

Test Chlamydia trachomatis Aptima™

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

Opće informacije	2
Namjena	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 rukovanje njima	8
Prikupljanje i pohrana ispitaka	8
Sustav Panther	11
Isporučeni reagensi i materijali	11
Potrebni materijali koji su dostupni odvojeno	12
Opcionalni materijali	13
Postupak testa na sustavu Panther	13
Napomene o postupku	16
Tumačenje testa – QC / Rezultati za pacijente	18
Ograničenja	21
Rezultati kliničke studije	23
Očekivane vrijednosti	24
Prevalencija	24
Pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti za hipotetske stope prevalencije u Sjevernoj Americi	25
Raspodjela RLU-a u testu CT Aptima u sustavu DTS	26
Klinička učinkovitost sustava DTS	28
Studija kliničkih ispitaka – endocervikalni bris, muški uretralni bris, vaginalni bris i ispitci urina	28
Klinička učinkovitost sustava DTS	28
Raspodjela RLU-a kontrola Aptima	38
Klinička učinkovitost sustava Panther	40
Klinička studija	40
Rezultati učinkovitosti	40
Chlamydia trachomatis – tablice statusa zaraženosti	42
Raspodjela RLU-a u kontrolama testa Chlamydia trachomatis Aptima	44
Studija ponovljivosti	45
Slaganje kliničkih ispitaka	46
Analitička učinkovitost	49
Studija slaganja obogaćenog kliničkog panela	49
Studija analitičke osjetljivosti	49
Analitička specifičnost	49
Studija ekvivalentnosti analitičke specifičnosti	51
Interferirajuće tvari	51
Studija ekvivalentnosti interferirajuće tvari	51
Obnavljanje	51
Studija preciznosti/ponovljivosti	52
Studija prijenosa	52
Literatura	53
Podaci za kontakt i povijest revizija	55

Opće informacije

Namjena

Test *Chlamydia trachomatis* Aptima™ jest test sonde nukleinske kiseline za amplifikaciju cilja koji upotrebljava ciljno izdvajanje i transkripcijski posredovanu amplifikaciju (eng. Transcription Mediated Amplification, TMA) za *in vitro* kvalitativno otkrivanje ribosomske RNA (rRNA) iz bakterije *Chlamydia trachomatis* (CT) kao pomoć u postavljanju dijagnoze urogenitalne klamidije pomoću sustava Panther™.

Test se može upotrebljavati za testiranje sljedećih ispitaka dobivenih od simptomatskih i asimptomatskih pojedinaca: ispitaka endocervikalnog, vaginalnog i uretralnog brisa muškarca koji uzima kliničar; ispitaka vaginalnog¹ brisa koji uzima pacijentica te ispitaka urina žena i muškaraca. Test je također namijenjen za upotrebu uz testiranje ginekoloških ispitaka, kako simptomatskih tako i asimptomatskih pacijenata, prikupljenih u otopini PreservCyt™.

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

Sažetak i objašnjenje testa

Infekcije bakterijom *Chlamydia trachomatis* jedan su od najčešćih oblika spolno prenosivih infekcija (SPI) u svijetu. Procjenjuje se da je samo u Sjedinjenim Američkim Državama Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) u 2021. prijavljeno 1.644.416 (495,5 slučaja u populaciji od 100.000 stanovnika) novih slučajeva infekcija CT-om (5).

Klamidije su nepokretne, gram-negativne, obvezno unutarstanične bakterije. Vrsta CT sastoji se od petnaest serovara (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 i L3) koji mogu uzrokovati bolest kod ljudi (28). Serovari od D do K glavni su uzrok genitalnih infekcija klamidijom kod muškaraca i žena (20). Bakterija *C. trachomatis* negonokokni uretritis, epididimitis, proktitis, cervicitis, akutni salpingitis i upalnu bolest zdjelice (3, 12, 22, 23). Infekcije bakterijom *C. trachomatis* često su asimptomatske kod muškaraca i kod žena. Djeca rođena od zaraženih majki imaju značajno veći rizik od inkluzijskog konjunktivitisa i klamidijske upale pluća (1, 9, 21).

Stanična kultura nekada se smatrala „zlatnim standardom” za otkrivanje CT-a. Kultura je vrlo specifična, ali su publikacije pokazale da NAAT-ovi imaju veću kliničku osjetljivost od kulture (2, 8, 13, 24). Zbog niže kliničke osjetljivosti i promjenjive učinkovitosti među laboratorijima, kultura je u mnogim laboratorijima zamijenjena NAAT-ovima. Metodologije u kojima se upotrebljavaju NAAT-ovi sada se smatraju zlatnim standardom za otkrivanje CT-a (4).

NAAT-ovi prve generacije za CT imaju tehnološke probleme koji ograničavaju njihovu učinkovitost. Ti problemi uključuju složenu obradu ispitaka i njihovu inhibiciju što može dovesti do lažno negativnih rezultata (6, 11, 14, 19, 25, 26, 27). Test CT Aptima NAAT je druge generacije koji se koristi tehnologijom ciljnog izdvajanja, testa zaštite od hibridizacije (eng. 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 (7, 10).

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 CT 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. Oligomer za hvatanje: ciljni kompleks 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 uzorka 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 TMA tvrtke Hologic® replicira specifično područje 16S rRNA iz CT-a putem DNA međuprodukata. Jedinstven skup prajmera upotrebljava se za ciljnu molekulu. Detekcija sekvenci proizvoda amplifikacije (amplikona) rRNA postiže se upotrebom hibridizacije nukleinskih kiselina. Jednolančana kemiluminiscentna DNA sonda, koja je komplementarna području ciljnog amplikona, označena je molekulom akridinijeva estera. Označena DNA sonda kombinira se s amplikonima 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, eng. 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 CT Aptima, pogledajte Osnovni jedinstveni identifikator uređaja (BUDI): **54200455DIAGAPTCTRA**.

Upozorenja i mjere opreza

- A. Za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- B. Za profesionalnu upotrebu.
- C. Za dodatna specifična upozorenja, mjere opreza i postupke za kontrolu zagađenja za sustav Panther / Panther Fusion™ pogledajte Priručnik za rukovatelja sustavom Panther / Panther Fusion.
- D. Kako biste smanjili rizik od nevaljanih rezultata, prije izvođenja ovog testa pažljivo pročitajte sve upute u pakiranju i *Priručnik za rukovatelja za sustav Panther / Panther Fusion*.
- E. Samo osoblje koje je adekvatno osposobljeno za upotrebu testa CT 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 laboratorijske proizvode za jednokratnu upotrebu.
- G. Pridržavajte se rutinskih laboratorijskih mjera opreza. Nemojte jesti, piti ni pušiti u označenim radnim područjima. Pri rukovanju ispitcima i reagensima iz kompleta nosite rukavice za jednokratnu upotrebu bez pudera, zaštitne naočale i laboratorijsku kutu. Nakon rukovanja ispitcima i reagensima iz kompleta temeljito operite ruke.
- H. **Upozorenje: Nadražujuće i korozivno:** Izbjegavajte kontakt kompleta Auto Detect 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 se dobrim standardnim praksama 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 za papa test u otopini PreservCyt, ispitcima vaginalnog brisa te ispitcima urina žena i muškaraca. Učinkovitost s ispitcima koji nisu navedeni pod naslovom *Prikupljanje i pohrana ispitaka* nije bila predmet procjene.
Laboratoriji mogu potvrditi druge uređaje za prikupljanje (15, 17).
- 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 CT Aptima. Ispitci za papa test u otopini PreservCyt obrađeni upotrebom instrumenata koji nisu ThinPrep™ Processor nisu procijenjeni za upotrebu.

- 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 iskorišteni materijal odložite pazeći da ga ne prenosite preko drugih spremnika.
- R. Ispitci mogu biti infektivni. Tijekom izvođenja testa pridržavajte se univerzalnih mjera opreza. Metode propisnog rukovanja i odlaganja treba utvrditi voditelj laboratorija. Ovaj dijagnostički postupak smije izvoditi samo osoblje adekvatno osposobljeno za rukovanje infektivnim materijalom.
- S. Izbjegavajte unakrsno zagađenje tijekom izvođenja koraka rukovanja ispitcima. Ispitci mogu sadržavati ekstremno visoke razine organizama. Pobrinite se da se spremnici ispitaka međusobno ne dodiruju 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 CT Aptima moraju biti obrađeni isključivo upotrebom kompleta za prijenos ispitka Aptima™.
- V. Nakon probijanja, iz čepova epruveta za prijenos 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 *Zahtjeve za pohranu reagensa i rukovanje njima* 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 ni tekućine bez posebnih uputa. Reagense i 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 (eng. Safety Data Sheets, SDS) EU-a. Informacije o opasnostima specifične za vašu regiju potražite u SDS-u specifičnom za vašu regiju u Biblioteci sigurnosno-tehničkih listova (eng. Safety Data Sheet Library) na www.hologicsds.com. Za više informacija o simbolima, pogledajte legendu simbola na <https://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>HEPES 1 – 5 %</i> <i>TRITON X-100 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 ciljnog 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 rukovanje njima

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 ciljnog 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	
Reagens ciljnog izdvajanja	Od 15 °C do 30 °C	Od 15 °C do 30 °C	60 dana
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola GC	Od 2 °C do 8 °C		Bočica za jednokratnu upotrebu
Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola CT	Od 2 °C do 8 °C		Bočica za jednokratnu upotrebu

- B. Ako se selekcijski reagens čuva u hladnjaku, pustite ga da postigne sobnu temperaturu prije nego što ga stavite u sustav Panther.
- C. Radni reagens za ciljno izdvajanje (eng. Working Target Capture Reagent, wTCR) stabilan je 60 dana 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 imaju 72 sati stabilnosti.
- 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 upotrijebiti 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 pohrana ispita

Test CT Aptima dizajniran je za otkrivanje prisutnosti CT-a u ispitcima endocervikalnog, vaginalnog i muškog uretralnog brisa koji uzima kliničar, ispita vaginalnog brisa koji uzima pacijentica, ispita urina žena i muškaraca te ispita za papa test u otopini PreservCyt.

Učinkovitost testa nije procijenjena s ispitcima osim onih prikupljenih sljedećim kompletima za prikupljanje ispitka:

- Multitest komplet za uzimanje 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 upotrebu s ginekološkim uzorcima prikupljenim u otpini 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 brisa na temperaturi od 2 °C do 30 °C do testiranja. Ispitke je potrebno testirati testom CT Aptima u roku od 60 dana od prikupljanja.
- b. Ako je potrebna dulja pohrana, zamrznite ispitke brisa 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 ispitaka 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 ispitak urina testom CT Aptima u roku od 30 dana od prikupljanja.
- b. Ako je potrebna dulja pohrana, zamrznite ispitke urina u epruveti za prijenos ispitka urina Aptima 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 CT-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 ThinPrep Processor* za upute o uklanjanju alikvota. Prenesite 1 mL uklonjenog alikvota u epruvetu za prijenos ispitka Aptima u skladu s uputama za upotrebu kompleta za prijenos ispitka Aptima i uputama u pakiranju otopine za prijenos ispitka.
- c. Ako se ispitak testira nakon obrade pomoću procesora ThinPrep, obradite ispitak za papa test u otopini PreservCyt u skladu s *Priručnikom za rukovatelja procesorom ThinPrep* te uputama za upotrebu kompleta za prijenos ispitka Aptima i uputama u pakiranju otopine za prijenos ispitka. Prenesite 1,0 mL tekućine preostale u bočici otopine PreservCyt u epruvetu za prijenos ispitka Aptima u skladu s uputama za upotrebu kompleta za prijenos ispitka Aptima i uputama u pakiranju otopine za prijenos ispitka.

- d. Nakon što je ispitak otopine PreservCyt za papa test prenesen u epruvetu za prijenos ispitka Aptima, ispitak se mora testirati testom CT 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, zamrznite ispitke u roku od 7 dana od prijensa u epruveti za prijenos ispitka urina Aptima na temperaturi od -20 °C do -70 °C kako biste omogućili testiranje do 12 mjeseci nakon prijensa.

C. Pohrana ispitka nakon testiranja

1. Ispitane ispitke pohranjujte na stalku u uspravnom položaju.
2. Epruvete za prijenos ispitka trebaju se zatvoriti 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 za prijenos ispitka potrebno je centrifugirati 5 minuta pri 420 relativne centrifugalne sile (Relative Centrifugal Force (RCF)) kako bi se sva tekućina spustila na dno epruvete. **Izbjegavajte prskanje i unakrsno zagađenje.**

Napomena: *Ispitke se mora prevoziti u skladu s primjenjivim nacionalnim i međunarodnim propisima o transportu.*

Sustav Panther

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

Isporučeni reagensi i materijali

Komplet za test Chlamydia trachomatis Aptima, 100 testova (2 kutije i 1 komplet kontrola)
(Kat. br. 302925)

Kutija za hlađenje testa Chlamydia trachomatis Aptima (kutija 1 od 2)
(nakon primitka čuvajte na temperaturi od 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 RNA polimeraza osušene u puferiranoj otopini HEPES koja sadržava < 10 % reagensa za povećanje volumena.</i>	1 bočica
P	Reagens sonde <i>Neinfektivne kemiluminiscentne DNK 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 sadržavajući < 5 % deterdženta.</i>	1 x 0,30 mL

Kutija sobne temperature testa Chlamydia trachomatis Aptima (kutija 2 od 2)
(nakon primitka čuvajte na temperaturi od -15 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>Puferirana otopina 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>Puferirana otopina 600 mM borata koja sadržava površinski aktivnu tvar.</i>	1 x 43,0 mL
TCR	Reagens ciljnog izdvajanja <i>Puferirana otopina soli 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 temperaturi od 2 do 8 °C)

Simbol	Komponenta	Količina
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
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

*Ekvivalenti rRNA izračunati su na osnovi veličine genoma i procijenjenog omjera DNA:RNA / stanica 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™ <i>(otopina za pranje Aptima, pufer za deaktivacijsku tekućinu Aptima i uljni reagens Aptima)</i>	303014 (1000 testova)
Komplet Auto Detect Aptima™	303013 (1000 testova)
Jedinice za više epruveta (eng. 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 upotrebu s ispitcima u otopini PreservCyt</i>	301154C
Komplet za prijenos ispitka Aptima – s mogućnošću ispisa <i>za upotrebu s ispitcima u otopini PreservCyt</i>	PRD-05110
Multitest komplet za uzimanje brisa Aptima	PRD-03546
Uniseks komplet za uzimanje brisa Aptima™ za ispitke endocervikalnog i muškog uretralnog brisa	301041
Komplet za prikupljanje ispitaka Aptima™ urina za ispitke urina muškaraca i žena	301040

Epruvete za prijenos ispitaka urina Aptima™ za ispitke urina muškaraca i žena	105575
Izbjeljivač, od 5 % do 8,25 % (od 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	—
Otopine za rekonstituciju amplifikacijskog i enzimskog reagensa te reagensa sonde TCR i selekcijski reagens	CL0041 (100 čepova) 501604 (100 čepova)

Opcionalni materijali

	<u>Kat. br.</u>
Komplet kontrola Aptima™	301110
Pojačivač izbjeljivača za čišćenje Hologic® za rutinsko čišćenje površina i opreme	302101
Klackalica epruvete	—

Postupak testa na sustavu Panther

Napomena: Dodatne informacije o postupku na sustavu Panther potražite u Priručniku za rukovatelja sustavom 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 % (od 0,35 M do 0,5 M). Ostavite otopinu natrijeva 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. Upotrijebite prethodno opisani postupak (Korak A.1).
- Očistite sve pipetore. Upotrijebite prethodno opisani postupak čišćenja (Korak A.1).

B. Rekonstitucija reagensa / priprema novog kompleta

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

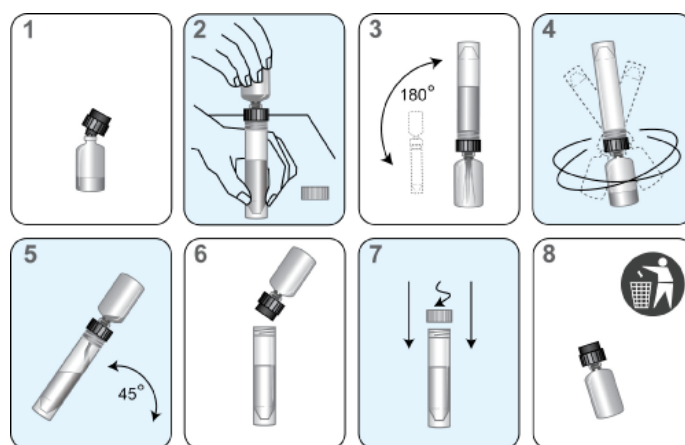
- Prije testiranja amplifikacijski reagens, enzimski reagens i reagens sonde moraju se rekonstituirati tako da se kombinira sadržaj bočica liofiliziranog reagensa i odgovarajuće otopine za rekonstituciju. Ako su rashlađene, prije upotrebe pričekajte da otopine za rekonstituciju dosegnu sobnu temperaturu.
 - Pričekajte da liofilizirani reagensi dosegnu sobnu temperaturu (od 15 °C do 30 °C) prije uporabe.
 - 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 otvor bočice (Slika 1, korak 2).
- g. Polako preokrenite sastavljene bočice. Pustite da otopina iscuri iz bočice u staklenu bočicu (Slika 1, korak 3).
- h. Otopinu u boci 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 plastičnu bocu.
- 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 u otpad (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 pri rekonstituciji reagensa. Pjena ugrožava mjerenje razine u sustavu Panther.

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



Slika 1. Postupak rekonstitucije reagensa

2. Pripremite radni reagens ciljnog izdvajanja (wTCR)
 - a. Uparite odgovarajuće bočice TCR-a i TCR-B-a.
 - b. Provjerite brojeve serija reagensa na listu crtičnih 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-B-a 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 rukovatelja i aktualni datum.
 - g. Bočicu TCR-B-a 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 crtičnim kodom osnovne serije.
 - b. Na oznaku zabilježite inicijale rukovatelja i aktualni datum.

Napomena: *Prije postavljanja na sustav sve reagense temeljito promiješajte nježnim preokretanjem. 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 (od 15 do 30 °C) prije početka testa.

Opcija: Ponovno zatvorene plastične s rekonstituiranim amplifikacijskim i enzimskim reagensima te reagensom sonde mogu se postaviti na klackalicu epruvete podešenu na umjerenu brzinu i nagib, na najmanje 25 minuta, kako bi se osiguralo da reagensi dosegnu sobnu temperaturu te da se temeljito promiješaju.

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 tog koraka zagrijavanja, reagens sonde može se upotrijebiti čak i ako ostane zaostali talog. Pomiješajte reagens sonde inverzijom, pazite 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 ružičastog brisa za prikupljanje Aptima u multitest epruveti za prijenos ispitka brisa.

- b. Konačni volumen urina između crnih linija punjenja epruvete za prijenos ispitka urina.
 - c. Prisutnost jednog plavog brisa za prikupljanje Aptima u uniseks epruveti za prijenos ispitka brisa.
 - 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 promiješati 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 *Napomenama 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 pravilan rad s analitičkim softverom Aptima za sustav Panther 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 kontrole 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 moguće je 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 upotreba 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 upotrebom uniseks kompleta za uzimanje brisa Aptima za ispitke endocervikalnog i muškog uretralnog brisa ili kompleta za uzimanje brisa Aptima za ispitke za više testova:

1. Označite epruvete za prijenos brisova 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 Aptima) iz pakiranja, namočite štapić u medij za prijenos ispitka Aptima™ (eng. Specimen Transport Medium, STM) Aptima™ i kružnim pokretima obrišite naznačeno područje.
3. Odmah umetnite štapić za uzimanje brisa 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 Aptima CT na sustavu Panther.
8. Treba provesti dodatna ispitivanja ako bilo koji uzorak da pozitivan rezultat.

Ako su rezultati CT pozitivni ili dvosmisleni, 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 CT Aptima. Rezultat testa može biti negativan, dvosmislen, 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 dvosmislene 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)
Negativno	od 0* do < 50
Dvosmisleno	od 50 do < 100
Nisko pozitivan RLU ^{1,2}	od 100 do < 5000
Pozitivno ^{1,2}	od 5000 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 Tablica 3 za raspodjelu RLU-a 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 CT, koja je označena „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT,” i pozitivna kontrola za CT, koja je označena „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC,” djeluju kao kontrole za korake ciljnog izdvajanja, amplifikacije i detekcije testa. U skladu sa smjernicama ili zahtjevima regionalnih propisa odnosno akreditacijskih organizacija, mogu se uključiti dodatne kontrole za liziranje stanica i stabilizaciju RNA. Negativna kontrola za CT, koja je označena „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT,” sadržava neinfektivni GC rRNA. Prema želji, moguće je naručiti i dodatne kontrole kao komplet. Pogledajte *Opcionalni materijali*. Pravilan 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 CT
Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola, CT	0* i < 50	Negativno
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC	≥ 100 i < 12.000	Pozitivno

*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, pomoću protokola testa ACT, 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 zahtjeve propisa CLIA.
3. Negativne kontrole možda neće biti učinkovite u praćenju nasumičnog prijenosa. Pogledajte poglavlje *Analitička učinkovitost* 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 CT, koja je označena „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT,” i pozitivna kontrola za CT, koja je označena „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC,” 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 ispiti mogu služiti kao kontrole tako da se pripreme i testiraju zajedno s nepoznatim ispiticima. 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, 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

CT Pos*	Pozitivna vrijednost za CT rRNA.
CT neg	Pretpostavljena negativna vrijednost CT rRNA.
CT dvosm.	Uzorak je potrebno ponovno testirati.
Nevaljan	Uzorak je potrebno ponovno testirati.

b. Rezultati ponovnog testa

CT Pos*	Pozitivna vrijednost za CT rRNA.
CT neg	Pretpostavljena negativna vrijednost CT rRNA.
CT dvosm.	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, nedvosmisleni rezultat za svaki analit rezultat je koji se mora prijaviti.
- Preporučuje se pažljivo razmatranje podataka o učinkovitosti pri tumačenju rezultata testa CT Aptima za asimptomatske osobe ili bilo koje osobe u populacijama s niskom prevalencijom.
- Negativan rezultat ne isključuje prisutnost infekcije CT-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 (eng. limit of detection (LoD)).
- 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. Upotreba ovog testa ograničena je na osoblje koje je obučeno za postupak. Neuspješno praćenje uputa navedenih u ovim uputama u pakiranju može rezultirati pogrešnim rezultatima.
- B. Nije procijenjen utjecaj upotrebe tampona, irigacije i varijabli prikupljanja ispitaka na otkrivanje bakterije CT.
- C. Prisutnost sluzi u endocervikalnim ispitcima ne ometa detekciju bakterije CT pomoću testa CT Aptima. Međutim, kako bi se osiguralo prikupljanje stanica zaraženih bakterijom CT, moraju se uzorkovati stupčaste epitelne stanice koje oblažu endocerviks. Ako se višak sluzi ne ukloni, uzorkovanje ovih stanica nije zajamčeno.
- 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 CT Aptima nije namijenjen za procjenu sumnje na 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 CT Aptima jer nukleinska kiselina može opstati nakon odgovarajuće antimikrobne terapije.
- H. Rezultati testa CT 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 CT 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 CT 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 CT Aptima za detekciju bakterije CT 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 ThinPrep Processor nisu procijenjeni.
- O. Ispitci vaginalnog brisa koje uzimaju pacijentice opcija su za probir žena kada pregled karlice nije drugačije indiciran.
- P. Primjena ispitka vaginalnog brisa koji uzima pacijentica ograničena je na kliničko okruženje u kojem je dostupna podrška/savjetovanje u svrhu objašnjenja postupaka i mjera opreza.
- Q. Učinkovitost testa CT Aptima nije procijenjena kod adolescenata mlađih od 14 godina.
- R. Učinkovitost sustava Panther nije procijenjena na nadmorskim visinama iznad 2000 m (6561 stope).
- S. Nema dokaza o razgradnji nukleinskih kiselina u otopini PreservCyt. Ako ispitak za papa test u otopini PreservCyt sadržava malenu količinu staničnog materijala bakterije CT, 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.
- T. Korisnici moraju samostalno potvrditi postupak prijenosa LIS-a.

Rezultati kliničke studije

Učinkovitost testa CT Aptima utvrđena je u tri klinička istraživanja koja su uključivala više centara, a koja su provedena u Sjevernoj Americi. Prvim istraživanjem utvrđene su osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa CT Aptima upotrebom 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 CT Aptima upotrebom otopine PreservCyt (komponente sustava ThinPrep™).

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

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

Očekivane vrijednosti

Prevalencija

Prevalencija bakterije CT kod populacija pacijenata ovisi o čimbenicima rizika kao što su dob, spol, prisutnost simptoma, vrsta klinike i metoda testa. Sažetak pozitivnosti na bakteriju CT, prema vrsti ispitka, kako je određeno testom CT Aptima na DTS sustavu, prikazan je u Tablice 1a i 1b za dva klinička istraživanja koja su uključivala više centara prema kliničkom mjestu i ukupno. Tablica 1c prikazuje sažetak pozitivnosti na bakteriju CT za test CT Aptima na sustavu Panther kako je određeno dodatnim kliničkim istraživanjem koje je uključivalo više centara.

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

%												
Lokacija			% (br. pozitivnih / br. testiranih)									
			MS		MU		FS		FU		PVS	
1	27,0	(68/252)	25,0	(63/252)	16,5	(38/230)	17,0	(39/229)	19,2	(42/219)	19,1	(44/230)
2	27,7	(98/354)	26,6	(94/354)	35,0	(70/200)	26,5	(53/200)	30,8	(61/198)	33,0	(66/200)
3	25,0	(1/4)	25,0	(1/4)	11,4	(13/114)	8,8	(10/113)	10,8	(12/111)	11,5	(13/113)
4	N/A	N/A	N/A	N/A	11,6	(31/267)	8,1	(22/271)	9,3	(25/268)	12,2	(33/270)
5	8,0	(16/200)	8,0	(16/200)	9,0	(18/199)	7,5	(15/199)	8,0	(16/199)	10,1	(20/199)
6	22,7	(69/304)	20,0	(61/305)	14,3	(42/294)	13,2	(39/295)	15,2	(44/290)	16,2	(48/296)
7	5,8	(12/207)	6,3	(13/207)	7,8	(8/102)	9,8	(10/102)	12,7	(13/102)	8,8	(9/102)
8	N/A	N/A	N/A	N/A	8,2	(4/49)	6,1	(3/49)	12,5	(6/48)	7,8	(4/51)
Sve	20,0	(264/1321)	18,8	(248/1322)	15,4	(224/1455)	13,1	(191/1458)	15,3	(219/1435)	16,2	(237/1461)

MS= muški uretralni bris; **MU**= urin muškaraca; **FS**= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena;
PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica; **CVS**= vaginalni bris koji uzima kliničar.

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

Lokacija	% (br. pozitivnih / br. testiranih)	
1	17,0	(17/100)
2	3,2	(4/124)
3	7,4	(35/475)
4	4,2	(12/287)
5	5,4	(16/297)
6	5,5	(20/364)
Sve	6,3	(104/1647)

Tablica 1c: Pozitivnost na CT određeno rezultatima testa CT Aptima na sustavu Panther u ispitcima vaginalnog brisa koji uzima pacijentica te ispitcima urina žena i muškaraca prema kliničkoj lokaciji

Lokacija	% (br. pozitivnih / testirani)		
	PVS	FU	MU
1	36,4 (8/22)	45,5 (10/22)	11,9 (21/177)

2	3,1 (12/385)	2,6 (10/385)	0,8 (3/373)
3	6,5 (5/77)	3,9 (3/77)	3,3 (2/61)
4	20,0 (1/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	11,2 (29/258)	8,3 (21/253)	7,6 (31/409)
6	10,7 (53/494)	9,5 (46/484)	16,3 (50/307)
7	16,8 (42/250)	16,7 (41/246)	10,2 (23/226)
8	5,5 (6/110)	3,6 (4/111)	6,3 (2/32)
9	2,5 (8/314)	2,3 (6/260)	0,9 (2/221)
10	7,5 (19/253)	6,8 (17/251)	13,2 (12/91)
11	3,1 (3/97)	2,2 (2/92)	0 (0/54)
Sve	8,2 (186/2265)	7,3 (160/2186)	7,4 (146/1964)

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 CT 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 za tri klinička istraživanja koja su uključivala više centara. Ukupna osjetljivost i specifičnost testa CT Aptima na sustavu DTS iznosile su 96,7 %, odnosno 96,8 % (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 dobivene testom CT Aptima na DTS sustavu 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 CT Aptima na sustavu DTS prikazane su u tablici 6b.

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

Stopa hipotetske prevalencije (%)	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	96,7	96,8	23,5	100,0
2	96,7	96,8	38,3	99,9
5	96,7	96,8	61,6	99,8
10	96,7	96,8	77,2	99,6
15	96,7	96,8	84,3	99,4
20	96,7	96,8	88,4	99,2
25	96,7	96,8	91,0	98,9
30	96,7	96,8	92,9	98,6

Procijenjene vrijednosti PPV-a i NPV-a testa CT 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 8).

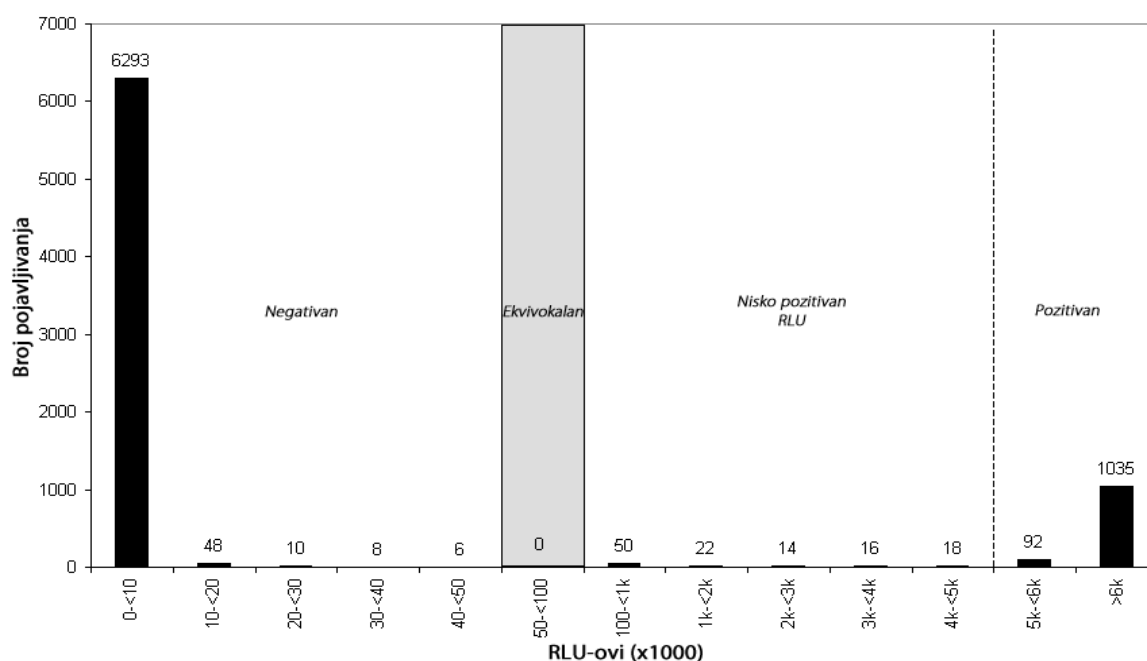
Tablica 2b: Pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti za hipotetske stope prevalencije prema vrsti ispitka na sustavu Panther

Vrsta ispitka		Hipotetska prevalencija						
		1 %	2 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
PVS	PPV (%)	66,7	80,2	91,2	95,6	97,2	98,0	98,5
	NPV (%)	100	99,9	99,7	99,5	99,1	98,8	98,4
FU	PPV (%)	69,1	81,9	92,1	96,1	97,5	98,2	98,7
	NPV (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,5	99,4
MU	PPV (%)	78,4	88,0	95,0	97,6	98,4	98,9	99,2
	NPV (%)	100	100	99,9	99,8	99,8	99,7	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 CT Aptima u sustavu DTS

Slika 2 prikazuje raspodjelu RLU-a za test CT Aptima za sve ispitke endocervikalnog, vaginalnog i muškog uretralnog brisa koje uzima kliničar, ispitke vaginalnog brisa koji uzima pacijentica te 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. Kod određenih vrsta ispitaka postoji trend porasta udjela stvarno pozitivnih rezultata s porastom vrijednosti RLU-a.



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

Tablica 3: Raspodjela RLU-a u testu CT 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 Pozitivne vrijednosti						0	50	22	14	16	18	92	1035
Lažno pozitivne vrijednosti, ukupno						0	43	17	7	11	10	25	126
CVS						0	18	4	1	4	4	6	28
PVS						0	7	5	2	1	2	2	6
FS						0	9	2	3	2	2	5	26
MS						0	3	4	0	1	0	3	32
FU						0	5	2	0	1	0	6	12
MU						0	1	0	1	2	2	3	22
Negativne vrijednosti, ukupno	6293	48	10	8	6	0							
Lažno negativne vrijednosti, ukupno	31	1	0	1	0	0							
CVS	4	0	0	1	0	0							
PVS	1	0	0	0	0	0							
FS	3	0	0	0	0	0							
MS	4	1	0	0	0	0							
FU	10	0	0	0	0	0							
MU	9	0	0	0	0	0							

CVS= vaginalni bris koji uzima kliničar; **PVS**= vaginalni bris koji uzima asimptomatska pacijentica; **FS**= ženski endocervikalni bris; **MS**= muški uretralni bris; **FU**= urin žena; **MU**= urin muškaraca, **RLU**= relativna svjetlosna jedinica.

Zasjenjeni stupac označava područje dvosmislenog rezultata.

Klinička učinkovitost sustava DTS

Studija kliničkih ispitaka – endocervikalni bris, muški uretralni bris, vaginalni bris i ispitci urina

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 spolno prenosive bolesti, klinike za opstetriciju i ginekologiju, klinike za tinejdžere 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 karlici. Ispitanici su klasificirani kao asimptomatski ako nisu prijavili simptome. Od 1.392 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 1.395 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 ispitka prikupljena su od svakog od 1.322 muška ispitanika koji su ispunjavali uvjete. Pet ispitaka prikupljeno je od svake od 1.465 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 CT Aptima i Aptima Combo 2™ 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 Aptima Combo 2 i drugi komercijalno dostupan NAAT upotrijebljeni su kao referentni NAAT-ovi za određivanje statusa zaraženosti svakog ispitanika. Testiranje ispitaka provedeno je ili na mjestu uključivanja ispitanika ili na vanjskoj lokaciji za testiranje.

Svi izračuni učinkovitosti temeljili su se na ukupnom broju rezultata testa CT Aptima za ispitke endocervikalnih, vaginalnih i muških uretralnih briseva te ispitke urina muškaraca i žena, u usporedbi s algoritmom za utvrđivanje statusa zaraženosti pacijenta za svaki spol. U tom je algoritmu oznaka je li ispitanik zaražen bakterijom CT ili ne bila temeljena na rezultatima ispitaka endocervikalnog brisa i urina dobivenim upotrebom komercijalno dostupnog testa Aptima Combo 2 i druge komercijalno dostupnog NAAT-a. Ispitanike se smatralo zaraženima bakterijom CT ako su dva od četiri ispitka endocervikalnog brisa i uzorka urina bila pozitivna na testiranju testom Aptima Combo 2 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.

Za izračun osjetljivosti i specifičnosti ukupno je upotrijebljeno 8.406 rezultata testa CT Aptima. Osjetljivost i specifičnost za CT prema spolu, vrsti ispitka i statusu simptoma prikazani su u Tablica 4. Tablica 6a prikazuje osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa CT Aptima u usporedbi sa statusom zaraženosti pacijenata za svaku kliničku lokaciju pojedinačno i ukupno. Tablice 6b – 6f prikazuju sažetak broja rezultata simptomatskih i asimptomatskih ispitanika označenih kao zaraženi ili nezaraženi bakterijom CT u skladu s algoritmom za određivanje statusa zaraženosti pacijenata.

Od 2.787 ispitanika uključenih u studiju, 13 ih je imalo nepoznat status zaraženosti bakterijom CT. 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 8.452 rezultata testa CT Aptima iz kliničkog istraživanja koje je uključivalo više centara, samo je mali postotak ispitaka (8, tj. 0,09 %) inicijalno dao nevaljane rezultate CT. Nakon ponovljenog testiranja nije bilo dvosmislenih ni nevaljanih rezultata

Tablica 4: Osjetljivost i specifičnost testa CT Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema statusu simptoma i ukupno

Ispitak		Simptom Status	N	TP	FP	TN	FN	Osjetljivost (CI 95 %)		Specifičnost (CI 95 %)	
Muški	Bris	Simptomatsko	576	131	23 ^a	418	4	97,0	(92,6 – 99,2)	94,8	(92,3 – 96,7)
		Asimptomatsko	745	90	20 ^b	634	1	98,9	(94,0 – 100)	96,9	(95,3 – 98,1)
		Sve	1321	221	43 ^c	1052	5	97,8	(94,9 – 99,3)	96,1	(94,7 – 97,1)
	Urin	Simptomatsko	576	127	14 ^d	427	8	94,1	(88,7 – 97,4)	96,8	(94,7 – 98,3)
		Asimptomatsko	746	90	17 ^e	638	1	98,9	(94,0 – 100)	97,4	(95,9 – 98,5)
		Sve	1322	217	31 ^f	1065	9	96,0	(92,6 – 98,2)	97,2	(96,0 – 98,1)
Ženski	Bris	Simptomatsko	807	114	28 ^g	664	1	99,1	(95,3 – 100)	96,0	(94,2 – 97,3)
		Asimptomatsko	636	59	22 ^h	553	2	96,7	(88,7 – 99,6)	96,2	(94,3 – 97,6)
		Sve	1443	173	50 ⁱ	1217	3	98,3	(95,1 – 99,6)	96,1	(94,8 – 97,1)
	Urin	Simptomatsko	809	107	13 ^j	682	7	93,9	(87,8 – 97,5)	98,1	(96,8 – 99,0)
		Asimptomatsko	639	58	13 ^k	565	3	95,1	(86,3 – 99,0)	97,8	(96,2 – 98,8)
		Sve	1448	165	26 ^l	1247	10	94,3	(89,7 – 97,2)	98,0	(97,0 – 98,7)
Vaginalni bris	koji uzima pacijentica	Asimptomatsko	629	60	25 ^m	543	1	98,4	(91,2 – 100)	95,6	(93,6 – 97,1)
Vaginalni bris	koji uzima kliničar	Simptomatsko	811	111	33 ⁿ	663	4	96,5	(91,3 – 99,0)	95,3	(93,4 – 96,7)
		Asimptomatsko	638	60	32 ^o	545	1	98,4	(91,2 – 99,0)	94,5	(92,3 – 96,2)
		Sve	1449	171	65 ^p	1208	5	97,2	(93,5 – 99,1)	94,9	(93,5 – 96,0)

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

Rezultati testa Aptima Combo 2 CT: broj pozitivnih rezultata / broj testiranih ispitaka ^a9/23; ^b14/20; ^c23/43; ^d6/14; ^e6/17; ^f12/31; ^g14/28; ^h11/22; ⁱ25/50; ^j7/13; ^k5/13; ^l12/26; ^m15/25; ⁿ17/33; ^o15/32; ^p32/65.

Klinička studija ispitaka – papa test u otopini PreservCyt

Prospektivno klinička studija koja je uključivala više centara provedena je u svrhu procjene upotrebe otopine PreservCyt (komponente sustava ThinPrep) kao alternativnog medija za ginekološke ispitke za detekciju bakterije CT putem testa CT Aptima. U toj je kliničkoj studiji procijenjeno 1.647 simptomatskih i asimptomatskih ispitanica koje su posjećivale klinike za opsterticiju i ginekologiju, klinike za planiranje obitelji, javnozdravstvene ustanove, ženske klinike i klinike za spolno prenosive bolesti. Od 1.647 ispitanica koje je bilo moguće procijeniti, njih 1.288 bilo je asimptomatskih, a 359 simptomatskih. Ispitanice su bile uključene s lokacija na kojima je prevalencija CT-a varirala od 2,8 % do 14,0 %.

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* i uputama u pakiranju kompleta za prijenos ispitka Aptima. Nakon obrade ispitaka za papa test u otopini PreservCyt pomoću procesora ThinPrep, ispitak prenesen u komplet za prijenos ispitka Aptima radi testiranja testom CT Aptima.

Osjetljivost i specifičnost testa CT Aptima u ispitcima za papa test u otopini PreservCyt izračunate su usporedbom rezultata s algoritmom za određivanje statusa zaraženosti pacijentica. Algoritam je uključivao rezultate testa Aptima Combo 2 i CT 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. Tablica 6g prikazuje sažetak učestalosti rezultata testiranja za dva referentna NAAT-a.

Tablica 5b prikazuje osjetljivost i specifičnost testa CT Aptima prema statusu simptoma i ukupno. Ukupna je osjetljivost bila 95,6 % (86/90). Osjetljivost je kod simptomatskih ispitanica iznosila 96,7 % (29/30), a kod asimptomatskih 95,0 % (57/60). Ukupna je specifičnost bila 98,8 % (1539/1557). Specifičnost je kod simptomatskih ispitanica iznosila 98,8 % (325/329), a kod asimptomatskih 98,9 % (1214/1228).

Tablica 6b prikazuje osjetljivost i specifičnost testa CT Aptima prema lokaciji prikupljanja ispitaka i ukupno. Raspon osjetljivosti bio je od 92,9 % do 100 %. Raspon specifičnosti bio je od 96,5 % 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 CT Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema statusu simptoma i ukupno za ispitke za papa test u otopini PreservCyt

Ispitak	Rezultat testa CT Aptima u otopini PreservCyt	+/+	+/-	-/+	-/-	Osjetljivost (%) (CI 95 %)	Specifičnost (%) (CI 95 %)
Simptomatsko	Pozitivno	29	0	1	3	96,7 (29/30) (82,8 – 99,9)	98,8 (325/329) (96,9 – 99,7)
	Negativno	1	3	3	319		
	Ukupno	30	3	4	322		
Asimptomatsko	Pozitivno	57	0	1	13	95,0 (57/60) (86,1 – 99,0)	98,9 (1214/1228) (98,1 – 99,4)
	Negativno	3	2	11	1201		
	Ukupno	60	2	12	1214		
Sve	Pozitivno	86	0	2	16	95,6 (86/90) (89,0 – 98,8)	98,8 (1539/1557) (98,2 – 99,3)
	Negativno	4	5	14	1520		
	Ukupno	90	5	16	1536		

CI= interval pouzdanosti.

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

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

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

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

Tablica 6a: Osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa CT Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema kliničkoj lokaciji i ukupno

Ispitak	Lokacija	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Osjetljivost (CI 95 %)	Specifičnost (CI 95 %)	PPV (%)	NPV (%)
Bris	1	252	54	14	183	1	21,8	98,2 (90,3 – 100)	92,9 (88,4 – 96,1)	79,4	99,5
	2	354	83	15	252	4	24,6	95,4 (88,6 – 98,7)	94,4 (90,9 – 96,8)	84,7	98,4
	3	4	1	0	3	0	25,0	100 (2,5 – 100)	100 (29,2 – 100)	100	100
	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	5	200	12	4	184	0	6,0	100 (73,5 – 100)	97,9 (94,6 – 99,4)	75,0	100
	6	304	59	10	235	0	19,4	100 (93,9 – 100)	95,9 (92,6 – 98,0)	85,5	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	221	43	1052	5	17,1	97,8 (94,9 – 99,3)	96,1 (94,7 – 97,1)	83,7	99,4
Muški	1	252	54	9	188	1	21,8	98,2 (90,3 – 100)	95,4 (91,5 – 97,9)	85,7	99,5
	2	354	85	9	258	2	24,6	97,7 (91,9 – 99,7)	96,6 (93,7 – 98,4)	90,4	99,2
	3	4	1	0	3	0	25,0	100 (2,5 – 100)	100 (29,2 – 100)	100	100
	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	5	200	12	4	184	0	6,0	100 (73,5 – 100)	97,9 (94,6 – 99,4)	75,0	100
	6	305	53	8	238	6	19,3	89,8 (79,2 – 96,2)	96,7 (93,7 – 98,6)	86,9	97,5
	7	207	12	1	194	0	5,8	100 (73,5 – 100)	99,5 (97,2 – 100)	92,3	100
	8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Sve	1322	217	31	1065	9	17,1	96,0 (92,6 – 98,2)	97,2 (96,0 – 98,1)	87,5	99,2
Urin	1	252	54	9	188	1	21,8	98,2 (90,3 – 100)	95,4 (91,5 – 97,9)	85,7	99,5
	2	354	85	9	258	2	24,6	97,7 (91,9 – 99,7)	96,6 (93,7 – 98,4)	90,4	99,2
	3	4	1	0	3	0	25,0	100 (2,5 – 100)	100 (29,2 – 100)	100	100
	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	5	200	12	4	184	0	6,0	100 (73,5 – 100)	97,9 (94,6 – 99,4)	75,0	100
	6	305	53	8	238	6	19,3	89,8 (79,2 – 96,2)	96,7 (93,7 – 98,6)	86,9	97,5
	7	207	12	1	194	0	5,8	100 (73,5 – 100)	99,5 (97,2 – 100)	92,3	100
	8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Sve	1322	217	31	1065	9	17,1	96,0 (92,6 – 98,2)	97,2 (96,0 – 98,1)	87,5	99,2

Tablica 6a: Osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti testa CT Aptima u odnosu na status zaraženosti pacijenata prema kliničkoj lokaciji i ukupno (nastavak)

Ispitak	Lokacija	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Osjetljivost (CI 95 %)		Specifičnost (CI 95 %)		PPV (%)	NPV (%)	
Ženski	Bris	1	228	36	2	190	0	15,8	100	(90,3 – 100)	99,0	(96,3 – 99,9)	94,7	100
		2	198	52	18	128	0	26,3	100	(93,2 – 100)	87,7	(81,2 – 92,5)	74,3	100
		3	114	9	4	101	0	7,9	100	(66,4 – 100)	96,2	(90,5 – 99,0)	69,2	100
		4	260	19	11	229	1	7,7	95,0	(75,1 – 99,9)	95,4	(91,9 – 97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	5	181	0	6,5	100	(75,3 – 100)	97,3	(93,8 – 99,1)	72,2	100
		6	294	33	9	252	0	11,2	100	(89,4 – 100)	96,6	(93,6 – 98,4)	78,6	100
		7	102	8	0	92	2	9,8	80,0	(44,4 – 97,5)	100	(96,1 – 100)	100	97,9
		8	48	3	1	44	0	6,3	100	(29,2 – 100)	97,8	(88,2 – 99,9)	75,0	100
		Sve	1443	173	50	1217	3	12,2	98,3	(95,1 – 99,6)	96,1	(94,8 – 97,1)	77,6	99,8
	Urin	1	227	34	5	187	1	15,4	97,1	(85,1 – 99,9)	97,4	(94,0 – 99,1)	87,2	99,5
		2	198	51	2	144	1	26,3	98,1	(89,7 – 100)	98,6	(95,1 – 99,8)	96,2	99,3
		3	113	9	1	103	0	8,0	100	(66,4 – 100)	99,0	(94,8 – 100)	90,0	100
		4	265	18	4	241	2	7,5	90,0	(68,3 – 98,8)	98,4	(95,9 – 99,6)	81,8	99,2
		5	199	11	4	182	2	6,5	84,6	(54,6 – 98,1)	97,8	(94,6 – 99,4)	73,3	98,9
		6	295	29	10	252	4	11,2	87,9	(71,8 – 96,6)	96,2	(93,1 – 98,2)	74,4	98,4
		7	102	10	0	92	0	9,8	100	(69,2 – 100)	100	(96,1 – 100)	100	100
		8	49	3	0	46	0	6,1	100	(29,2 – 100)	100	(92,3 – 100)	100	100
		Sve	1448	165	26	1247	10	12,1	94,3	(89,7 – 97,2)	98,0	(97,0 – 98,7)	86,4	99,2
Vaginalni bris	koji uzima pacijentica	1	70	14	4	52	0	20,0	100	(76,8 – 100)	92,9	(82,7 – 98,0)	77,8	100
		2	46	13	4	29	0	28,3	100	(75,3 – 100)	87,9	(71,8 – 96,6)	76,5	100
		3	45	4	2	39	0	8,9	100	(39,8 – 100)	95,1	(83,5 – 99,4)	66,7	100
		4	152	6	3	142	1	4,6	85,7	(42,1 – 99,6)	97,9	(94,1 – 99,6)	66,7	99,3
		5	130	7	3	120	0	5,4	100	(59,0 – 100)	97,6	(93,0 – 99,5)	70,0	100
		6	75	8	5	62	0	10,7	100	(63,1 – 100)	92,5	(83,4 – 97,5)	61,5	100
		7	68	5	2	61	0	7,4	100	(47,8 – 100)	96,8	(89,0 – 99,6)	71,4	100
		8	43	3	2	38	0	7,0	100	(29,2 – 100)	95,0	(83,1 – 99,4)	60,0	100
		Sve	629	60	25	543	1	9,7	98,4	(91,2 – 100)	95,6	(93,6 – 97,1)	70,6	99,8
Vaginalni bris	koji uzima kliničar	1	228	36	8	184	0	15,8	100	(90,3 – 100)	95,8	(92,0 – 98,2)	81,8	100
		2	198	50	16	130	2	26,3	96,2	(86,8 – 99,5)	89,0	(82,8 – 93,6)	75,8	98,5
		3	113	9	4	100	0	8,0	100	(66,4 – 100)	96,2	(90,4 – 98,9)	69,2	100
		4	263	18	14	229	2	7,6	90,0	(68,3 – 98,8)	94,2	(90,5 – 96,8)	56,3	99,1
		5	199	13	7	179	0	6,5	100	(75,3 – 100)	96,2	(92,4 – 98,5)	65,0	100
		6	296	33	15	248	0	11,1	100	(89,4 – 100)	94,3	(90,8 – 96,8)	68,8	100
		7	102	9	0	92	1	9,8	90,0	(55,5 – 99,7)	100	(96,1 – 100)	100	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100	(29,2 – 100)	97,9	(88,7 – 99,9)	75,0	100
		Sve	1449	171	65	1208	5	12,1	97,2	(93,5 – 99,1)	94,9	(93,5 – 96,0)	72,5	99,6

TP= stvarno pozitivno; FP= lažno pozitivno; TN= stvarno negativno; FN= lažno negativno; Prev= prevalencija; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost; N/A= ispitak nije dobiven ili nije dostupan za testiranje.

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

Lokacija	Otopina PreservCyt CT Aptima Rezultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Osjetljivost (CI 95 %)	Specifičnost (%) (CI 95 %)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitivno	14	0	1	2	14,0	100 (14/14) (76,8 – 100)	96,5 (83/86) (90,1 – 99,3)	82,4	100
	Negativno	0	0	0	83					
	Ukupno	14	0	1	85					
2	Pozitivno	4	0	0	0	3,2	100 (4/4) (39,8 – 100)	100 (120/120) (97,0 – 100)	100	100
	Negativno	0	0	2	118					
	Ukupno	4	0	2	118					
3	Pozitivno	29	0	0	6	6,5	93,5 (29/31) (78,6 – 99,2)	98,6 (438/444) (97,1 – 99,5)	82,9	99,5
	Negativno	2	0	2	436					
	Ukupno	31	0	2	442					
4	Pozitivno	8	0	0	4	2,8	100 (8/8) (63,1 – 100)	98,6 (275/279) (96,4 – 99,6)	66,7	100
	Negativno	0	3	1	271					
	Ukupno	8	3	1	275					
5	Pozitivno	13	0	0	3	4,7	92,9 (13/14) (66,1 – 99,8)	98,9 (280/283) (96,9 – 99,8)	81,3	99,6
	Negativno	1	1	4	275					
	Ukupno	14	1	4	278					
6	Pozitivno	18	0	1	1	5,2	94,7 (18/19) (74,0 – 99,9)	99,4 (343/345) (97,9 – 99,9)	90,0	99,7
	Negativno	1	1	5	337					
	Ukupno	19	1	6	338					
Sve	Pozitivno	86	0	2	16	5,5	95,6 (86/90) (89,0 – 98,8)	98,8 (1539/1557) (98,2 – 99,3)	82,7	99,7
	Negativno	4	5	14	1520					
	Ukupno	90	5	16	1536					

CI= interval pouzdanosti; Prev= prevalencija; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost.

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

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

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

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

Tablica 6c: Rezultati muškog uretralnog brisa i urina ispitanika zaraženih ili nezaraženih bakterijom *C. trachomatis* prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test CT Aptima		Status simptoma		Ukupno
	MS	MU	MS	MU	MS	MU	Simptomatsko	Asimptomatsko	
Zaraženo	+	+	+	+	+	+	96	68	164
Zaraženo	+	+	+	+	+	-	5	1	6
Zaraženo	+	+	+	-	+	+	11	7	18
Zaraženo	+	+	-	+	+	+	13	11	24
Zaraženo	+	+	-	+	+	-	1	0	1
Zaraženo	+	+	-	+	-	+	1	0	1
Zaraženo	+	-	+	+	+	+	2	0	2
Zaraženo	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Zaraženo	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Zaraženo	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	+	0	2	2
Zaraženo	-	+	-	+	-	+	3	1	4
Zaraženo	-	+	=	+	+	+	0	1	1
Nezaraženo	+	+	-	-	+	+	4	4	8
Nezaraženo	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	+	1	4	5
Nezaraženo	+	-	-	-	+	-	4	6	10
Nezaraženo	+	-	-	-	-	+	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	-	-	3	0	3
Nezaraženo	-	+	-	-	+	+	1	0	1
Nezaraženo	-	+	-	-	-	+	0	2	2
Nezaraženo	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Nezaraženo	-	-	+	+	+	+	1	0	1
Nezaraženo	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Nezaraženo	-	-	-	-	+	+	1	1	2
Nezaraženo	-	-	-	-	+	-	11	5	16
Nezaraženo	-	-	-	-	-	+	4	4	8
Nezaraženo	-	-	-	-	-	-	403	618	1021
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	+	0	2	2
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	-	1	2	3
Nezaraženo	-	-	-	=	-	-	0	4	4
Nezaraženo	-	-	=	-	-	-	2	0	2
Nezaraženo	N/A	-	-	-	N/A	-	0	1	1
Ukupno							576	746	1322

N/A= Uzorak nije dobiven ni dostupan za testiranje. Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

MS= muški uretralni bris; **MU**= urin muškarca.

Tablica 6d: Rezultati ženskog endocervikalnog brisa i urina ispitanica zaraženih ili nezaraženih bakterijom *C. trachomatis* prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test CT Aptima		Status simptoma		Ukupno
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Simptomatsko	Asimptomatsko	
Zaraženo	+	+	+	+	+	+	80	43	123
Zaraženo	+	+	+	+	+	-	1	1	2
Zaraženo	+	+	+	-	+	+	10	5	15
Zaraženo	+	+	+	=	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	-	+	+	+	9	3	12
Zaraženo	+	-	+	+	+	+	3	1	4
Zaraženo	+	-	+	+	+	-	2	2	4
Zaraženo	+	-	+	-	+	+	2	0	2
Zaraženo	+	-	+	-	+	-	4	0	4
Zaraženo	+	-	+	-	+	N/A	1	0	1
Zaraženo	-	+	+	+	+	+	0	1	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	+	1	3	4
Zaraženo	-	+	-	+	-	+	1	2	3
Nezaraženo	+	+	-	-	+	+	1	2	3
Nezaraženo	+	+	-	N/A	+	+	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	+	0	2	2
Nezaraženo	+	-	-	-	+	-	12	7	19
Nezaraženo	+	-	-	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	-	+	-	-	+	+	1	0	1
Nezaraženo	-	+	-	-	-	+	4	3	7
Nezaraženo	-	+	-	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	-	-	+	-	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	-	-	+	-	-	1	2	3
Nezaraženo	-	-	-	-	+	+	0	2	2
Nezaraženo	-	-	-	-	+	-	11	9	20
Nezaraženo	-	-	-	-	-	+	5	4	9
Nezaraženo	-	-	-	-	-	-	636	526	1162
Nezaraženo	-	-	-	-	-	N/A	1	0	1
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	-	2	3	5
Nezaraženo	-	-	-	=	-	-	12	10	22
Nezaraženo	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	N/A	-	-	-	N/A	1	1	2
Nezaraženo	N/A	-	-	-	N/A	-	5	4	9
Nezaraženo	=	-	-	-	+	+	1	0	1
Nezaraženo	=	-	-	-	+	-	1	0	1
Ukupno							812	640	1452

N/A= Uzorak nije dobiven ni dostupan za testiranje. Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

FS= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena.

Tablica 6e: Rezultati vaginalnog brisa koji uzima asimptomatska pacijentica ispitanika zaraženih ili nezaraženih bakterijom *C. trachomatis* prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test CT Aptima	Ukupno
	FS	FU	FS	FU	PVS	
Zaraženo	+	+	+	+	+	44
Zaraženo	+	+	+	-	+	5
Zaraženo	+	+	-	+	+	3
Zaraženo	+	-	+	+	+	3
Zaraženo	-	+	+	+	+	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	4
Zaraženo	-	+	-	+	-	1
Nezaraženo	+	+	-	-	+	2
Nezaraženo	+	-	-	-	+	4
Nezaraženo	+	-	-	-	+	1
Nezaraženo	+	-	-	-	-	2
Nezaraženo	+	-	-	-	-	3
Nezaraženo	-	+	-	-	+	2
Nezaraženo	-	+	-	-	-	2
Nezaraženo	-	-	+	-	-	1
Nezaraženo	-	-	-	+	-	2
Nezaraženo	-	-	-	-	+	5
Nezaraženo	-	-	-	-	+	10
Nezaraženo	-	-	-	-	-	15
Nezaraženo	-	-	-	-	-	500
Nezaraženo	-	-	-	-	-	1
Nezaraženo	-	-	-	-	N/A	1
Nezaraženo	-	-	-	-	N/A	9
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	2
Nezaraženo	-	-	-	N/A	N/A	1
Nezaraženo	-	-	-	=	-	1
Nezaraženo	-	-	-	=	-	8
Nezaraženo	-	-	-	=	-	1
Nezaraženo	-	-	=	-	-	1
Nezaraženo	-	N/A	-	-	-	1
Nezaraženo	N/A	-	-	-	+	1
Nezaraženo	N/A	-	-	-	-	3
Ukupno						640

N/A= Uzorak nije dobiven ni dostupan za testiranje. Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

FS= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena; **PVS**= vaginalni bris koji uzima asimptomatska pacijentica.

Tablica 6f: Rezultati vaginalnog brisa koji uzima kliničar ispitanika zaraženih ili nezaraženih bakterijom *C. trachomatis* prema statusu zaraženosti pacijenta

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test CT Aptima	Status simptoma		Ukupno
	FS	FU	FS	FU	CVS	Simptomatsko	Asimptomatsko	
Zaraženo	+	+	+	+	+	76	44	120
Zaraženo	+	+	+	+	-	2	0	2
Zaraženo	+	+	+	+	+	2	0	2
Zaraženo	+	+	+	+	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	+	-	+	8	5	13
Zaraženo	+	+	+	-	-	1	0	1
Zaraženo	+	+	+	-	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	+	=	+	1	0	1
Zaraženo	+	+	-	+	+	9	3	12
Zaraženo	+	-	+	+	+	5	3	8
Zaraženo	+	-	+	-	+	7	0	7
Zaraženo	-	+	+	+	+	0	1	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	1	4	5
Zaraženo	-	+	-	+	-	1	0	1
Zaraženo	-	+	-	+	-	0	1	1
Nezaraženo	+	+	-	-	+	1	2	3
Nezaraženo	+	+	-	N/A	+	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	3	4	7
Nezaraženo	+	-	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	2	2	4
Nezaraženo	+	-	-	-	-	5	3	8
Nezaraženo	+	-	-	-	+	1	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	-	1	0	1
Nezaraženo	-	+	-	-	+	5	2	7
Nezaraženo	-	+	-	-	-	0	2	2
Nezaraženo	-	-	+	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	-	-	+	-	1	2	3
Nezaraženo	-	-	-	-	+	4	5	9
Nezaraženo	-	-	-	-	-	6	10	16
Nezaraženo	-	-	-	-	+	16	15	31
Nezaraženo	-	-	-	-	-	614	500	1114
Nezaraženo	-	-	-	-	N/A	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	-	+	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	-	-	13	9	22
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	2	2	4
Nezaraženo	-	-	-	N/A	-	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	=	+	0	1	1
Nezaraženo	-	-	-	=	-	12	8	20
Nezaraženo	-	-	-	=	N/A	0	1	1
Nezaraženo	-	-	=	-	-	1	1	2
Nezaraženo	-	N/A	-	-	-	0	1	1

Tablica 6f: Rezultati vaginalnog brisa koji uzima kliničar ispitanika zaraženih ili nezaraženih bakterijom *C. trachomatis* prema statusu zaraženosti pacijenta (nastavak)

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1 (Test Aptima Combo 2)		NAAT 2		Test CT Aptima	Status simptoma		Ukupno
	FS	FU	FS	FU	CVS	Simptomatsko	Asimptomatsko	
Nezaraženo	-	N/A	-	-	N/A	1	0	1
Nezaraženo	N/A	-	-	-	-	0	1	1
Nezaraženo	N/A	-	-	-	-	5	3	8
Nezaraženo	=	-	-	-	-	2	0	2
Ukupno						812	640	1452

N/A= Uzorak nije dobiven ni dostupan za testiranje. Simbol jednakosti (=) predstavlja neodređen ili neutvrđen rezultat pri ponovljenom testiranju.

FS= ženski endocervikalni bris; **FU**= urin žena; **CVS**= vaginalni bris koji uzima kliničar.

Tablica 6g: Klinička studija otopine PreservCyt (rezultati statusa zaraženosti pacijenata iz ispitaka endocervikalnog brisa)

Status zaraženosti pacijenta	Endocervikalni bris		Status simptoma	
	Test Aptima Combo 2	Test CT Aptima	Simptomatsko	Asimptomatsko
Zaraženo	Pozitivno	Pozitivno	30	60
Nije zaraženo	Negativno	Negativno	322	1214
Nije zaraženo	Negativno	Pozitivno	4	12
Nije zaraženo	Pozitivno	Negativno	3	2
Ukupno			359	1288

Raspodjela RLU-a kontrola Aptima

Raspodjela RLU-a za pozitivnu kontrolu Aptima, GC / negativnu kontrolu, CT i pozitivnu kontrolu Aptima, CT / negativnu kontrolu, GC iz svih ciklusa testa CT Aptima provedenih tijekom kliničkih studija ispitaka prikazana je u Tablica 7.

Tablica 7: 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	198	209
	Srednja vrijednost	0,89	1,22
	SD	2,94	2,63
	Maksimalno	26	36
	75. percentil	1	1
	Medijan	0	1
	25. percentil	0	1

Tablica 7: 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 (nastavak)

Kontrola	Statistika	RLU (x1000)	
		Klinička studija ispitaka brisa i urina	Klinička studija ispitaka za papa test u otopini PreservCyt
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC	N	198	209
	Srednja vrijednost	7007	6593
	SD	776	709
	Maksimalno	8884	10383
	75. percentil	7440	7025
	Medijan	7066	6661
	25. percentil	6621	6205
	Minimalno	988	4419

SD= standardno odstupanje; **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.

Klinička učinkovitost sustava Panther

Klinička studija

Provedena je prospektivna, multicentrična klinička studija kako bi se utvrdile karakteristike kliničke učinkovitosti testa CT Aptima na sustavu Panther. Ispitci su prikupljeni od 4413 simptomatskih i asimptomatskih žena i muškraca 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 šezdeset i šest (166) uključenih ispitanika nije bilo moguće procijeniti (28 ih je povučeno iz studije, a 138 ih nije imalo barem jedan ispitak s valjanim neisključenim rezultatom testa CT Aptima i nedvojbjenim statusom zaraženosti). Od 4247 ispitanika koje je bilo moguće procijeniti, njih 2283 bile su žene, a 1964 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 45,7 % (1939/4247) ispitanika koje je bilo moguće procijeniti.

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

Uzorci su testirani testom CT Aptima na sustavu Panther. Ispitci s početnim dvosmislenim ili nevaljanim rezultatima testa CT 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 CT Aptima procijenjena je u odnosu na PIS specifičan za ispitak svaki od tipova ispitka.

Od prikupljenih ispitaka, 6592 obrađena su u valjanim ciklusima testa CT Aptima, uključujući 213 (3,2 %) koji su morali biti ponovno testirani zbog nevaljanih rezultata. Ukupno je 6561 (99,5 %) ispitaka imalo konačne valjane rezultate, a 31 (0,5 %) ispitak imao je konačne nevaljane rezultate te su ti ispiti isključeni iz analiza. Ukupno je 6415 ispitaka od 4247 ispitanika koje je bilo moguće procijeniti uključeno u analize kojima se uspoređuju rezultati testa CT Aptima sa statusom zaraženosti pacijenta: 2265 ispitaka vaginalnog brisa koji uzima pacijentica, 2186 ispitaka urina žena i 1964 ispitka urina muškaraca.

Rezultati učinkovitosti

Karakteristike učinkovitosti testa CT Aptima procijenjene su za svaku vrstu ispitka. Tablica 8 prikazuje osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV testa CT Aptima na sustavu Panther te prevalenciju bakterije *C. trachomatis* (na temelju statusa zaraženosti pacijenta specifičnog za ispitak) za svaku vrstu ispitka prema statusu simptoma i ukupno.

Tablica 8: Karakteristike učinkovitosti testa CT Aptima prema statusu simptoma

Vrsta ispitka	Simptom Status	N	TP	FP ¹	TN	FN ²	Prev %	Osjetljivost (CI 95 %) ³	Specifičnost (CI 95 %) ³	PPV % (CI 95%) ⁴	NPV % (CI 95%) ⁴
PVS	Sve	2265	176	10	2070	9	8,2	95,1 (91,0 – 97,4)	99,5 (99,1 – 99,7)	94,6 (91,0 – 97,6)	99,6 (99,3 – 99,8)
	Sym	1102	89	6 ^a	1001	6 ^a	8,6	93,7 (86,9 – 97,1)	99,4 (98,7 – 99,7)	93,7 (88,4 – 98,0)	99,4 (98,9 – 99,8)
	Asym	1163	87	4 ^b	1069	3 ^b	7,7	96,7 (90,7 – 98,9)	99,6 (99,0 – 99,9)	95,6 (91,0 – 99,0)	99,7 (99,3 – 100)
FU	Sve	2186	151	9	2023	3	7,0	98,1 (94,4 – 99,3)	99,6 (99,2 – 99,8)	94,4 (90,7 – 97,6)	99,9 (99,7 – 100)
	Sym	1050	74	7 ^c	968	1 ^c	7,1	98,7 (92,8 – 99,8)	99,3 (98,5 – 99,7)	91,4 (84,8 – 96,7)	99,9 (99,7 – 100)
	Asym	1136	77	2 ^d	1055	2 ^d	7,0	97,5 (91,2 – 99,3)	99,8 (99,3 – 99,9)	97,5 (93,6 – 100)	99,8 (99,5 – 100)
MU	Sve	1964	141	5	1816	2	7,3	98,6 (95,0 – 99,6)	99,7 (99,4 – 99,9)	96,6 (93,4 – 99,3)	99,9 (99,7 – 100)
	Sym	828	85	4 ^e	738	1 ^e	10,4	98,8 (93,7 – 99,8)	99,5 (98,6 – 99,8)	95,5 (90,8 – 99,0)	99,9 (99,6 – 100)
	Asym	1136	56	1 ^f	1078	1 ^f	5,0	98,2 (90,7 – 99,7)	99,9 (99,5 – 100)	98,2 (94,0 – 100)	99,9 (99,7 – 100)

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

¹Ispitci iste vrste, osim ako nije drugačije navedeno, također su testirani alternativnim testom NAAT za bakteriju *C. trachomatis* uz sljedeće rezultate (broj pozitivnih rezultata / broj testiranih ispitaka): ^a1/6, ^b1/4, ^c2/7, ^d0/2, ^e0/4, ^f0/1.

²Ispitci iste vrste, osim ako nije drugačije navedeno, također su testirani alternativnim testom NAAT za bakteriju *C. trachomatis* uz sljedeće rezultate (broj negativnih rezultata / broj testiranih ispitaka): ^a1/6, ^b1/3, ^c1/1, ^d2/2, ^e1/1, ^f0/1.

³CI rezultata.

⁴Postotni interval pouzdanosti dobiven je metodom ponovnog uzorkovanja bootstrap s 2.000 ponavljanja.

Tablica 9 prikazuje osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV testa CT Aptima na sustavu Panther te prevalenciju bakterije *C. trachomatis* (na temelju statusa zaraženosti pacijenta specifičnog za ispitak) za svaku vrstu ispitka prema lokaciji prikupljanja ispitaka. Prema očekivanjima, prevalencija je varirala prema mjestu prikupljanja ispitaka.

Tablica 9: Karakteristike učinkovitosti testa CT Aptima prema lokaciji prikupljanja ispitaka

Vrsta ispitka	Lokacija	N	TP	FP	TN	FN	Prev %	Osjetljivost, % (CI 95 %) ¹	Specifičnost, % (CI 95 %) ¹	PPV % (CI 95 %) ²	NPV % (CI 95 %) ²
PVS	1	22	8	0	13	1	40,9	88,9 (56,5 – 98,0)	100 (77,2 – 100)	100 (NC)	92,9 (78,6 – 100)
	2	385	12	0	373	0	3,1	100 (75,8 – 100)	100 (99,0 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	3	77	5	0	72	0	6,5	100 (56,6 – 100)	100 (94,9 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	4	5	1	0	4	0	20,0	100 (20,7 – 100)	100 (51,0 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	5	258	26	3	229	0	10,1	100 (87,1 – 100)	98,7 (96,3 – 99,6)	89,7 (77,4 – 100)	100 (NC)
	6	494	50	3	439	2	10,5	96,2 (87,0 – 98,9)	99,3 (98,0 – 99,8)	94,3 (87,5 – 100)	99,5 (98,8 – 100)
	7	250	42	0	206	2	17,6	95,5 (84,9 – 98,7)	100 (98,2 – 100)	100 (NC)	99,0 (97,5 – 100)
	8	110	5	1	104	0	4,5	100 (56,6 – 100)	99,0 (94,8 – 99,8)	83,3 (50,0 – 100)	100 (NC)
	9	314	8	0	304	2	3,2	80,0 (49,0 – 94,3)	100 (98,8 – 100)	100 (NC)	99,3 (98,4 – 100)
	10	253	17	2	232	2	7,5	89,5 (68,6 – 97,1)	99,1 (96,9 – 99,8)	89,5 (72,5 – 100)	99,1 (97,8 – 100)
	11	97	2	1	94	0	2,1	100 (34,2 – 100)	98,9 (94,3 – 99,8)	66,7 (0,0 – 100)	100 (NC)

Tablica 9: Karakteristike učinkovitosti testa CT Aptima prema lokaciji prikupljanja ispitaka (nastavak)

Vrsta ispitka	Lokacija	N	TP	FP	TN	FN	Prev %	Osjetljivost, % (CI 95 %) ¹	Specifičnost, % (CI 95 %) ¹	PPV % (CI 95 %) ²	NPV % (CI 95 %) ²
FU	1	22	9	1	12	0	40,9	100 (70,1 – 100)	92,3 (66,7 – 98,6)	90,0 (66,7 – 100)	100 (NC)
	2	385	9	1	375	0	2,3	100 (70,1 – 100)	99,7 (98,5 – 100)	90,0 (66,7 – 100)	100 (NC)
	3	77	3	0	74	0	3,9	100 (43,9 – 100)	100 (95,1 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6 – 100)	NC	100 (NC)
	5	253	19	2	231	1	7,9	95,0 (76,4 – 99,1)	99,1 (96,9 – 99,8)	90,5 (76,5 – 100)	99,6 (98,7 – 100)
	6	484	44	2	436	2	9,5	95,7 (85,5 – 98,8)	99,5 (98,4 – 99,9)	95,7 (88,9 – 100)	99,5 (98,8 – 100)
	7	246	40	1	205	0	16,3	100 (91,2 – 100)	99,5 (97,3 – 99,9)	97,6 (91,9 – 100)	100 (NC)
	8	111	4	0	107	0	3,6	100 (51,0 – 100)	100 (96,5 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	9	260	6	0	254	0	2,3	100 (61,0 – 100)	100 (98,5 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	10	251	15	2	234	0	6,0	100 (79,6 – 100)	99,2 (97,0 – 99,8)	88,2 (70,3 – 100)	100 (NC)
	11	92	2	0	90	0	2,2	100 (34,2 – 100)	100 (95,9 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
MU	1	177	20	1	156	0	11,3	100 (83,9 – 100)	99,4 (96,5 – 99,9)	95,2 (83,3 – 100)	100 (NC)
	2	373	3	0	370	0	0,8	100 (43,9 – 100)	100 (99,0 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	3	61	2	0	59	0	3,3	100 (34,2 – 100)	100 (93,9 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2 – 100)	NC	100 (NC)
	5	409	30	1	378	0	7,3	100 (88,6 – 100)	99,7 (98,5 – 100)	96,8 (88,9 – 100)	100 (NC)
	6	307	48	2	255	2	16,3	96,0 (86,5 – 98,9)	99,2 (97,2 – 99,8)	96,0 (89,7 – 100)	99,2 (98,0 – 100)
	7	226	23	0	203	0	10,2	100 (85,7 – 100)	100 (98,1 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	8	32	2	0	30	0	6,3	100 (34,2 – 100)	100 (88,6 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	9	221	1	1	219	0	0,5	100 (20,7 – 100)	99,5 (97,5 – 99,9)	50,0 (0,0 – 100)	100 (NC)
	10	91	12	0	79	0	13,2	100 (75,8 – 100)	100 (95,4 – 100)	100 (NC)	100 (NC)
	11	54	0	0	54	0	0,0	NC	100 (93,4 – 100)	NC	100 (NC)

CI= interval pouzdanosti; FN= lažno negativno; FP= lažno pozitivno; FU= urin žena; MU= urin muškaraca; NC= nije moguće izračunati;

Prev= prevalencija; PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica; TN= stvarno negativno; TP= stvarno pozitivno; PPV= pozitivna prediktivna vrijednost; NPV= negativna prediktivna vrijednost.

¹ CI rezultata.

² Postotni interval pouzdanosti dobiven je metodom ponovnog uzorkovanja bootstrap s 2.000 ponavljanja. Za neke lokacije prikupljanja ispitaka statistiku nije moguće izračunati u pojedinim ispitcima bootstrap zbog nazivnika jednakog nuli; postotni interval pouzdanosti izračunava se pomoću onih ispitaka bootstrap u kojima je statistiku moguće izračunati. Ako statistiku nije moguće izračunati ni u jednom ispitku bootstrap ili ako je vrijednost statistike konstantna u svim ispitcima bootstrap u kojima je statistiku moguće izračunati, interval pouzdanosti bootstrap od 95 % ima oznaku NC.

Chlamydia trachomatis – tablice statusa zaraženosti

Učestalost rezultata testiranja referentnim NAAT-om i istraživačkim sustavom Panther sažeta je u Tablica 10a i Tablica 10b.

Tablica 10a: Status zaraženosti bakterijom *C. trachomatis* za ispitke urina žena i muškaraca

Vrsta ispitka	Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	Test ACT	Status simptoma	
						Simptomatsko	Asimptomatsko
FU	Zaraženo	+	+	N/A	+	66	75
	Zaraženo	+	+	N/A	-	1	0
	Zaraženo	+	NR	+	+	2	0
	Zaraženo	-	+	+	+	4	2
	Zaraženo	-	+	+	-	0	1
	Zaraženo	NR	+	+	+	2	0
	Zaraženo	NR	+	+	-	0	1
	Nezaraženo	+	-	-	-	1	1
	Nezaraženo	-	+	-	+	3	1
	Nezaraženo	-	+	-	-	3	1
	Nezaraženo	-	-	N/A	+	4	1
	Nezaraženo	-	-	N/A	-	929	1023
	Nezaraženo	-	NR	-	-	0	1
	Nezaraženo	NR	-	-	-	35	29
MU	Zaraženo	+	+	N/A	+	83	55
	Zaraženo	+	+	N/A	-	0	1
	Zaraženo	+	-	+	+	1	0
	Zaraženo	-	+	+	+	0	1
	Zaraženo	-	+	+	-	1	0
	Zaraženo	NR	+	+	+	1	0
	Nezaraženo	-	+	-	+	0	1
	Nezaraženo	-	+	-	-	3	1
	Nezaraženo	-	-	N/A	+	4	0
	Nezaraženo	-	-	N/A	-	702	1046
	Nezaraženo	-	NR	-	-	2	0
	Nezaraženo	NR	-	-	-	31	31

Test ACT= Test Aptima Chlamydia trachomatis; FU= urin žena; MU= urin muškaraca; N/A= nije primjenjivo; NR= bez rezultata.

Tablica 10b: Status zaraženosti bakterijom *C. trachomatis* za ispitke vaginalnog brisa koji uzima pacijentica

Status zaraženosti pacijenta	NAAT 1		NAAT 2		Test ACT	Status simptoma	
	PVS	FU	PVS	FU		Simptomatsko	Asimptomatsko
Zaraženo	+	+	+	+	+	60	72
Zaraženo	+	+	+	+	-	2	2
Zaraženo	+	+	+	-	+	3	1
Zaraženo	+	+	+	NR	+	2	0
Zaraženo	+	-	+	+	+	10	5
Zaraženo	+	-	+	+	-	1	0
Zaraženo	+	-	+	-	+	9	6
Zaraženo	+	NR	+	+	+	0	1
Zaraženo	+	NR	+	+	-	1	0
Zaraženo	+	NR	+	-	-	1	0
Zaraženo	-	+	+	+	+	4	1
Zaraženo	-	+	-	+	+	1	0
Zaraženo	-	+	-	+	-	1	1
Zaraženo	NR	+	+	+	+	0	1
Nezaraženo	+	-	-	-	+	3	0
Nezaraženo	+	-	-	-	-	2	6
Nezaraženo	-	-	+	+	-	0	1
Nezaraženo	-	-	+	-	+	0	1
Nezaraženo	-	-	+	-	-	1	1
Nezaraženo	-	-	-	+	-	2	0
Nezaraženo	-	-	-	-	+	3	3
Nezaraženo	-	-	-	-	-	904	996
Nezaraženo	-	-	NR	-	-	13	10
Nezaraženo	-	-	NR	NR	-	0	1
Nezaraženo	-	NR	-	-	-	35	25
Nezaraženo	NR	-	-	-	-	3	5
Nezaraženo	NR	NR	-	-	-	41	24

Test ACT= Test Chlamydia trachomatis Aptima; FU= urin žena; NR= nema rezultata; PVS= vaginalni bris koji uzima pacijentica.

Raspodjela RLU-a u kontrolama testa Chlamydia trachomatis Aptima

Raspodjela vrijednosti RLU-a za kontrole testa CT Aptima prikazana je u Tablica 11, na temelju svih valjanih ciklusa sustava Panther provedenih tijekom kliničke studije.

Tablica 11: Raspodjela RLU-a za negativne i pozitivne kontrole testa CT Aptima

Kontrola	Statistika	Ukupan RLU (x1000)
Pozitivna kontrola, CT / Negativna kontrola, GC	N	160
	Minimalno	3162
	Medijan	6816,5
	Maksimalno	8818
	CV %	7,83

Tablica 11: Raspodjela RLU-a za negativne i pozitivne kontrole testa CT Aptima (nastavak)

Kontrola	Statistika	Ukupan RLU (x1000)
Pozitivna kontrola, GC / Negativna kontrola, CT	N	160
	Minimalno	0
	Medijan	2,0
	Maksimalno	30
	CV %	137,49

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.

Studija ponovljivosti

Ponovljivost testa CT Aptima procijenjena je na sustavu Panther u dva vanjska laboratorija u SAD-u i kod tvrtke Holgoic. Testiranje je provedeno upotrebom dvije serije reagensa za test i ukupno šest rukovatelja (po dva na svakoj lokaciji). Na svakoj lokaciji testiranje je provedeno tijekom najmanje šest dana.

Negativni član panela sastojao se samo od STM-a. Članovi panela pozitivni na CT stvoreni su obogaćivanjem STM-a stanicama pozitivnim na CT razrijeđenim u STM-u, kako bi se postigle odgovarajuće ciljne koncentracije (vrlo niska pozitivna, niska pozitivna ili pozitivna). Konačne koncentracije bakterije *Chlamydia trachomatis* imale su raspon od 0,25 IFU/mL do 25 IFU/mL.

Slaganje s očekivanim rezultatima bilo je 100 % za sve članove panela.

Tablica 12 prikazuje varijabilnost rezultata testa RLU-a za svakog člana panela između lokacija, između operatera, između serija, između ciklusa, unutar ciklusa (ukupno). U analize su uključeni samo uzorci s valjanim rezultatima.

Tablica 12: Podaci studije ponovljivosti: Varijabilnost signala člana panela

Član panela	Ciljna vrijednost konc. (IFU/mL)	N	Srednja vrijednost RLU (x1000)	Između lokacije		Između rukovatelja		Između serije		Između ciklusa		Unutar ciklusa		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Negativno	0	107 ¹	1,5	0,8	49,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	4,9	1,5	101,1	1,7	112,8
Vrlo nisko pozitivno	0,25	108	7339,0	272,0	3,7	0,0	0,0	80,0	1,1	98,2	1,3	142,0	1,9	331,9	4,5
Nisko pozitivno	2,5	108	7387,6	307,8	4,2	0,0	0,0	97,9	1,3	139,9	1,9	114,0	1,5	370,0	5,0
Srednje pozitivno	25	107 ¹	7424,4	285,6	3,8	39,6	0,5	136,9	1,8	91,3	1,2	138,7	1,9	359,8	4,8

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

Napomene: Vrijednost RLU-a koju je prijavio softver ukupan je izmjereni RLU podijeljen s 1000, pri čemu su znamenke iza decimalne točke skraćene. Varijabilnost nekih čimbenika može biti brojčano negativna. U tim se slučajevima SD i CV prikazuju kao 0,0.

¹ Jedan nevaljani rezultat isključen je iz analize.

Slaganje kliničkih ispitaka

Test CT Aptima prvotno je lansiran na poluautomatiziranim sustavima DTS i sustavu Tigris DTS. Godine 2010. indikacije su proširene na korištenje testa CT 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 CT Aptima utvrđene su upotrebom DTS sustava. Slaganje rezultata testa CT 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 CT Aptima na sustavu Tigris DTS i sustavima DTS u tvrtki Hologic. Redoslijed testiranja nije bio nasumičan. Uzorci identificirani za inkluziju najprije su testirani na sustavu Tigris DTS, a zatim na sustavima DTS.

Studija slaganja kliničkih ispitaka – ispiti endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa, urina muškaraca i žena, vaginalnog brisa i ispiti 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 CT-a dale ispitke endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa, urina žena i muškaraca, vaginalnog brisa te ispitke za papa test u otopini PreservCyt. Ispiti su izravno preneseni u Hologic na testiranje, dok su ispiti za papa test u otopini PreservCyt prvo obrađeni u dva citopatološka laboratorija prije prijenosa. U tvrtki Hologic ispiti endocervikalnog brisa, muškog uretralnog brisa te ispiti urina žena i muškaraca prvo su podvrgnuti testu Aptima Combo 2 na sustavu Tigris DTS sustavu, a ispiti vaginalnog brisa te ispiti za papa test u otopini PreservCyt podvrgnuti su testu Aptima Combo 2 na sustavima DTS sustavima. Ispiti s konačnim nevaljanim ili dvosmislenim rezultatima nisu bili uključeni u studiju slaganja kliničkih ispitaka za test CT Aptima.

Ispiti dvjesto pet ženskih briseva (87 endocervikalnih i 118 vaginalnih), 120 muških uretralnih briseva, 98 urina žena, 115 urina muškaraca i 116 ispitaka za papa test u otopini PreservCyt s pozitivnim i negativnim rezultatima na CT dobivenim testom Aptima Combo 2 odabrano je za usporedno testiranje na sustavu Tigris DTS i sustavima DTS za test CT Aptima. Ispiti s početnim nevaljanim ili dvosmislenim rezultatima ponovno su testirani na istom sustavu na kojem je rezultat generiran. Jedan ispitak urina žena imao je početni dvosmislen rezultat na sustavima DTS. Nakon ponovnog testiranja, konačan rezultat bio je valjan. Jedan uzorak urina muškaraca imao je početni nevaljani rezultat na sustavu Tigris DTS. Nakon ponovnog testiranja, konačan rezultat bio je valjan. Jedan ispitak urina žena imao je početni dvosmisleni rezultat na sustavu Tigris DTS. Taj je ispitak ponovno testiran, ali rok valjanosti mu je istekao, tako da je konačan rezultat ostao dvosmislen.

Tablica 13 prikazuje pozitivna, negativna i ukupna slaganja za sve uparene rezultate za svaku vrstu ispita prema simptomatskom statusu. Ispiti su relativno neuravnoteženi prema simptomatskom i asimptomatskom statusu, ali ukupno slaganje za simptomatske ispitanike iznosilo je 98,5 % (131/133) za brisove žena (zajedno endocervikalni i vaginalni brisovi), 100 % (60/60) za muške uretralne brisove, 98,2 % (55/56) za ispitke urina žena, 100 % (60/60) za ispitke urina muškaraca te 100 % (81/81) za ispitke za papa test otopini

PreservCyt. Za asimptomatske ispitanike, ukupno slaganje iznosilo je 100 % za 72 ženska brisa, 60 muških uretralnih briseva, 42 ispitka urina žena, 55 ispitka urina muškaraca te 35 ispita za papa test u otopini PreservCyt. Za „sve“ ispitanike (simptomatske i asimptomatske kombinirano), ukupno slaganje iznosilo je 99,0 % (203/205) za brisove žena (zajedno endocervikalni i vaginalni brisovi), 100 % (120/120) za muške uretralne brisove, 99,0 % (97/98) za ispitke urina žena, 100 % (115/115) za ispitke urina muškaraca te 100 % (116/116) za ispitke za papa test u otopini PreservCyt. Zbog relativno manjeg broja ispita asimptomatskih ispitanika, ovi nalazi možda nisu općenito važeći za testiranje na sustavu Tigris testom CT Aptima s ispita asimptomatskih osoba.

Pogledajte Tablice 3 i 5b za procjene osjetljivosti i specifičnosti testa CT Aptima na sustavima DTS. Očekuje se da će osjetljivost i specifičnost testa CT Aptima na sustavu Tigris DTS biti slične, s obzirom na nalaze o slaganju.

Tablica 13: Studija slaganja kliničkih ispita: 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 %)	Opće slaganje, % (CI 95 %)	
Sym.	Bris	Ženski*	133	63	1	1	68	98,4 (91,6 – 100)	98,6 (92,2 – 100)	98,5 (94,7 – 99,8)	
		Muški	60	42	0	0	18	100 (91,6 – 100)	100 (81,5 – 100)	100 (94,0 – 100)	
	Urin	Ženski	56	33	0	1 ¹	22	100 (89,4 – 100)	95,7 (78,1 – 99,9)	98,2 (90,4 – 100)	
		Muški	60	41	0	0	19	100 (91,4 – 100)	100 (82,4 – 100)	100 (94,0 – 100)	
	PreservCyt Otopina		Ženski	81	39	0	0	42	100 (91,0 – 100)	100 (91,6 – 100)	100 (95,5 – 100)
Asym.	Bris	Ženski*	72	41	0	0	31	100 (91,4 – 100)	100 (88,8 – 100)	100 (95,0 – 100)	
		Muški	60	23	0	0	37	100 (85,2 – 100)	100 (90,5–100)	100 (94,0 – 100)	
	Urin	Ženski	42	23	0	0	19	100 (85,2 – 100)	100 (82,4 – 100)	100 (91,6 – 100)	
		Muški	55	20	0	0	35	100 (83,2 – 100)	100 (90,0 – 100)	100 (93,5 – 100)	
	PreservCyt Otopina		Ženski	35	25	0	0	10	100 (86,3 – 100)	100 (69,2 – 100)	100 (90,0 – 100)
Sve	Bris	Ženski*	205	104	1	1	99	99,0 (94,8 – 100)	99,0 (94,6 – 100)	99,0 (96,5 – 99,9)	
		Muški	120	65	0	0	55	100 (94,5 – 100)	100 (93,5 – 100)	100 (97,0 – 100)	
	Urin	Ženski	98	56	0	1 ¹	41	100 (93,6 – 100)	97,6 (87,4 – 99,9)	99,0 (94,4 – 100)	
		Muški	115	61	0	0	54	100 (94,1 – 100)	100 (93,4 – 100)	100 (96,8 – 100)	
	Otopina PreservCyt		Ženski	116	64	0	0	52	100 (94,4 – 100)	100 (93,2 – 100)	100 (96,9 – 100)

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

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

*Ispitci endocervikalnog i vaginalnog brisa zajedno.

¹Ispitak je imao konačan dvosmislen rezultat na sustavu Tigris DTS.

Analitička učinkovitost

Studija slaganja obogaćenog kliničkog panela

Pojedinačni negativni uzorci urina bili su obogaćeni CT serovarom G kako bi se stvorio panel od 120 ispitaka pozitivnih na CT. Članovi panela pozitivni na CT bili su obogaćenim organizmima 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL ili 25 IFU/mL (0,5 fg/test, 5 fg/test ili 50 fg/test). Osim toga, prikupljeno je 120 ispitaka urina negativnih na CT. 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 % za CT. 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 14.

Tablica 14: Studija slaganja obogaćenog kliničkog panela: Slaganje s očekivanim rezultatima za CT

Član panela	Koncentracija		Replikati	Tigris % Agrmt	Panther % Agrmt
	IFU/mL	fg/test			
Vrlo nisko pozitivno	0,25	0,5	120	100	100
Nisko pozitivno	2,5	5	120	100	100
Srednje pozitivno	25	50	120	100	100
Negativno	0	0	360	100	100

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

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

Studija analitičke osjetljivosti

Analitička osjetljivost (granica detekcije) za bakteriju *C. trachomatis* određena je izravnim uspoređivanjem razrijeđenih otopina organizama CT u staničnoj kulturi i u testu CT Aptima. Tvrdnja analitičke osjetljivosti testa iznosi jednu jedinicu koja tvori inkluzije (IFU) po testu (7,25 IFU/bris, 5 IFU/mL urina i 9,75 IFU/mL otopine PreservCyt otopine za papa test) za svih 15 serovara CT-a (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 i L3). Međutim, razrijeđene otopine manje od vrijednosti jedan IFU/test za sve serovare imale su pozitivne rezultate.

Analitička osjetljivost testa CT Aptima testirana je upotrebom tri reprezentativna uzorka matrica. To su bili urin obrađen u mediju Urine Transport Medium (UTM), otopina PreservCyt za papa test razrijeđena STM-om i STM. rRNA CT-a dodana u mješavine ove tri matrice obogaćena je dodavanjem rRNA CT-a u sljedećim koncentracijama: 0,5 fg/test, 5 fg/test i 50 fg/test (ekvivalenti rRNA od 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL ili 25 IFU/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 96 uzoraka. Izračunato je pozitivno slaganje s očekivanim rezultatom. Slaganje s očekivanim rezultatima bilo je 100 % (CI 95 % 96,2 – 100 %) za sve panele urina, 100 % (CI 95 % 96,1 – 100 %) za sve panele otopine PreservCyt za papa test i 100 % (CI 95 % 96,0 – 100 %) za sve panele STM-a. Analitička osjetljivost testa je 2,5 IFU/mL.

Analitička specifičnost

Ukupno je procijenjeno 154 izolata iz kulture upotrebom testa CT 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 u koncentraciji od $1,0 \times 10^6$ stanica/test u mediju KOVA-Trol® / UTM-u 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/test, a bakterija *C. psittaci* VR125 testirana je u $1,0 \times 10^5$ stanica/test. Bakterija *C. pneumoniae* testirana je u 4×10^3 stanice/test, a bakterija *U. urealyticum* testirana je u $6,7 \times 10^6$ stanice/test. Virusi su testirani na sljedeći način: (a) virus herpes simplex I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/test, (b) virus II herpes simplex: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/test, (c) humani papiloma virus 16: $2,9 \times 10^6$ kopije DNA/test i (d) citomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ stanice/test. Popis testiranih organizama prikazan je u Tablica 15.

Tablica 15: 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 papiloma 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 brevi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupa A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<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 CT 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 CT Aptima identični za sustav 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 i pet (25) izolata kulture odabrano je iz panela organizama prikazanih u Tablica 15. 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 (1×10^6 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 (1×10^6 stanice/mL), staničnim ostacima, vitaminima, mineralima, acetaminofenom, aspirinom i ibuprofenom. Svi su testirani na moguću interferenciju u testu u odsutnosti i prisutnosti CT-a pri procijenjenoj ekvivalentnoj vrijednosti rRNA od 1 stanica/test (5 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 CT 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 odnosno ispitke urina, a zatim su testirani na moguću interferenciju u testu u prisutnosti i odsutnosti CT-a kao cilja. Procijenjeni ekvivalent rRNA od jednog (1) CT IFU/test (5 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. Ovi rezultati identični su onima dobivenima za sustav Tigris DTS kada su ispitci obogaćeni istim količinama krvi. 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 (1×10^8 stanice/test) dodane su u uzorke koji sadržavaju ekvivalent rRNA u vrijednosti od približno jedan CT IFU (5 fg). Ti dodaci nisu ometali amplifikaciju i detekciju rRNA CT-a upotrebom testa CT Aptima.

Studija preciznosti/ponovljivosti

Preciznost testa CT Aptima procijenjena je na tri sustava Panther i u dvije serije kompleta testa CT Aptima tijekom razdoblja od 24 dana. Paneli su izrađeni dodavanjem rRNA CT-a u STM u koncentracijama prikazanim u Tablica 16. Rukovatelji 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 (18). Ukupan broj replikata za svaki panel bio je 93 – 96. Tablica 16 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 16: Preciznost sustava Panther za test CT Aptima

Matrica	CT (IFU/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	2	100	0,38	21,3	0,64	35,8	0	0	1,86	104,6	2	112,3
	0,25	93	7390	100	221,74	3	264,35	3,6	0	0	180,07	2,4	389,2	5,3
	2,5	96	7478	100	224,45	3	249,88	3,3	53,1	0,7	164,57	2,2	377,8	5,1
	25	96	7482	100	222,23	3	233,36	3,1	46,47	0,6	180,29	2,4	372,2	5
Urin	0	95	2	100	0,23	12,7	0,38	20,7	0,52	28,5	1,3	71	1,5	81,9
	0,25	96	6978	100	276,94	4	330,57	4,7	66,36	1	264,73	3,8	510,4	7,3
	2,5	95	7291	100	121,2	1,7	154,63	2,1	73,51	1	148,13	2	256,8	3,5
	25	95	7349	100	121,57	1,7	181,34	2,5	66,87	0,9	162,45	2,2	280,2	3,8
Otopina PreservCyt	0	96	7	97,9	3,36	46,1	0,29	4	0	0	20,52	281,4	20,8	285,3
	0,25	96	6996	100	225,16	3,2	209,86	3	0	0	164,87	2,4	349,2	5
	2,5	95	7079	100	246,89	3,5	172,55	2,4	0	0	151,67	2,1	337,2	4,8
	25	96	7050	100	262,52	3,7	167,79	2,4	0	0	192,5	2,7	366,2	5,2

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

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 %.

* Ukupan broj replikata za svaki panel = 96. U odabranim ciklusima pojedinačni nevaljan ireflikati nisu bili ponovno testirani.

Studija prijenosa

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 CT-a u STM kako bi se dobila konačna koncentracija od 5×10^5 fg rRNA/reakcija (ekvivalent rRNA od $2,5 \times 10^5$ IFU/mL). Testiranje je izvršeno u 5 ciklusa na tri sustava Panther uz ukupno 2.933 negativna uzorka. Ukupna stopa prijenosa bila je 0 % uz 95-postotni interval pouzdanosti 0 – 0,1 %. Ukupno 7 negativnih uzoraka prijavljeno je kao negativno u ciklusima prijenosa visokog titra te su isključeni iz izračuna.

Literatura

1. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* **296**:306-310.
2. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J. Clin. Microbiol.* **34**:2395-2400.
3. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **164**:1771-1781.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020. Last reviewed April 12, 2022. Accessed December 7, 2022. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/overview.htm>.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2021. National Overview of STDs, <https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/overview.htm> Pristup 14. studenog 2023.
6. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol. Cell. Probes.* **11**:243-249.
7. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Test APTIMA Combo 2 when testing for inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* **41**:778-782.
8. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J. Clin. Microbiol.* **36**:391-394.
9. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* **95**:28-32.
10. **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 Test APTIMA Combo 2 for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J. Clin. Microbiol.* **41**:304-309.
11. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J. Clin. Microbiol.* **35**:2628-2633.
12. **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.
13. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J. Clin. Microbiol.* **31**:1209-1212.
14. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* **36**:3122-3126.
15. **McCurdy, Brenda W.** 1997. Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory. February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
16. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
17. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
18. **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).
19. **Peterson E. M., V. Darrow, J. Blanding, S. Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* **35**:957-959.
20. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
21. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
22. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: Chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
23. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123**:753-757.
24. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2666-2670.
25. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2356-2358.

26. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. J. Clin. Microbiol. **34**:3072-3074.
27. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J. Clin. Microbiol. **3**:74-80.
28. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.

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 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, PreservCyt, Panther, Panther Fusion, 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.

KOVA-TROL je zaštitni znak tvrtke Hycor Biomedical, Inc.

Svi drugi zaštitni znakovi koji se mogu pojaviti u ovim uputama 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-29039-2501 Rev. 007

2026-03

Povijest revizija	Datum	Opis
AW-29039-2501 Rev. 007	Ožujak 2026.	<ul style="list-style-type: none"> Prva verzija prijevoda. Upute AW-29039-2501 bit će objavljene s Rev. 007 radi sukladnosti s trenutnim brojem revizije engleskih uputa za uporabu. Povećan je broj zasebnih alikvota koji se mogu testirati iz svake epruvete ispitka na sustavu Panther s 4 na 5 alikvota. Naveden je dodatan komplet za testiranje prihvatljivih okolišnih uvjeta za praćenje zagađenja u laboratoriju. Uklonjen je odjeljak Studije stabilnosti ispitka. Za pojašnjenja uvjeta skladištenja pogledati odjeljak Prikupljanje i skladištenje ispitka. Dodana je napomena u kojoj se navodi da bilo koji uvjet koji dovodi do gubitka ili isparavanja medija tijekom prenošenja, rukovanja ili pohrane može utjecati na mogućnost pipetiranja više alikvota. Izrazi su pojašnjeni u cijelom tekstu, među ostalim napomena o miješanju ispitka vorteks miješalicom. Ažurirani su formatiranje, stilovi stranica i zaštitni znakovi te su uvedene rutinske administrativne izmjene.