite uzorke.

Napomene o postupku

A. Kontrole

1. Za ispravan rad sa softverom sustava Panther pomoću protokola GC Aptima potreban je jedan par kontrola. Epruvete s pozitivnom kontrolom, CT / negativnom kontrolom, GC i pozitivnom kontrolom, GC / negativnom kontrolom, CT mogu se postaviti na bilo koju poziciju na stalku ili u bilo koju stazu odjeljka za uzorke na sustavu Panther. Pipetiranje ispitka pacijenta započet će kada je zadovoljen jedan od sljedećih dvaju uvjeta:
 - a. Sustav trenutačno obrađuje par kontrola.
 - b. U sustav su registrirani važeći rezultati za kontrole.
2. Kada se kontrolne epruvete pipetiraju i obrade za određeni komplet reagensa, ispitci pacijenta mogu se obraditi s pomoću pridruženog kompleta analitičkog reagensa do 24 sata, **osim u sljedećim slučajevima:**
 - a. Rezultati kontrola nisu valjani.
 - b. Pridruženi komplet analitičkog reagensa uklanja se iz sustava.
 - c. Pridruženi komplet analitičkog reagensa premašio je granice stabilnosti.
3. Svaku kontrolnu epruvetu Aptima možete testirati samo jednom. Pokušaji pipetiranja više od jednom iz epruvete mogu dovesti do pogrešaka pri obradi.

B. Temperatura

Sobna temperatura definirana je kao temperatura od 15 °C do 30 °C.

C. Puder iz rukavica

Kao i kod svakog drugog sustava reagensa, višak pudera na nekim rukavicama može uzrokovati kontaminaciju otvorenih epruveta. Preporučuje se uporaba rukavica bez pudera.

D. Protokol praćenja laboratorijske kontaminacije za sustav Panther

Postoje mnogi čimbenici specifični za laboratorij koji mogu pridonijeti kontaminaciji, uključujući volumen testiranja, radni postupak, prevalenciju bolesti i razne druge laboratorijske aktivnosti. Ove čimbenike treba uzeti u obzir kada se utvrđuje učestalost praćenja kontaminacije. Intervali za praćenje kontaminacije trebaju se utvrditi na temelju praksi i postupaka svakog laboratorija.

Za praćenje laboratorijske kontaminacije, sljedeći se postupak može izvesti korištenjem uniseks kompleta za uzimanje brisa ispitka Aptima za ispitke endocervikalnog brisa i muškog uretralnog brisa ili kompleta za uzimanje brisa za ispitke za više testova Aptima:

1. Označite epruvete za prijenos briseva brojevima koji odgovaraju područjima koja se testiraju.
2. Izvadite štapić za uzimanje brisa (plavi štapić sa zelenim ispisom ako se upotrebljava uniseks komplet za uzimanje brisa za ispitke) iz pakiranja, namočite štapić u medij za prijenos ispitka (Specimen Transport Medium (STM)) Aptima™ i kružnim pokretima obrišite naznačeno područje.
3. Odmah umetnite štapić u epruvetu za prijenos.
4. Pažljivo odlomite tijelo štapića za uzimanje brisa na označenoj liniji, budite oprezni kako biste izbjegli prskanje sadržaja.
5. Čvrsto zatvorite epruvetu za transport brisa.
6. Ponovite korake od 2 do 5 za svako područje gdje želite uzeti bris.
7. Testirajte uzorke testom GC Aptima na sustavu Panther.
8. Daljnja istraživanja trebaju se provesti ako bilo koji uzorak pokaže pozitivan rezultat.

Ako su rezultati GC pozitivni ili ekvivokalni, pogledajte *Tumačenje testa – QC / Rezultati za pacijente*. Za dodatne informacije o praćenju kontaminacije specifične za sustav Panther, obratite se tehničkoj podršci Hologic.

Tumačenje testa – QC / Rezultati za pacijente

A. Tumačenje testa

Rezultati testa automatski se interpretiraju pomoću softvera sustava Panther uporabom protokola testa GC Aptima. Rezultat testa može biti negativan, ekvivokalan, pozitivan ili nevažeći, što ovisi o ukupnoj vrijednosti RLU-a u koraku otkrivanja (pogledati u nastavku). Rezultat testa može biti nevažeći zbog vrijednosti RLU-a izvan normalnih očekivanih raspona. Prijavite prvi važeći rezultat. Početno ekvivokalne i nevažeće rezultate testa potrebno je ponovno testirati. Ako je rezultat nevažeći prilikom ponovnog testiranja, potrebno je prikupiti novi ispitak.

Tumačenje testa	Ukupan RLU (x1000)
Negativan	od 0* do < 50
Ekvivokalan	od 50 do < 100
Nisko pozitivan RLU ^{1,2}	od 100 do < 2000
Pozitivan ¹	od 2000 do < 12.000
Nevaljan	0* ili > 12.000

*Rezultat od nula (0 x 1000) RLU-a u izvješću o ciklusu označava vrijednost između 0 i 999 RLU-a. Vrijednost RLU-a manja od 690 na sustavu Panther bit će prijavljena kao nevaljana.

¹Pogledajte Tablicu 3 za raspodjelu RLU rezultata. Opseg RLU-a nije pokazatelj razine organizma u ispitku.

²U rasponu nisko pozitivnih rezultata, podaci upućuju na to da je pozitivne rezultate potrebno pažljivo tumačiti, uz razumijevanje da je vjerojatnost lažno pozitivnog rezultata veća od vjerojatnosti stvarno pozitivnog rezultata.

B. Rezultati kontrole kvalitete i prihvatljivost

Negativna kontrola za GC, koja je označena „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGT,” i pozitivna kontrola za GC, koja je označena „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT,” djeluju kao kontrole za korake ciljnog izdvajanja, amplifikacije i detekcije testa. U skladu sa smjernicama ili zahtjevima lokalnih, državnih i/ili saveznih propisa odnosno akreditacijskih organizacija, mogu se uključiti dodatne kontrole za liziranje stanica i stabilizaciju RNA. Pozitivna kontrola za GC, sadržava neinfektivni GC rRNA. Prema želji, moguće je naručiti i dodatne kontrole kao komplet. Pravilna priprema ispitaka potvrđuje se vizualno prisutnošću jednog štapića za uzimanje brisa Aptima u epruveti za prijenos ispitka, konačnim volumenom urina između crnih linija punjenja na epruveti za prijenos ispitka urina ili odsutnošću štapića za uzimanje brisa u epruveti za prijenos ispitka Aptima za ispitke za papa test u otopini PreservCyt.

Pozitivne kontrole moraju imati sljedeće rezultate testa:

Kontrola	Ukupan RLU (x1000)	Rezultat za GC
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC	0* i < 50	Negativan
Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola, CT	≥ 100 i < 12.000	Pozitivan

*Rezultat od nula (0 x 1000) RLU-a u izvješću o ciklusu označava vrijednost između 0 i 999 RLU-a. Vrijednost RLU-a manja od 690 na sustavu Panther bit će prijavljena kao nevaljana.

1. Softver sustava Panther automatski procjenjuje kontrole u skladu s gore navedenim kriterijima i rezultati će se odražavati u izvješću o rezultatima.
2. Svaki laboratorij mora provesti odgovarajuće postupke kontrole kako bi ispunio lokalne zahtjeve.

Napomena: Za pomoć s kontrolama izvan raspona obratite se službi za tehničku podršku tvrtke Hologic.

3. Negativne kontrole možda neće biti učinkovite u praćenju nasumičnog prijenosa. Pogledajte *Studije prijenosa za sustav Panther* za rezultate studije analitičkog prijenosa visoke vrijednosti koja je provedena kako bi se pokazala kontrola prijenosa na sustavu Panther.

C. Kontrola pripreme ispitka (opcionalno)

Negativna kontrola za GC, koja je označena „CONTROL Y+ CT PCT / CONTROL – GC NGC,” i pozitivna kontrola za GC, koja je označena „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT,” djeluju kao kontrole za korake ciljnog izdvajanja, amplifikacije i detekcije testa i moraju biti uključene u svaki ciklus testa. Prema želji, kontrole za liziranje stanica i stabilizaciju RNA-a mogu se testirati u skladu sa zahtjevima odgovarajućih akreditacijskih organizacija ili pojedinačnih laboratorijskih postupaka. Poznati pozitivni ispitci mogu služiti kao kontrole tako da se pripreme i testiraju zajedno s nepoznatim ispitcima. Ispitke koji se upotrebljavaju kao kontrole pripreme potrebno je pohraniti, potrebno je rukovati njima te ih testirati u skladu s uputama u pakiranju. Kontrole pripreme ispitaka moraju se tumačiti na isti način kao što je opisano za ispitke testa pacijenata. Pogledajte *Tumačenje testa – QC / Rezultati za pacijente* i/ili *Rezultati testa pacijenata*.

D. Rezultati testa pacijenata

1. Ako kontrole u bilo kojem ciklusu ne daju očekivane rezultate, rezultati testa na ispitcima pacijenta iz istog ciklusa ne smiju se prijaviti.
2. Rezultati ispitaka brisa, urina te ispitaka za papa test u otopini PreservCyt. Pogledajte *Napomene* u nastavku.
 - a. Početni rezultati

GC Pos*	Pozitivna vrijednost za GC rRNA.
GC Neg	Pretpostavljena negativna vrijednost GC rRNA.
GC Equiv	Uzorak je potrebno ponovno testirati.
Nevaljan	Uzorak je potrebno ponovno testirati.

b. Rezultati ponovnog testa

GC Pos*	Pozitivna vrijednost za GC rRNA.
GC Neg	Pretpostavljena negativna vrijednost GC rRNA.
GC Equiv	Neodređena vrijednost, potrebno je prikupiti novi ispitak.
Nevaljan	Neodređena vrijednost, potrebno je prikupiti novi ispitak.

*Pozitivni rezultati ispitaka s niskim RLU-om uključeni su u ovu kategoriju. Pogledajte *Tumačenje testa – QC / Rezultati za pacijente* gore.

Napomene

- Prvi valjani, neekvivokalan rezultat za svaki analit rezultat je koji se mora prijaviti.
- Preporučuje se pažljivo razmatranje podataka o učinkovitosti pri tumačenju rezultata testa GC Aptima za asimptomatske osobe ili bilo koje osobe u populacijama s niskom prevalencijom.
- Negativan rezultat ne isključuje prisutnost infekcije GC-om jer rezultati ovise o pravilnom uzimanju ispitka, odsutnosti inhibitora i dovoljnoj količini rRNA za detekciju. Na rezultate testa mogu utjecati nepravilno uzimanje ispitka, neodgovarajuća pohrana ispitka, tehnička pogreška, zamjena ispitaka ili ciljne razine ispod granice detekcije testa.
- Testiranje endocervikalnog ispitka preporučuje se za pacijentice kod kojih postoji klinička sumnja na klamidijsku ili gonokoknu infekciju. Ako se uzimaju i bris za papa test i endocervikalni bris, ispitak za papa test u otopini PreservCyt mora se uzeti prije endocervikalnog brisa.

Ograničenja

- A. Uporaba ovog testa ograničena je na osoblje koje je obučeno za postupak. Neuspješno praćenje uputa navedenih u ovoj uputi u pakiranju može rezultirati pogrešnim rezultatima.
- B. Nije procijenjen utjecaj uporabe tampona, irigacije i varijabli prikupljanja ispitaka na otkrivanje bakterije GC.
- C. Prisutnost sluzi u endocervikalnim ispitcima ne ometa detekciju bakterije GC pomoću testa GC Aptima. Međutim, kako bi se osiguralo pravilno endocervikalno uzorkovanje, višak sluzi treba ukloniti.
- D. Uzorkovanje ispitaka urina, vaginalnog brisa te ispitaka za papa test u otopini PreservCyt nije namijenjeno da zamjeni cervikalne preglede i endocervikalne ispitke u svrhu dijagnosticiranja ženskih urogenitalnih infekcija. Pacijentice mogu imati cervicitis, uretritis, infekcije urinarnog trakta ili vaginalne infekcije uzrok kojih su drugi uzročnicima ili istovremene infekcije s drugim agensima.
- E. Test GC Aptima nije namijenjen za procjenu sumnje za spolno zlostavljanje niti za druge medicinsko-pravne svrhe.
- F. Pouzdani rezultati ovise o primjerenom prikupljanju ispitaka. Budući da sustav prijenosa koji se upotrebljava za ovaj test ne dopušta mikroskopsku procjenu adekvatnosti ispitka, potrebne su pravilne tehnike prikupljanja ispitaka. Pogledajte upute u pakiranju za odgovarajući komplet za prikupljanje ispitka Aptima.
- G. Terapijski neuspjeh ili uspjeh ne može se utvrditi testom GC Aptima jer nukleinska kiselina može opstati nakon odgovarajuće antimikrobne terapije.
- H. Rezultati testa GC Aptima trebaju se tumačiti u kombinaciji s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- I. Negativan rezultat ne isključuje moguću infekciju jer rezultati ovise o pravilnom uzimanju ispitaka. Na rezultate testa mogu utjecati nepravilno uzimanje ispitka tehnička pogreška, zamjena ispitaka ili ciljne razine ispod granice detekcije testa.
- J. Test GC Aptima daje kvalitativne rezultate. Stoga se ne može utvrditi korelacija između opsega pozitivnog signala ispitivanja i broja organizama u ispitku.
- K. Za kliničke studije vaginalnog brisa, endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa i ispitaka urina, učinkovitost u detekciji bakterije GC dobiva se iz populacija s visokom prevalencijom. Pozitivne rezultate u populacijama s niskom prevalencijom potrebno je pažljivo tumačiti, uz razumijevanje da je vjerojatnost lažno pozitivnog rezultata veća od vjerojatnosti stvarno pozitivnog rezultata.
- L. Za kliničke studije ispitaka za papa test u otopini PreservCyt, učinkovitost testa GC Aptima za detekciju bakterije GC dobiva se prvenstveno na populacijama s niskom prevalencijom. Ipak, pozitivne rezultate u populacijama s niskom prevalencijom potrebno je pažljivo tumačiti, uz razumijevanje da je vjerojatnost lažno pozitivnog rezultata veća od vjerojatnosti stvarno pozitivnog rezultata.
- M. Učinkovitost kompleta za prijenos ispitaka Aptima nije procijenjena za testiranje istog ispitka za papa test u otopini PreservCyt prije i nakon obrade ispitka za papa test ThinPrep.

- N. Ispitci za papa test u otopini PreservCyt obrađeni instrumentima koji nisu procesor ThinPrep™ 2000 nisu procijenjeni za uporabu na testovima Aptima.
- O. Ispitci vaginalnog brisa koje prikupljaju pacijentice opcija su za probir žena kada ginekološki pregled nije drugačije indiciran.
- P. Primjena ispitka vaginalnog brisa koji uzima pacijentica ograničena je na zdravstvene ustanove u kojima je dostupna podrška/savjetovanje u svrhu objašnjenja postupaka i mjera opreza.
- Q. Test GC Aptima test nije potvrđen za uporabu s ispitcima vaginalnih briseva koje pacijentice uzimaju kod kuće.
- R. Učinkovitost testa GC Aptima nije procijenjena kod adolescenata mlađih od 14 godina.
- S. Testiranje ispitaka brisa uretre asimptomatskih muškaraca ne preporučuje se zbog niske prediktivne vrijednosti pozitivnog rezultata opaženog u kliničkoj studiji.
- T. Učinkovitost sustava Panther nije procijenjena na nadmorskim visinama iznad 2000 m (6561 stopa).
- U. Nema dokaza o razgradnji nukleinskih kiselina u otopini PreservCyt. Ako ispitak za papa test u otopini PreservCyt sadržava malenu količinu staničnog materijala bakterije GC, može doći do neujednačene raspodjele tog staničnog materijala. Također, u usporedbi s izravnim uzorkovanjem pomoću STM-a, dodatni volumen otopine PreservCyt rezultira većom razrijeđenosti materijala uzorka. Ti čimbenici mogu utjecati na sposobnost detekcije malenog broja organizama u prikupljenom materijalu. Ako negativni rezultati ispitka ne odgovaraju kliničkom dojmu, možda će biti potreban novi ispitak.
- V. Korisnici moraju samostalno potvrditi postupak prijenosa LIS-a.
- W. Prihvatljivi su ispitci prvog mlaza urina, ali njima se može detektirati do 10 % manje infekcija GC-om u usporedbi s ispitcima vaginalnog brisa (12).

Rezultati kliničke studije

Karakteristike učinkovitosti testa GC Aptima utvrđene su u tri klinička istraživanja, a koja su provedena u Sjevernoj Americi. Prvim istraživanjem utvrđene su osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima uporabom ispitaka endocervikalnog, vaginalnog i muškog uretralnog brisa koje uzima kliničar, ispitaka vaginalnog brisa koji uzima pacijentica te ispitaka urina muškaraca i žena. Drugim kliničkim istraživanjem utvrđene su osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima uporabom medija za prijenos PreservCyt (komponenta sustava ThinPrep 2000). Ispitci za papa test u otopini PreservCyt također su procijenjeni na preciznost unutar laboratorija pomoću testa GC Aptima.

Prva dva klinička ispitivanja za utvrđivanje osjetljivosti, specifičnosti i prediktivnih vrijednosti testa GC Aptima provedena su upotrebom poluautomatiziranog DTS™ sustava. Test je potom migriran na potpuno automatizirani sustav Tigris™ DTS (bez ikakvih promjena u formulaciji testa) uporabom kliničkih studija usporedivosti. Naposljetku, kliničke studije usporedivosti upotrijebljene su za migriranje testa GC Aptima iz sustava Tigris DTS na njegov trenutačni sustav uporabe, sustav Panther. Podaci iz početnih studija u kojima su se koristili sustavi DTS ili Tigris DTS mogu se prikazati ovdje kako bi potkrijepili utvrđivanje učinkovitosti testa, iako proizvođač više ne podržava njihovu trenutačnu uporabu.

U trećem kliničkom istraživanju klinička učinkovitost testa GC Aptima procijenjena je kod spolno aktivnih muškaraca i žena u dobi od najmanje 14 godina, sa ili bez simptoma spolno prenosivih infekcija. Ovom studijom procijenjeni su ispiti vaginalnog brisa koji uzima pacijentica te ispiti urina testirani na sustavu Panther.

Očekivane vrijednosti

Pozitivnost bakterije GC kod populacija pacijenata ovisi o čimbenicima rizika kao što su dob, način života, prisutnost ili odsutnost simptoma i osjetljivost testa koji se koristi za otkrivanje infekcija. Sažetak pozitivnosti na bakteriju GC u Sjevernoj Americi, prema vrsti ispitka, kako je određeno testom GC Aptima na sustavu DTS, prikazan je u Tablica 1a i Tablica 1b za dva klinička istraživanja. Tablica 1c prikazuje sažetak pozitivnosti na bakteriji *N. gonorrhoeae* za test GC Aptima na sustavu Panther kako je određeno dodatnim kliničkim istraživanjem.

Tablica 1a: Pozitivnost na GC prema kliničkom mjestu i ukupno, određena rezultatima testa GC Aptima na sustavu DTS.

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

MS= muški uretralni bris; **MU**= urin muškaraca; **FS**= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena; **PVS**= vaginalni bris koji je uzela pacijentica; **CVS**= vaginalni bris koji je uzeo kliničar; **N/A**= nije primjenjivo.

Tablica 1b: Pozitivnost na GC prema kliničkom mjestu i ukupno, određena rezultatima testa GC Aptima na sustavu DTS upotrebom ispitaka za papa test u otopini PreservCyt

Lokacija	% (br. pozitivnih / br. testiranih)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
Sve	1,0	(16/1647)

Tablica 1c: Pozitivnost na bakteriju *N. gonorrhoeae* određena rezultatima testa GC Aptima na sustavu Panther u ispitcima vaginalnog brisa koji uzima pacijentica te ispitcima urina žena i muškaraca prema kliničkoj lokaciji.

Lokacija	% Pozitivnost (broj pozitivnih / broj testiranih s važećim neekvivokalnim rezultatima)		
	PVS	FU	MU
1	14,3 (3/21)	13,6 (3/22)	21,7 (38/175)
2	1,3 (5/383)	1,3 (5/385)	0,8 (3/373)
3	0 (0/75)	0 (0/74)	0 (0/61)
4	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	2,0 (5/254)	2,0 (5/250)	8,3 (34/409)
6	2,0 (10/494)	2,1 (10/484)	9,4 (29/307)
7	2,0 (5/246)	1,6 (4/245)	5,3 (12/225)
8	0 (0/95)	0 (0/97)	0 (0/32)
9	0,3 (1/313)	0 (0/261)	0 (0/218)
10	4,3 (11/255)	4,0 (10/253)	11,0 (10/91)
11	0 (0/96)	0 (0/91)	0 (0/54)
Sve	1,8 (40/2237)	1,7 (37/2167)	6,4 (126/1958)

FU= urin žena; MU= urin muškaraca; PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica.

Pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti za hipotetske stope prevalencije u Sjevernoj Americi

Procijenjene pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti (PPV i NPV) za različite hipotetske stope prevalencije upotrebom testa GC Aptima na sustavu DTS prikazane su u Tablica 2a. TI izračuni temelje se na hipotetskim stopama prevalencije te ukupnoj osjetljivosti i specifičnosti procijenjenoj iz statusa zaraženosti pacijenata. Ukupna osjetljivost i specifičnost testa GC Aptima na sustavu DTS iznosile su 97,6 %, odnosno 99,3 % (Tablica 2a). Stvarne vrijednosti PPV-a i NPV-a za ispitke endocervikalnog brisa koji uzima kliničar i muškog uretralnog brisa, ispitke vaginalnog brisa koje uzima pacijentica i ispitke urina muškaraca i žena prikazane su u Tablica 6a za svaku kliničku lokaciju i ukupno. Stvarne vrijednosti PPV-a i NPV-a za ispitke za papa test u otopini PreservCyt upotrebom testa GC Aptima na sustavu DTS prikazane su u Tablica 6b.

Tablica 2a: Pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti za hipotetske stope prevalencije u Sjevernoj Americi na sustavu DTS

Stopa hipotetske prevalencije (%)	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

Procijenjene vrijednosti PPV-a i NPV-a testa GC Aptima na sustavu Panther za različite stope hipotetske prevalencije prikazane su za svaku vrstu ispitka u Tablica 2b. Za svaku vrstu ispitka, PPV i NPV su izvedeni za različite hipotetske stope prevalencije korištenjem

procjena ukupne osjetljivosti i specifičnosti iz multicentrične kliničke studije (pogledajte Tablica 11).

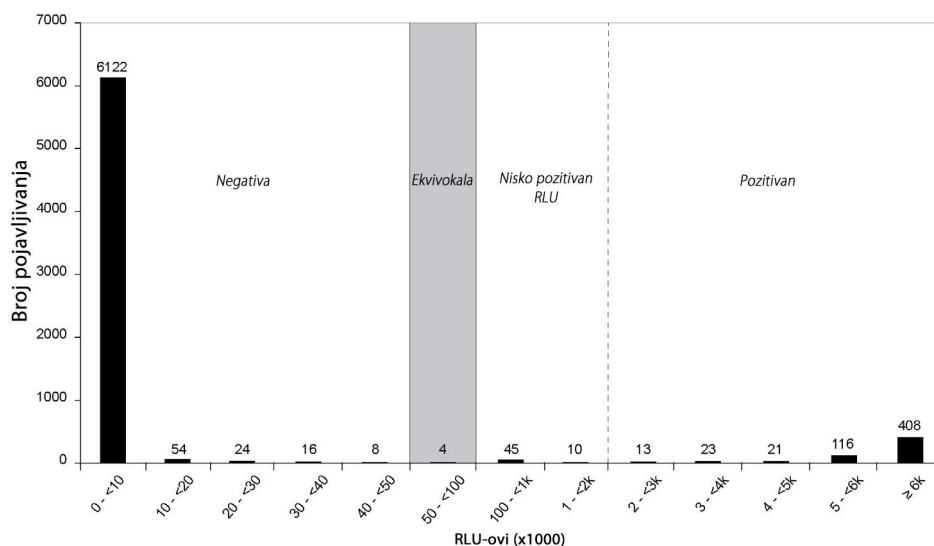
Tablica 2b: Pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti za hipotetske stope prevalencije u Sjevernoj Americi na sustavu Panther

Vrsta ispitka		Hipotetska prevalencija						
		1 %	2 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
PVS	PPV (%)	91,3	95,5	98,2	99,1	99,5	99,6	99,7
	NPV (%)	99,9	99,9	99,7	99,4	99,1	98,8	98,4
FU	PPV (%)	95,2	97,6	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	99,9	99,8	99,6	99,2	98,7	98,1	97,5
MU	PPV (%)	94,8	97,4	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,6	99,5

FU= urin žena; MU= urin muškaraca; NPV= negativna prediktivna vrijednost; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica.

Raspodjela RLU-a u testu GC Aptima u sustavu DTS

Slika 2 prikazuje distribuciju RLU za test GC Aptima za sljedeće vrste ispitaka testiranih u kliničkoj studiji: od simptomatskih ispitanika, ispitke endocervikalnih, vaginalnih i muških uretralnih briseva koje su uzeli kliničari te ispitke urina žena i muškaraca koje su uzeli pacijenti; te od asimptomatskih ispitanika, ispitke endocervikalnih i vaginalnih briseva koje su uzeli kliničari te ispitke vaginalnih briseva koje su uzele pacijentice, ispitke urina žena i muškaraca. Tablica 3 prikazuje sažetak raspodjele RLU-a za ukupno pozitivne i ukupno negativne rezultate, kao i za lažno pozitivne i lažno negativne rezultate za svaku vrstu ispitka u odnosu na status zaraženog pacijenta. Kod određenih vrsta ispitaka postoji trend porasta udjela stvarno pozitivnih rezultata s porastom vrijednosti RLU-a.



Slika 2. Učestalost raspodjela RLU-a za test GC Aptima u sustavu DTS

Tablica 3: Raspodjela RLU-a u testu GC Aptima u sustavu DTS

	RLU-ovi (x 1000)												
	0 – < 10	10 – < 20	20 – < 30	30 – < 40	40 – < 50	50 – < 100	100 – < 1000	1000 – < 2000	2000 – < 3000	3000 – < 4000	4000 – < 5000	5000 – < 6000	≥ 6000
Ukupno pozitivnih vrijednosti	-	-	-	-	-	-	45	10	13	23	21	116	408
Ukupno lažno pozitivnih vrijednosti	-	-	-	-	-	-	35	6	2	4	0	3	0
CVS	-	-	-	-	-	1	5	3	0	1	0	2	0
PVS	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	1	0
FS	-	-	-	-	-	2	12	1	0	0	0	0	0
MS	-	-	-	-	-	1	9	0	1	0	0	0	0
FU	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	0	0
MU	-	-	-	-	-	0	5	2	1	1	0	0	0
Ukupno negativnih vrijednosti	6122	54	24	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukupno lažno negativnih vrijednosti	7	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
CVS	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
PVS	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
FS	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
MS	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
FU	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
MU	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

CVS= vaginalni bris koji uzima kliničar; **PVS**= vaginalni bris koji uzima samo asimptomatska ispitanica;

FS= ženski endocervikalni bris; **MS**= muški uretralni bris samo od simptomatskih pacijenata; **FU**= urin žena;

MU= urin muškaraca.

Zasjenjeni stupac označava područje ekvivokalnog rezultata.

Klinička učinkovitost sustava DTS

Endocervikalni bris, muški uretralni bris, vaginalni bris i ispitci urina Studije kliničkih ispita

Ispitci endocervikalnog, vaginalnog i muškog uretralnog brisa koje uzima kliničar, ispitci vaginalnog brisa koje uzima pacijentica te ispitci urina žena i muškaraca prikupljeni su od 2.787 simptomatskih i asimptomatskih ispitanika muškaraca i žena koji su posjećivali klinike za opsterciju i ginekologiju, klinike za spolno prenosive bolesti, klinike za tineažere te klinike za planiranje obitelji na osam geografski različitih kliničkih lokacija u Sjevernoj Americi. Ispitanici su klasificirani kao simptomatski ako su prijavili simptome poput iscjetka, dizurije i boli u zdjelici. Ispitanici su klasificirani kao asimptomatski ako nisu prijavili simptome. Od 1392 asimptomatska ispitanika uključenih u studiju, 2 su bila mlađa od 16 godina, 237 ih je bilo u dobi između 16 i 20 godina, 423 u dobi između 21 i 25 godina, a 730 ih je bilo starije od 25 godina. Od 1395 simptomatskih ispitanika uključenih u studiju, 211 ih je bilo u dobi između 16 i 20 godina, 494 u dobi između 21 i 25 godina, a 690 ih je bilo starije od 25 godina.

Tri ispita prikupljena su od svakog od 1322 muška ispitanika koji su ispunjavali uvjete. Pet ispita prikupljeno je od svake od 1465 ispitanica koje su ispunjavale uvjete. Kod muških ispitanika prikupljena su dva nasumično odabrana uretralna brisa, a nakon toga jedan ispitak urina. Kod ispitanica je najprije prikupljen jedan ispitak urina, zatim jedan vaginalni bris koji uzima pacijentica, jedan vaginalni bris koji uzima kliničar te dva nasumično odabrana endocervikalna brisa. Rezultati testa GC Aptima i testa Combo 2 Aptima generirani su iz dva vaginalna brisa, jednog endocervikalnog brisa, jednog muškog uretralnog brisa te iz alikvota urina muškaraca i žena. Preostali endocervikalni bris, muški uretralni bris te alikvoti urina muškaraca i žena testirani su upotrebom drugog komercijalno dostupnog NAAT-a. Ispitci endocervikalnog i muškog uretralnog brisa te ispitci urina muškaraca i žena testirani upotrebom testa Combo 2 Aptima i drugi komercijalno dostupan NAAT upotrijebljeni su kao referentni NAAT-ovi za određivanje statusa zaraženosti svakog ispitanika. Testiranje ispita provedeno je ili na mjestu uključivanja ispitanika ili na vanjskoj lokaciji za testiranje.

Svi izračuni učinkovitosti temeljili su se na ukupnom broju rezultata testa GC Aptima za ispitke endocervikalnih, vaginalnih i muških uretralnih briseva te ispitke urina muškaraca i žena koje je uzeo kliničar, u usporedbi s algoritmom za utvrđivanje statusa zaraženosti pacijenta za svaki spol. U tom je algoritmu oznaka je li ispitanik zaražen ili nije bakterijom GC bila temeljena na rezultatima ispita brisa i urina dobivenim upotrebom komercijalno dostupnog testa Combo 2 Aptima i drugog komercijalno dostupnog NAAT-a. Ispitanike se smatralo zaraženima bakterijom GC ako su dva od četiri brisa i ispitka urina bila pozitivna na testiranju testom Combo 2 Aptima i drugim referentnim NAAT-om (pri čemu je jedan ispitak bio pozitivan u svakom NAAT-u). Ispitanike se smatralo nezaraženima ako su manje od dva rezultata referentnog NAAT-a bila pozitivna. Kultura nije korištena kao referentni test.

Za izračun osjetljivosti i specifičnosti ukupno je upotrijebljeno 7653 rezultata testa GC Aptima (pomoću sustava DTS). Osjetljivost i specifičnost za GC prema spolu, vrsti ispita i statusu simptoma prikazani su u Tablica 4. Tablica 6a prikazuje osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima u usporedbi sa statusom zaraženosti pacijenata za svaku kliničku lokaciju pojedinačno i ukupno. Tablice 7a-7e prikazuju sažetak broja rezultata simptomatskih i asimptomatskih ispitanika označenih kao zaraženi ili nezaraženi bakterijom GC u skladu s algoritmom za određivanje statusa zaraženosti pacijenata.

Od 2787 ispitanika uključenih u studiju, 15 ih je imalo nepoznat status zaraženosti bakterijom GC. Ispitanici su označeni nepoznatim statusom zaraženosti ako su nedostajali rezultati koji su onemogućili nedvojbeno određivanje statusa zaraženosti. Rezultati tih ispitanika nisu bili

uključeni u izračune učinkovitosti. Od 7704 rezultata testa GC Aptima, 22 ispitka (0,29 %) su u početku dala nevažne ili ekvivokalne rezultate testa. Nakon ponovnog testiranja ovih ispitaka, 4 su ostala ekvivokalna i isključena su iz analiza. Preostalih 18 ispitaka dalo je valjane rezultate testiranja nakon ponovnog testiranja i korišteni su u izračunima kliničke učinkovitosti.

Tablica 4: Osjetljivost i specifičnost testa GC Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema statusu simptoma i ukupno za muški uretralni bris, urin muškaraca, ženski endocervikalni bris, urin žena, vaginalni bris koji uzima samo asimptomatska pacijentica i vaginalni bris koji uzima kliničar

Ispitak		Status simptoma	N	TP	FP	TN	FN	Osjetljivost (95 % CI)		Specifičnost (95 % CI)	
Muški	Bris	Simptomatsko	575	171	10 ^a	393	1	99,4	(96,8 – 100)	97,5	(95,5 – 98,8)
	Urin	Simptomatsko	576	171	4 ^b	400	1	99,4	(96,8 – 100)	99,0	(97,5 – 99,7)
		Asimptomatsko	745	9	5 ^c	730	1	90,0	(55,5 – 99,7)	99,3	(98,4 – 99,8)
		Sve	1321	180	9 ^d	1130	2	98,9	(96,1 – 99,9)	99,2	(98,5 – 99,6)
Ženski	Bris	Simptomatsko	805	52	8 ^e	744	1	98,1	(89,9 – 100)	98,9	(97,9 – 99,5)
		Asimptomatsko	635	20	5 ^f	609	1	95,2	(76,2 – 99,9)	99,2	(98,1 – 99,7)
		Sve	1440	72	13 ^g	1353	2	97,3	(90,6 – 99,7)	99,0	(98,4 – 99,5)
	Urin	Simptomatsko	810	48	2 ^h	755	5	90,6	(79,3 – 96,9)	99,7	(99,0 – 100)
		Asimptomatsko	639	21	1 ⁱ	616	1	95,5	(77,2 – 99,9)	99,8	(99,1 – 100)
		Sve	1449	69	3 ^j	1371	6	92,0	(83,4 – 97,0)	99,8	(99,4 – 100)
		Uzeo pacijent	Vaginalno Bris	Asimptomatsko	629	21	4 ^k	604	0	100	(83,9 – 100)
Uzeo kliničar	Vaginalno Bris	Simptomatsko	809	52	7 ^m	749	1	98,1	(89,9 – 100)	99,1	(98,1 – 99,6)
		Asimptomatsko	637	21	4 ⁿ	611	1	95,5	(77,2 – 99,9)	99,3	(98,3 – 99,8)
		Sve	1446	73	11 ^o	1360	2	97,3	(90,7 – 99,7)	99,2	(98,6 – 99,6)

TP= stvarno pozitivno; **FP**= lažno pozitivno; **TN**= stvarno negativno; **FN**= lažno negativno; **CI**= interval pouzdanosti.

Rezultati testa Combo 2 GC Aptima: broj pozitivnih rezultata / broj testiranih ispitaka ^a2/10; ^b1/4; ^c1/5; ^d2/9; ^e5/8; ^f2/5; ^g7/13; ^h1/2; ⁱ1/1; ^j2/3; ^k3/4; ^l8/11; ^m6/7; ⁿ3/4; ^o9/11.

Klinička studija ispitaka za papa test u otopini PreservCyt

Prospektivno klinička studija koja je uključivala više centara provedena je u svrhu procjene uporabe medija za prijenos PreservCyt kao alternativnog medija za ginekološke ispitke za detekciju bakterije *N. gonorrhoeae* putem testa GC Aptima. U toj je kliničkoj studiji procijenjeno 1647 simptomatskih i asimptomatskih ispitanica koje su posjećivale klinike za opsterciju i ginekologiju, klinike za planiranje obitelji, javnozdravstvene ustanove, ženske klinike i klinike za spolno prenosive bolesti. Od tih ispitanica, njih 1.288 bilo je asimptomatskih, a 359 simptomatskih (Tablica 7e). Ispitanice su bile uključene s lokacija na kojima je prevalencija GC-a varirala od 0,0 % do 5,0 % (Tablica 6b).

Od svake ispitanice koja je ispunjavala uvjete prikupljena su dva ispitka: jedan ispitak za papa test u otopini PreservCyt i jedan ispitak endocervikalnog brisa. Ispitci za papa test u otopini PreservCyt prikupljeni su pomoću špatule / citološke četkice ili četkice nalik metlici uređaja za cervikalno uzorkovanje. Sažetak raspodjele uređaja za cervikalno uzorkovanje uzimanje prikazan je u Tablica 5a prema mjestu prikupljanja uzoraka i ukupno.

Ispitci za papa test u otopini PreservCyt obrađeni su u skladu s Priručnikom za rukovatelja za procesor ThinPrep 2000 i uputama u pakiranju kompleta za prijenos ispitka Aptima i otopine za prijenos Aptima. Nakon obrade ispitaka za papa test u otopini PreservCyt

pomoću procesora ThinPrep 2000, ispitak je prenesen u komplet za prijenos ispitka Aptima radi testiranja testom GC Aptima.

Osjetljivost i specifičnost testa GC Aptima u ispitcima za papa test u otopini PreservCyt izračunate su usporedbom rezultata sa statusom zaraženosti pacijenta. Algoritam je uključivao rezultate testa Combo 2 Aptima i testa GC Aptima iz ispitaka endocervikalnog brisa. Za utvrđivanje statusa zaraženosti pacijentice bilo je potrebno da oba referentna NAAT-a budu pozitivna. Za utvrđivanje statusa nezaraženosti pacijentice bilo je potrebno da barem jedan referentni NAAT bude negativan. Jedan ekvivokalan rezultat dobiven referentnim NAAT-om smatran je neusklađenim s istraživačkim testom u svrhu izračuna učinkovitosti, te je stoga status zaraženosti pacijenta kategoriziran kao nezaražen (n=1). Tablica 7e prikazuje učestalost ishoda testiranja za ispitke endocervikalnih briseva testirane testom Combo 2 Aptima i testom GC Aptima.

Tablica 5b prikazuje osjetljivost i specifičnosti testa GC Aptima prema statusu simptoma i ukupno. Ukupna je osjetljivost bila 92,3 % (12/13). Osjetljivost je kod simptomatskih ispitanika iznosila 100 % (7/7), a kod asimptomatskih 83,3 % (5/6). Ukupna je specifičnost bila 99,8 % (1630/1634). Specifičnost je kod simptomatskih ispitanika iznosila 99,4 % (350/352), a kod asimptomatskih 99,8 % (1280/1282).

Tablica 6b prikaz je osjetljivosti i specifičnosti testa GC Aptima prema lokaciji prikupljanja ispitka i ukupno. Raspon osjetljivosti bio je od 80,0 % do 100 %. Raspon specifičnosti bio je od 99,0 % do 100 %.

Tablica 5a: Raspodjela uređaja za cervikalno uzorkovanje upotrijebljenog za ispitke za papa test u otopini PreservCyt

Upotrijebljeni uređaj za cervikalno uzorkovanje	Lokacija kliničkog prikupljanja						Ukupno
	1	2	3	4	5	6	
Špatula / citološka četkica	0	124	475	287	57	364	1307
Uređaj nalik metlici	100	0	0	0	240	0	340

Tablica 5b: Osjetljivost i specifičnost testa GC Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema statusu simptoma i ukupno za ispitke za papa test u otopini PreservCyt

Simptom	Rezultat testa GC Aptima u otopini PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Osjetljivost (%) (95 % CI)	Specifičnost (%) (95 % CI)
Simptomatsko	Pozitivan	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0 – 100)	99,4 (350/352) (98,0 – 99,9)
	Negativan	0	0	0	350		
	Ukupno	7	0	0	352		
Asimptomatsko	Pozitivan	5	0	1 ¹	1	83,3 (5/6) (35,9 – 99,6)	99,8 (1280/1282) (99,4 – 100)
	Negativan	1	0	5	1275		
	Ukupno	6	0	6	1276		
Sve	Pozitivan	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0 – 99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4 – 99,9)
	Negativan	1	0	5	1625		
	Ukupno	13	0	6	1628		

CI= interval pouzdanosti.

+/+ = Pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

+/- = Pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima/ negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

-/+ = Negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

-/- = Negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

¹Jedan ispitak je imao neusklađen rezultat: Ekvivokalan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

Tablica 6a: Osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema kliničkom centru i ukupno za muški uretralni bris, urin muškaraca, ženski endocervikalni bris, urin žena, vaginalni bris koji uzima asimptomatska pacijentica i vaginalni bris koji uzima kliničar

Ispitak	Lokacija	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Osjetljivost (95 % CI)		Specifičnost (95 % CI)		PPV (%)	NPV (%)	
Muški	Bris	1	145	49	0	96	0	33,8	100	(92,7 – 100)	100	(96,2 – 100)	100	100
		2	177	66	8	102	1	37,9	98,5	(92,0 – 100)	92,7	(86,2 – 96,8)	89,2	99,0
		3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		5	49	7	1	41	0	14,3	100	(59,0 – 100)	97,6	(87,4 – 99,9)	87,5	100
		6	150	37	1	112	0	24,7	100	(90,5 – 100)	99,1	(95,2 – 100)	97,4	100
		7	54	12	0	42	0	22,2	100	(73,5 – 100)	100	(91,6 – 100)	100	100
		8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		Sve	575	171	10	393	1	29,9	99,4	(96,8 – 100)	97,5	(95,5 – 98,8)	94,5	99,7
	Urin	1	252	53	1	198	0	21,0	100	(93,3 – 100)	99,5	(97,2 – 100)	98,1	100
		2	353	68	3	280	2	19,8	97,1	(90,1 – 99,7)	98,9	(96,9 – 99,8)	95,8	99,3
		3	4	0	0	4	0	0,0		N/A	100	(39,8 – 100)	N/A	100
		4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		5	200	8	3	189	0	4,0	100	(63,1 – 100)	98,4	(95,5 – 99,7)	72,7	100
		6	305	39	2	264	0	12,8	100	(91,0 – 100)	99,2	(97,3 – 99,9)	95,1	100
		7	207	12	0	195	0	5,8	100	(73,5 – 100)	100	(98,1 – 100)	100	100
		8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A		N/A	N/A	N/A
		Sve	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9	(96,1 – 99,9)	99,2	(98,5 – 99,6)	95,2	99,8

Tablica 6a: Osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema kliničkom centru i ukupno za muški uretralni bris, urin muškaraca, ženski endocervikalni bris, urin žena, vaginalni bris koji uzima asimptomatska pacijentica i vaginalni bris koji uzima kliničar (nastavak)

Ispitak		Lokacija	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Osjetljivost (95 % CI)	Specifičnost (95 % CI)	PPV (%)	NPV (%)
Ženski	Bris	1	226	12	2	212	0	5,3	100 (73,5 – 100)	99,1 (96,7 – 99,9)	85,7	100
		2	197	29	3	164	1	15,2	96,7 (82,8 – 99,9)	98,2 (94,8 – 99,6)	90,6	99,4
		3	114	4	1	109	0	3,5	100 (39,8 – 100)	99,1 (95,0 – 100)	80,0	100
		4	260	5	1	254	0	1,9	100 (47,8 – 100)	99,6 (97,8 – 100)	83,3	100
		5	199	2	1	196	0	1,0	100 (15,8 – 100)	99,5 (97,2 – 100)	66,7	100
		6	294	19	5	269	1	6,8	95,0 (75,1 – 99,9)	98,2 (95,8 – 99,4)	79,2	99,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4 – 100)	N/A	100
		8	48	1	0	47	0	(2,1)	100 (2,5 – 100)	100 (92,5 – 100)	100	100
		Sve	1440	72	13	1353	2	5,1	97,3 (90,6 – 99,7)	99,0 (98,4 – 99,5)	84,7	99,9
	Urin	1	227	11	2	213	1	5,3	91,7 (61,5 – 99,8)	99,1 (96,7 – 99,9)	84,6	99,5
		2	198	30	0	167	1	15,7	96,8 (83,3 – 99,9)	100 (97,8 – 100)	100	99,4
		3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8 – 100)	100 (96,7 – 100)	100	100
		4	265	5	0	260	0	1,9	100 (47,8 – 100)	100 (98,6 – 100)	100	100
		5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8 – 100)	100 (98,1 – 100)	100	100
		6	296	16	1	275	4	6,8	80,0 (56,3 – 94,3)	99,6 (98,0 – 100)	94,1	98,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4 – 100)	N/A	100
		8	49	1	0	48	0	2,0	100 (2,5 – 100)	100 (92,6 – 100)	100	100
		Sve	1449	69	3	1371	6	5,2	92,0 (83,4 – 97,0)	99,8 (99,4 – 100)	95,8	99,6
Uzeo pacijent	Vaginalni bris (asimptomatsko)	1	70	5	1	64	0	7,1	100 (47,8 – 100)	98,5 (91,7 – 100)	83,3	100
		2	46	7	1	38	0	15,2	100 (59,0 – 100)	97,4 (86,5 – 99,9)	87,5	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100 (15,8 – 100)	100 (91,8 – 100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100 (2,5 – 100)	100 (97,6 – 100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100 (2,5 – 100)	100 (97,2 – 100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100 (47,8 – 100)	97,1 (90,1 – 99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	N/A	100 (94,7 – 100)	N/A	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	N/A	100 (91,8 – 100)	N/A	100
		Sve	629	21	4	604	0	3,3	100 (83,9 – 100)	99,3 (98,3 – 99,8)	84,0	100
Uzeo kliničar	Vaginalni bris	1	227	12	2	213	0	5,3	100 (73,5 – 100)	99,1 (96,7 – 99,9)	85,7	100
		2	197	30	3	163	1	15,7	96,8 (83,3 – 99,9)	98,2 (94,8 – 99,6)	90,9	99,4
		3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8 – 100)	100 (96,7 – 100)	100	100
		4	263	5	3	255	0	1,9	100 (47,8 – 100)	98,8 (96,6 – 99,8)	62,5	100
		5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8 – 100)	100 (98,1 – 100)	100	100
		6	295	19	3	272	1	6,8	95,0 (75,1 – 99,9)	98,9 (96,8 – 99,8)	86,4	99,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	N/A	100 (96,4 – 100)	N/A	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 (2,5 – 100)	100 (92,7 – 100)	100	100
		Sve	1446	73	11	1360	2	5,2	97,3 (90,7 – 99,7)	99,2 (98,6 – 99,6)	86,9	99,9

TP= stvarno pozitivno; FP= lažno pozitivno; TN= stvarno negativno; FN= lažno negativno; Prev= prevalencija; CI= interval pouzdanosti ; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost; N/A= nije primjenjivo.

Tablica 6b: Osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema kliničkoj lokaciji i ukupno za ispitke za papa test u otopini PreservCyt

Lokacija	Aptima GC PreservCyt Rezultat otopine	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Osjetljivost (%) (CI 95 %)	Specifičnost (%) (95 % CI)	PPV(%)	NPV(%)
1	Pozitivan	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8 – 100)	100 (95/95) (96,2 – 100)	100	100
	Negativan	0	0	0	95					
	Ukupno	5	0	0	95					
2	Pozitivan	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5 – 100)	100 (123/123) (97,0 – 100)	100	100
	Negativan	0	0	0	123					
	Ukupno	1	0	0	123					
3	Pozitivan	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4 – 99,5)	100 (470/470) (99,2 – 100)	100	99,8
	Negativan	1	0	0	470					
	Ukupno	5	0	0	470					
4	Pozitivan	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5 – 100)	99,0 (283/286) (97,0 – 99,8)	25,0	100
	Negativan	0	0	3	280					
	Ukupno	1	0	3	283					
5	Pozitivan	0	0	0	0	0,0	N/A	100 (297/297) (98,8 – 100)	N/A	100
	Negativan	0	0	0	297					
	Ukupno	0	0	0	297					
6	Pozitivan	1	0	1 ¹	0	0,3	100 (1/1) (2,5 – 100)	99,7 (362/363) (98,5 – 100)	50,0	100
	Negativan	0	0	2	360					
	Ukupno	1	0	3	360					
SVE	Pozitivan	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0 – 99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4 – 99,9)	75,0	99,9
	Negativan	1	0	5	1625					
	Ukupno	13	0	6	1628					

CI= interval pouzdanosti; N/A= nije primjenjivo; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost.

+/+ = Pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

+/- = Pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima/ negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

-/+ = Negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

-/- = Negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / negativan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

¹Jedan ispitak je imao neusklađen rezultat: Ekvivokalan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu Combo 2 Aptima / pozitivan rezultat ispitka endocervikalnog brisa u testu GC Aptima.

Tablica 7a: Rezultati simptomatskog muškog uretralnog brisa ispitanika zaraženih ili nezaraženih GC-om prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Combo 2 Aptima)		NAAT 2		Test GC Aptima	Ukupno
	MS	MU	MS	MU	MS	
Zaraženo	+	+	+	+	+	164
Zaraženo	+	+	+	+	-	1
Zaraženo	+	+	+	-	+	3
Zaraženo	+	+	=	+	+	1
Zaraženo	+	-	+	+	+	2
Zaraženo	+	-	+	-	+	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	2
Nezaraženo	+	-	-	-	-	1
Nezaraženo	-	+	-	-	+	1
Nezaraženo	-	-	+	-	-	1
Nezaraženo	-	-	-	+	-	2
Nezaraženo	-	-	-	-	+	3
Nezaraženo	-	-	-	-	+	2
Nezaraženo	-	-	-	-	-	386
Nezaraženo	-	-	-	-	=	1
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	1
Nezaraženo	-	-	-	=	-	1
Nezaraženo	-	-	=	-	-	1
Nezaraženo	=	-	-	-	+	2
Ukupno						576

N/A= uzorak nije dobiven ni dostupan za testiranje; MS= simptomatski muški uretralni bris; MU= muški urin. Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

Tablica 7b: Rezultati simptomatskog muškog urina ispitanika zaraženih ili nezaraženih GC-om prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Combo 2 Aptima)		NAAT 2		Test GC Aptima	Status simptoma		Ukupno
	MS	MU	MS	MU	MU	Sym	Asym	
Zaraženo	+	+	+	+	+	164	8	172
Zaraženo	+	+	+	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	+	-	+	3	1	4
Zaraženo	+	+	=	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	-	+	+	+	2	0	2
Zaraženo	+	-	+	-	-	1	1	2
Nezaraženo	+	+	-	-	+	0	1	1
Nezaraženo	+	-	-	-	-	2	13	15
Nezaraženo	+	-	-	-	-	1	0	1
Nezaraženo	-	+	-	-	+	1	0	1
Nezaraženo	-	+	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	-	-	+	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	-	-	+	-	2	2	4
Nezaraženo	-	-	-	-	+	3	1	4
Nezaraženo	-	-	-	-	-	2	1	3
Nezaraženo	-	-	-	-	+	0	3	3
Nezaraženo	-	-	-	-	-	386	691	1077
Nezaraženo	-	-	-	-	-	1	2	3
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	1	4	5
Nezaraženo	-	-	-	=	-	1	4	5
Nezaraženo	-	-	=	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	=	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	N/A	-	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	=	-	-	-	-	2	6	8
Nezaraženo	=	-	-	-	-	0	2	2
Ukupno						576	745	1321

Sym= simptomatsko; **Asym**= asimptomatsko; **MS**= muški uretralni bris; **MU**= urin muškaraca; **N/A**= ispitak nije dobiven ni dostupan za testiranje.

Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

Tablica 7c: Rezultati ženskog endocervikalnog brisa i urina ispitanica zaraženih ili nezaraženih GC-om prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Combo 2 Aptima)		NAAT 2		Test GC Aptima		Status simptoma		Ukupno
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Sym	Asym	
Zaraženo	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Zaraženo	+	+	+	+	+	-	2	0	2
Zaraženo	+	+	+	-	+	+	2	1	3
Zaraženo	+	+	+	-	+	-	0	1	1
Zaraženo	+	+	+	N/A	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Zaraženo	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Zaraženo	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Zaraženo	+	-	+	-	+	+	0	1	1
Zaraženo	+	-	+	-	+	-	2	0	2
Zaraženo	-	+	+	+	-	+	1	0	1
Zaraženo	-	+	-	+	-	+	0	1	1
Zaraženo	-	+	-	+	=	+	0	1	1
Zaraženo	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	-	4	1	5
Nezaraženo	+	-	-	-	-	-	1	0	1
Nezaraženo	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Nezaraženo	-	-	+	-	+	-	1	0	1
Nezaraženo	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Nezaraženo	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Nezaraženo	-	-	-	-	+	-	1	2	3
Nezaraženo	-	-	-	-	-	+	1	0	1
Nezaraženo	-	-	-	-	-	-	718	589	1307
Nezaraženo	-	-	-	-	=	-	1	0	1
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	-	2	3	5
Nezaraženo	-	-	-	=	-	-	11	11	22
Nezaraženo	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	N/A	-	-	-	N/A	1	1	2
Nezaraženo	N/A	-	-	-	N/A	-	5	4	9
Nezaraženo	=	-	-	-	+	-	1	1	2
Ukupno							811	640	1451

Sym= simptomatsko; **Asym**= asimptomatsko; **FS**= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena; **N/A**= ispitak nije dobiven ni dostupan za testiranje.

Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

Tablica 7d: Rezultati vaginalnog brisa ispitanica zaraženih ili nezaraženih GC-om prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Combo 2 Aptima)		NAAT 2		Test GC Aptima		Status simptoma		Ukupno
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sym	Asym	
Zaraženo	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Zaraženo	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Zaraženo	+	+	+	+	N/A	+	0	1	1
Zaraženo	+	+	+	-	+	+	2	2	4
Zaraženo	+	+	+	N/A	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Zaraženo	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Zaraženo	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	-	+	-	+	+	2	1	3
Zaraženo	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Zaraženo	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	-	-	5	1	6
Nezaraženo	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Nezaraženo	-	-	+	-	+	+	1	0	1
Nezaraženo	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Nezaraženo	-	-	-	+	+	+	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	+	-	-	2	1	3
Nezaraženo	-	-	-	-	+	+	2	1	3
Nezaraženo	-	-	-	-	+	-	3	1	4
Nezaraženo	-	-	-	-	-	+	3	1	4
Nezaraženo	-	-	-	-	-	-	696	577	1273
Nezaraženo	-	-	-	-	-	N/A	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	-	-	=	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	-	N/A	-	16	9	25
Nezaraženo	-	-	-	-	N/A	N/A	1	0	1
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	-	2	2	4
Nezaraženo	-	-	-	N/A	N/A	-	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	=	-	-	11	10	21
Nezaraženo	-	-	-	=	-	N/A	0	1	1
Nezaraženo	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	N/A	-	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	-	N/A	-	-	N/A	N/A	1	0	1
Nezaraženo	N/A	-	-	-	-	-	5	4	9
Nezaraženo	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ukupno							811	640	1451

Sym= simptomatsko; **Asym**= asimptomatsko; **FS**= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena; **PVS**= vaginalni bris koji je uzela pacijentica; **CVS**= vaginalni bris koji je uzeo kliničar; **N/A**= ispitak nije dobiven ni dostupan za testiranje. Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

Tablica 7e: Klinička studija otopine PreservCyt (rezultati statusa zaraženosti pacijenata iz ispitaka endocervikalnog brisa)

Status zaraženosti pacijenta	Endocervikalni bris		Status simptoma	
	Test Combo 2 Aptima	Test GC Aptima	Simptomatsko	Asimptomatsko
Zaraženo	Pozitivan	Pozitivan	7	6
Nije zaraženo	Negativan	Negativan	352	1276
Nije zaraženo	Negativan	Pozitivan	0	5
Nije zaraženo	Ekivokalan	Pozitivan	0	1
Ukupno			359	1288

Raspodjela RLU-a kontrola Aptima

Raspodjela RLU-a za pozitivnu kontrolu, GC / negativnu kontrolu, CT i pozitivnu kontrolu, CT / negativna kontrola, GC iz svih ciklusa testa GC Aptima provedenih tijekom kliničkih studija ispitaka prikazana je u Tablica 8.

Tablica 8: Raspodjela RLU-a kontrola Aptima tijekom kliničkih studija ispitaka, uključujući endocervikalne, vaginalne i muške uretralne brisove, ispitke urina muškaraca i žena te studije ispitaka za papa test u otopini PreservCyt

Kontrola	Statistika	RLU (x1000)	
		Klinička studija ispitaka brisa i urina	Klinička studija ispitaka za papa test u otopini PreservCyt
Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola, CT	N	193	218
	Srednja vrijednost	5048	4561
	SD	1071	1295
	Maksimalno	6765	6791
	75 percentil	5763	5450
	Medijan	5175	4859
	25 percentil	4645	3804
	Minimalno	229	158
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC	N	193	218
	Srednja vrijednost	2,15	2,60
	SD	2,20	2,80
	Maksimalno	20	29
	75 percentil	2	3
	Medijan	2	2
	25 percentil	1	2
	Minimalno	0	1

RLU= relativne svjetlosne jedinice; SD= standardno odstupanje.

Napomena: Osnova za analizu bila je vrijednost RLU-a koju je prijavio softver. Prijavljena vrijednost RLU-a ukupan je izmjereni RLU podijeljen s 1000, pri čemu su znamenke iza decimalne točke skraćene.

Slaganje kliničkih ispitaka

Test GC Aptima prvotno je lansiran na poluautomatiziranim sustavima DTS i potom sustavu Tigris DTS. Godine 2010. indikacije su proširene na korištenje testa GC Aptima na sustavu Panther. Sustav Panther alternativna je, manja instrumentalna platforma za sustav Tigris DTS. Oba sustava namijenjena su potpunoj automatizaciji testiranja amplificiranih nukleinskih kiselina dijagnostičkih testova. Odabrano ispitivanje izvedbe testa dovršeno na poluautomatiziranim sustavima DTS i sustavu Tigris DTS iskorišteno je za podršku izvedbi testa na sustavu Panther.

Osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa GC Aptima utvrđene su upotrebom sustava DTS. Slaganje rezultata testa GC Aptima dobivenih na potpuno automatiziranom sustavu Tigris DTS i poluautomatiziranim sustavima DTS procijenjeno je ispitivanjem ispitaka endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa, urina muškaraca i žena, vaginalnog brisa te ispitaka za papa test u otopini PreservCyt. Svaki klinički ispitak testiran je pojedinačno testom GC Aptima na sustavu Tigris DTS i sustavima DTS u tvrtki Hologic. Redoslijed testiranja nije bio nasumičan. Ispitci identificirani za inkluziju najprije su testirani na sustavu Tigris DTS, a zatim na sustavima DTS.

Studija slaganja kliničkih ispitaka – ispitci endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa, urina muškaraca i žena, vaginalnog brisa i ispitci za papa test iz otopine PreservCyt

Ispitanice i ispitanici koji su posjećivali klinike za spolno prenosive bolesti, klinike za planiranje obitelji i klinike za opsterticiju i ginekologiju na osam zemljopisno različitih lokacija s niskom do visokom prevalencijom GC-a dali su ispitke endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa, urina žena i muškaraca, vaginalnog brisa te ispitke za papa test u otopini PreservCyt. Ispitci su izravno preneseni u Hologic na testiranje. U tvrtki Hologic, endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa te ispitci urina žena i muškaraca, prvo su podvrgnuti testu Combo 2 Aptima na sustavu Tigris DTS. Ispitci vaginalnog brisa i ispitci za papa test u otopini PreservCyt pregledani su testom Combo 2 Aptima na DTS sustavima. Ispitci s konačnim nevaljanim ili ekvivokalnim rezultatima nisu bili uključeni u studiju slaganja kliničkih ispitaka za test GC Aptima.

Ispitci sto dvadeset i devet ženskih briseva (70 endocervikalnih i 59 vaginalnih), 133 muških uretralnih briseva, 72 urina žena, 130 urina muškaraca i 51 ispitaka za papa test u otopini PreservCyt s testom Combo 2 Aptima, pozitivni i negativni rezultati GC odabrani su za usporedno testiranje između sustava Tigris DTS i DTS sustava za test GC Aptima. Većina ispitaka (88 ženskih briseva, 93 muških briseva, 47 urina žena, 70 urina muškaraca i 34 ispitaka za Papa test u otopini PreservCyt) uključenih u usporedno testiranje bila je od simptomatskih osoba. Ispitci s početnim nevaljanim ili ekvivokalnim rezultatima ponovno su testirani na istom sustavu na kojem je rezultat generiran. Tri uzorka urina žena, 1 ispitak vaginalnog brisa i 1 ispitak muškog uretralnog brisa imali su početne ekvivokalne rezultate na sustavima DTS, no nakon ponovnog testiranja svi su imali valjane rezultate. Jedan ispitak urina muškaraca i 1 ispitak urina žena imali su početne nevažne rezultate na sustavu Tigris DTS, a nakon ponovnog testiranja oba rezultata bila su valjana.

Tablica 9 prikazuje pozitivna, negativna i ukupna slaganja za sve uparene rezultate za svaku vrstu ispitka prema simptomatskom statusu. Uzorci briseva kod žena (kombinirani endocervikalni i vaginalni brisevi) su neravnomjerni u odnosu na pozitivne i negativne uzorke od simptomatskih pacijenata, ali ukupna podudarnost za simptomatske ispitanike bila je 100 %, za asimptomatske ispitanike 97,6 % (40/41), a za „sve“ (kombinirani simptomatski i asimptomatski) ukupna podudarnost bila je 99,2 % (128/129). Za uzorke brisa muške uretre,

ukupno slaganje za simptomatske, asimptomatske i „sve“ ispitanike bila je 100 %. Za ispitke urina žena, ukupno slaganje za simptomatske ispitanike bilo je 100 %, za asimptomatske ispitanike 96,0 % (24/25), a za „sve“ 98,6 % (71/72).

Za ispitke urina žena, ukupno slaganje za simptomatske ispitanike bilo je 98,6 %, za asimptomatske ispitanike 69/70 % (100), a za „sve“ 99,2 % (129/130). Za ispitke za papa test u otopini PreservCyt, ukupno slaganje za simptomatske, asimptomatske i „sve“ ispitanike bila je 100 %. Zbog relativno manjeg broja ispitaka asimptomatskih ispitanika, ovi nalazi možda nisu općenito važeći za testiranje na sustavu Tigris testom GC Aptima s ispitcima asimptomatskih ispitanika.

Za procjene učinkovitosti testa GC Aptima za endocervikalne briseve, vaginalne briseve, briseve muške uretre te ispitke urina žena i muškaraca pogledajte Tablica 4 za ispitke za papa test u otopini PreservCyt testirane na sustavu DTS pogledajte Tablica 5b. Procjenjuje se da je klinička učinkovitost za sustav DTS Tigris s endocervikalnim brisom, vaginalnim brisom, brisom muške uretre, urinom muškaraca i žena te ispitcima za papa test u otopini PreservCyt slična s obzirom na nalaze slaganja.

Tablica 9: Studija slaganja kliničkih ispitaka: Pozitivno, negativno i opće slaganje prema statusu simptoma

Simptom	Ispitak	Spol	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Pozitivno slaganje % (CI 95 %)	Negativno slaganje % (CI 95 %)	Sveukupno slaganje % (CI 95 %)
Sym	Bris	Ženski ¹	88	55	0	0	33	100 (93,5 – 100)	100 (89,4 – 100)	100 (95,9 – 100)
		Muški	93	66	0	0	27	100 (94,6 – 100)	100 (87,2 – 100)	100 (96,1 – 100)
	Urin	Ženski	47	24	0	0	23	100 (85,8 – 100)	100 (85,2 – 100)	100 (92,5 – 100)
		Muški	70	60	1	0	9	98,4 (91,2 – 100)	100 (66,4 – 100)	98,6 (92,3 – 100)
	PreservCyt Otopina	Ženski	34	28	0	0	6	100 (87,7 – 100)	100 (54,1 – 100)	100 (89,7 – 100)
		Muški	34	28	0	0	6	100 (87,7 – 100)	100 (54,1 – 100)	100 (89,7 – 100)
Asym	Bris	Ženski ¹	41	23	0	1 ²	17	100 (85,2 – 100)	94,4 (72,7 – 99,9)	97,6 (87,1 – 99,9)
		Muški	40	7	0	0	33	100 (59,0 – 100)	100 (89,4 – 100)	100 (91,2 – 100)
	Urin	Ženski	25	9	0	1	15	100 (66,4 – 100)	93,8 (69,8 – 99,8)	96,0 (79,6 – 99,9)
		Muški	60	5	0	0	55	100 (47,8 – 100)	100 (93,5 – 100)	100 (94,0 – 100)
	PreservCyt Otopina	Ženski	17	12	0	0	5	100 (73,5 – 100)	100 (47,8 – 100)	100 (80,5 – 100)
		Muški	17	12	0	0	5	100 (73,5 – 100)	100 (47,8 – 100)	100 (80,5 – 100)

Sym= simptomatsko; Asym= asimptomatsko; CI= interval pouzdanosti.

„+“ označava pozitivan rezultat, „-“ negativan rezultat.

¹Ispitci endocervikalnog i vaginalnog brisa zajedno.

²Jedno neslaganje u vaginalnom brisu.

Tablica 9: Studija slaganja kliničkih ispitaka: Pozitivno, negativno i opće slaganje prema statusu simptoma (nastavak)

Simptom	Ispitak	Spol	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Pozitivno slaganje % (CI 95 %)	Negativno slaganje % (CI 95 %)	Sveukupno slaganje % (CI 95 %)
Sve	Bris	Ženski ¹	129	78	0	1 ²	50	100 (95,4 – 100)	98,0 (89,6 – 100)	99,2 (95,8 – 100)
		Muški	133	73	0	0	60	100 (95,1 – 100)	100 (94,0 – 100)	100 (97,3 – 100)
	Urin	Ženski	72	33	0	1	38	100 (89,4 – 100)	97,4 (86,5 – 99,9)	98,6 (92,5 – 100)
		Muški	130	65	1	0	64	98,5 (91,8 – 100)	100 (94,4 – 100)	99,2 (95,8 – 100)
	PreservCyt Otopina	Ženski	51	40	0	0	11	100 (91,2 – 100)	100 (71,5 – 100)	100 (93,0 – 100)
		Muški	133	73	0	0	60	100 (95,1 – 100)	100 (94,0 – 100)	100 (97,3 – 100)

Sym= simptomatsko; **Asym**= asimptomatsko; **CI**= interval pouzdanosti.

„+“ označava pozitivan rezultat, „-“ negativan rezultat.

¹Ispitci endocervikalnog i vaginalnog brisa zajedno.

²Jedno neslaganje u vaginalnom brisu.

Slaganje kliničkih ispitaka sustava Panther

Urin je odabran kao reprezentativna vrsta uzorka za određivanje ekvivalencije između testa GC Aptima na sustavu Tigris DTS i Panther, s obzirom na to da urin daje najvarijabilnije rezultate od svih vrsta uzoraka namijenjenih za upotrebu s testom GC Aptima. Stoga bi visoko slaganje između ispitaka urina ukazivalo na to da se visoka podudarnost može očekivati i za sve ostale vrste ispitaka.

Paneli su generirani korištenjem kliničkih ispitaka urina: negativni članovi panela stvoreni su korištenjem pojedinačnih ispitaka urina negativnih na GC, a pozitivni članovi panela stvoreni su korištenjem pojedinačnih prirodno zaraženih GC-pozitivnih ispitaka urina koji su razrijeđeni s pojedinačnim ispitcima urina odgovarajućeg spola kako bi se zadovoljili ciljani rasponi RLU. Paneli su provedeni na tri testne lokacije (dvije vanjske i jedna interna).

Tablica 10: Slaganje između sustava Tigris DTS i Panther o korištenju panela za urin

Sustav Panther	Sustav Tigris			
	Negativan	Ekivokalan	Nisko pozitivan	Pozitivan
Negativan	360	0	0	0
Ekivokalan	0	0	0	0
Nisko pozitivan	0	0	120	9
Pozitivan	0	0	18	198
Ukupno	360	0	138	207
Slaganje (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
95 % CI ¹	(96,9 – 100)	—	(85,8 – 95,8)	

¹Izračunato korištenjem metode bodovanja na temelju jedinstvenog broja testiranih uzoraka.

Negativno slaganje između sustava Tigris DTS i Panther bilo je 100 % za sve GC-negativne uzorke. Kada se kategoriziraju prema rasponu RLU, pozitivno slaganje bilo je 92,2 %, međutim test GC Aptima na oba sustava, Tigris DTS i Panther, ispravno je identificirao sve GC-pozitivne članove panela kao pozitivne. Stoga je slaganje između sustava Tigris DTS i Panther za kvalitativnu detekciju GC u ispitcima urina bilo 100 %. Budući da je namjena testa GC Aptima kvalitativno otkrivanje GC-a u kliničkim ispitcima, može se zaključiti da su performanse testa između dva sustava slične.

Za procjene učinkovitosti testa GC Aptima za endocervikalne briseve, vaginalne briseve koje uzima kliničar, briseve muške uretre pogledajte Tablica 4 za ispitke za papa test u otopini PreservCyt testirane na sustavu DTS pogledajte Tablica 5b. Očekivalo bi se da će procjene kliničke učinkovitosti za sustav Panther sa svim vrstama ispitka biti slične s obzirom na nalaze slaganja i studija slaganja sustava Tigris DTS-a i studije slaganja sustava Panther.

Klinička učinkovitost sustava Panther

Klinička studija

Provedena je prospektivna, multicentrična klinička studija kako bi se utvrdile karakteristike kliničke učinkovitosti testa GC Aptima na sustavu Panther. Ispitci su prikupljeni od 4413 simptomatskih i asimptomatskih žena i muškaraca uključenih s 11 geografski i etnički raznolikih kliničkih lokacije u SAD-u, uključujući klinike za opstetriciju i ginekologiju, klinike za planiranje obitelji te klinike za spolno prenosive bolesti. Ispitanici su klasificirani kao simptomatski ako su prijavili simptome. Ispitanici su klasificirani kao asimptomatski ako nisu prijavili simptome. Stotinu devedeset (190) uključenih ispitanika nije bilo moguće procijeniti (28 ih je povučeno iz studije, a 162 ih nije imalo barem jedan ispitak s valjanim neisključenim rezultatom testa Aptima i nedvojbenim statusom zaraženosti). Od 4223 ispitanika koje je bilo moguće procijeniti, njih 2264 bile su žene, a 1959 muškarci. Prosječna dob među ispitanicima studije koje je bilo moguće procijeniti iznosila je 34,5 godina (raspon = od 14 do 84 godine). Simptomi su zabilježeni kod 45,6 % (1927/4223) ispitanika koje je bilo moguće procijeniti.

Od svake ispitanice prikupljeno je do 5 ispitaka (1 ispitak prvog mlaza urina, 4 vaginalna brisa koja uzima pacijentica tim redoslijedom), dok je od svakog muškog ispitanika prikupljen 1 ispitak prvog mlaza urina. Sve ispitke prikupili su ispitanici sami na kliničkim lokacijama.

Ispitci su testirani testom GC Aptima na sustav Panther. Ispitci s početnim ekvivokalnim ili nevaljanim rezultatima testa GC Aptima ili pogreškama u obradi instrumenta ponovo su testirani, ako je volumen ispitaka to dopustio; valjani rezultati ponovnog testiranja uključeni su u analize učinkovitosti. Vaginalni brisovi koje uzimaju pacijentice te ispitci urina muškaraca i žena testirani su s do 3 NAAT-a koje je odobrio FDA kako bi se utvrdio status zaraženosti pacijenta (eng. patient infected status, PIS) specifičan za svaki ispitak na sljedeći način:

- PIS za urin muškaraca izveden je na temelju ispitaka urina muškaraca
- PIS za urin žena izveden je na temelju ispitaka urina žena
- PIS vaginalnog brisa izveden je na temelju ispitaka vaginalnog brisa i urina žena

Učinkovitost testa GC Aptima procijenjena je u odnosu na PIS specifičan za ispitak svaki od tipova ispitka.

Od prikupljenih ispitaka, 6556 obrađena su u valjanim ciklusima testa GC Aptima, uključujući 218 (3,3 %) koji su morali biti ponovno testirani zbog nevaljanih rezultata. Ukupno je 6513 (99,3 %) ispitaka imalo konačne valjane rezultate, a 43 (0,7 %) ispitak imao je konačne nevaljane rezultate te su ti ispiti isključeni iz analiza. Ukupno je 6362 ispitaka od 4222 ispitanika koje je bilo moguće procijeniti uključeno u analize kojima se uspoređuju rezultati testa GC Aptima sa statusom zaraženosti pacijenta: 2237 ispitaka vaginalnog brisa koji uzima pacijentica, 2167 ispitaka urina žena i 1958 ispitaka urina muškaraca. Četiri ispitka s konačnim ekvivokalnim GC rezultatima isključena su iz analiza performansi.

Rezultati učinkovitosti

Karakteristike učinkovitosti testa GC Aptima procijenjene su za svaku vrstu ispitka. Tablica 11 prikazuje osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV testa GC Aptima na sustavu Panther te

prevalenciju bakterije *N. gonorrhoeae* (na temelju statusa zaraženosti pacijenta specifičnog za ispitak) za svaku vrstu ispitka prema statusu simptoma i ukupno.

Tablica 11. Karakteristike radnog učinka testa GC Aptima: Vaginalni bris koji je uzela pacijentica te ispitci urina muškaraca i žena prema statusu simptoma

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

Sym= simptomatsko; Asym= asimptomatsko; TP= stvarno pozitivno; FP= lažno pozitivno; TN= stvarno negativno; FN= lažno negativno; Prev= prevalencija; CI= interval pouzdanosti; PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica; FU= urin žena; MU= urin muškaraca; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost.

¹Ispitci iste vrste također su testirani alternativnim testom NAATN. *gonorrhoeae* uz sljedeće rezultate (br. pozitivnih rezultata / br. testiranih uzoraka): ^a0/1; ^b0/1; ^c0/1; ^d1/1.

²Ispitci iste vrste također su testirani alternativnim testom NAATN. *gonorrhoeae* uz sljedeće rezultate (br. negativnih rezultata / br. testiranih uzoraka): ^a0/1; ^b0/1; ^c1/3; ^d1/2.

³CI rezultata.

⁴PPV 95 % CI izračunat iz točnih 95 % CI za pozitivni omjer vjerojatnosti, NPV 95 % CI izračunat iz točnih 95 % CI za negativni omjer vjerojatnosti.

Tablica 12 prikazuje osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV testa GC Aptima na sustavu Panther te prevalenciju bakterije *N. gonorrhoeae* (na temelju statusa zaraženosti pacijenta specifičnog za ispitak) za svaku vrstu ispitka prema lokaciji prikupljanja. Prema očekivanjima, prevalencija je varirala prema mjestu prikupljanja ispitaka.

Tablica 12: Karakteristike učinkovitosti testa GC Aptima prema lokaciji prikupljanja ispitaka

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

Tablica 12: Karakteristike učinkovitosti testa GC Aptima prema lokaciji prikupljanja ispitaka (nastavak)

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

TP= stvarno pozitivno; FP= lažno pozitivno; TN= stvarno negativno; FN= lažno negativno; Prev= prevalencija; CI= interval pouzdanosti; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost; PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica; FU= urin žena; MU= urin muškaraca; NC= nije moguće izračun.

¹ CI rezultata.

² PPV 95 % CI izračunat iz točnih 95 % CI za pozitivni omjer vjerojatnosti, NPV 95 % CI izračunat iz točnih 95 % CI za negativni omjer vjerojatnosti.

Tablice statusa infekcije *Neisseria gonorrhoeae*

Učestalost rezultata testiranja referentnim NAAT-om i istraživačkim sustavom Panther sažeta je u Tablica 13a i Tablica 13b.

Tablica 13a: Status zaraženosti GC-om za ispitke urina žena i muškaraca

Ispitak Vrsta	Zaraženost pacijenta Status	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	Test AGC	Status simptoma	
						Sym	Asym
FU	Zaraženo	+	+	N/A	+	21	10
	Zaraženo	+	+	N/A	-	0	2
	Zaraženo	+	NR	+	+	1	0
	Zaraženo	-	+	+	+	2	0
	Zaraženo	-	+	+	-	0	1
	Zaraženo	NR	+	+	+	1	1
	Nezaraženo	-	+	-	-	0	2
	Nezaraženo	-	-	N/A	+	0	1
	Nezaraženo	-	-	N/A	-	981	1077
	Nezaraženo	-	NR	-	-	1	1
	Nezaraženo	NR	-	-	-	36	29
MU	Zaraženo	+	+	N/A	+	97	19
	Zaraženo	+	+	N/A	-	2	0
	Zaraženo	+	NR	+	+	1	0
	Zaraženo	-	+	+	+	2	1
	Zaraženo	NR	+	+	+	5	0
	Nezaraženo	+	-	-	+	1	0
	Nezaraženo	-	+	-	-	1	2
	Nezaraženo	-	-	N/A	-	689	1079
	Nezaraženo	-	-	N/A	=	0	1
	Nezaraženo	-	NR	-	-	1	0
	Nezaraženo	NR	-	-	-	26	32

Sym= simptomatsko; **Asym**= asimptomatsko; **test AGC**= test za bakteriju *Neisseria gonorrhoeae* Aptima; **FU**= urin žena; **MU**= urin muškaraca; **N/A**= nije primjenjivo; **NR**= nema rezultata.

Napomena: Simbol jednako (=) predstavlja finalnu ekvivokalan rezultat.

Tablica 13b: Status zaraženosti GC-om za ispitke vaginalnog brisa koji uzima pacijentica

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1		NAAT 2		Test AGC	Status simptoma	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Zaraženo	+	+	+	+	+	20	12
Zaraženo	+	+	+	+	-	0	1
Zaraženo	+	+	+	NR	+	1	0
Zaraženo	+	-	+	+	+	1	0
Zaraženo	+	-	+	+	=	0	1
Zaraženo	+	-	+	-	+	1	1
Zaraženo	+	-	+	-	-	1	0

Tablica 13b: Status zaraženosti GC-om za ispitke vaginalnog brisa koji uzima pacijentica (nastavak)

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1		NAAT 2		Test AGC	Status simptoma	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Zaraženo	+	NR	+	+	+	0	1
Zaraženo	-	+	+	+	+	1	0
Nezaraženo	+	-	-	-	-	2	0
Nezaraženo	-	-	+	+	+	1	0
Nezaraženo	-	-	+	-	-	2	2
Nezaraženo	-	-	-	+	-	0	2
Nezaraženo	-	-	-	-	+	0	1
Nezaraženo	-	-	-	-	-	961	1064
Nezaraženo	-	-	-	-	=	1	1
Nezaraženo	-	-	-	NR	-	1	0
Nezaraženo	-	-	NR	-	-	12	10
Nezaraženo	-	-	NR	NR	-	0	1
Nezaraženo	-	NR	-	-	-	37	25
Nezaraženo	NR	-	-	-	-	3	6
Nezaraženo	NR	NR	-	-	-	42	25

Sym= simptomatsko; **Asym**= asimptomatsko; **test AGC**= test za bateriju Neisseria gonorrhoeae Aptima;

PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica; **FU**= urin žena; **NR**= nema rezultata.

Napomena: Simbol jednako (=) predstavlja finalnu ekvivokalan rezultat.

Raspodjela RLU-a kontrola za test GC Aptima

Raspodjela vrijednosti RLU-a za kontrole testa GC Aptima prikazana je u Tablica 14, na temelju svih valjanih ciklusa sustava Panther provedenih tijekom kliničke studije koji uključuju vaginalne brisove koje uzima pacijentica, i ispitke urina žena i muškaraca.

Tablica 14: Raspodjela RLU-a za negativne i pozitivne kontrole testa GC Aptima

Kontrola	Statistika	Ukupan RLU (x1000)
Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola, CT	N	161
	Minimalno	2416
	Medijan	5543,0
	Maksimalno	6477
	CV%	14,62
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC	N	161
	Minimalno	2
	Medijan	4,0
	Maksimalno	40
	CV%	93,85

CV%= postotni koeficijent varijacije; **RLU**= relativna svjetlosna jedinica.

Napomena: Osnova za analizu bila je vrijednost RLU-a koju je prijavio softver. Prijavljena vrijednost RLU-a ukupan je izmjereni RLU podijeljen s 1000, pri čemu su znamenke iza decimalne točke skraćene.

Analitička učinkovitost

Analitička osjetljivost (sustav DTS™)

Analitička osjetljivost (granica detekcije) za bakteriju N. gonorrhoeae određena je izravnim uspoređivanjem razrijeđenih otopina 51 različitog kliničkog izolata u kulturi i testu GC Aptima. Zahtjev za analitičku osjetljivost testa je 50 CFU/testu (362 CFU/brisu, 250 CFU/mL urina, i 487,5 CFU/mL papa test u otopini PreservCyt).

Studija ekvivalentnosti analitičke osjetljivosti (sustav Tigris™)

Paneli osjetljivosti u skupu endocervikalnih briseva, skupu vaginalnih ispitaka, skupu ispitaka urina i skupu ispitaka za papa test u otopini PreservCyt pripremljeni su pri GC 250 fg/testu rRNA i testirani u 60 ponavljanja na sustavu Tigris DTS. Postotak pozitivnosti (95 % CI) na sustavu Tigris DTS za ispitak endocervikalnog brisa bio je 100 % (95,1 – 100 %), za uzorak vaginalnog brisa 100 % (95,1 – 100 %), za uzorak urina 100 % (95,1 – 100 %) i za ispitak za papa test u otopini PreservCyt 100 % (95,1 – 100 %).

Studija kliničkog panela obogaćenog s GC rRNA (sustavi DTS™ i Tigris™)

Studija kliničkog panela obogaćenog s GC rRNA procijenila je slaganje između dva sustava koristeći šest pripremljenih Hologic kliničkih GC panela obogaćenih s 0 do 250.000 fg rRNA/testu GC. Klinički paneli GC izrađeni su od endocervikalnih briseva, vaginalnih briseva, uretralnih briseva, urina muškaraca, urina žena i ispitaka za papa test u otopini PreservCyt koji su imali negativne rezultate testa GC Aptima na sustavima DTS kod testiranja u Hologicu. Negativni ispitci su grupirani prema vrsti ispitka, obogaćeni ili neobogaćeni s GC rRNA i alikvotirani kao replikati svakog člana panela. Replikati svakog od 6 članova panela s različitim razinama obogaćene rRNA kombinirani su kako bi se stvorio jedan klinički panel za svaku vrstu ispitka. Svaki panel sadržavao je ukupno 132 replikata.

Početni podaci iz urina muškaraca i žena pokazuju da su neki članovi panela, koji su sadržavali rRNA na razini ispod navedene analitičke osjetljivosti, dali neočekivano negativne rezultate na sustavu Tigris DTS. Provedene su dvije naknadne studije kako bi se pokazalo i potvrdilo slaganje s očekivanim rezultatima u obogaćenim muškim ili ženskim panelima urina. Izvorni dizajn studije kombinirao je negativne uzorke u jedan glavni skup. Izmijenjen je dizajn studije praćenja za ispitke urina muškaraca i žena. Ispitci su alikvotirani u potvrđeno negativne mini skupove kako bi se napravili pozitivni i negativni paneli. Za svaki panel stvoreno je sto trideset i osam replikata.

Tablica 15 prikazuje postotak slaganja za svaku razinu rRNA u endocervikalnom brisu, vaginalnom brisu, brisu uretre, urinu muškaraca, urinu žena i panelima za papa test u otopini PreservCyt, s očekivanim rezultatima GC-a za sustav Tigris DTS i sustave DTS. Koncentracija se kretala od 1 log ispod do 3 log iznad 250 fg rRNA/testu za GC. U Tablica 15 također su prikazani ukupni postoci slaganja studije kliničkog panela između sustava Tigris DTS i sustava DTS.

Tablica 15: Studija slaganja kliničkog panela obogaćenog s GC rRNA

Ispitak	Član panela	Koncentracija (fg rRNA/testu)	Ponavljjanja	Sustav Tigris % slaganja	Sustav DTS % slaganja	Ukupni % slaganja između sustava Tigris i DTS (95 % CI)
Bris	Endocervikalni	Bez cilja	12	100	100	100 (97,2 – 100)
		Vrlo nisko	30	100	100	
		Nisko	30	100	100	
		Srednje	30	100	100	
		Visoko	30	100	100	
	Vaginalno	Bez cilja	12	100	100	100 (97,2 – 100)
		Vrlo nisko	29*	100	100	
		Nisko	30	100	100	
		Srednje	30	100	100	
		Visoko	30	100	100	
	Uretralno	Bez cilja	12	100	100	100 (97,2 – 100)
		Vrlo nisko	30	100	100	
		Nisko	30	100	100	
		Srednje	30	100	100	
		Visoko	30	100	100	
Muški urin	Početna studija	Bez cilja	12	100	100	91,7 (85,6 – 95,8)
		Vrlo nisko	30	63,3 (19/30)	100	
		Nisko	30	100	100	
		Srednje	30	100	100	
		Visoko	30	100	100	
	U kontroli 1	Bez cilja	18	100	100	100 (97,4 – 100)
		Vrlo nisko	30	100	100	
		Nisko	30	100	100	
		Srednje	30	100	100	
		Visoko	30	100	100	
	U kontroli 2	Bez cilja	18	100	100	100 (97,4 – 100)
		Vrlo nisko	30	100	100	
		Nisko	30	100	100	
		Srednje	30	100	100	
		Visoko	30	100	100	

*Nije testirano na oba sustava zbog nedovoljnog volumena uzorka

Tablica 15: Studija slaganja kliničkog panela obogaćenog s GC rRNA (nastavak)

Ispitak	Član panela	Koncentracija (fg rRNA/testu)	Ponavljjanja	Sustav Tigris % slaganja	Sustav DTS % slaganja	Ukupni % slaganja između sustava Tigris i DTS (95 % CI)
Početna studija	Bez cilja	0	12	100	100	75,8 (67,5 – 82,8)
	Vrlo nisko	25	30	13,3 (4/30)	100	
	Nisko	250	30	80 (24/30)	100	
	Srednje	2500	30	100	100	
	Visoko	250.000	30	100	100	
Urin žena U kontroli 1	Bez cilja	0	18	100	100	99,3 (96,0 – 100)
	Vrlo nisko	25	30	96,7 (29/30)	100	
	Nisko	250	30	100	100	
	Srednje	2500	30	100	100	
	Visoko	250.000	30	100	100	
U kontroli 2	Bez cilja	0	18	100	100	97,8 (93,8 – 99,5)
	Vrlo nisko	25	30	90 (27/30)	100	
	Nisko	250	30	100	100	
	Srednje	2500	30	100	100	
	Visoko	250.000	30	100	100	
Papa test u otopini PreservCyt	Bez cilja	0	12	100	100	100 (97,4 – 100)
	Vrlo nisko	25	30	100	100	
	Nisko	250	30	100	100	
	Srednje	2500	30	100	100	
	Visoko	250.000	30	100	100	

*Nije testirano na oba sustava zbog nedovoljnog volumena uzorka

Studija slaganja obogaćenog kliničkog panela (sustav Tigris i Panther)

Pojedinačni negativni ispitci urina bili su obogaćeni s GC kako bi se stvorio panel od 120 ispitaka pozitivnih na GC. Članovi panela pozitivni na GC obogaćeni su organizmima od 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL ili 1250 CFU/mL (25 fg/testu, 250 fg/testu ili 2500 fg/testu). Osim toga, prikupljeno je 120 ispitaka urina negativnih na GC. Pozitivni i negativni paneli testirani su na tri sustava Panther i tri sustava Tigris DTS. Pozitivno postotno slaganje između sustava Panther i Tigris DTS bilo je 100 %, s donjom granicom 95-postotnog intervala pouzdanosti od 98,9 %. Negativno postotno slaganje između sustava Panther i Tigris DTS bilo je 100 %, s donjom granicom 95-postotnog intervala pouzdanosti od 98,9 %. Rezultati studije prikazani su u Tablica 16.

Tablica 16: Studija slaganja obogaćenog kliničkog panela: Slaganje s očekivanim rezultatima za GC

Član panela	Koncentracija		Ponavljjanja	Sustav Tigris Slaganja u %	Sustav Panther Slaganja u %
	CFU/mL	fg/testu			
Vrlo nisko pozitivno	12,5	25	117	100	100
Nisko pozitivan	125	250	120	100	100
Srednje pozitivno	1250	2500	120	100	100
Negativan	0	0	360	100	100

Ukupno pozitivno postotno slaganje između sustava Tigris DTS i Panther (CI 95 %): 100 % (98,9 – 100).

Ukupno negativno postotno slaganje između sustava Tigris DTS i Panther (CI 95 %): 100 % (98,9 – 100).

Studija analitičke osjetljivosti (sustav Panther)

Analitička osjetljivost testa GC Aptima testirana je uporabom tri reprezentativne vrste ispitka. To su bili urin, ispitci za papa test u otopini PreservCyt, vaginalni brisevi i STM (kao kontrola). Skupovi ove tri matrice ispitaka obogaćeni su s GC rRNA u sljedećim koncentracijama: 25 fg/testu i 250 fg/testu (rRNA ekvivalenti od 12,5 CFU/mL i 125 CFU/mL). Ekvivalenti rRNA izračunati su na osnovi veličine genoma i procijenjenog omjera DNA: RNA / stanica svakog organizma. Ovi su paneli testirani su na tri sustava Panther upotrebom dvije serije reagensa u replikatima po 60 uzoraka. Izračunato je pozitivno slaganje s očekivanim rezultatom. Slaganje s očekivanim rezultatima bilo je 100 % (95 % CI 95,7 – 100 %) za sve panele urina, 100 % (95 % CI 95,7 – 100 %) za sve panele ispitaka za papa test u otopini PreservCyt, 100 % (95 % CI 95,7 – 100 %) za sve panele vaginalnog brisa, i 100 % (95 % CI 96,1 – 100%) za sve panele STM. Analitička osjetljivost testa je 125 CFU/mL.

Analitička specifičnost

Ukupno je procijenjeno 154 izolata iz kulture uporabom testa GC Aptima. Ti izolati uključivali su 86 organizama koji se mogu izolirati iz urogenitalnog trakta i 68 dodatnih organizama koji predstavljaju filogenetski presjek organizama. Testirani organizmi uključivali su bakterije, gljivice, kvasce, parazite i viruse. Svi organizmi, osim bakterija *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* i virusa, testirani su na od $1,0 \times 10^6$ stanica/testu u mediju KOVA-Trol® / mediju za prijenos urina (UTM), a 60 organizama testirano je u STM-u. Organizmi Chlamydia i Neisseria testirani su u mediju otopina PreservCyt. Bakterija *C. psittaci* (VR601) testirana je u $8,0 \times 10^4$ stanica/testu, a bakterija *C. psittaci* VR125 testirana je u $1,0 \times 10^5$ stanica/testu. Bakterija *C. pneumoniae* testirana je u $4,0 \times 10^3$ stanica/testu, a bakterija *U. urealyticum* testirana je u $6,7 \times 10^6$ stanica/testu. Virusi su testirani na sljedeći način: (a) virus herpes simplex I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/testu, (b) herpes simplex virus II: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/testu, (c) humani papiloma virus 16: $2,9 \times 10^6$ kopije DNA/testu i (d) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ stanica/testu. Popis testiranih organizama prikazan je u Tablica 17.

Tablica 17: Analitička specifičnost

Organizam	Organizam	Organizam
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Virus I herpes simplex	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Virus II herpes simplex	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Humani papilloma virus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupa A	<i>Streptococcus mutans</i>
Citomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> serogrupa B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupa C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupa D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupa Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupa W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

(n)= broj testiranih sojeva.

Svi testirani organizmi imali su negativan rezultat u testu GC Aptima.

Studija ekvivalentnosti analitičke specifičnosti

Za test amplifikacije nukleinske kiseline, analitička specifičnost u odnosu na pojedinačne organizme uvelike je određena kemijom testa (npr. sekvencama oligonukleotida), a ne

platformom. Budući da su reagensi za test GC Aptima identični za sustave Panther i Tigris DTS te sustave DTS, eksperimenti analitičke specifičnosti na sustavu Panther bili su osmišljeni na način da se usredotoče na najzahtjevnije izolate iz kulture. Ti organizmi uključivali su one za koje je poznato da daju unakrsnu reakciju u drugim amplifikacijskim testovima. Dvadeset pet (25) izolata kulture odabrano je iz panela organizama u Tablica 17, uključujući 17 organizama koji su najbliže povezani s GC. Svi testirani organizmi imali su negativne rezultate.

Interferirajuće tvari

Ispitci brisova, ispitci za papa test u otopini PreservCyt i/ili ispitci urina pojedinačno su obogaćeni sljedećim interferirajućim tvarima: 10 % krvi, kontracepcijskim gelom, spermicidom, hidratantnom kremom, hemoroidalnim anestetikom, uljem za tijelo, puderom, krema protiv gljivica, vaginalnim lubrikantima, ženskim sprejem i leukocitima ($1,0 \times 10^6$ stanica/mL). Ispitci urina pojedinačno su obogaćeni sljedećim interferirajućim tvarima: 30 % krvi, urinarnim analitima, proteinima, glukozom, ketonima, bilirubinom, nitratom, urobilinogenom, pH 4 (kiselo), pH 9 (alkalno), leukocitima ($1,0 \times 10^6$ stanice/mL), staničnim ostacima, vitaminima, mineralima, acetaminofenom, aspirinom i ibuprofenom. Svi su testirani na moguću interferenciju u testu u odsutnosti i prisutnosti GC-a pri procijenjenoj ekvivalentnoj vrijednosti rRNA od 50 stanica/test (250 fg/test). Ekvivalenti rRNA izračunati su na osnovi veličine genoma i procijenjenog omjera DNA:RNA / stanica svakog organizma.

Nije uočena nikakva interferencija s nijednom od testiranih tvari. U testu GC Aptima nije uočen nijedan inhibitor amplifikacije.

Studija ekvivalentnosti interferirajuće tvari

Krv koja se često nalazi u urogenitalnim ispitcima može ometati neke amplifikacijske testove. Puna krv upotrijebljena je za utvrđivanje stupnja interferencije krvi na sustavu Panther u odnosu na ovaj potencijalni interferirajući element. Svježa krv dodana je u kliničke skupove ispitaka vaginalnih brisova, naknadno obrađene ispitke za papa test u otopini PreservCyt ili ispitke urina, a zatim su testirani na moguću interferenciju u testu u prisutnosti i odsutnosti GC-a kao cilja. Procijenjeni ekvivalent rRNA od 125 GC-a CFU/mL (250 fg/test) upotrijebljen je kao ciljna koncentracija, jer to predstavlja analitičku osjetljivost testa. Ispitci su testirani na sustavu Panther. Svi uzorci koji su sadržavali ciljnu nukleinsku kiselinu bili su pozitivni kada su testirani uz razinu od 10 % (vol/vol) krvi u ispitcima brisa ili ispitcima za papa test u otopini PreservCyt odnosno uz razinu od 30 % (vol/vol) krvi u ispitcima urina. Svi uzorci koji nisu sadržavali ciljnu vrijednost točno su identificirani kao negativni. Krv dodana u ispitke briseva, otopine PreservCyt i urina u razinama znatno višim od onih koje se mogu očekivati pri uobičajenom prikupljanju ispitaka nije ometala rezultate na sustavu Panther.

Obnavljanje

Bakterije Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Lactobacillus acidophilus, Bacteroides ureolyticus, i Staphylococcus epidermidis ($1,0 \times 10^6$ stanica/testu) dodane su u uzorke koji sadržavaju ekvivalent rRNA u vrijednosti od približno 50 stanica GC (250 fg). Ti dodaci nisu ometali amplifikaciju i detekciju rRNA GC-a upotrebom testa GC Aptima.

Studija preciznosti/ponovljivosti

Preciznost testa GC Aptima procijenjena je na tri sustava Panther i u dvije serije kompleta testa GC Aptima tijekom razdoblja od 24 dana. Paneli su izrađeni obogaćivanjem rRNA CT-a u STM koncentracijama prikazanim u Tablica 18. Rukovateli su provodili dva ciklusa dnevno, pri čemu je svaki član panela testiran u replikatima po dva u svakom ciklusu. Slaganje s očekivanim rezultatom izračunato je, a preciznost je procijenjena prema smjernicama EP5-A2. NCCLS-a (11). Ukupan broj replikata za svaki panel bio je 96. Tablica 18 prikazuje podatke o preciznosti RLU-a izražene kao srednja vrijednost, standardno odstupanje, koeficijent varijacije (eng. Coefficient of Variation, CV), postotak slaganja s očekivanim rezultatima te izračune varijabilnosti između instrumenata, između serija, između ciklusa te unutar ciklusa.

Tablica 18: Preciznost sustava Panther za test GC Aptima

Matrica	GC (CFU /mL)	N	Prosječna vrijednost RLU-a (x1000)	% Agrmt	Između instrumenta		Između serija		Između ciklusa		Unutar ciklusa		Ukupno	
					SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95 ¹	5839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1250	96	6207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Urin	0	95 ¹	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1250	96	6737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
PreservCyt Otopina	0	95 ¹	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1250	96	5945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

SD= standardno odstupanje; CV= postotni koeficijent varijacije; RLU= relativna svjetlosna jedinica.

Napomena: Varijabilnost nekih čimbenika može biti brojčano negativna, što se može dogoditi ako je varijabilnost zbog tih čimbenika vrlo mala. Kada se to dogodi, SD = 0 i CV = 0 %.

¹ N od 95 označava 1 nevažeći odgovor od 96 koji nije ponovljen.

Studije prijenosa za sustav Panther

Kako bi se utvrdilo da sustav Panther umanjuje rizik od lažno pozitivnih rezultata koji proizlaze iz prijenosne kontaminacije, provedena je višestruka analitička studija s pomoću obogaćenih panela na tri sustava Panther. Prijenos je procijenjen upotrebom približno 20 % uzoraka s visokim titrom raspoređenih između negativnih uzoraka. Ciklusi su uključivale skupine visoko pozitivnih uzoraka sa skupinama negativnih uzoraka, kao i pojedinačne visoko pozitivne uzorke raspoređene u specifičnom uzorku unutar ciklusa. Uzorci s visokim titrom napravljeni su dodavanjem rRNA GC-a u STM kako bi se dobila konačna koncentracija od 5×10^5 fg rRNA/reakcija (ekvivalent rRNA od $2,5 \times 10^5$ CFU/mL). Testiranje je izvršeno u 5 ciklusa na tri sustava Panther uz ukupno 2923 negativna uzorka. Ukupna stopa prijenosa bila je 0 % uz 95-postotni interval pouzdanosti 0 – 0,1 %. Ukupno 17 negativnih uzoraka prijavljeno je kao nevaljano u ciklusima prijenosa visokog titra te su isključeni iz izračuna.

Literatura

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Morbidity and Mortality Weekly Report, 2021.* Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. 70(4), 23. sranj 2021.
2. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander.** 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. *NEJM* 292:1199-1205.
3. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
4. **Hook III, E. W. and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal Infections in the Adult. p. 458. In K. Holmes et. al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases.* McGraw Hill, New York, N.Y.
5. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* **33**:3111-3114.
6. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **4**:288-295.
7. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen Processing and Concentration of *Chlamydia trachomatis* Added Can Influence False-Negative Rates in the LCx Assay but Not in the Aptima Combo 2 Assay When Testing for Inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* **41**:778-782.
9. **Gaydos, C. A., T. C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. *J. Clin. Microbiol.* **41**:304-309.
10. **Public Health England.** 2021. Guidance for the detection of gonorrhoea in England.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
12. **Centers for Disease Control and Prevention.** Pripemili Rapp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rpts.* 2014;63(RR2):1-19.

Podaci za kontakt i povijest revizija



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australija i Novi
Zeland) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Za adresu e-pošte i telefonski broj za tehničku podršku te korisničku službu za određenu zemlju posjetite web-mjesto www.hologic.com/support.

Ozbiljne štetne događaje do kojih je došlo u vezi s proizvodom u Europskoj uniji potrebno je prijaviti proizvođaču i nadležnom tijelu države članice u kojoj se korisnik i/ili pacijent nalazi.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep i Tigris su zaštitni znakovi i/ili registrirani zaštitni znakovi tvrtke Hologic, Inc. i/ili njezinih podružnica u Sjedinjenim Američkim Državama i/ili drugim državama.

TECAN je zaštitni znak grupe Tecan Group AG.

KOVA-Trol je zaštitni znak društva Hycor Biomedical, Inc.

Svi drugi zaštitni znakovi koji se mogu pojaviti u ovoj uputi u pakiranju vlasništvo su svojih vlasnika.

Ovaj proizvod može biti obuhvaćen jednim ili više patenata u SAD-u koji su identificirani na www.hologic.com/patents.

© 2001. – 2026. Hologic, Inc. Sva prava pridržana.

AW-31111-2501 Rev. 003

2026-03

Povijest revizija	Datum	Opis
AW-31111-2501 Rev. 003	Ožujak 2026.	- Prvo izdanje prijevoda. AW-31111-2501 (izvan SAD-a, hrvatski) izdaje se kao Rev. 003 da bude u skladu s trenutnim brojem revizije engleskih uputa za uporabu. - Ažurirana je dopuštena količina zasebnih alikvota po ispitku po epruveti. - Dodana je obavijest o učinku gubitka ili isparavanja medija. - Ažuriran je odjeljak sigurnosno-tehničkog lista u skladu s najnovijim objavljenim sigurnosno-tehničkim listovima. - Jasniji izrazi u cijelom tekstu. - U odjeljak o praćenju zagađenja laboratorija dodan je primjenjivi komplet za praćenje testa. - Uklonjen je odjeljak Studije stabilnosti ispitka. Za pojašnjenja pogledati odjeljak Prikupljanje i skladištenje ispitka. - Provedena su rutinska administrativna ažuriranja.