

## Aptima Combo 2™ Assay

För *in vitro*-diagnostik.

Endast för USA-export.

<b>Allmän information</b>	<b>2</b>
Avsedd användning	2
Sammanfattning och förklaring av testet	2
Metodprinciper	3
Varningar och försiktighetsåtgärder	4
Förvaring och hantering av reagens	7
Insamling och förvaring av provmaterial	8
<b>Analystolkning – QC-patientresultat</b>	<b>35</b>
<b>Begränsningar</b>	<b>38</b>
<b>Förväntade värden i DTS-system</b>	<b>41</b>
<b>DTS-system Kliniska prestanda</b>	<b>43</b>
<b>Analytiska prestanda för DTS-system</b>	<b>65</b>
<b>Överensstämmelse för kliniska specimen i Tigris DTS System</b>	<b>69</b>
<b>Analytiska prestanda för Tigris DTS-system</b>	<b>76</b>
<b>Analytiska prestanda på Panther System</b>	<b>79</b>
<b>Referenser</b>	<b>84</b>

### DTS™ Systems

<b>DTS-system</b>	<b>10</b>
Medföljande reagens och material	10
Nödvändiga material som införskaffas separat	11
Tillvalsmaterial	12
<b>DTS-systemtestförfarande</b>	<b>12</b>
Metodanmärkningar	17

### Tigris™ DTS™

<b>Tigris DTS System</b>	<b>22</b>
Medföljande reagens och material	22
Nödvändiga material som införskaffas separat	23
Tillvalsmaterial	24
<b>Tigris DTS-systemtestförfarande</b>	<b>24</b>
Metodanmärkningar	27

### Panther™

<b>Panther System</b>	<b>28</b>
Medföljande reagens och material	28
Nödvändiga material som införskaffas separat	29
Tillvalsmaterial	30
<b>Analysmetod för Panther System</b>	<b>30</b>
Metodanmärkningar	33

## Allmän information

### Avsedd användning

Aptima Combo 2™ Assay är en probeanalys för amplifiering av målnukleinsyresekvens som använder målsekvensinfångning för kvalitativ detektering och differentiering *in vitro* av ribosom-RNA (rRNA) från *Chlamydia trachomatis* (CT) och/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC) avsedd att underlätta diagnos av klamydial och/eller gonokock sjukdom med användning av Tigris™ DTS™ System eller Panther™ System, enligt vad som specificeras. Assayen kan användas för att testa följande provmaterial från både symptomatiska och asymptomatiska individer: klinikerinsamlade endocervikala och vaginala pinnprover; uretrala pinnprover från män; samt pinnprover från hals respektive rektum från både män och kvinnor; patientinsamlade vaginalpinnprover och pinnprover från hals respektive rektum från både män och kvinnor<sup>1</sup>, samt urinprov från kvinnor och män. Assayen är också avsedd för användning vid test av gynekologiska provmaterial, från både symptomatiska och asymptomatiska patienter. Dessa cervixspecimen som samlas in i PreservCyt™ Solution-ampuller kan testas antingen före eller efter cellprov. Testning av provmaterial som bearbetas efter cellprov är begränsad till provmaterial som bearbetas enbart med ThinPrep™ 2000 System och ThinPrep™ 5000 System.

Aptima Combo 2 Assay är en probeanalys för amplifiering av målnukleinsyresekvens som använder målsekvensinfångning för kvalitativ detektering och differentiering *in vitro* av ribosom-RNA (rRNA) från *Chlamydia trachomatis* (CT) och/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC) avsedd att underlätta diagnos av klamydial och/eller gonokock urogenital sjukdom med användning av DTS-systemets halvautomatiserade instrumentation, enligt vad som specificeras. Assayen kan användas för att testa följande provmaterial från symptomatiska personer: kliniker-insamlade endocervikala och vagina pinnprover och uretralpinnprover från män samt urinprov från kvinnor och män. Assayen kan användas för att testa följande provmaterial från asymptomatiska personer: kliniker-insamlade endocervikala och vagina pinnprover och uretralpinnprover från män;<sup>1</sup> patientinsamlade vaginala pinnprover samt urinprov från kvinnor och män. Assayen är också avsedd för användning vid test av gynekologiska provmaterial, från både symptomatiska och asymptomatiska patienter. Cervikalt provmaterial som samlas in i PreservCyt Solution-ampuller kan testas antingen före eller efter cellprov. Testning av provmaterial som bearbetas efter cellprov är begränsad till provmaterial som bearbetas enbart med ThinPrep 2000 System och ThinPrep 5000 System.

<sup>1</sup> Patienttagna vaginala pinnprover är ett alternativ vid screening av kvinnor när en bäckenundersökning inte är indikerad. Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit är inte avsett för hemanvändning.

### Sammanfattning och förklaring av testet

*Chlamydia trachomatis* (CT) och *Neisseria gonorrhoeae* (GC) infektioner är två av de vanligaste sexuellt överförbara infektionerna i hela världen. Bara i USA anmäldes ca 1 526 658 nya fall (479 fall per 100 000 invånare) av CT och 395 216 nya fall (124 fall per 100 000 invånare) av GC-infektioner till Centers for Disease Control år 2015 (9).

Klamydier är orörliga, gramnegativa, strikt intracellulära bakterier. CT-arten innefattar femton serovarer (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 och L3) som kan orsaka sjukdom hos människor (50). Serovar D t.o.m. K är den främsta orsaken till genital klamydiainfektion hos män och kvinnor (38). *C. trachomatis* kan orsaka gonokockfri uretrit, epididymit, proktit, cervicit, akut salpingit och inflammatorisk sjukdom i bäcken (PID) (7, 23, 40, 41). *C. trachomatis* infektioner är ofta asymptomatisk hos både män och kvinnor. Barn födda till smittade mödrar har en avsevärt högre risk för inklusionskonjunktivit och lunginflammation orsakad av klamydia (1, 17, 39).

Historiskt sett har flera metoder för CT-detektering använts i det kliniska laboratoriet, däribland cellodling, direkt testning av fluorescerande antikroppar samt enzymimmunanalys. Nyare metoder för CT-detektering innefattar direkt DNA-probeassay och DNA-probeassay med nukleinsyreamplifieringstest (NAAT). Cellodling betraktades tidigare som "guldstandarden" för detektering av CT. Odling är ganska specifik men vetenskapliga tidskrifter har demonstrerat att NAAT DNA-probeteknikerna har högre klinisk sensitivitet än odling (6, 14, 25, 44). På grund av dess lägre kliniska sensitivitet och variabla prestanda laboratorier emellan har odling ersatts på många laboratorier av direkt DNA-probe och NAAT.

*N. gonorrhoeae* är det som orsakar gonorré. *N. gonorrhoeae* är orörliga, gramnegativa diplokokker. Majoriteten av gonorréinfektioner är okomplicerade nedre genitala infektioner och kan vara asymtomatiska. En obehandlad infektion kan emellertid stiga och orsaka PID. PID kan manifesteras som endometrit, salpingit, bäckenperitonit och tuboovariell abscess. Hos män kan gonorré kompliceras av epididymit. I sällsynta fall kan detta leda till infertilitet (5). En mindre andel av personer med gonokockinfektioner kan utveckla disseminerad gonokockinfektion (DGI) (22, 29).

Konventionell diagnos av GC-infektioner kräver isolering av organismen på specifik media eller observation av diplokokker i gramfärgade utstryk (24). Odlingsmetoder kan ha hög klinisk sensitivitet, men är starkt beroende av korrekt provhantering. Felaktig förvaring och transport av provmaterial kan resultera i förlust av organism viabilitet och falska negativa resultat. Dessutom kan dålig provtagningsteknik, giftiga provtagningsmaterial och inhibering av tillväxt av komponenter i kroppssekreter också resultera i falska negativa resultat (11, 26). Direkta DNA-probetester och NAAT är exempel på metoder för GC-detektering som inte involverar odling.

Första generationens NAAT för CT och GC har tekniska problem som har begränsat deras prestanda. Dessa problem inkluderar besvärlig provbearbetning och provhämning som kan framkalla falska negativa resultat (10, 15, 20, 27, 37, 45, 48, 49). Aptima Combo 2 Assay är andra generationens NAAT som använder målsekvensinfångning, transkriptionsmedierad amplifiering (TMA™) och Dual Kinetic Assay (DKA) för att effektivisera bearbetning av provmaterial, amplifiera mål-rRNA och detektera amplicon. Studier som jämför prestanda och provmaterialhämning av olika amplifieringssystem har demonstrerat fördelarna med målsekvensinfångning, TMA och DKA (12, 18). Aptima Combo 2 Assay detekterar kvalitativt CT och/eller GC rRNA i kliniker-insamlade endocervikala och vagina pinnprover och uretralpinnprover från män, patientinsamlade vaginala pinnprover, PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys specimen samt i urinprov från både symtomatiska och asymtomatiska kvinnor och män.

## Metodprinciper

Aptima Combo 2 Assay kombinerar målsekvensinfångning, TMA och DKA. Specimen samlas in och överförs till sina respektive provöverföringsrör. Transportlösningarna i dessa rör frigör rRNA-målen och skyddar dem från nedbrytning under förvaring. När Aptima Combo 2 Assay utförs i laboratoriet isoleras mål-rRNA-molekylerna från specimen med infångningsoligomerer via målsekvensinfångning som använder magnetiska mikropartiklar. Infångningsoligomerna innehåller sekvenser som kompletterar specifika områden av målmolekylerna samt en sträng av deoxyadenosinöverskott. En separat infångningsoligomer används för varje mål. Under hybridiseringssteget binder de sekvensspecifika områdena av infångningsoligomerna till specifika områden av målmolekylerna. Infångningsoligomer:mål-komplexet fångas sedan ut ur lösningen genom att reaktionens temperatur minskas till rumstemperatur. Den här temperaturminskningen möjliggör hybridisering mellan deoxyadenosinområdet på infångningsoligomern och polydeoxitymidinmolekyler som är kovalent fästa vid magnetpartiklarna. Mikropartiklarna, inklusive den infångade målmolekylerna som är bundna

till dem, dras till sidan av reaktionsbehållaren med hjälp av magneter, och supernatanten aspireras. Partiklarna rengörs i syfte att avlägsna restspecimenmatrix som kan innehålla amplifieringsreaktionshämmare. Efter målsekvensinfångning utförs är specimen redo för amplifiering.

Målampifieringsanalyser är baserade på förmågan hos komplementära oligonukleotida primrar till specifik bindning och möjliggöra enzymatisk amplifiering av mål nukleinsyresträngar. Aptima Combo 2 Assay replikerar ett specifikt område på 23S rRNA från CT och en specifik region på 16S rRNA från GC via DNA-mellanformer. En unik uppsättning primrar används för varje mål molekyl. Detektering av produktsekvenserna för rRNA-amplifieringen (amplicon) uppnås med nukleinsyrehybridisering. Enkelsträngade kemiluminescent DNA-prober, som kompletterar ett område av varje målamplicon, är märkta med olika acridiniumestermolekyler. De märkta DNA-proberna förenas med amplicon och bildar stabila RNA:DNA-hybrider. Selektionsreagenset differentierar hybridiserade från ohybridiserade prober och tar bort signalgenereringen från ohybridiserade prober. Under detekteringen mäts ljus som emitteras från de märkta RNA:DNA-hybriderna som foton signaler i en luminometer och rapporteras som relativa ljusenheter (RLU). I DKA möjliggör skillnader i de kinetiska profilerna för CT- och GC-märkta prober att signalen differentieras. Kinetiska profiler härleds från mätningar av fotonproduktion under detekterings avläsningstid. Den kemiluminescenta detekteringsreaktionen för CT-signalen har mycket snabb kinetik och har den kinetiska "blinksignalen". Den kemiluminescenta detekteringsreaktionen för GC-signalen är relativt sett långsammare och har den kinetiska "glödsignalen". Assayresultat fastställs med en gräns baserad på totalt RLU och den kinetiska kurvtypen.

## Varningar och försiktighetsåtgärder

- A. För *in vitro*-diagnostik.
- B. För ytterligare specifika varningar, försiktighetsåtgärder och rutiner för kontroll av kontamination på Tigris DTS-systemet, se *Tigris DTS-systemets användarhandledning*.
- C. För ytterligare specifika varningar, försiktighetsåtgärder och rutiner för kontroll av kontamination på Panther System, se *Användarhandledning för Panther System*.

## Laboratorierelaterad information

- D. Assayen har inte utvärderats i patientpopulationer med låg prevalens av CT-sjukdom; därför har prestanda i grupper med låg prevalens inte fastställts.
- E. Använd endast medföljande eller föreskriven laborieutrustning för engångsbruk.
- F. Iaktta sedvanliga säkerhetsrutiner för arbete i laboratorium. Ät, drick och rök inte inom anvisade arbetsytor. Använd puderfria engångshandskar, skyddsglasögon och laborierockor vid hantering av prover och reagenskit. Tvätta händerna noga efter hantering av prover och reagenskit.
- G. **Varning: Irriterande och frätande medel:** Undvik att Auto Detect 1 och Auto Detect 2 kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Skölj med vatten om dessa vätskor kommer i kontakt med hud och ögon. Vid vätskespill, späd med vatten innan du torkar torrt.
- H. Arbetsytor, pipetter och annan utrustning måste regelbundet desinficeras med 2,5 % till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning.

*Specifikt för DTS-system*

- I. Ett separat område för DKA rekommenderas starkt för att minimera ampliconkontamination i assayen. Detta särskilda område ska vara på avstånd från den plats där reagensen bereds, målsekvensinfångningen sker och amplifieringsområdet.
- J. För att förhindra att områden på ett laboratorium kontamineras med amplicon ska området arrangeras med ett enkelriktat arbetsflöde – från reagensberedning till DKA. Prover, utrustning och reagens får inte återböras till det område där ett tidigare steg utfördes. Personalen får heller inte återvända till tidigare arbetsområden utan lämpliga kontaminationsskydd.

**Provrelaterad information**

- K. Denna assay har testats med enbart endocervikala pinnprover samt uretralprover från män, PreservCyt-lösning, vätskecytologianalyspecimen, vaginala pinnprover och urinprov från kvinnor och män. Prestanda hos andra specimen än de som anges under *Insamling och förvaring av provmaterial* har inte utvärderats.  
Laboratorier kan validera andra provtagningsanordningar (30, 33).  
Gynekologiska prover insamlade för preparation med ThinPrep 2000 System eller ThinPrep 5000 System ska samlas in med provtagningsanordningar med kvast eller endocervikal borste/plastspatel.
- L. Utgångsdatum som anges på provtagningskitten syftar på insamlingsplatsen, inte testinrättningen. Prover som tas när som helst före utgångsdatum på provtagningskittet och som transporteras och förvaras i enlighet med bipacksedeln är giltiga för test även om utgångsdatum på provröret har passerat.
- M. PreservCyt Solution har validerats som ett alternativt medium för testning med Aptima Combo 2 Assay. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen bearbetade med ThinPrep 3000 Processor eller andra instrument har inte utvärderats för testning av *Chlamydia trachomatis* och *Neisseria gonorrhoeae* med användning av Aptima Combo 2 Assay.
- N. När urin har tillsatts i urintransportröret måste vätskenivån vara mellan de två svarta indikatorstrecken på röretiketten. I annat fall måste provet avvisas.
- O. Upprätthåll korrekta förvaringsförhållanden vid transport av prover för att säkerställa provernas kvalitet. Provernas stabilitet har inte utvärderats under andra fraktförhållanden än de som rekommenderas.
- P. Specimen kan vara smittförande. Vidta allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder när du genomför den här analysen. Korrekta hanterings- och kasseringsmetoder bör upprättas av ansvariga på laboratoriet. Endast personal med adekvat utbildning i hantering av smittförande ämnen får lov att utföra denna diagnostiska procedur.
- Q. Undvik korskontamination vid provhantering. Prover kan innehålla mycket höga nivåer av organismer. Se till att olika provbehållare inte kommer i kontakt med varandra och kassera använda material utan att flytta dem över öppna behållare. Byt handskar om de kommer i kontakt med prover.




- R. Om laboratoriet tar emot ett Swab Specimen Transport-rör utan provpinne, med två provpinnar, en rengöringspinne eller en provpinne som inte kommer från Hologic måste provet avvisas. Innan du avvisar ett pinnprovstransportrör som saknar provpinne, kontrollera att det inte är ett Aptima™ Specimen Transfer Tube, då detta provöverföringsrör inte innehåller en provpinne.
- S. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen ska samlas in enligt tillverkarens anvisningar. Alikvoter som senare avlägsnas från PreservCyt-ampullen för testning av Aptima Combo 2 Assay ska bearbetas med enbart Aptima Specimen Transfer Kit.
- T. Vid penetration kan vätska under vissa förhållanden tränga ut genom locken på Aptima-transportrör. Följ anvisningarna i lämplig *Analysmetod* för att förhindra detta.

### Analysrelaterad information

- U. Prestanda hos Aptima Combo 2 assay har inte utvärderats i ungdomar under 14 år.
- V. Använd inte det här kittet efter utgångsdatum.
- W. Analysreagens från kit med olika batchnummer **får inte bytas, blandas eller kombineras**. Aptima-kontroller och assayvätskor kan komma från olika batchnummer.

#### *Specifikt för DTS-system*

- X. Filterspetsar måste användas. Minst två repetitionspipetter måste tillägnas för användning med denna assay: en för användning i målsekvensinfångning och amplifiering och en annan för användning vid DKA. Två mikropipetter måste tillägnas för användning i denna assay: en för användning i specimöverföringar och en för användning i reagensberedning. Alla pipetter måste rengöras regelbundet enligt beskrivningen i *DTS-systemtestförfarande, Metodanmärkingar*.
- Y. Vid användning av repetitionspipetter för tillsättning av reagens, låt inte röret vidröra pipettspetsen eftersom det kan ge upphov till korskontaminering mellan rören.
- Z. Adekvat blandning är nödvändig för att uppnå korrekta assayresultat. Se *DTS-systemtestförfarande, Metodanmärkingar* för kompletta detaljer.
- AA. Separata vattenbad måste tillägnas för målsekvensinfångning, amplifiering och DKA i assayen.
- AB. Förslutningskort ska kasseras i avfallsbehållaren omedelbart efter de har avlägsnats från reaktionsrören. Färska förslutningskort ska alltid användas: de får aldrig återanvändas från ett tidigare steg. Förslutningskort ska fästas ordentligt på överdelen av alla reaktionsrör.

	<p><b>Aptima Oil Reagent</b> <i>Polydimethylsiloxane 100%</i></p> <p><b>Varning</b> H315 - Irriterar huden H319 - Orsakar allvarlig ögonirritation</p>
	<p><b>Selection Reagent</b> Boric Acid 1-5% Sodium Hydroxide &lt;1%</p> <p><b>Varning</b> H315 - Irriterar huden H319 - Orsakar allvarlig ögonirritation</p>
	<p><b>Target Capture Reagent</b> <i>EDTA 1-5%</i></p> <p>H411 - Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter P273 - Undvik utsläpp till miljön P280 - Använd ögonskydd/ansiktsskydd</p>

**Obs!** Farokommunikation återspeglar klassificeringar i EU-säkerhetsdatablad (SDS). För farokommunikation som är specifik för din region, se regionsspecifikt SDS på Safety Data Sheet Library på [www.hologicds.com](http://www.hologicds.com).

## Förvaring och hantering av reagens

- A. Följande reagens är hållbara vid förvaring vid 2 °C till 8 °C (i kyl):
- Aptima Combo 2 Amplification Reagent
  - Aptima Combo 2 Enzyme Reagent
  - Aptima Combo 2 Probe Reagent
  - Aptima Combo 2 Target Capture Reagent B
  - APTIMA Positive Control, CT/Negative Control, GC
  - APTIMA Positive Control, GC/Negative Control, CT
- B. Följande reagens är hållbara vid förvaring vid 2 °C till 30 °C:
- Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution
  - Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution
  - Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution
  - Aptima Combo 2 Selection Reagent
- C. Följande reagens är hållbara vid förvaring vid 15 °C till 30 °C (rumstemperatur):
- Target Capture-reagens
  - Aptima Wash Solution
  - Aptima Buffer for Deactivation Fluid
  - Aptima Oil Reagent
- D. Working Target Capture Reagent (wTCR) är hållbar i 30 dagar vid förvaring vid 15 °C till 30 °C. För ej förvaras i kylskåp.
- E. Efter rekonstitution är enzymreagenset, amplifieringsreagenset och probereagenset hållbara i 30 dagar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C.

- F. Kassera eventuella oanvända rekonstituerade reagens och wTCR efter 30 dagar eller efter huvudbatchens utgångsdatum, beroende på vilket som inträffar först.
- G. Kontroller är hållbara fram till det datum som anges på ampullerna.
- H. Reagens som förvaras i Tigris DTS-systemet har 48 timmars hållbarhet i instrumentet.
- I. Reagens som förvaras i Panther System har 72 timmars hållbarhet i instrumentet.
- J. Probereagenset och det rekonstituerade probereagenset är fotosensitiva. Förvara reagensen skyddade från ljus. Den specificerade rekonstituerade hållbarheten är baserad på 12 timmars exponering av det rekonstituerade reagenset för två 60 W fluorescerande glödlampor, på ett avstånd av 17 tum (43 cm) och en temperatur under 30 °C. Ljusexponering av det rekonstituerade probereagenset ska begränsas på motsvarande sätt.
- K. Vid uppvärmning till rumstemperatur kan vissa kontrollrör se grumliga ut eller innehålla fällningar. Grumlighet eller fällningar förknippade med kontroller påverkar inte kontrollprestanda. Kontrollerna kan användas oavsett om de är klara eller grumliga/utfällda. Om klara kontroller önskas kan solubilisering påskyndas genom inkubation i den övre änden av rumstemperaturintervallet (15 °C till 30 °C).
- L. Reagens får inte frysas.**

## Insamling och förvaring av provmaterial

Aptima Combo 2 Assay är avsedd att detektera närvaro av CT och GC i följande provmaterial: endocervikala pinnprover samt uretralprover från män, vaginala pinnprover, PreservCyt-lösning med vätskecytologianalysprov samt i urinprov från kvinnor och män. Prestanda med andra specimen än de som samlas in med följande provtagningskit har inte utvärderats:

- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män.
- Aptima Urine Collection Kit för urinprov från män och kvinnor
- Aptima Vaginal Swab Specimen Collection Kit
- Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit
- Aptima Specimen Transfer Kit (för användning med gynekologiska prover som har tagits i PreservCyt Solution)

A. Anvisningar för provtagning:

Provtagningsanvisningar finns i relevant bipacksedel för provtagningskittet.

B. Transport och förvaring av prover före analys:

1. Pinnprover:

- a. Efter provtagningen ska provpinnen transporteras och förvaras i specimentransportröret vid 2 °C till 30 °C tills det testas. Specimen måste analyseras med Aptima Combo 2 Assay inom 60 dagar efter provtagningen. Om längre förvaring krävs, frys vid –20 °C till –70 °C i upp till 12 månader efter provtagningen (se *Specimenhållbarhetsstudier*).



2. Urinprover:
  - a. Urinprover som fortfarande finns i den primära uppsamlingsbehållaren måste transporteras till laboratoriet vid 2 °C till 30 °C. Överför urinprovet till Aptima-urinprovstransportröret inom 24 timmar efter provtagningen. Förvaras vid 2 °C till 30 °C och testas inom 30 dagar efter provtagningen.
  - b. Efter provtagningen transporteras de bearbetade urinproven i Aptima urinprovstransportröret vid 2 °C till 30 °C och förvaras vid 2 °C till 30 °C tills de testas. Bearbetade urinprov ska analyseras med Aptima Combo 2 Assay inom 30 dagar efter provtagningen. Om det behövs längre förvaring, frys vid –20 °C till –70 °C i upp till 12 månader efter provtagningen (se *Specimenhållbarhetsstudier*).
3. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen:
  - a. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen avsedda för CT- och/eller GC-tester måste bearbetas för cytologi och/eller överföras till ett Aptima specimenöverföringsrör inom 30 dagar efter provtagningen vid förvaring vid 2 °C till 30 °C (se *Specimenhållbarhetsstudier*).
  - b. Om ThinPrep Aliquot Removal-proceduren ska användas hänvisas till *bilagan till Användarhandledning för ThinPrep 2000, ThinPrep 3000 eller ThinPrep 5000 Processor* för anvisningar om alikvotborttagning. Överför 1 mL av den borttagna alikvoten till Aptima Specimen Transfer Tube enligt anvisningarna i bipacksedeln till Aptima Specimen Transfer Kit.
  - c. Vid test av specimen efter bearbetning med ThinPrep 2000-processorn ska PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen bearbetas i enlighet med *Användarhandledning för ThinPrep 2000 Processor* och bipacksedel till Aptima Specimen Transfer Kit. Vid test av specimen efter användning av ThinPrep 5000/processor ska PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen bearbetas i enlighet med *Användarhandledning för ThinPrep 5000 Processor* och bipacksedel till Aptima Specimen Transfer Kit. Överför 1 mL av vätskan som finns kvar i PreservCyt Solution-ampullen i en Aptima Specimen Transfer Tube till Aptima Specimen Transfer Kit enligt anvisningarna i bipacksedeln.
  - d. När PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen överförs till Aptima Specimen Transfer Tube, måste specimen analyseras med Aptima Combo 2 Assay inom 30 dagar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C eller 14 dagar vid förvaring vid 15 °C till 30 °C. Om det behövs längre förvaring fryses vid –20 °C till –70 °C i upp till 12 månader efter överföring (se *Specimenhållbarhetsstudier*).

#### C. Provförvaring efter analys:

1. Prover som har analyserats måste förvaras upprätt i ett ställ.
2. Provtransportrören bör täckas med en ny och ren plastfilm eller ett folieskydd.
3. Om analyserade prover behöver frysas eller fraktas tar du av det penetrerbara locket och sätter nya, ogenomträngliga lock på provtransportrören. Om proverna behöver fraktas för analys till en annan anläggning måste rekommenderade temperaturer upprätthållas. Innan locken tas av från tidigare analyserade prover med nya lock måste provöverföringsrör centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF (relativ centrifugalkraft) så att all vätska samlas på botten av röret. **Undvik stänk och korskontamination.**

**Obs!** Specimen måste fraktas i enlighet med tillämpliga nationella och internationella fraktbestämmelser.

**DTS-system**

Reagens för Aptima Combo 2 Assay för CT och GC anges nedan för DTS-system. Symboler för identifiering av reagens anges även bredvid respektive reagensnamn.

**Medföljande reagens och material**

**Aptima Combo 2 Assay Kit**, 100 tester (2 lådor) (art. 301032)

**Aptima Combo 2 Refrigerated Box (låda 1 av 2)**  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
<b>A</b>	<b>Aptima Combo 2 Amplification Reagent</b> <i>Icke smittförande nukleinsyror torkade i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
<b>E</b>	<b>Aptima Combo 2 Enzyme Reagent</b> <i>Reverse transcriptase och RNA-polymeras som torkats i HEPES-buffrad lösning innehållande &lt; 10 % bulkmedelsreagens.</i>	1 ampull
<b>P</b>	<b>Aptima Combo 2 Probe Reagent</b> <i>Icke smittförande kemiluminescenta DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 ampull
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima Combo 2 Target Capture Reagent B</b> <i>Icke smittförande nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 x 0,35 mL
<b>PCT/NGC</b>	<b>Aptima Positive Control, CT/Negative Control, GC</b> <i>Icke smittförande CT-nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller uppskattad rRNA-ekvivalent av 1 CT IFU (5 fg/assay*).</i>	3 x 1,7 mL
<b>PGC/NCT</b>	<b>Aptima Positive Control, GC/Negative Control, CT</b> <i>Icke smittförande GC-nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller uppskattad rRNA-ekvivalent av 50 GC-celler (250 fg/assay*).</i>	3 x 1,7 mL

\* rRNA-ekvivalenterna beräknades baserat på genomstorlek och uppskattat DNA:RNA-förhållande/cell i varje organism.

**I den kylda lådan ingår även följande (lagringsbricka):**  
(förvaras i 2 °C till 30 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
<b>AR</b>	<b>Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution</b> <i>Vattenlösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 9,3 mL
<b>ER</b>	<b>Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution</b> <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 3,3 mL
<b>PR</b>	<b>Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution</b> <i>Buffrad succinatlösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 x 12,4 mL
<b>S</b>	<b>Aptima Combo 2 Selection Reagent</b> <i>600 mM buffrad boratlösning med ytaktivt ämne.</i>	1 x 31 mL
	<b>Rekonstitutionskragar</b>	3
	<b>Förslutningskort</b>	1 förpackning

**Aptima Combo 2 Room Temperature Box (låda 2 av 2)**  
(förvaras i 15 °C till 30 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
TCR	<b>Aptima Combo 2 Target Capture Reagent</b> <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas- och infångningsoligomer.</i>	1 x 22 mL
W	<b>Aptima Wash Solution</b> <i>10 mM HEPES-buffrad lösning innehållande &lt; 2 % detergent.</i>	1 x 402 mL
DF	<b>Aptima Buffer for Deactivation Fluid</b> <i>800 mM bikarbonatbuffrad lösning.</i>	1 x 402 mL
O	<b>Aptima Oil Reagent</b> <i>Silikonolja.</i>	1 x 24,6 mL

**Nödvändiga material som införskaffas separat**

**Obs!** Material som finns tillgängliga hos Hologic anges med respektive artikelnummer om inget annat anges.

	Art. nr.
Leader™ HC+ Luminometer	104747-01
Hologic Target Capture System (TCS)	104555
Inkubatorer och virvelblandare:	
2 virvelblandare för flera rör	102160
3 cirkulerande vattenbad (62 °C ± 1 °C, 42 °C ± 1 °C, 62 °C ± 1 °C)	104586
3 vattenbadsbrickor	104627
ELLER	
2 SB100™ Torrvarmebad/virvelblandare	105524
Ytterligare SB100-bad kan behövas när testvolymen ökar	
Aptima Auto Detect Kit	301048
2 eppendorf Repeater Plus pipetter	105725
2 pipetter, 1 000 µL RAININ PR1000	901715
eppendorf pipett, 20 µL till 200 µL	105726
Repetitionspipettspetsar, 2,5 mL	21-381-329
Repetitionspipettspetsar, 5,0 mL	21-381-330
Repetitionspipettspetsar, 25,0 mL	21-381-115
Spetsar, P1000 stil	105049
<i>specialdiameterspets endast tillgänglig från Hologic</i>	
Pipettspetsar 20 µL till 200 µL	705512 (Fisher)
Tiorörsenheter (TTU)	TU0022
Tiospetskassetter (TTC)	104578
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män.	301041

	<u>Art. nr.</u>
Aptima Urine Specimen Collection Kit for Male and Female Urine Specimens	301040
Aptima Urine Specimen Transport Tubes for Male and Female Urine Specimens	105575
Aptima Vaginal Swab Specimen Collection Kit	301162
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Blekmedel, 5 % till 7 % (0,7 M till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	–
Standardurinsamlingsbehållare, utan konserveringsmedel	–
Plastbehållare med stort lock	–
Aptima penetrerbara lock	105668
Ogenomträngliga utbyteslock	103036A

### Tillvalsmaterial

	<u>Art. nr.</u>
Hologic Bleach Enhancer för rengöring <i>för rutinrengöring av ytor och utrustning</i>	302101
Aptima Controls Kit	301110
Aptima Assay Fluids <i>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid samt Aptima Oil Reagent)</i>	302002C
STD Proficiency Panel	102325
Spetsar, 1 000 µL, konduktiva, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
TECAN Freedom EVO 100/4 innehållande	900932
<i>DTS 800 Systems Aptima Combo 2 Deck Plate</i>	<i>105200</i>
<i>Reagensbehållare (40 mL kvartsmodul)</i>	<i>104765</i>
<i>Delad reagensbehållare (19 mL x 2 kvartsmodul)</i>	<i>104763</i>

### DTS-systemtestförfarande

#### A. Preparera utrustning

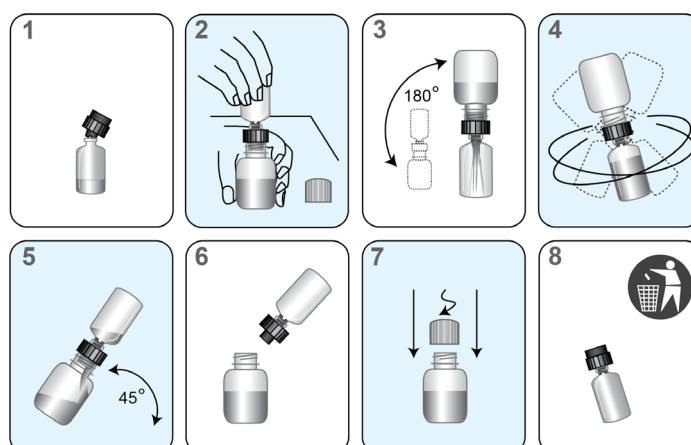
1. Justera ett vattenbad till 62 °C ± 1 °C (för målsekvensinfångning och primerbindning), ett andra vattenbad till 42 °C ± 1 °C (för amplifiering) och ett tredje vattenbad till 62 °C ± 1 °C (för DKA). Om du använder SB100 Dry Heat Bath/Vortexer, se *SB100 Dry Heat Bath/Vortexer tillämpningsblad (SB100 Application Sheet)*.
2. Innan du startar assayen, torka av arbetsytorna och pipetterna med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen verka minst en minut på arbetsytorna och pipetter och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck bänkytan där testet ska utföras med rena och absorberande skyddspapper för laboratoriebank med plastad baksida.

3. Placera ett tillräckligt antal tiospetskassetter i Target Capture System (TCS). Se till att TCS-tvättflaskan är fylld med Aptima tvättlösning och aspirationsgrenröret är anslutet till vakuumpumpen. (Se *användarhandledningen för Target Capture System*.)

#### B. Reagensrekonstitution

**Obs!** Reagensrekonstitution ska utföras innan specimenöverföringen utförs.

1. För att rekonstituera reagensen för amplifierings-, enzym- och probe-reagens kombinerar du flaskorna med det frystorkade reagenset med lämplig rekonstitutionslösning. Om rekonstitutionslösningarna förvaras i kylskåp ska de uppnå rumstemperatur före användning.
  - a. Para ihop lämplig rekonstitutionslösning med frystorkat reagens. Etiketterna är färgkodade så att de kan paras ihop korrekt.
  - b. Öppna ampullen med frystorkat reagens och för bestämt in den skårade änden av rekonstitutionskragen i ampullens öppning (Figur 1, steg 1).
  - c. Öppna motsvarande flaska med rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
  - d. För bestämt in den andra änden av rekonstitutionskragen i flaskans öppning samtidigt som du håller i flaskan med rekonstitutionslösning på bänken (Figur 1, steg 2).
  - e. Vänd långsamt på den ihopmonterade flaskan och ampullen. Låt lösningen rinna ned i ampullen från flaskan (Figur 1, steg 3).
  - f. Snurra lösningen i ampullen försiktigt. Undvik skumbildning när du snurrar ampullen (Figur 1, steg 4).
  - g. Vänta så att det frystorkade reagenset löses upp i lösningen och invertera sedan den ihopmonterade flaskan igen så att den lutar i 45 ° vinkel för att minimera skumningen (Figur 1, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i flaskan.
  - h. Ta bort rekonstitutionskragen från flaskan (Figur 1, steg 6).
  - i. Sätt tillbaka locket på flaskan. Notera operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (Figur 1, steg 7).
  - j. Kassera rekonstitutionskragen och ampullen (Figur 1, steg 8).



**Figur 1. Rekonstitutionsprocess för DTS-system**

2. Tidigare rekonstituerade amplifierings-, enzym- och probereagens måste nå rumstemperatur (15 till 30 °C) innan analysen påbörjas. Om probereagenset innehåller utfällningar som inte återvänder till lösningen vid rumstemperatur värmer du upp den vid 62 °C i 1 till 2 minuter. Efter uppvärmningssteget kan probereagenset användas även om det finns utfällningar kvar. Blanda genom att vända upp och ned försiktigt och var försiktig så att du inte inducerar skum.

**Obs!** Detta inversionssteg ska utföras när utfällningen tillsätts i lösningen, genom att värma upp till 62 °C eller genom att värma vid rumstemperatur.

3. Bered Target Capture-arbetsreagens (wTCR)
  - a. Överför 20 mL TCR till en lämpligt dimensionerad, särskild, ren, torr behållare.
  - b. Använd en mikropipett och tillsätt 200 µL av TCR-B i TCR.
  - c. Blanda lösningen ordentligt genom att snurra runt den.
  - d. Märk behållaren. Notera operatörens initialer, preparationsdatum och båda batchnumren.

**Obs!** För ett mindre antal reaktioner (specimen och kontroller), använd följande för att beräkna volymer med TCR och TCR-B:

Volym TCR (mL) = (antal reaktioner + 5 extra reaktioner) x 0,1 mL

Volym TCR-B (mL) = Volym TCR (mL)/100

#### C. Målsekvensinfångning

Repetitionspipetten som används i målsekvensinfångningen och amplifieringen ska endast användas i dessa steg. Se *Varningar och försiktighetsåtgärder* för mer information.

##### Sätta upp ställ

1. Låt kontroller och prover nå rumstemperatur före bearbetning.
2. **Vortexblanda inte specimen.**
3. Bekräfta visuellt att varje provrör uppfyller ett av följande kriterium:
  - a. Det finns en blå Aptima-provpinne i ett Swab Specimen Transport-rör av unisexstyp.
  - b. Det finns en rosa Aptima-provpinne i ett multitest- eller ett Swab Specimen Transport-rör för vaginal användning.
  - c. En slutlig urinvolym mellan de svarta fyllningslinjerna på ett transportrör för urinprover.
  - d. Det finns inte en pinne i Aptima-specimentransportröret för PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen.
4. Inspektera provrören innan du penetrerar dem:
  - a. Om ett provrör innehåller bubblor i utrymmet mellan vätskan och locket avlägsnar du bubblorna genom att centrifugera röret i 5 minuter vid 420 RCF.
  - b. Om ett provrör har en lägre volym än vad som är normalt då provtagningsanvisningarna följs centrifugerar du röret i 5 minuter vid 420 RCF så att det inte finns vätska i locket.
  - c. Om vätskenivån i ett urinprovorrör inte är mellan de två svarta indikatorlinjerna på etiketten måste specimenet avvisas. Ett överfyllt rör får inte genomborras.
  - d. Om ett urinprovorrör innehåller utfällningar ska specimenet värmas upp till 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte går tillbaka till lösningen, inspektera visuellt att utfällningen inte förhindrar leverans av specimen.

**Obs!** Om steg 4a–4c inte följs finns det risk för vätskeutströmning från provrörslocket.

5. Om specimen med standardlock (ej penetrerbara) ska testas måste de centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF (relativ centrifugalkraft) så att all vätska samlas på botten av röret innan locket tas av. **Undvik stänk och korskontamination.**
6. Placera tillräckligt många TTU i tiorörsenhetens (TTU) ställ för att rymma kontrollerna och specimen.
7. Om en arbetslista önskas skapar du arbetslistan nu. För instruktioner om hur du skapar en arbetslista, se *Användarhandledning för Aptima assayprogram*.
8. Blanda wTCR noggrant. Använd repetitionspipetten och tillsätt 100 µL i varje reaktionsrör.
9. För att fungera tillsammans med Aptima assayprogrammet måste positivkontrollen, CT-/negativkontrollen, GC vara i första positionen på den första TTU.
  - a. Håll positivkontroll, CT-/negativkontroll, GC-rör i ena handen eller i ett ställ. Etiketten är rosa. Texten på etiketten lyder "CONTROL + CT PCT/CONTROL – GC NGC". Använd en mikropipett för att genomborra locket och var försiktig så att du inte driver in spetsen i botten av röret. Tillsätt 400 µL positivkontroll, CT/negativkontroll, GC i första reaktionsröret.
  - b. Använd en ny pipettspets och tillför på samma sätt 400 µL positivkontroll, GC/negativkontroll, CT i andra reaktionsröret. Etiketten för den andra kontrollen är blågrön. Texten på etiketten lyder "CONTROL + GC PGC/CONTROL – CT NCT".
10. Fortsätt uppsättning av ställ genom att tillsätta 400 µL av vardera specimen i de återstående reaktionsrören. Använd en ny pipettspets för varje specimen och kontrollera. Den acceptabla volymen av specimen eller kontroll som tillsätts i ett reaktionsrör är 400 µL ± 100 µL. Se *Metodanmärkingar, Kontroll- och specimenpipettering* för mer information.

#### Målskvensinfångning

Användning av Hologic Target Capture System beskrivs i *Användarhandledning för Target Capture System*. Om du använder SB100 Dry Heat Bath/Vortexer, se *SB100 tillämpningsblad*.

11. Täck TTU-enheterna med förslutningskort och skaka stället försiktigt för hand. **Vortexblanda inte.** Inkubera stället vid 62 °C ± 1 °C i ett vattenbad i 30 ± 5 minuter.
12. Ta bort stället från vattenbadet och läska rörens underdel på ett absorberande material så att de blir torra.
13. Se till att förslutningskortet sitter stadigt. Ersätt dem vid behov med nya förslutningskort och täta TTU ordentligt.
14. Vortexblanda stället i 60 sekunder på virvelblandaren för flera rör. Se *Metodanmärkingar, Vortexblandning* för mer information. Börja vortexblandningen inom 2 minuter efter borttagningen av stället från vattenbadet.
15. Inkubera stället vid rumstemperatur i 30 ± 5 minuter utan att ta bort förslutningskortet.
16. Placera stället på den magnetiska basen för TCS i 5 till 10 minuter.
17. Prima ledningen i dispenseringsstationen genom att pumpa Aptima tvättlösning genom dispenseringsgrenröret. Pumpa tillräckligt med vätska genom systemet så att det inte finns några luftbubblor i ledningen och alla tio munstycken tillför en stadig vätskeström.
18. Slå på vakuumpumpen och koppla loss aspirationsgrenröret vid första kontakten mellan aspirationsgrenröret och ventilklaftsflaskan. Se till att vakuummätaren tillgodoser läcktestspecifikationen.<sup>2</sup> Det kan ta 15 sekunder att uppnå denna avläsning. Sätt tillbaka aspirationsgrenröret och se till att vakuummätaren tillgodoser läcktestspecifikationen.

---

<sup>2</sup> Se specifikationsbladet för Target Capture System Vacuum bak till på *Användarhandledning för Target Capture System* eller kontakta teknisk support.

- Låt vakuumpumpen vara på tills alla stegen i målsekvensinfångningen har utförts och aspirationsgrenröret är torrt.
19. Anslut aspirationsgrenröret ordentligt på den första uppsättningen spetsar. Aspirera all vätska genom att sänka spetsarna i den första TTU:n tills spetsarna kommer i tillfällig kontakt med underdelen på rören. Håll inte kvar spetsarna så att de vidrör underdelen på rören.
  20. När aspirationen är klar trycker du ut spetsarna till deras ursprungliga TTC. Upprepa aspirationsstegen för återstående TTU:er med användning av en dedikerad spets för varje specimen.
  21. Placera dispenseringsgrenröret över varje TTU och använd dispenseringsstationspumpen för att tillföra 1,0 mL Aptima Wash Solution i varje rör på TTU:n.
  22. Täck rören med ett förslutningskort och ta bort stället från den magnetiska basen för TCS. Vortexblanda stället en gång på virvelblandaren för flera rör. Se *Metodanmärkingar, Vortexblandning* för mer information.
  23. Placera stället på den magnetiska basen för TCS i 5 till 10 minuter.
  24. Aspirera all vätska enligt Steg 19 och 20.
  25. Efter den sista aspirationen tar du bort stället från TCS magnetbasen och inspekterar rören visuellt för att säkerställa att all vätska har aspirerats och alla rör innehåller magnetpartikelpellets. Om det syns någon vätska placerar du stället på den magnetiska basen för TCS igen i 2 minuter och upprepar aspirationen för TTU-enheten i fråga med användning av samma spetsar som användes för varje specimen.

**Obs!** Om en magnetpartikelpellet är synlig när aspirationen är färdig kan röret accepteras. Om ingen pellet är synlig ska specimen analyseras på nytt. Om samma specimen inte innehåller en magnetpartikel i detta skede vid en senare analys kan det indikera ett specimentspecifikt problem. I så fall rekommenderas återinsamling av specimen.

#### D. Amplifiering

Om du använder SB100 Dry Heat Bath/Vortexer, se *SB100 tillämpningsblad*.

1. Använd repetitionspipetten och tillsätt 75 µL rekonstituerad amplifieringsreagens i varje reaktionsrör. Alla reaktionsblandningar i stället ska nu vara röda.
2. Använd repetitionspipetten och tillsätt 200 µL oljereagens i varje reaktionsrör.
3. Täck rören med ett förslutningskort och vortexblanda dem på virvelblandaren för flera rör.
4. Inkubera stället i ett vattenbad vid 62 °C ± 1 °C i 10 ± 5 minuter.
5. För över stället i ett vattenbad vid 42 °C ± 1 °C i 5 ± 2 minuter.
6. Med stället i vattenbadet tar du försiktigt bort förslutningskortet och använder repetitionspipetten för att tillsätta 25 µL rekonstituerad enzymreagens i varje reaktionsrör. Alla reaktionsblandningar ska nu vara orange.
7. Täck rören omedelbart med ett färskt förslutningskort, ta bort stället från vattenbadet och blanda reaktionsrören genom att skaka stället försiktigt för hand.
8. Inkubera stället i ett vattenbad vid 42 °C ± 1 °C i 60 ± 15 minuter.

#### E. Dual Kinetic Assay (DKA)

Om du använder SB100 Dry Heat Bath/Vortexer, se *SB100 tillämpningsblad*.

Repetitionspipetten som används vid hybridisering och selektion ska vara dedikerad för användning endast i dessa steg. Se *Varningar och försiktighetsåtgärder*.



1. Hybridisering
  - a. Ta bort stället från vattenbadet och överför det till DKA-området. Använd repetitionspipetten och tillsätt 100 µL rekonstituerad probereagens i varje reaktionsrör. Alla reaktionsblandningar ska nu vara gula.
  - b. Täck rören med ett förslutningskort och vortexblanda stället på virvelblandaren för flera rör.
  - c. Inkubera stället vid 62 °C ± 1 °C i ett vattenbad i 20 ± 5 minuter.
  - d. Ta bort stället ur vattenbadet och inkubera vid rumstemperatur i 5 ± 1 minuter.
2. Urval
  - a. Använd repetitionspipetten och tillsätt 250 µL selektionsreagens i varje reaktionsrör. Alla reaktionsblandningar ska nu vara röda.
  - b. Täck rören med ett förseglingskort, vortexblanda stället i 10 sekunder eller tills färgen är jämn och inkubera stället i ett vattenbad vid 62 °C ± 1 °C i 10 ± 1 minuter.
  - c. Ta ut stället från vattenbadet.

### 3. Detektering

Detektering måste utföras vid 18 °C till 28 °C.

- a. Inkubera stället vid 18 °C till 28 °C i 15 ± 3 minuter.

**Obs!** *Temperaturintervallet är ytterst viktigt för assayens prestanda.*

- b. För användning av ledarens HC+ luminometer och Aptima assayprogrammet, se *Användarhandledning för ledarens HC+ luminometer* och *Användarhandledning för Aptima assayprogram*.
- c. Se till att det finns tillräcklig volym Auto Detect 1 och 2 för att slutföra testerna.
- d. Preparera ledarens HC+ luminometer genom att placera en tom TTU i kassettposition nummer 1 och utföra **Tvätta**-protokollet.
- e. Ladda TTU-enheterna i luminometern.
- f. Logga in på datorn. Klicka på **Ny analys**, välj **Aptima Combo 2** assayprotokoll och ange antalet rör (kontroller och specimen). Klicka på **Nästa** för att påbörja analysen.

**Obs!** *Analysen måste utföras inom 2 timmar efter slutet på selektionssteget inkubation.*

- g. Preparera inaktiveringsvätska genom att blanda lika stora volymer 5 % till 7 % (0,7 M till 1,0 M) natriumhypokloritlösning och Aptima Buffer för inaktiveringsvätska i en plastbehållare med stort lock. Skriv utgångsdatum på en etikett och sätt den på plastbehållaren. Inaktiveringsvätskan är hållbar i 4 veckor vid rumstemperatur. Släng inaktiveringsvätskan efter 4 veckor eller efter 100 bearbetade prover har inaktiverats (beroende på vilket som inträffar först).
- h. När de använda TTU-enheterna har avlägsnats från luminometern placerar du TTU-enheterna i inaktiveringsvätskan på behållaren. Låt TTU-enheterna sitta i behållaren under 15 minuter före kassering. Korrekta hanterings- och kasseringsmetoder bör upprättas av ansvariga på laboratoriet.

## Metodanmärkningar

### A. Kontroller

För att fungera tillsammans med Aptima assayprogrammet måste positivkontrollen, CT-/negativkontrollen, GC vara i första positionen på den första TTU. Kontrolletiketten är rosa. Texten på etiketten lyder "CONTROL + CT PCT/CONTROL – GC NGC". Den

positiva kontrollen GC/negativa kontrollen CT måste vara i den andra positionen på den första TTU:n. Denna kontrolletikett är blågrön. Texten på etiketten lyder "CONTROL + GC PGC/CONTROL – CT NCT". Om kontrollen sätts i fel position misslyckas analysen. Eventuella ytterligare kontroller måste anges som patientspecimen och bevakas av operatören för godtagbarhet.

#### B. Kontroll- och specimempipettering

Volymen av kontroll eller specimen som tillsätts i reaktionsröret bör vara  $400 \mu\text{L} \pm 100 \mu\text{L}$ . Visuellt besiktning av volymen som pipetteras i reaktionsröret rekommenderas för att säkerställa korrekt volymöverföring. Korrekt kontroll- eller specimenvolym krävs för att tillhandahålla korrekta resultat. Om rätt volym inte har pipetterats ska wTCR och kontrollen eller specimen ompipetteras på nytt till ett nytt reaktionsrör.

#### C. Reagens

Probekonstitutionslösningen kan fällas ut under förvaring. Om det inträffar värmer du probekonstitutionslösningen vid  $62 \text{ }^\circ\text{C}$  i 1 till 2 minuter. Efter uppvärmningssteget kan probekonstitutionslösningen användas även om det finns utfällningar kvar. Blanda ampullen genom att försiktigt vända den upp och ned och var försiktig så att du inte inducerar skum.

#### D. Temperatur

1. Målsekvensinfångningen, amplifieringen, hybridiseringen och selektionsstegen är temperaturberoende. Därför är det viktigt att vattenbadet upprätthålls inom deras specificerade temperaturintervall.
2. Rumstemperatur definieras som  $15 \text{ }^\circ\text{C}$  till  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ .
3. Detektionsstegen i assayen måste utföras vid  $18 \text{ }^\circ\text{C}$  till  $28 \text{ }^\circ\text{C}$ .

#### E. Tid

Målsekvensinfångningen, amplifieringen, hybridiseringen och selektionsreaktionerna är temperaturberoende. Följ tiderna som anges i *DTS-systemtestförfarande*.

#### F. Vortexblandning

Korrekt vortexblandning är viktigt för att Aptima Combo 2 Assay ska fungera korrekt. När adekvat vortexblandning uppnås roteras suspensionen vid en hastighet som höjer upp lösningen i rörets övre halva. Denna manipulering (vortexblandning) upprätthålls under specifika tidsperioder. För att vortexblanda reaktioner ska du ställa in virvelblandaren för flera rör på den lägsta inställningen, fästa stället och slå på strömmen. Öka hastigheten långsamt tills vätskan höjs halvvägs upp i röret. Vortexblanda i 10 sekunder, den indikerade tiden, eller tills färgen är jämn. Vrid sedan hastigheten till den lägsta inställningen innan du stänger av virvelblandaren för flera rör och avlägsnar stället. Reaktionsblandningarna får aldrig vidröra förslutningskorten.

#### G. Vattenbad

1. Vattennivån i vattenbadet måste bibehållas vid 3,8 cm till 5 cm, mätt från metallbrickan (på botten av vattenbadet) till vattenytan. På så sätt säkerställs korrekt värmeöverföring.
2. För att undvika korskontamination ska vattenbad vara dedikerade till ett specifikt assaysteg.

## H. Desinficering

## 1. Ytor och pipetter

Arbetsytor och pipetter måste regelbundet desinficeras med 2,5 % till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen verka minst 1 minut på arbetsytorna och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Klorslösning kan fräta utrustningen och metallen. Skölj utrustningen ordentligt med vatten för att undvika gropfrätning.

## 2. TCS-aspirationsgrenrör

- Placera ett nytt TTC i TTC-stället. Slå på vakuumpumpen. Fäst aspirationsgrenröret på spetsarna i TTC. Aspirera all tvättlösning som finns kvar i primningstråget på dispenseringsstationen för tvättlösningen. (Flytta dispenseringsgrenröret ur vägen.)
- Häll minst 100 mL 0,5 % till 0,7 % (0,07 M till 0,1 M) eller om du föredrar det, 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M), natriumhypokloritlösning i primningstråget. Aspirera hela lösningen genom aspirationsgrenröret.
- Häll minst 100 mL avjoniserat vatten i primningstråget. Aspirera allt vatten genom aspirationsgrenröret.
- Tryck ut spetsarna i deras ursprungliga TTC.
- Låt vakuumpumpen stå på tills aspirationsgrenröret är torrt för att förhindra returflöde.
- Desinficera ytorna på aspirationsgrenröret enligt beskrivningen i *TCS-enhet*.

## 3. TCS-avfallsbehållare

Avlägsna avfallsflaskan från Target Capture System när den är 25 % full eller en gång i veckan.

- Slå på vakuumpumpen och låt vakuumtrycket utjämnas.
- Lossa snabbanslutningskopplingarna mellan avfallsflaskan och överflödesflaskan och avfallsflaskan och aspirationsgrenröret.
- Ta bort avfallsflaskan från vakuutfällan.
- Ta bort locket och tillsätt försiktigt 400 mL 5 % till 7 % (0,7 M till 1,0 M) natriumhypokloritlösning i flaskan (eller 1 L om du använder 10 L avfallsflaska).  
**Obs!** Detta kan göras i dragskåp för att undvika att ånga släpps ut i laboratoriet.
- Sätt på locket på avfallsflaskan och snurra innehållet försiktigt tills det har blandats helt och hållet.
- Låt avfallsflaskan sitta i 15 minuter och släng innehållet (avfall).
- Skölj avfallsflaskan med vatten för att avlägsna eventuellt avfall som finns kvar.
- Sätt på locket på den tomma avfallsflaskan och placera den i vakuutfällan. Fäst snabbkopplingen på TCS-enheten. Kassera båda handskarna försiktigt.

## 4. TCS-enhet

Torka av ytorna på TCS-enheten, aspirationsgrenröret och tvättbuffertutmatningsspetsarna med pappershanddukar fuktade med 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Följ upp natriumhypokloritsteget med en vattensköljning och torka sedan av ytorna helt och hållet med pappershanddukar.

## 5. Ställ

Sänk ned ställen i 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning och se till att de är täckta med natriumhypokloritlösning. Sänk ned ställen i 10 minuter. Längre exponering kan skada ställen. Skölj ställen ordentligt med vatten, placera ställen på ett rent absorberande underlägg och låt dem lufttorka ordentligt. För att förlänga ställens livstid, låt ställen torka upprätt, inte upp och ner.

## I. Assaykontamination

1. Införing av kontaminerande material kan inträffa om tillräcklig omsorg inte tas under assayprotokollet.
2. TTU-enheter måste desinficeras i inaktiveringsvätska enligt beskrivningen i *Detektering*. TTU-enheterna får inte återanvändas.
3. Utför regelbunden desinficering av utrustningen och arbetsytorna enligt beskrivningen i *Metodanmärkingar, Desinficering*.
4. Precis som i alla reagenssystem kan stora mängder puder på vissa handskar orsaka kontamination i öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

## J. Protokoll över labbkontaminationsövervakning för DTS-system

Det finns många laboratoriespecifika faktorer som kan bidra till kontamination, inklusive testvolym, arbetsflöde, sjukdomsprevalens och diverse andra laboratorieaktiviteter. Dessa faktorer ska övervägas när du upprättar frekvensen för kontaminationsövervakning. Intervall för kontaminationsövervakning ska upprättas baserat på praxis och förfaranden på respektive laboratorium.

För att övervaka kontamination på laboratoriet kan följande rutin utföras med användning av Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män:

1. Märk pinnprovstransportrören med nummer som motsvarar områdena som ska testas.
2. Ta ut provpinnen (pinne med blått skaft och grön text) ur förpackningen, blötlägg provpinnen i transportmedium för provpinnar och stryk det avsedda området med en cirkulär rörelse.
3. Placera omedelbart provpinnen i transportröret.
4. Bryt försiktigt provpinnens skaft vid skåran. Var försiktig så att innehållet inte plaskar.
5. Sätt tillbaka locket ordentligt på pinntransportröret.
6. Upprepa steg 2 till 5 för varje område som ska strykas.
7. Analysera provpinnen med användning av Aptima Combo 2 Assay enligt *DTS-systemtestförfarande*.

Om resultaten är CT- eller GC-positiva eller ovissa (se *Analystolkning – QC-patientresultat*), är det möjligt att ytan är kontaminerad och ska då desinficeras med natriumhypokloritlösning enligt rekommendationen i *DTS-systemtestförfarande, Preparera utrustning*.

**Obs!** Vid misstänkt kontamination av vattenbadet kan vattnet testas med analysförfarandet för urinprovet, genom att tillsätta 2,0 mL vatten i ett transportrör för urinprov.

## K. Felsökning

1. Låga positiva kontrollvärden kan orsakas av felaktiga temperaturer vid diverse steg i assayen eller genom att selektionstiden i selektionssteget tillåts överskrida den rekommenderade tiden.
2. Höga bakgrunder kan inträffa om selektionstiden i selektionssteget förkortas, selektionstemperaturen inte är korrekt eller otillräcklig blandning sker efter tillsatsen av selektionsreagenset.
3. Om positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC är positiv eller oviss för GC, eller positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT är positiv eller oviss för CT, se *Metodanmärkingar*, *Assaykontamination* för mer information.

**Tigris DTS System**

Reagens för Aptima Combo 2 Assay för CT och GC anges nedan för Tigris DTS System. Symboler för identifiering av reagens anges även bredvid respektive reagensnamn.

**Medföljande reagens och material**

**Aptima Combo 2 Assay Kit**, 250 tester (2 lådor och 1 kontrollkit)  
(art. nr. 301130 och 301130B)

**Aptima Combo 2 Refrigerated Box (låda 1 av 2)**  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
<b>A</b>	<b>Aptima Combo 2 Amplification Reagent</b> <i>Icke smittförande nukleinsyror torkade i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
<b>E</b>	<b>Aptima Combo 2 Enzyme Reagent</b> <i>Reverse transcriptase och RNA-polymeras som torkats i HEPES-buffrad lösning innehållande &lt; 10 % bulkmedelsreagens.</i>	1 ampull
<b>P</b>	<b>Aptima Combo 2 Probe Reagent</b> <i>Icke smittförande kemiluminescenta DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 ampull
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima Combo 2 Target Capture Reagent B</b> <i>Icke smittförande nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 x 0,61 mL

**Aptima Combo 2 Room Temperature Box (låda 2 av 2)**  
(förvaras i 15 °C till 30 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
<b>AR</b>	<b>Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution</b> <i>Vattenlösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 27,7 mL
<b>ER</b>	<b>Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution</b> <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 11,1 mL
<b>PR</b>	<b>Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution</b> <i>Buffrad succinatlösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 x 35,4 mL
<b>S</b>	<b>Aptima Combo 2 Selection Reagent</b> <i>600 mM buffrad boratlösning med ytaktivt ämne.</i>	1 x 108 mL
<b>TCR</b>	<b>Aptima Combo 2 Target Capture Reagent</b> <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas- och infångningsoligomer.</i>	1 x 54 mL
	<b>Rekonstitutionskragar</b>	3
	<b>Strekkodsblad för huvudbatch</b>	1 blad

**Aptima Controls Kit**  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
<b>PCT/NGC</b>	<b>Aptima Positive Control, CT/Negative Control, GC</b> <i>Icke smittförande CT-nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller uppskattad rRNA-ekvivalent av 1 CT IFU (5 fg/assay*).</i>	5 x 1,7 mL
<b>PGC/NCT</b>	<b>Aptima Positive Control, GC/Negative Control, CT</b> <i>Icke smittförande GC-nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller uppskattad rRNA-ekvivalent av 50 GC-celler (250 fg/assay*).</i>	5 x 1,7 mL

\* rRNA-ekvivalenterna beräknades baserat på genomstorlek och uppskattat DNA:RNA-förhållande/cell i varje organism.

### Nödvändiga material som införskaffas separat

**Obs!** Material som finns tillgängliga hos Hologic anges med respektive katalognummer om inget annat anges.

	<u>Art. nr.</u>
Tigris DTS System	105118
Aptima Assay Fluids Kit <i>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid samt Aptima Oil Reagent)</i>	302382
Aptima Auto Detect Kit	301048
Aptima System Fluid Preservative Kit	302380
Spetsar, 1 000 µL, konduktiva, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
Tigris DTS System Run Kit innehållande	301191
<i>Multi-tube Units (MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>MTU-Tiplet Waste Bag Kit</i>	<i>900907</i>
<i>MTU Waste Deflectors</i>	<i>900931</i>
<i>MTU Waste Covers</i>	<i>105523</i>
Aptima Specimen Transfer Kit <i>för användning med specimen i PreservCyt Solution</i>	301154C
Aptima Vaginal Swab Specimen Collection Kit	301162
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män.	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit for Male and Female Urine Specimens	301040
Aptima Urine Specimen Transport Tubes for Male and Female Urine Specimens	105575
Blekmedel, 5 % till 7 % (0,7 M till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	–
Vatten för Tigris DTS System <i>konsultera Tigris DTS System Användarhandledning för specifikationer</i>	–

	<u>Art. nr.</u>
Engångshandskar	–
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima penetrerbara lock	105668
Ogenomträngliga utbyteslock	103036A
Utbyteslock för kit med 250 tester	–
<i>Rekonstitutionslösningar för amplifierings- och probereagens</i>	<i>CL0041 (100 lock)</i>
<i>Rekonstitutionslösning för enzymreagens</i>	<i>501616 (100 lock)</i>
<i>TCR och selektionsreagens</i>	<i>CL0040 (100 lock)</i>

## Tillvalsmaterial

	<u>Art. nr.</u>
Aptima Controls Kit	301110
Hologic Bleach Enhancer för rengöring <i>för rutinrengöring av ytor och utrustning</i>	302101

## Tigris DTS-systemtestförfarande

**Obs!** Se *Användarhandledning för Tigris DTS System* för ytterligare information om Tigris DTS System-förfaranden.

### A. Förbereda arbetsytan

1. Rengör arbetsytan där reagens och prover ska beredas. Torka av arbetsytorna med 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen verka minst en minut på arbetsytorna och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck bänkytan där reagens och prover ska beredas med rena och absorberande skyddspapper för laboratoriebank med plastad baksida.

### B. Rekonstituera reagens/bereda ett nytt kit

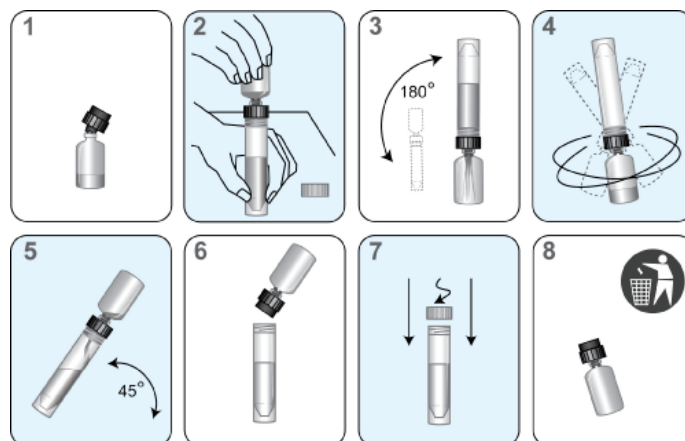
**Obs!** *Innan du börjar arbeta med Tigris DTS System ska reagensen rekonstitueras.*

1. För att rekonstituera reagensen för amplifierings-, enzym- och probe-reagens kombinerar du flaskorna med det frystorkade reagenset med lämplig rekonstitutionslösning. Om rekonstitutionslösningarna förvaras i kylskåp ska de uppnå rumstemperatur före användning.
  - a. Para ihop varje rekonstitutionslösning med respektive frystorkat reagens. Se till att rekonstitutionslösningen och det frystorkade reagenset har matchande etikettfärger innan du fäster rekonstitutionskragen.
  - b. Kontrollera numret på huvudbatchens strekkodsblad så att korrekta reagens paras ihop.
  - c. Öppna ampullen med frystorkat reagens och för bestämt i den skårade änden av rekonstitutionskragen i ampullens öppning (Figur 2, steg 1).
  - d. Öppna motsvarande flaska med rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.



- e. För bestämt in den andra änden av rekonstitutionskragen i flaskans öppning samtidigt som du håller i flaskan med rekonstitutionslösning på bänken (Figur 2, steg 2).
- f. Vänd försiktigt de hopmonterade flaskorna upp och ned. Låt lösningen rinna ned i glasampullen från flaskan (Figur 2, steg 3).
- g. Blanda lösningen genom att snurra ampullen försiktigt. Undvik skumbildning när du snurrar ampullen (Figur 2, steg 4).
- h. Vänta tills det frystorkade reagenset löses upp i lösningen och invertera sedan de hopmonterade flaskorna igen så att de lutar i 45 ° vinkel för att minimera skumningen (Figur 2, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
- i. Ta bort rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 2, steg 6).
- j. Sätt tillbaka locket på plastflaskan. Notera operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (Figur 2, steg 7).
- k. Kassera rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 2, steg 8).

**Varning:** Undvik skumbildning när du rekonstituerar reagens. Skummet försämrar nivåavkänningsfunktionen i Tigris DTS System.



**Figur 2. Tigris DTS System eller Panther System Reconstitution Process**

2. Bered Target Capture-arbetsreagens (wTCR)
  - a. Para ihop lämpliga TCR- och TCR-B-flaskor.
  - b. Kontrollera reagensbatchnumret på huvudbatchens streckodsblad för att säkerställa att korrekta reagens i batchen paras ihop.
  - c. Öppna TCR-flaskan och placera locket på en ren och täckt arbetsyta.
  - d. Öppna flaskan med TCR-B och håll hela innehållet i TCR-B-flaskan. Det är normalt att en mindre mängd vätska blir kvar i TCR-B-flaskan.
  - e. Sätt på TCR-flaskans lock och snurra lösningen försiktigt så att innehållet blandas. Undvik skumbildning under det här steget.
  - f. Notera operatörens initialer och dagens datum på etiketten.
  - g. Kassera flaskan med TCR-B och lock.
3. Förbereda selektionsreagens
  - a. Kontrollera att batchnumret på reagensflaskan motsvarar batchnumret på huvudbatchens streckodsblad.
  - b. Notera operatörens initialer och dagens datum på etiketten.

**Obs!** Blanda noggrant alla reagens genom försiktigt vända dem upp och ned innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.

C. Reagensberedning av tidigare preparerad reagens

1. Tidigare rekonstituerade amplifierings-, enzym- och probereagens måste nå rumstemperatur (15 till 30 °C) innan analysen påbörjas.
2. Om det rekonstituerade probereagenset innehåller utfällningar som inte återvänder till lösningen vid rumstemperatur värmer du upp den lockförsedda flaskan till en temperatur som inte överstiger 62 °C i 1–2 minuter. Efter uppvärmningssteget kan probereagenset användas även om det finns utfällningar kvar. Blanda probereagenset genom att vända på det och var försiktig så att du inte inducerar skummet, innan du laddar det i systemet.
3. Blanda noggrant varje reagens genom att invertera dem försiktigt innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.
4. Toppfyll inte reagensflaskor. Tigris DTS System känner av och kasserar flaskor som är toppfyllda.

D. Provhantering

1. Låt kontroller och prover nå rumstemperatur före bearbetning.
2. **Vortexblanda inte specimen.**
3. Bekräfta visuellt att varje provrör uppfyller ett av följande kriterium:
  - a. Det finns en blå Aptima-provpinne i ett Swab Specimen Transport-rör av unisextyp.
  - b. Det finns en rosa Aptima-provpinne i ett multitest- eller ett Swab Specimen Transport-rör för vaginal användning.
  - c. En slutlig urinvolym mellan de svarta fyllningslinjerna på ett transportrör för urinprover.
  - d. Det finns inte en pinne i Aptima-specimentransportröret för PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen.
4. Inspektera provrören innan de laddas i stället:
  - a. Om ett provrör innehåller bubblor i utrymmet mellan vätskan och locket avlägsnar du bubblorna genom att centrifugera röret i 5 minuter vid 420 RCF.
  - b. Om ett provrör har en lägre volym än vad som är normalt då provtagningsanvisningarna följs centrifugerar du röret i 5 minuter vid 420 RCF så att det inte finns vätska i locket.
  - c. Om vätskenivån i ett urinprovror inte är mellan de två svarta indikatorlinjerna på etiketten måste specimenet avvisas. Ett överfyllt rör får inte genomborras.
  - d. Om ett urinprovror innehåller utfällningar ska specimenet värmas upp till 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte går tillbaka till lösningen, inspektera visuellt att utfällningen inte förhindrar leverans av specimen.

**Obs!** Om steg 4a–4c inte följs finns det risk för vätskeutströmning från provrörslocket.

**Obs!** Upp till 3 separata provvolymen från varje provrör kan testas. Försök att pipettera fler än 3 alikvoter från provröret kan medföra fel på grund av otillräcklig volym.

E. Systemförberedelse

Konfigurera systemet och arbetslistan enligt anvisningarna i *Användarhandledning för Tigris DTS System* och *Metodanmärkingar*.

## Metodanmärkingar

### A. Kontroller

1. För att fungera tillsammans med Tigris Aptima assayprogrammet krävs fram- och ändkontroller. Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC måste vara i första positionen och näst sista positionen på en arbetslista. Kontrolletiketten är rosa. Texten på etiketten lyder "CONTROL + CT PCT/CONTROL – GC NGC". Positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT måste vara i andra positionen och sista positionen på en arbetslista. Denna kontrolletikett är blågrön. Texten på etiketten lyder "CONTROL + GC PGC/CONTROL – CT NCT".
2. Varje Aptima-kontrollrör kan endast analyseras en gång. Försök att pipettera fler än en gång från provröret kan medföra fel på grund av otillräcklig volym.

### B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 °C till 30 °C.

### C. Handskpuder

Precis som i alla reagenssystem kan stora mängder puder på vissa handskar orsaka kontamination i öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

### D. Protokoll över labbkontaminationsövervakning för Tigris DTS-system

Det finns många laboratoriespecifika faktorer som kan bidra till kontamination, inklusive testvolym, arbetsflöde, sjukdomsprevalens och diverse andra laboratorieaktiviteter. Dessa faktorer ska övervägas när du upprättar frekvensen för kontaminationsövervakning. Intervall för kontaminationsövervakning ska upprättas baserat på praxis och förfaranden på respektive laboratorium.

För att övervaka kontamination på laboratoriet kan följande rutin utföras med användning av Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralspinnprover från män:

1. Märk pinnprovstransportrören med nummer som motsvarar områdena som ska testas.
2. Ta ut provpinnen (pinne med blått skaft och grön text) ur förpackningen, blötlägg provpinnen i transportmedium för provpinnar och stryk det avsedda området med en cirkulär rörelse.
3. Placera omedelbart provpinnen i transportröret.
4. Bryt försiktigt provpinnens skaft vid skåran. Var försiktig så att innehållet inte plaskar.
5. Sätt tillbaka locket ordentligt på pinntransportröret.
6. Upprepa steg 2 till 5 för varje område som ska strykas.

Om resultaten är CT- eller GC-positiva eller ovissa, se *Analystolkning – QC-patientresultat*. För ytterligare information om övervakning av Tigris DTS System-specifik kontamination, se *användarhandboken för Tigris DTS System*.

**Panther System**

Reagens för Aptima Combo 2 Assay för CT och GC anges nedan för Panther System. Symboler för identifiering av reagens anges även bredvid respektive reagensnamn.

**Medföljande reagens och material****Aptima Combo 2 Assay Kit**

100 analyser (2 lådor och 1 kontrollkit) (art. nr. 302923)

250 analyser (2 lådor och 1 kontrollkit) (art. nr. 303094)

**Aptima Combo 2 Refrigerated Box (låda 1 av 2)  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)**

Symbol	Komponent	Antal Kit med 250 tester	Antal Kit med 100 tester
<b>A</b>	<b>Aptima Combo 2 Amplification Reagent</b> <i>Icke smittförande nukleinsyror torkade i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull	1 ampull
<b>E</b>	<b>Aptima Combo 2 Enzyme Reagent</b> <i>Reverse transcriptase och RNA-polymeras som torkats i HEPES-buffrad lösning innehållande &lt; 10 % bulkmedelsreagens.</i>	1 ampull	1 ampull
<b>P</b>	<b>Aptima Combo 2 Probe Reagent</b> <i>Icke smittförande kemiluminescenta DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 ampull	1 ampull
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima Combo Target Capture Reagent B</b> <i>Icke smittförande nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 x 0,61 mL	1 x 0,30 mL

**Aptima Combo 2 Room Temperature Box (låda 2 av 2)  
(förvaras i 15 °C till 30 °C efter leverans)**

Symbol	Komponent	Antal Kit med 250 tester	Antal Kit med 100 tester
<b>AR</b>	<b>Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution</b> <i>Vattenlösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 27,7 mL	1 x 11,9 mL
<b>ER</b>	<b>Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution</b> <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 11,1 mL	1 x 6,3 mL
<b>PR</b>	<b>Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution</b> <i>Buffrad succinatlösning innehållande &lt; 5 % detergent.</i>	1 x 35,4 mL	1 x 15,2 mL
<b>S</b>	<b>Aptima Combo 2 Selection Reagent</b> <i>600 mM buffrad boratlösning med ytaktivt ämne.</i>	1 x 108 mL	1 x 43,0 mL

**Aptima Combo 2 Room Temperature Box (låda 2 av 2)**  
(förvaras i 15 °C till 30 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal Kit med 250 tester	Antal Kit med 100 tester
TCR	<b>Aptima Combo 2 Target Capture Reagent</b> <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas- och infångningsoligomer.</i>	1 x 54 mL	1 x 26,0 mL
	<b>Rekonstitutionskragar</b>	3	3
	<b>Strekkodsblad för huvudbatch</b>	1 blad	1 blad

**Aptima Controls Kit**  
(förvaras i 2 °C till 8 °C efter leverans)

Symbol	Komponent	Antal
PCT/NGC	<b>Aptima Positive Control, CT/Negative Control, GC</b> <i>Icke smittförande CT-nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller uppskattad rRNA-ekvivalent av 1 CT IFU (5 fg/assay*).</i>	5 x 1,7 mL
PGC/NCT	<b>Aptima Positive Control, GC/Negative Control, CT</b> <i>Icke smittförande GC-nukleinsyra i buffrad lösning innehållande &lt; 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller uppskattad rRNA-ekvivalent av 50 GC-celler (250 fg/assay*).</i>	5 x 1,7 mL

\* rRNA-ekvivalenterna beräknades baserat på genomstorlek och uppskattat DNA:RNA-förhållande/cell i varje organism.

### Nödvändiga material som införskaffas separat

**Obs!** Material som finns tillgängliga hos Hologic anges med respektive artikelnummer om inget annat anges.

	Art. nr.
Panther System	303095
Aptima Assay Fluids Kit <i>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid samt Aptima Oil Reagent)</i>	303014 (1 000 analyser)
Aptima Auto Detect Kit	303013 (1 000 analyser)
Multi-tube units eller multiröreheter (MTU)	104772-02
Panther Waste Bag Kit	902731
Panther Waste Bin Cover	504405
Eller Panther Run Kit <i>innehåller MTU-enheter, avfallspåsar, lock till avfallsfack, analysvätskor och Auto Detect-lösningar</i>	303096 (5 000 analyser)
Spetsar, 1 000 µL, konduktiva, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)

Aptima Specimen Transfer Kit <i>för användning med specimen i PreservCyt Solution</i>	301154C
Aptima Vaginal Swab Specimen Collection Kit	301162
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män.	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit for Male and Female Urine Specimens	301040
Aptima Urine Specimen Transport Tubes for Male and Female Urine Specimens	105575
Blekmedel, 5 % till 7 % (0,7 M till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	–
Engångshandskar	–
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima penetrerbara lock	105668
Ogenomträngliga utbyteslock	103036A
Utbyteslock för kit med 250 tester	–
<i>Rekonstitutionslösningar för amplifierings- och probereagens</i>	CL0041 (100 lock)
<i>Rekonstitutionslösning för enzymreagens</i>	501616 (100 lock)
<i>TCR och selektionsreagens</i>	CL0040 (100 lock)
Utbyteslock för kit med 100 tester	–
<i>Rekonstitutionslösningar för amplifierings-, enzym- och probereagens</i>	CL0041 (100 lock)
<i>TCR och selektionsreagens</i>	501604 (100 lock)

## Tillvalsmaterial

	<u>Art. nr.</u>
Aptima Controls Kit	301110
Hologic Bleach Enhancer för rengöring <i>för rutinrengöring av ytor och utrustning</i>	302101

## Analysmetod för Panther System

**Obs!** Se *Användarhandledning för Panther System* för ytterligare information om förfaranden.

### A. Förbereda arbetsytan

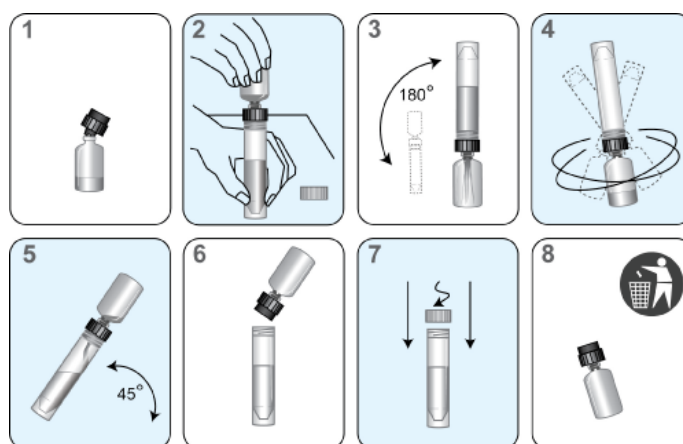
1. Rengör arbetsytan där reagens och prover ska beredas. Torka av arbetsytorna med 2,5 % till 3,5 % (0,35 M till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen verka minst en minut på arbetsytorna och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck bänkytan där reagens och prover ska beredas med rena och absorberande skyddspapper för laboratoriebank med plastad baksida.

## B. Rekonstituera reagens/bereda ett nytt kit

**Obs!** Innan du börjar arbeta med Panther System ska reagensen rekonstitueras.

1. För att rekonstituera reagensen för amplifierings-, enzym- och probe-reagens kombinerar du flaskorna med det frystorkade reagenset med lämplig rekonstitutionslösning. Om rekonstitutionslösningarna förvaras i kylskåp ska de uppnå rumstemperatur före användning.
  - a. Para ihop varje rekonstitutionslösning med respektive frystorkat reagens. Se till att rekonstitutionslösningen och reagenset har matchande etikettfärger innan du fäster rekonstitutionskragen.
  - b. Kontrollera numret på huvudbatchens streckodsblad så att korrekta reagens paras ihop.
  - c. Öppna ampullen med frystorkad reagens och för bestämt i den skårade änden av rekonstitutionskragen i ampullens öppning (Figur 3, steg 1).
  - d. Öppna motsvarande flaskka med rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
  - e. För bestämt in den andra änden av rekonstitutionskragen i flaskans öppning samtidigt som du håller i flaskan med rekonstitutionslösning på bänken (Figur 3, steg 2).
  - f. Vänd försiktigt de hopmonterade flaskorna upp och ned. Låt lösningen rinna ned i glasampullen från flaskan (Figur 3, steg 3).
  - g. Blanda lösningen genom att snurra flaskan försiktigt. Undvik skumbildning när du snurrar flaskan (Figur 3, steg 4).
  - h. Vänta tills det frystorkade reagenset löses upp i lösningen och invertera sedan de hopmonterade flaskorna igen så att de lutar i 45 ° vinkel för att minimera skumningen (Figur 3, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
  - i. Ta bort rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 3, steg 6).
  - j. Sätt tillbaka locket på plastflaskan. Notera operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (Figur 3, steg 7).
  - k. Kassera rekonstitutionskragen och glasampullen (Figur 3, steg 8).

**Varning:** Undvik skumbildning när du rekonstituerar reagens. Skummet försämrar nivåavkänningsfunktionen i Panther System.



**Figur 3. Tigris DTS System eller Panther System Reconstitution Process**

2. Bered Target Capture-arbetsreagens (wTCR)
  - a. Para ihop lämpliga TCR- och TCR-B-flaskor.
  - b. Kontrollera reagensbatchnumret på huvudbatchens streckkodsblad för att säkerställa att korrekta reagens i batchen paras ihop.
  - c. Öppna TCR-flaskan och placera locket på en ren och täckt arbetsyta.
  - d. Öppna flaskan med TCR-B och håll hela innehållet i TCR-B-flaskan. Det är normalt att en mindre mängd vätska blir kvar i TCR-B-flaskan.
  - e. Sätt på TCR-flaskans lock och snurra lösningen försiktigt så att innehållet blandas. Undvik skumbildning under det här steget.
  - f. Notera operatörens initialer och dagens datum på etiketten.
  - g. Kassera flaskan med TCR-B och lock.
3. Förbereda selektionsreagens
  - a. Kontrollera att batchnumret på reagensflaskan motsvarar batchnumret på huvudbatchens streckkodsblad.
  - b. Notera operatörens initialer och dagens datum på etiketten.

**Obs!** Blanda noggrant alla reagens genom försiktigt vända dem upp och ned innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.

#### C. Reagensberedning av tidigare preparerad reagens

1. Tidigare rekonstituerade amplifierings-, enzym- och probereagens måste nå rumstemperatur (15 till 30 °C) innan analysen påbörjas.
2. Om det rekonstituerade probereagenset innehåller utfällningar som inte återvänder till lösningen vid rumstemperatur värmer du upp den lockförsedda flaskan till en temperatur som inte överstiger 62 °C i 1–2 minuter. Efter uppvärmningssteget kan probereagenset användas även om det finns utfällningar kvar. Blanda probereagenset genom att vända på det och var försiktig så att du inte inducerar skummet, innan du laddar det i systemet.
3. Blanda noggrant varje reagens genom att invertera dem försiktigt innan de laddas i systemet. Undvik skumbildning när reagensen inverteras.
4. Toppfyll inte reagensflaskor. Panther System känner av och kasserar flaskor som är toppfyllda.

#### D. Provhantering

1. Låt kontroller och prover nå rumstemperatur före bearbetning.
2. **Vortexblanda inte specimen.**
3. Bekräfta visuellt att varje provrör uppfyller ett av följande kriterium:
  - a. Det finns en blå Aptima-provpinne i ett Swab Specimen Transport-rör av unisextyp.
  - b. Det finns en rosa Aptima-provpinne i ett multitest- eller ett Swab Specimen Transport-rör för vaginal användning.
  - c. En slutlig urinvolymer mellan de svarta fyllningslinjerna på ett transportrör för urinprover.
  - d. Det finns inte en pinne i Aptima-specimentransportröret för PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen.
4. Inspektera provrören innan de laddas i stället:
  - a. Om ett provrör innehåller bubblor i utrymmet mellan vätskan och locket avlägsnar du bubblorna genom att centrifugera röret i 5 minuter vid 420 RCF.



- b. Om ett provrör har en lägre volym än vad som är normalt då provtagningsanvisningarna följs centrifugerar du röret i 5 minuter vid 420 RCF så att det inte finns vätska i locket.
- c. Om vätskenivån i ett urinprovror inte är mellan de två svarta indikatorlinjerna på etiketten måste specimenet avvisas. Ett överfyllt rör får inte genomborras.
- d. Om ett urinprovror innehåller utfällningar ska specimenet värmas upp till 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte går tillbaka till lösningen, inspektera visuellt att utfällningen inte förhindrar leverans av specimen.

**Obs!** Om steg 4a–c inte följs finns det risk för vätskeutströmning från provrörslocket.

**Obs!** Upp till 3 separata provvolymen från varje provror kan testas. Försök att pipettera fler än 3 provvolymen från provröret kan medföra processfel.

#### E. Systemförberedelse

1. Konfigurera systemet enligt anvisningarna i *Användarhandledning för Panther System* och *Metodanmärkning*. Se till att använda reagensställ och TCR-adaptrar av lämplig storlek.
2. Ladda prover.

### Metodanmärkning

#### A. Kontroller

1. För att fungera tillsammans med Panther Aptima assayprogrammet krävs ett par kontroller. Rören för positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC och positiv kontroll, GC/negativ kontroll CT kan laddas i alla lägen i provstället och i alla provfackbanor i Panther System. Patientspecimenpipettering inleds när ett av följande två villkor är uppfyllt:
  - a. Ett par kontroller behandlas just nu av systemet.
  - b. Systemet registrerar giltiga resultat för kontrollerna.
2. När kontrollrören har pipetterats och behandlar för en specifik reagensbatch kan patientproverna analyseras med motsvarande batch i upp till 24 timmar, **såvida inte**:
  - a. kontrollresultaten är ogiltiga
  - b. det tillhörande assayreagenskittet avlägsnas från systemet,
  - c. tillhörande analysreagenskit har passerat stabilitetsgränsen.
3. Varje Aptima-kontrollrör kan endast analyseras en gång. Försök att pipettera fler än en gång från provröret kan medföra processfel.

#### B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 °C till 30 °C.

#### C. Handskpuder

Precis som i alla reagenssystem kan stora mängder puder på vissa handskar orsaka kontamination i öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

#### D. Protokoll över labbkontaminationsövervakning för Panther System

Det finns många laboratoriespecifika faktorer som kan bidra till kontamination, inklusive testvolym, arbetsflöde, sjukdomsprevalens och diverse andra laboratorieaktiviteter. Dessa faktorer ska övervägas när du upprättar frekvensen för kontaminationsövervakning. Intervall för kontaminationsövervakning ska upprättas baserat på praxis och förfaranden på respektive laboratorium.

För att övervaka kontamination på laboratoriet kan följande rutin utföras med användning av Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män:

1. Märk pinnprovstransportrören med nummer som motsvarar områdena som ska testas.
2. Ta ut provpinnen (pinne med blått skaft och grön text) ur förpackningen, blötlägg provpinnen i transportmedium för provpinnar och stryk det avsedda området med en cirkulär rörelse.
3. Placera omedelbart provpinnen i transportröret.
4. Bryt försiktigt provpinnens skaft vid skåran. Var försiktig så att innehållet inte plaskar.
5. Sätt tillbaka locket ordentligt på pinntransportröret.
6. Upprepa steg 2 till 5 för varje område som ska strykas.

Om resultaten är CT- eller GC-positiva eller ovissa, se *Analystolkning – QC-patientresultat*. Kontakta Hologics tekniska support för ytterligare information om Panther System-specifik kontaminationsövervakning.

**Analystolkning – QC-patientresultat**

## A. Analystolkning

Assaytestresultat tolkas automatiskt av Aptima assayprogram, med användning av Aptima Combo 2-protokollet, och presenteras som enskilda CT- och GC-testresultat. Ett testresultat kan vara negativt, oviss, positivt eller ogiltigt enligt bestämning med kinetisk typ och RLU i detekteringssteget (se nedan). Ett testresultat kan vara ogiltigt på grund av att en parameter är utanför de normala förväntade intervallen. Initiala ovissa och ogiltiga analysresultat måste analyseras på nytt.

Kinetisk typ	Total RLU (x1000) för CT-resultat		
	Negativ	Oviss	Positiv
Endast CT	1 till < 25	25 till < 100	100 till < 4 500
CT och GC	1 till < 85	85 till < 250	250 till < 4 500
CT ej bestämbar	1 till < 85	85 till < 4 500	Ej tillämpligt

Kinetisk typ	Total RLU (x1000) för GC-resultat		
	Negativ	Oviss	Positiv
Endast GC	1 till < 60	60 till < 150	150 till < 4 500
GC och CT	1 till < 85	85 till < 250	250 till < 4 500
GC ej bestämbar	1 till < 85	85 till < 4 500	Ej tillämpligt

## B. Kvalitetskontrollresultat och godtagbarhet

Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC och positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT fungerar som kontroller för målsekvensinfångnings-, amplifierings- och detekterings-steg i assayen. I enlighet med lokala och/eller statliga riktlinjer eller bestämmelser kan ytterligare kontroller för cellysering och RNA-stabilisering innefattas. Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC fungerar som negativ kontroll för GC-testresultat. Positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT fungerar som negativ kontroll för CT-testresultat. En dubbel negativ kontroll som tillhandahålls av användaren kan läggas till för att övervaka assaybakgrunden. Korrekt beredning av specimen bekräftar visuellt av närvaron av en enskild Aptima-insamlingspinne i ett provöverföringsrör, slutlig urinvolym in emellan de svarta påfyllningsstrecken på ett urinspecimenttransportrör eller frånvaro av en provpinne i ett Aptima specimenöverföringsrör för PreservCyt Liquid Pap-specimen.

Positiva kontrollerna måste producera följande testresultat:

Kontroll	Total RLU (x1000)	CT-resultat	GC-resultat
Positiv kontroll, CT/ Negativ kontroll, GC	≥ 100 och < 3 000	Positiv	Negativ
Positiv kontroll, GC/ Negativ kontroll, CT	≥ 150 och < 3 000	Negativ	Positiv

1. Aptima assayprogrammet utvärderar kontrollerna enligt ovanstående kriterier och rapporterar körningsstatus som PASS (uppfyller) om körningskontrollkriterierna uppfylls och FAIL (uppfyller ej) om körningskontrollkriterierna inte uppfylls.

2. Om körningsstatus är FAIL är alla testresultaten i samma körning ogiltiga och ska inte rapporteras.
3. Varje laboratorium ska implementera lämpliga kontrollrutiner för att uppfylla kraven i CLIA-bestämmelserna (avsnitt 493.1256).

**Obs!** Se Felsökning eller kontakta Hologics tekniska support för hjälp med kontroller utanför intervallet på DTS-system.

4. Med en Tigris DTS System-parameter kan varje plats specificera en ”använda kontrollsegment”-frekvens varmed ytterligare uppsättningar kontroller kan placeras vid definierade intervall inom arbetslistan. Om denna parameter specificeras, kommer Tigris DTS System att kräva en uppsättning kontroller som ska placeras efter definierat antal specimen i kontrollsegmentet. Tigris DTS System utvärderar automatiskt varje kontroll i arbetslistan enligt ovannämnda kriterier och ogiltigförklarar alla specimen i de påverkade kontrollsegmenten om kontrollkriterierna inte uppfylls. Se *Användarhandledning för Tigris DTS System* för mer information.
5. Negativa kontroller kan vara ineffektiva vid bevakning av slumpmässig överföring. Se *Analytiska prestanda för Tigris DTS-system* för resultat från en högmålsanalytisk överföringsstudie som utfördes för att demonstrera kontroll över överföring på Tigris DTS System. Se *Analytiska prestanda på Panther System* för resultat från en högmålsanalytisk överföringsstudie som utfördes för att demonstrera kontroll över överföring på Panther System.

#### C. Specimenpreparationskontroll (tillval)

Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC och positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT som medföljer i kittet fungerar som kontroller för målsekvensinfångnings-, amplifierings- och detekterings-steg i assayen och måste inkluderas i varje assaykörning. Om så önskas kan kontroller för cellysning och RNA-stabilisering i lämpligt transportmedium (PreservCyt Solution, STM) analyseras i enlighet med kraven bestämmelser utfärdade av ackrediteringsorganisationer eller vedertagna individuella procedurer på laboratoriet. Kända positiva specimen kan fungera som kontroller genom att beredas och testas tillsammans med okända specimen. Specimen som används som preparationskontroller måste förvaras, hanteras och testas i enlighet med bipacksedeln. Provberedningskontroller för specimen ska tolkas på samma sätt som med patienttestspecimen. Se *Analystolkning – QC-patientresultat, Patienttestresultat*.

#### D. Patienttestresultat

1. Om kontrollerna i någon körning inte ger förväntade resultat får testresultaten på patientspecimen i samma körning inte rapporteras.
2. Pinnprovs-, PreservCyt Solution Liquid Pap- och urinprovsresultat. (Se anmärkningar nedan.)
  - a. Initiala resultat

CT Pos	Positivt för CT rRNA.
CT Neg	Förmodat negativt för CT rRNA.
CT Equiv	Provet ska analyseras igen.
GC Pos	Positivt för GC rRNA.
GC Neg	Förmodat negativt för GC rRNA.
GC Equiv	Provet ska analyseras igen.
Ogiltigt	Provet ska analyseras igen.

## b. Analysera om resultaten

CT Pos	Positivt för CT rRNA.
CT Neg	Förmodat negativt för CT rRNA.
CT Equiv	Ej bestämbar, ett nytt specimen ska samlas in.
GC Pos	Positivt för GC rRNA.
GC Neg	Förmodat negativt för GC rRNA.
GC Equiv	Ej bestämbar, ett nytt specimen ska samlas in.
Ogiltigt	Ej bestämbar, ett nytt specimen ska samlas in.

*Anmärkingar:*

- Noggrann övervägning av resultatdata rekommenderas för tolkning av Aptima HPV Assay resultat för asymptomatiska individer eller individer i populationer med prevalens.
- Det första giltiga resultatet för varje analyt är det resultat som ska rapporteras.
- Ett negativt resultat utesluter inte närvaro av en CT- eller GC-infektion eftersom resultaten är beroende av adekvat provtagning, frånvaro av hämmare och tillräckligt rRNA för att detekteras. Analysresultaten kan påverkas av felaktig provtagning, felaktig specimenförvaring, tekniskt fel eller sammanblandning av specimen.
- Precis som med alla metoder som inte involverar odling kan ett positivt specimen som tas på en patient efter terapeutisk behandling inte tolkas som att det indikerar närvaro av viabel CT eller GC.
- Precis som med alla urintestmetoder utesluter inte ett negativt urinresultat för en kvinnlig patient med kliniskt misstänkt klamydial eller gonokock infektion närvaro av CT eller GC i det urogenitala området. Vid sådana fall rekommenderas testning av ett endocervikalt specimen. Dessutom har ett negativt urinresultat för GC från en kvinna ett lägre negativt prediktivt värde än ett resultat av ett endocervikalt pinnprov.
- Testning av ett endocervikalt specimen rekommenderas för kvinnliga patienter med kliniskt misstänkt klamydial eller gonokock infektion. Om både ett cellprov och ett endocervikalt pinnprov tas, måste PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen tas före det endocervikala pinnprovet.

**Begränsningar**

- A. Den här analysen får endast utföras av personal med utbildning i proceduren. Om anvisningarna i bipacksedeln inte följs finns det risk för felaktiga resultat.
- B. Pinnprover utvärderades i Aptima Combo 2 Assay på DTS System för interferens av blod, gynekologiska glidmedel och spermicider. Urinproven utvärderades för interferens av blod, vanligt förekommande vitaminer, mineraler och receptfria smärtstillande medel. Blodinterferens utvärderades på Tigris DTS System och Panther System. Pinnprover utvärderades även på Panther System med avseende på interferenser orsakade av munsårsmedicin, läppbalsam, hostdämpande medel, tandkräm, munvatten, hemorrojkräm, laxermedel, diarrémedicin, syrabindande medel och avföring. Data indikerade ingen assayinterferens från dessa substanser.
- C. Effekterna av tamponganvändning, intimdusch och provtagningsvariabler för detektering av CT eller GC har inte utvärderats.
- D. Närvaro av slem i endocervikala specimen interfererar inte med detektering av CT eller GC med Aptima Combo 2 Assay. För att säkert samla in celler infekterade med CT ska emellertid cylinderepitelceller som täcker endocervix provtas. Om överflödigt slem inte avlägsnas är det inte säkert att dessa celler provtas.
- E. Den här assayen har testats med enbart följande specimen.
- Klinikerinsamlade endocervikala och vaginala pinnprover, uretralpinnprover från män samt pinnprover från hals och rektum
  - Klinikerinsamlade PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen
  - Patienttagna vaginala pinnprover och pinnprover från hals och rektum
  - Patienttagna urinprov från kvinnor och män
- Prestanda med andra specimen än de som samlas in med följande provtagningskit har inte utvärderats:
- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit för endocervikala pinnprover samt uretralpinnprover från män.
  - Aptima Urine Collection Kit för urinprov från män och kvinnor
  - Aptima Vaginal Swab Specimen Collection Kit
  - Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit
  - Aptima Specimen Transfer Kit (för användning med gynekologiska prover som har tagits i PreservCyt Solution)
- F. Urinprovtagning, vaginalpinnprovtagning och provtagning med PreservCyt Solution Liquid Pap är inte avsedda att ersätta cervixundersökningar och endocervikal provtagning för diagnos av urogenitala infektioner hos kvinnor. Patienterna kan lida av cervicit, uretrit, urinvägsinfektioner eller vaginala infektioner på grund av andra orsaker eller simultana infektioner av andra ämnen.
- G. Aptima Combo 2 Assay är inte avsedd för bedömning av misstänkt sexuellt övergrepp eller för andra medicinska indikationer. För patienter för vilka ett falskt positivt resultat kan ha negativa psykosociala konsekvenser rekommenderar CDC att analysen utförs på nytt (8).

- H. Pålitliga resultat förutsätter att specimen samlas in på ett adekvat sätt. Eftersom transportsystemet som används för den här analysen inte tillåter mikroskopisk utvärdering av provernas nöjaktighet krävs det att vårdpersonalen har utbildning i lämpliga provtagningstekniker. Se bipacksedeln för lämpligt Hologic provtagningskit.
- I. Det går inte att fastställa om en behandling är framgångsrik eller ej med Aptima Combo 2 Assay eftersom det kan finnas nukleinsyrerester efter antimikrobiell behandling.
- J. Resultaten från Aptima Combo 2 assay bör tolkas i kombination med andra laboratoriedata och kliniska data som klinikern har tillgång till.
- K. Ett negativt resultat utesluter inte en möjlig infektion, eftersom resultaten förutsätter att provtagningen har genomförts på ett korrekt sätt. Analysresultaten kan påverkas av felaktig provtagning, tekniska fel, provsammanblandning eller målnivåer under analysens detekteringsgräns.
- L. Aptima Combo 2 Assay ger kvalitativa resultat. Det är därför inte möjligt att fastställa korrelationer mellan magnituden av positiva analysresultat och antalet organismer i ett prov.
- M. För de kliniska studierna av vaginala pinnprover, endocervikala pinnprover, uretralpinnprover från män samt urinprover, härleds resultaten för detektering av CT och GC från populationer med hög prevalens. Positiva resultat i populationer med låg prevalens ska tolkas försiktigt mot bakgrund av att sannolikheten för ett falskt positivt resultat kan vara högre än för ett sant positivt resultat.
- N. För de kliniska studierna av PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen härleds Aptima Combo 2 Assay-resultaten för detektering av CT och GC främst från populationer med låg prevalens. Ändå ska positiva resultat i populationer med låg prevalens tolkas försiktigt mot bakgrund av att sannolikheten för ett falskt positivt resultat kan vara högre än för ett sant positivt resultat.
- O. Prestanda hos Aptima Specimen Transfer kit har inte utvärderats för testning av samma PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen både före och efter ThinPrep Pap-behandlingen.
- P. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen behandlade med andra instrument än ThinPrep 2000- eller ThinPrep 5000-processorerna har inte utvärderats för användning i Aptima-assayer.
- Q. Patienttagna vaginala pinnprover är ett alternativ vid screening av kvinnor när en bäckenundersökning inte är indikerad.
- R. Patienttagna vaginala pinnprover och pinnprover från hals och rektum är begränsade till vårdinrättningar där stöd/råd finns tillgängligt för förklaring av förfaranden och försiktighetsåtgärder.
- S. Aptima Combo 2 Assay har inte validerats för användning med specimen som tas av patienter hemma.
- T. Prestanda hos Aptima Combo 2 assay har inte utvärderats i ungdomar under 14 år.

- U. Prestandan för Tigris DTS System har inte fastställts för höjder som är mer än 2 240 m (7 355 fot) över havet. Ytterligare volumetriska verifieringar och assayspecifika studier kommer att utföras före, eller som en del av, installationen och acceptansprocessen i laboratorier på en höjd som är mer än 2 240 m (7 355 fot) över havet.
- V. Prestandan för Panther System har inte utvärderats för höjder som är mer än 2 000 m (6 561 fot) över havet.
- W. Det finns inget tecken på nedbrytning av nukleinsyra i PreservCyt Solution. Om ett PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen har ett lågt CT- och GC-celltal kan ojämna distributioner av cellmaterialet inträffa. Vid jämförelse med direkt sampling med Aptima Swab Transport Media resulterar den ytterligare volymen av PreservCyt-lösningen i högre spädning av provmaterialet. Dessa faktorer kan påverka förmågan att detektera låga antal organismer i det insamlade materialet. Om negativa resultat från provet inte överensstämmer med det kliniska intrycket kan det vara nödvändigt med en ny provtagning.
- X. Kunderna måste självständigt validera en LIS-överföringsprocess.



**Förväntade värden i DTS-system****Prevalens**

Prevalensen av CT och/eller GC i patientpopulationer beror på riskfaktorer såsom ålder, kön, närvaro av symptom, typ av klinik samt testmetod. En sammanfattning av prevalensen av tre CT- och GC-sjukdomsutfall enligt Aptima Combo 2 Assay visas i Tabell 1a, 1b, samt 1c för tre kliniska multicenterstudier enligt klinisk plats samt totalt.

**Prevalens av *C. trachomatis*- och/eller *N. gonorrhoeae*-sjukdom enligt Aptima Combo 2 Assay-resultat per klinisk plats****Tabell 1a: Endocervikala pinnprover och uretralpinnprover från män samt urinprover**

Plats	Endocervikalt pinnprov och uretralpinnprov från män % prevalens (antal positiva/antal testade)						Urin % prevalens (antal positiva/antal testade)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Alla	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

**Tabell 1b: Patienttagna vaginala pinnprov och klinikerinsamlade vaginala pinnprov**

Plats	Patienttaget vaginalt pinnprov % prevalens (antal positiva/antal testade)						Vaginalt pinnprov taget av kliniker % prevalens (antal positiva/antal testade)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Alla	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

**Tabell 1c: PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen**

Plats	PreservCyt Liquid Pap % prevalens (antal positiva/antal testade)		
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+
1	3,0 (3/100)	13,0 (13/100)	2,0 (2/100)
2	0 (0/124)	3,2 (4/124)	0,8 (1/124)
3	0,4 (2/475)	6,1 (29/475)	0,4 (2/475)
4	0,4 (1/287)	4,2 (12/287)	0 (0/287)
5	0 (0/297)	5,1 (15/297)	1,0 (3/297)
6	0 (0/364)	5,5 (20/364)	0,6 (2/364)
<b>ALLA</b>	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

CT- och GC-prevalensen beräknades med användning av Aptima Combo 2 Assay-resultaten för PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen.

### Positiva och negativa prediktiva värden för hypotetiska prevalenstal i Nordamerika

De uppskattade positiva och negativa värdena (PPV och NPV) för olika prevalensfrekvenser med användning av Aptima Combo 2 Assay visas i Tabell 2 och 3 för CT respektive GC. Dessa beräkningar är baserade på en hypotetisk prevalens och den totala sensitiviteten och specificiteten beräknad baserat på patientens infektionsstatus för två kliniska multicenterstudier. Den totala sensitiviteten och specificiteten för CT var 96,1 % respektive 98,0 % (Tabell 2). Den totala sensitiviteten och specificiteten för GC var 97,8 % respektive 99,2 % (Tabell 3). Verkliga PPV och NPV beräknas med användning av kliniska provningsdata i Tabell 6a och 10a (specimen från provpinne och urinprov), Tabell 6b och 10b (vaginala pinnprover) samt Tabell 6c och 10c (PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen).

**Tabell 2: Hypotetiskt PPV och NPV för CT**

Prevalenstal (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Positivt prediktivt värde (%)	Negativt prediktivt värde (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

**Tabell 3: Hypotetiskt PPV och NPV för GC**

Prevalenstal (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Positivt prediktivt värde (%)	Negativt prediktivt värde (%)
1	97,8	99,2	55,3	100,0
2	97,8	99,2	71,4	100,0
5	97,8	99,2	86,6	99,9
10	97,8	99,2	93,2	99,7
15	97,8	99,2	95,6	99,6
20	97,8	99,2	96,8	99,4
25	97,8	99,2	97,6	99,2
30	97,8	99,2	98,1	99,0

## **DTS-system Kliniska prestanda**

Se *Överensstämmelse för kliniska specimen i Tigris DTS System* efter avsnittet *Analytiska prestanda för DTS-system* beträffande Tigris DTS System-specifika kliniska prestanda.

### **Kliniska studieresultat**

Prestanda för Aptima Combo 2 Assay på DTS-system har etablerats i tre kliniska multicenterstudier i Nordamerika. Den första kliniska multicenterstudien utvärderade klinikerinsamlade endocervikala pinnprover och uretralpinnprover från män samt urinprover från män och kvinnor från 1 363 män och 1 569 kvinnor på sju geografiskt varierande kliniska platser. Den andra kliniska multicenterstudien utvärderade patientinsamlade och klinikerinsamlade vaginala pinnprover från 1 464 kvinnor på åtta geografiskt varierande kliniska platser. Den tredje kliniska multicenterstudien utvärderade PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen från 1 647 patienter på sex kliniska platser. Vid prestandaberäkningar baserade på symptomstatus klassades patienterna som symptomatiska om symptom som vätskeutströmning, dysuri och bäckensmärta rapporterades av patienten. Patienterna klassades som asymptomatiska om de inte rapporterade några symptom.

### **Klinisk studie av endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män samt urinprov**

I den kliniska multicenterstudien av endocervikala pinnprov, uretralpinnprov och urinprov ingick 2 932 symptomatiska och asymptomatiska män och kvinnor som besöker STD-, gynekolog- och familjeplaneringskliniker. Upp till tre uretralpinnprover och ett urinprov togs från män och fyra endocervikala pinnprover och ett urinprov togs från kvinnor. För män som tillhandahöll ett uretralpinnprov bestod analysen enbart av GC-odling. För män som tillhandahöll tre pinnprover bestod analysen av GC-odling, Aptima Combo 2 Assay samt en kommersiellt tillgänglig NAAT för CT och GC. Analys av endocervikala pinnprover, inklusive Aptima Combo 2 Assay, två kommersiellt tillgängliga NAAT för CT, ett kommersiellt tillgängligt NAAT för GC samt GC-odling. GC-odlingsprovet samlades in först och insamlingsordningen för de återstående pinnproverna roterades i syfte att minimera insamlingsbias. Urin analyserades med Aptima Combo 2 Assay, två kommersiellt tillgängliga NAAT för CT och en kommersiellt tillgänglig amplifierad assay för GC. De kommersiellt tillgängliga amplifieringsassayerna användes som referensassayer i denna kliniska studie av Aptima Combo 2 Assay.

Alla prestandaberäkningar baserades på det totala antalet Aptima Combo 2 Assay endocervikala pinnprover och uretralpinnprover från män jämfört med en algoritm för patientinfektionsstatus för varje kön. I varje könsspecifik algoritm baserades beteckningen av en patient som infekterad, ej infekterad eller oviss på de kombinerade resultaten av referens-NAAT endocervikala pinnprover och uretralpinnprover från män samt urinprov. För CT-infekterad status fick patienten benämningen infekterad om det förekom två positiva referens-NAAT-resultat genom någon kombination av pinnprov och urin. Om alla referensassayresultat var negativa fick patienten benämningen ej infekterad. Om det endast fanns ett positivt resultat fick patienten benämningen oviss. För GC-infekterad status fick patienten benämningen infekterad om det förekom en positiv odling eller positivt pinnprov och urinresultat av den amplifierade referensassayen. En negativ odling och ett enskilt positivt resultat från den amplifierade referensassayen resulterade i oviss status. Om alla referensassayresultat var negativa fick patienten benämningen ej infekterad. Tabell 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c, och 12 sammanfattar frekvensen hos testresultaten för de två referens-NAAT och Aptima Combo 2 Assay för patienterna i den kliniska studien.

Aptima Combo 2 Assay-resultaten från klinikerinsamlade endocervikala pinnprover och uretralpinnprover från män, och urinprover från män och kvinnor jämfördes med algoritmen för patientinfektionsstatus för fastställande av sensitivitet, specificitet och prediktiva värden. Totalt 15 661 CT och 14 144 GC-testresultat användes i dataanalysen. Sensitivitet och specificitet för CT enligt kön, specimentyp och symptomstatus presenteras i Tabell 5a. Tabell 6a visar Aptima Combo 2 Assay sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för CT jämfört med patientinfektionsstatus för respektive klinik samt totalt. Sensitivitet och specificitet för detektering av GC enligt kön, specimentyp och symptomstatus presenteras i Tabell 9a. Tabell 10a visar GC-sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för Aptima Combo 2 Assay jämfört med patientinfektionsstatus för respektive klinik samt totalt. Prover som var Aptima Combo 2 Assay positiva och infektionspatientstatus negativa (dvs. uppenbart falska positiva resultat) testades i Hologic alternativa amplifieringsassayer för CT och GC. Dessa assayer amplifierar CT- och GC-sekvenser, vilka skiljer sig från de sekvenser som amplifieras i Aptima Combo 2 Assay. Analysen utfördes per specimen (dvs. inte nödvändigtvis på parade pinnprover och urinprover) och resultaten av de alternativa amplifieringsassayerna användes inte för att ändra de ursprungliga patientkategoriseringarna (Tabell 5a och 9a).

Endocervikala pinnprover utvärderas med avseende på påverkan av blod på CT- och GC-assayprestanda. Av 2 454 specimen som utvärderades för CT-prestanda innehöll 234 (9,5 %) blod. Av 2 829 specimen som utvärderades för GC-prestanda innehöll 247 (8,7 %) blod. Varken CT eller GC assayprestanda var statistiskt sett olika för specimen med blod jämfört med specimen utan blod. Ytterligare data beträffande blodprover återfinns i *Interfererande substanser*.

Assayprestanda med endocervikala pinnprov och urinprover från gravida kvinnor utvärderades i den kliniska studien. För CT var sensitiviteten för endocervikala pinnprov och urinprov 100 % (8/8) respektive 100 % (8/8). Specificiteten för endocervikala pinnprov och urinprov var 95,8 % (23/24) respektive 100 % (24/24). För GC var sensitiviteten för endocervikala pinnprov och urinprov 100 % (8/8) respektive 100 % (8/8). Specificiteten för endocervikala pinnprov och urinprov var 100 % (26/26) respektive 100 % (26/26).

Av 11 406 Aptima Combo 2 Assay-testresultat från denna multicenterstudie var tre CT-resultat och nio GC-resultat ovissa vid upprepad analys och uteslöts från analysen. Ett specimen var ogiltigt för både CT- och GC-resultat och uteslöts från studien.

## Klinisk studie av vaginala pinnprover

I den kliniska multicenterstudien av vaginala pinnprov ingick 1 464 symptomatiska och asymptomatiska kvinnor som besöker STD-, gynekolog-, ungdoms- och familjeplaneringskliniker. Av 646 asymptomatiska patienter i studien var två under 16 år, 158 var 16–20 år, 231 var 21–25 år och 255 var över 25 år. Av 818 symptomatiska patienter i studien var 160 var 16–20 år, 324 var 21–25 och 334 var över 25 år. Fem specimen togs från varje kvalificerad patient; ett urinprov, ett patientinsamlat vaginalt pinnprov, ett klinikerinsamlat vaginalt pinnprov samt två randomiserade endocervikala pinnprover. Aptima Combo 2 Assay-resultat har genererats från två vaginala pinnprover, ett av den endocervikala pinnproverna samt en alikvot av urinprovet. Det andra endocervikala provet och en andra alikvot av urinprovet analyserades med en annan kommersiellt tillgänglig NAAT för CT och en annan kommersiellt tillgänglig NAAT för GC. Endocervikala pinnprover och urinprover i Aptima Combo 2 Assay och de andra kommersiellt tillgängliga NAAT användes som referens-NAAT för att fastställa infektionsstatus för varje patient i den kliniska studien av vaginala pinnprover. Specimenanalys utfördes antingen på platsen där patienterna var registrerade eller på en extern testplats.

Alla prestandaberäkningar baserades på det totala antalet Aptima Combo 2 Assay patientinsamlade och klinikerinsamlade vaginala pinnprovsresultat jämfört med en algoritm för patientinfektionsstatus. Totalt 2 073 CT och 2 073 GC-testresultat från vaginala pinnprover användes i dataanalysen. I algoritmen baserades benämningen av en patient som infekterad eller inte infekterad med CT eller GC på resultaten från endocervikala pinnprov och urinprov från den kommersiellt tillgängliga Aptima Combo 2 Assay och den andra kommersiellt tillgängliga NAAT. Patienter betraktades vara infekterade med CT eller GC om två av de fyra endocervikala pinnproven och urinproven var positiva i Aptima Combo 2 Assay och den andra referens-NAAT (ett positivt specimen i vardera NAAT). Patienterna betraktades vara icke-infekterade om färre än två referens-NAAT-resultat var positiva. Tabell 7b och 11b sammanfattar antalet resultat från symptomatiska och asymptomatiska patienter som benämns som infekterade eller ej infekterade med CT respektive GC, enligt algoritmen för patientinfektionsstatus. För denna kliniska studie användes två kommersiellt tillgängliga NAAT för att fastställa GC-infekterad status. Odlingen användes inte som ett referenstest eftersom Aptima Combo 2 Assay redan har utvärderats jämfört med odling för andra specimentyper (se *Klinisk studie av endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män samt urinprov* för detaljer).

Sensitivitet och specificitet för CT enligt kön, specimentyp och symptomstatus presenteras i Tabell 5b. Tabell 6b visar Aptima Combo 2 Assay sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för CT jämfört med patientinfektionsstatus för respektive klinik samt totalt. Sensitivitet och specificitet för detektering av GC enligt kön, specimentyp och symptomstatus presenteras i Tabell 9b. Tabell 9b visar GC-sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för Aptima Combo 2 Assay jämfört med patientinfektionsstatus för respektive klinik samt totalt. Prover som var Aptima Combo 2 Assay-positiva och negativa för infekterad patientstatus (dvs. uppenbart falska positiva resultat) analyserades i alternativa TMA-assayer för CT och GC. Dessa alternativa TMA-assayer är riktade mot sekvenser som är unika jämfört med de som riktas i Aptima Combo 2 Assay. Resultaten av de alternativa TMA-assayerna användes inte för att ändra originalpatientkategoriseringarna (Tabell 5b och 9b).

Av 1 464 patienter i studien var 13 patienter med okänd CT-patientinfektionsstatus och 14 patienter med okänd GC-patientinfekterad status. Patienter benämndes med en okänd patientinfektionsstatus om resultaten saknades som förhindrade avgörande bestämning av infektionsstatus. Resultaten för dessa patienter ingick inte i någon prestandaberäkning. Av 5 782 Aptima Combo 2 Assay resultat med vaginalpinnprov från den kliniska multicenterstudien fanns det en liten andel (28; 0,5 %) av vaginalpinnproven som initialt analyserades som ogiltiga eller ovissa med avseende på CT eller GC. Vid upprepad analys var endast tre CT-resultat och två GC-resultat ovissa och uteslutna från analysen. Inga specimen analyserades som ogiltiga vid upprepad analys.

### Klinisk studie av PreservCyt Solution Liquid Pap Specimen

En prospektiv klinisk multicenterstudie genomfördes för att utvärdera användning av PreservCyt Solution (en komponent i ThinPrep 2000 System) som alternativt medium för gynekologiska specimen för detektering av CT och GC. Ettusensexhundrafyrtiosju (1 647) symptomatiska och asymptomatiska kvinnliga patienter som besöker gynekolog, familjeplaneringsklinik, allmän hälsovård, kvinnoklinik och STD-klinik utvärderades i den kliniska studien. Av 1 647 tillgängliga patienter var 1 288 asymptomatiska och 359 var symptomatiska. Patienter deltog från platser med CT-prevalens från 3,2 % till 14,0 % och GC-prevalens från 0 % till 5,0 %. Två specimen samlades in från respektive kvalificerade patient: ett PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen och ett endocervikalt pinnprov. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen bearbetades i enlighet med Användarhandledning för ThinPrep 2000 Processor och bipacksedeln till Aptima Specimen

Transfer Kit. Efter bearbetning av PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen med ThinPrep 2000 Processor överfördes specimenet till Aptima Specimen Transfer Kit för analys med Aptima Combo 2 Assay. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen och endocervikala pinnprover analyserades med Aptima Combo 2 Assay.

Sensitivitet och specificitet för PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen beräknades genom att jämföra resultaten med en algoritm för patientinfektionsstatus. I algoritmen baserades benämningen av en patient som infekterad eller inte infekterad med CT eller GC på resultaten från endocervikala pinnprov från två kommersiellt tillgängliga NAAT (Tabell 7c och 11c). För CT inkluderade referens-NAAT Aptima Combo 2 Assay och Aptima CT Assay. För GC inkluderade referens-NAAT Aptima Combo 2 Assay och Aptima GC Assay. Positiva resultat från båda referens-NAAT krävdes för att etablera en *infekterad* patient. En *ej infekterad* patient etablerades om resultaten från de två referens-NAAT skiljde sig åt eller var negativa.

Sensitivitet och specificitet för CT i PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen analyserade i Aptima Combo 2 Assay, enligt symptomstatus och totalt, visas i Tabell 5c. För CT var den totala sensitiviteten 96,7 % (87/90). I symptomatiska och asymptomatiska patienter var sensitiviteten 96,7 % (29/30) respektive 96,7 % (58/60). Total specificitet för CT PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen var 99,2 % (1545/1557). I symptomatiska och asymptomatiska patienter var specificiteten 98,5 % (324/329) respektive 99,4 % (1221/1228). Tabell 6c visar värdena för Aptima Combo 2 Assay sensitivitet och specificitet för CT i PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen enligt klinisk plats samt totalt. För CT var sensitiviteten mellan 92,9 % och 100 %. Specificiteten var mellan 97,7 % och 100 %.

Sensitivitet och specificitet för GC i PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen analyserade i Aptima Combo 2 Assay, enligt symptomstatus och totalt, visas i Tabell 9c. För GC var den totala sensitiviteten 92,3 % (12/13). I symptomatiska och asymptomatiska patienter var sensitiviteten 100 % (7/7) respektive 83,3 % (5/6). Total specificitet för GC PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen var 99,8 % (1630/1634). I symptomatiska och asymptomatiska patienter var specificiteten 100 % (352/352) respektive 99,7 % (1278/1282). Tabell 10c visar värdena för Aptima Combo 2 Assay sensitivitet och specificitet för GC i PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen enligt klinisk plats samt totalt. För GC var sensitiviteten mellan 80,0 % och 100 %. Specificiteten var mellan 99,0 % och 100 %.

Distributionen av cervikalprovtagningseenheter i denna kliniska studie enligt klinisk plats sammanfattas i Tabell 4.

**Tabell 4: Sammanfattning av cervikalprovtagningseenheter använda i studien av PreservCyt-lösning med vätskecytologianalyspecimen**

Cervikalprovtagningseenhet	Klinisk insamlingsplats						Totalt
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/cytoborste	0	124	475	287	57	364	1307
Kvastenhet	100	0	0	0	240	0	340

**Chlamydia trachomatis** Prestandatabeller**C. trachomatis – sensitivitet och specificitet****Tabell 5a: Aptima Combo 2 Assay specimen jämfört med patientinfektionsstatus**

Specimen	Symptomstatus	N	TP	FP <sup>a</sup>	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	
Man	Provpinne	Sympt	676	190	15 <sup>a</sup>	464	7	96,4 % (92,8–98,6)	96,9 % (94,9–98,2)
		Asympt	388	70	5 <sup>b</sup>	309	4	94,6 % (86,7–98,5)	98,4 % (96,3–99,5)
		Alla <sup>1</sup>	1065	260	20 <sup>c</sup>	774	11	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)
	Urin	Sympt	694	199	8 <sup>d</sup>	484	3	98,5 % (95,7–99,7)	98,4 % (96,8–99,3)
		Asympt	400	77	4 <sup>e</sup>	316	3	96,3 % (89,4–99,2)	98,8 % (96,8–99,7)
		Alla <sup>1</sup>	1095	276	12 <sup>f</sup>	801	6	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)
Kvinna	Provpinne	Sympt	819	133	22 <sup>g</sup>	653	11	92,4 % (86,7–96,1)	96,7 % (95,1–97,9)
		Asympt	569	61	6 <sup>h</sup>	501	1	98,4 % (91,3–100)	98,8 % (97,4–99,6)
		Alla <sup>2</sup>	1389	195	28 <sup>i</sup>	1154	12	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)
	Urin	Sympt	821	136	8 <sup>j</sup>	668	9	93,8 % (88,5–97,1)	98,8 % (97,7–99,5)
		Asympt	569	60	5 <sup>k</sup>	502	2	96,8 % (88,8–99,6)	99,0 % (97,7–99,7)
		Alla <sup>2</sup>	1391	197	13 <sup>l</sup>	1170	11	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)
Totalt	Provpinne	Sympt	1495	323	37 <sup>m</sup>	1117	18	94,7 % (91,8–96,8)	96,8 % (95,6–97,7)
		Asympt	957	131	11 <sup>n</sup>	810	5	96,3 % (91,6–98,8)	98,7 % (97,6–99,3)
		Alla <sup>3</sup>	2454	455	48 <sup>o</sup>	1928	23	95,2 % (92,9–96,9)	97,6 % (96,8–98,2)
	Urin	Sympt	1515	335	16 <sup>p</sup>	1152	12	96,5 % (94,0–98,2)	98,6 % (97,8–99,2)
		Asympt	969	137	9 <sup>q</sup>	818	5	96,5 % (92,0–98,8)	98,9 % (97,9–99,5)
		Alla <sup>3</sup>	2486	473	25 <sup>r</sup>	1971	17	96,5 % (94,5–98,0)	98,7 % (98,2–99,2)

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

<sup>1</sup> Inkluderar 1 manlig patient för vilken det inte rapporterades symptom.

<sup>2</sup> Inkluderar 1 kvinnlig patient för vilken det inte rapporterades symptom.

<sup>3</sup> Inkluderar 1 manlig och 1 kvinnlig patient för vilka det inte rapporterades symptom.

<sup>4</sup> CT alternativa TMA-resultat representerar antal positiva resultat/antal analyserade specimen: a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4; f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13; m: 29/36; n: 7/11; o: 36/47; p: 6/16; q: 1/9, och r: 7/25.

**Tabell 5b: Aptima Combo 2 Assay – vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus**

Specimen	Symptomstatus	N	TP	FP <sup>1</sup>	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	
Patienttaget	Vaginalt pinnprov	Asympt	628	60	18 <sup>a</sup>	549	1	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)
Tagna av kliniker	Vaginalt pinnprov	Sympt	809	111	25 <sup>b</sup>	669	4	96,5 % (91,3–99,0)	96,4 % (94,7–97,7)
		Asympt	636	59	16 <sup>c</sup>	559	2	96,7 % (88,7–99,6)	97,2 % (95,5–98,4)
		Alla	1445	170	41 <sup>d</sup>	1228	6	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

<sup>1</sup> CT TMA alternativa amplifieringsresultat representerar antal positiva resultat/antal analyserade specimen: a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16, och d: 32/41.

**Tabell 5c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyt specimen jämfört med patientinfektionsstatus**

Symptomstatus	AC2/CT PreservCyt resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
<b>Asympt</b>	Positiv	58	1	0	6	96,7 % (88,5–99,6)	99,4 % (98,8–99,8)
	Negativ	2	1	12	1208		
	Totalt	60	2	12	1214		
<b>Sympt</b>	Positiv	29	0	0	5	96,7 % (82,8–99,9)	98,5 % (96,5–99,5)
	Negativ	1	3	4	317		
	Totalt	30	3	4	322		
<b>Alla</b>	Positiv	87	1	0	11	96,7 % (90,6–99,3)	99,2 % (98,7–99,6)
	Negativ	3	4	16	1525		
	Totalt	90	5	16	1536		

+/+ = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

+/- = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

-/+ = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

-/- = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.



**C. trachomatis – prestanda enligt klinisk plats****Tabell 6a: Aptima Combo 2 Assay specimen jämfört med patientinfektionsstatus**

Specimen	Plats	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Provpinne	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5–99,9)	95,0 % (89,5–98,2)	85,4	99,1
	2	93	19	2	72	0	20,4	100 % (82,4–100)	97,3 % (90,6–99,7)	90,5	100
	3	248	76	5	165	2	31,5	97,4 % (91,0–99,7)	97,1 % (93,3–99,0)	93,8	98,8
	4	51	12	1	38	0	23,5	100 % (73,5–100)	97,4 % (86,5–99,9)	92,3	100
	5	138	24	0	113	1	18,1	96,0 % (79,6–99,9)	100 % (96,8–100)	100	99,1
	6	353	74	6	268	5	22,4	93,7 % (85,8–97,9)	97,8 % (95,3–99,2)	92,5	98,2
	7	25	20	0	3	2	88,0*	90,9 % (70,8–98,9)	100 % (29,2–100)	100	60,0
	ALLA	1065	260	20	774	11	25,4	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)	92,9	98,6
Man	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5–99,9)	95,0 % (89,5–98,2)	85,4	99,1
	2	96	22	1	73	0	22,9	100 % (84,6–100)	98,6 % (92,7–100)	95,7	100
	3	249	78	2	169	0	31,3	100 % (95,4–100)	100 % (95,8–99,9)	97,5	100
	4	51	12	0	39	0	23,5	100 % (73,5–100)	98,8 % (91,0–100)	100	100
	5	162	31	2	129	0	19,1	100 % (88,8–100)	98,5 % (94,6–99,8)	93,9	100
	6	353	74	1	273	5	22,4	93,7 % (85,8–97,9)	99,6 % (98,0–100)	98,7	98,2
	7	27	24	0	3	0	88,9*	100 % (85,8–100)	100 % (29,2–100)	100	100
	ALLA	1095	276	12	801	6	25,8	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)	95,8	99,3
Provpinne	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3–99,3)	96,5 % (91,3–99,0)	89,5	98,2
	2	81	11	1	68	1	14,8	91,7 % (61,5–99,8)	98,6 % (92,2–100)	91,7	98,6
	3	184	51	13	114	6	31,0	89,5 % (78,5–96,0)	89,8 % (83,1–94,4)	79,7	95,0
	4	196	27	2	167	0	13,8	100 % (87,2–100)	98,8 % (95,8–99,9)	93,1	100
	5	370	27	1	341	1	7,6	96,4 % (81,7–99,9)	99,7 % (98,4–100)	96,4	99,7
	6	274	35	7	230	2	13,5	94,6 % (81,8–99,3)	97,0 % (94,0–98,8)	83,3	99,1
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2–100)	100 % (97,1–100)	100	100
	ALLA	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)	87,4	99,0
Kvinna	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3–99,3)	96,5 % (91,3–99,0)	89,5	98,2
	2	81	12	1	68	0	14,8	100 % (73,5–100)	98,6 % (92,2–100)	92,3	100
	3	185	54	3	125	3	30,8	94,7 % (85,4–98,9)	97,7 % (93,3–99,5)	94,7	97,7
	4	196	24	2	167	3	13,8	88,9 % (70,8–97,6)	98,8 % (95,8–99,9)	92,3	98,2
	5	369	28	2	338	1	7,9	96,6 % (82,2–99,9)	99,4 % (97,9–99,9)	93,3	99,7
	6	276	35	1	238	2	13,4	94,6 % (81,8–99,3)	99,6 % (97,7–100)	97,2	99,2
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2–100)	100 % (97,1–100)	100	100
	ALLA	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)	93,8	99,1

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

\* Prevalens överskattad p.g.a. att initial insamling är begränsad till screening för symptomatiska patienter.

Tabell 6b: Aptima Combo 2 Assay – vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus

Specimen	Plats	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Patienttaget	Vaginalt pinnprov	1	70	14	3	53	0	20,0	100 % (76,8–100)	94,6 % (85,1–98,9)	82,4	100
		2	45	13	3	29	0	28,9	100 % (75,3–100)	90,6 % (75,0–98,0)	81,3	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)	99,7 % (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	2	65	0	10,7	100 % (63,1–100)	97,0 % (89,6–99,6)	80,0	100
		7	68	5	1	62	0	7,4	100 % (47,8–100)	98,4 % (91,5–100)	83,3	100
		8	43	3	1	39	0	7,0	100 % (29,2–100)	97,5 % (86,8–99,9)	75,0	100
		ALLA	628	60	18	549	1	9,7	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)	76,9	99,8
Tagna av kliniker	Vaginalt pinnprov	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4 % (81,3–99,3)	95,3 % (91,2–97,8)	79,1	98,9
		2	196	50	5	139	2	26,5	96,2 % (86,8–99,5)	96,5 % (92,1–98,9)	90,9	98,6
		3	113	9	3	101	0	8,0	100 % (66,4–100)	97,1 % (91,8–99,4)	75,0	100
		4	262	19	11	231	1	7,6	95,0 % (75,1–99,9)	95,5 % (92,0–97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	2	184	0	6,5	100 % (75,3–100)	98,9 % (96,2–99,9)	86,7	100
		6	296	33	9	254	0	11,1	100 % (89,4–100)	96,6 % (93,6–98,4)	78,6	100
		7	102	9	1	91	1	9,8	90,0 % (55,5–99,7)	98,9 % (94,1–100)	90,0	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100 % (29,2–100)	97,9 % (88,7–99,9)	75,0	100
		ALLA	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)	80,6	99,5

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

Tabell 6c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyt specimen jämfört med patientinfektionsstatus

Plats	AC2/CT PreservCyt resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positiv	14	0	0	2	14,0	100 % (76,8–100)	97,7 % (91,9–99,7)	87,5	100
	Negativ	0	0	1	83					
	Totalt	14	0	1	85					
2	Positiv	4	0	0	0	3,2	100 % (39,8–100)	100 % (97,0–100)	100	100
	Negativ	0	0	2	118					
	Totalt	4	0	2	118					
3	Positiv	29	0	0	2	6,5	93,5 % (78,6–99,2)	99,5 % (98,4–99,9)	93,5	99,5
	Negativ	2	0	2	440					
	Totalt	31	0	2	442					
4	Positiv	8	1	0	4	2,8	100 % (63,1–100)	98,2 % (95,9–99,4)	61,5	100
	Negativ	0	2	1	271					
	Totalt	8	3	1	275					
5	Positiv	13	0	0	2	4,7	92,9 % (66,1–99,8)	99,3 % (97,5–99,9)	86,7	99,6
	Negativ	1	1	4	276					
	Totalt	14	1	4	278					
6	Positiv	19	0	0	1	5,2	100 % (82,4–100)	99,7 % (98,4–100)	95,0	100
	Negativ	0	1	6	337					
	Totalt	19	1	6	338					
Alla	Positiv	87	1	0	11	5,5	96,7 % (90,6–99,3)	99,2 % (98,7–99,6)	87,9	99,8
	Negativ	3	4	16	1525					
	Totalt	90	5	16	1536					

+/+ = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

+/- = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

-/+ = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

-/- = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i ACT Assay.

**Chlamydia trachomatis** Analys för kvinnor, patientinfekterad status**Tabell 7a: Endocervikalt pinnprov och urinprov**

Patientinfekterad status	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt	Asympt
Infekterad	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	+	+	+	+	1	0
Infekterad	Ej tillämpligt	+	Ej tillämpligt	+	+	+	1	0
Infekterad	Ej tillämpligt	+	+	+	-	+	0	1
Infekterad	-	+	Ej tillämpligt	+	-	+	1	0
Infekterad	-	+	-	+	-	+	4	0
Infekterad	-	+	-	+	+	+	6	1
Infekterad	-	+	+	+	-	+	1	0
Infekterad	-	+	+	+	+	+	7	3
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	+	+	1	0
Infekterad	+	-	Ej tillämpligt	+	+	-	1	0
Infekterad	+	-	+	-	-	-	1	0
Infekterad	+	-	+	-	+	-	7	1
Infekterad	+	-	+	-	+	+	2	1
Infekterad	+	-	+	+	+	-	1	0
Infekterad	+	-	+	+	+	+	3	3
Infekterad	+	+	Ej tillämpligt	+	+	+	6	2
Infekterad	+	+	-	Ej tillämpligt	+	+	1	0
Infekterad	+	+	-	+	+	+	7	3
Infekterad	+	+	+	Ej tillämpligt	+	+	1	0
Infekterad	+	+	+	-	+	+	2	2
Infekterad	+	+	+	+	-	-	1	0
Infekterad	+	+	+	+	-	+	1	1
Infekterad	+	+	+	+	+	Ej tillämpligt	1	0
Infekterad	+	+	+	+	+	+	88	44
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	-	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	-	Ej tillämpligt	2	1
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	648	497
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	18	4
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	4	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	+	4	2
<b>Totalt</b>							<b>822</b>	<b>570</b>

**FU** = Female Urine (kvinna, urin); **FS** = Female Endocervical swab (kvinna, endocervikalt pinnprov).

"NA" representerar specimen som ej erhöles eller som ej är tillgängliga för analys.

Tabell 7b: Patienttagna och klinikerinsamlade vaginala pinnprov

Patientinfekterad status	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Infekterad	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infekterad	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infekterad	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infekterad	+	+	+	+	Ej tillämpligt	-	1	0	1
Infekterad	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infekterad	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infekterad	+	-	+	+	Ej tillämpligt	+	1	0	1
Infekterad	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infekterad	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infekterad	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infekterad	-	Ej tillämpligt	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infekterad	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infekterad	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infekterad	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infekterad	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infekterad	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infekterad	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Ej infekterad	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Ej infekterad	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Ej infekterad	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Ej infekterad	-	-	+	-	Ej tillämpligt	+	1	0	1
Ej infekterad	-	-	+	-	Ej tillämpligt	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Ej infekterad	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Ej infekterad	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Ej infekterad	-	-	-	-	-	Ej tillämpligt	0	2	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	+	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	-	11	8	19
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	=	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Ej infekterad	-	Ej tillämpligt	-	-	-	-	2	2	4
Ej infekterad	-	Ej tillämpligt	-	-	Ej tillämpligt	-	0	1	1
Ej infekterad	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Ej infekterad	-	=	-	-	-	Ej tillämpligt	0	1	1
Ej infekterad	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	-	-	Ej tillämpligt	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	Ej tillämpligt	-	-	-	5	4	9
Ej infekterad	-	-	=	-	-	+	1	0	1

**Tabell 7b: Patienttagna och klinikerinsamlade vaginala pinnprov (forts.)**

Patientinfekterad status	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Symp	Asymp	
Ej infekterad	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Totalt							811	640	1451

FS = Female Endocervical swab (kvinna, endocervikalt pinnprov); FU = Female Urine (kvinna, urin); PVS = Asymptomatic Patient-Collected Vaginal Swab (asymptomatiskt patientinsamlat vaginalpinnprov); CVS = Clinician-Collected Vaginal Swab (klinikerinsamlat vaginalpinnprov). "NA" representerar specimen som ej erhöles eller som ej är tillgängliga för analys. Likhetstecken (=) representerar oviss vid upprepade analys.

**Tabell 7c: Klinisk studie av PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen, patientinfektionsstatus, resultat för C. trachomatis**

Patientinfekterad status	Resultat av endocervikalt pinnprov		Symptomstatus	
	AC2	ACT	Symp	Asymp
Infekterad	+	+	30	60
Ej infekterad	-	+	4	12
Ej infekterad	+	-	3	2
Ej infekterad	-	-	322	1214
Totalt			359	1288

**C. trachomatis Analys för män patientinfekterad status****Tabell 8: C. trachomatis-analys av uretralpinnprov och urinprov för manlig patientinfektionsstatus**

Patientinfekterad status	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sympt	Asympt
Infekterad	Ej tillämpligt	+	+	+	+	2	0
Infekterad	-	+	+	+	+	10	4
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	Ej tillämpligt	4	6
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	-	2	0
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	+	21	1
Infekterad	+	-	+	+	-	3	3
Infekterad	+	-	+	+	+	4	3
Infekterad	+	+	Ej tillämpligt	-	+	1	0
Infekterad	+	+	Ej tillämpligt	+	+	8	2
Infekterad	+	+	-	+	+	12	4
Infekterad	+	+	+	-	-	1	0
Infekterad	+	+	+	-	+	1	3
Infekterad	+	+	+	+	Ej tillämpligt	1	0
Infekterad	+	+	+	+	-	1	1
Infekterad	+	+	+	+	+	131	53
Ej infekterad	-	-	-	Ej tillämpligt	-	0	2
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	13	8
Ej infekterad	-	-	-	-	-	461	303
Ej infekterad	-	-	-	-	+	10	5
Ej infekterad	-	-	-	+	-	3	4
Ej infekterad	-	-	-	+	+	5	0
Totalt						694	402

MU = Male Urine (man, urin); MS = Male Urethral Swab (man, uretralpinnprov). "NA" representerar specimen som ej erhöles eller som ej är tillgängliga för analys.

**Neisseria gonorrhoeae** Prestandatabeller**N. gonorrhoeae** Sensitivitet och specificitet**Tabell 9a: Aptima Combo 2 Assay specimen jämfört med patientinfektionsstatus**

Specimen	Symptom	N	TP	FP <sup>a</sup>	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	
Man	Provpinne	Sympt	724	304	5 <sup>a</sup>	412	3	99,0 % (97,2–99,8)	98,8 % (97,2–99,6)
		Asympt	378	15	12 <sup>b</sup>	351	0	100 % (78,2–100)	96,7 % (94,3–98,3)
		Alla <sup>1</sup>	1103	319	17 <sup>c</sup>	764	3	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)
	Urin	Sympt	750	311	1 <sup>d</sup>	433	5	98,4 % (96,3–99,5)	99,8 % (98,7–100)
		Asympt	383	13	2 <sup>e</sup>	368	0	100 % (75,3–100)	99,5 % (98,1–99,9)
		Alla <sup>1</sup>	1134	324	3 <sup>f</sup>	802	5	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)
Kvinna	Provpinne	Sympt	881	94	15 <sup>a</sup>	772	0	100 % (96,2–100)	98,1 % (96,9–98,9)
		Asympt	596	31	2 <sup>h</sup>	562	1	96,9 % (83,8–99,9)	99,6 % (98,7–100)
		Alla <sup>2</sup>	1479	126	17 <sup>i</sup>	1335	1	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)
	Urin	Sympt	883	87	7 <sup>j</sup>	782	7	92,6 % (85,3–97,0)	99,1 % (98,2–99,6)
		Asympt	599	28	3 <sup>k</sup>	564	4	87,5 % (71,0–96,5)	99,5 % (98,5–99,9)
		Alla <sup>2</sup>	1484	116	10 <sup>l</sup>	1347	11	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)
Totalt	Provpinne	Sympt	1605	398	20 <sup>m</sup>	1184	3	99,3 % (97,8–99,8)	98,3 % (97,4–99,0)
		Asympt	974	46	14 <sup>n</sup>	913	1	97,9 % (88,7–99,9)	98,5 % (97,5–99,2)
		Alla <sup>3</sup>	2582	445	34 <sup>o</sup>	2099	4	99,1 % (97,7–99,8)	98,4 % (97,8–98,9)
	Urin	Sympt	1633	398	8 <sup>p</sup>	1215	12	97,1 % (94,9–98,5)	99,3 % (98,7–99,7)
		Asympt	982	41	5 <sup>q</sup>	932	4	91,1 % (78,8–97,5)	99,5 % (98,8–99,8)
		Alla <sup>3</sup>	2618	440	13 <sup>r</sup>	2149	16	96,5 % (94,4–98,0)	99,4 % (99,0–99,7)

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

<sup>1</sup> Inkluderar 1 manlig patient för vilken det inte rapporterades symptom.

<sup>2</sup> Inkluderar 1 kvinna för vilken det inte rapporterades symptom.

<sup>3</sup> Inkluderar 1 man och 1 kvinna för vilka det inte rapporterades symptom.

<sup>4</sup> GC alternativa TMA-resultat representerar antal positiva resultat/antal analyserade specimen: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4, och r: 6/12.

**Tabell 9b: Aptima Combo 2 Assay – vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus**

Specimen	Symptomstatus	N	TP	FP <sup>1</sup>	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	
Patienttaget	Vaginalt pinnprov	Asympt	629	21	3 <sup>a</sup>	605	0	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)
Tagna av kliniker	Vaginalt pinnprov	Sympt	807	51	7 <sup>b</sup>	747	2	96,2 % (87,0–99,5)	99,1 % (98,1–99,6)
		Asympt	637	21	4 <sup>c</sup>	611	1	95,5 % (77,2–99,9)	99,3 % (98,3–99,8)
		Alla	1444	72	11 <sup>d</sup>	1358	3	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

<sup>1</sup> GC TMA alternativa amplifieringsresultat representerar antal positiva resultat/antal analyserade specimen: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4, och d: 9/11.

**Tabell 9c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyt specimen jämfört med patientinfektionsstatus**

Symptomstatus	AC2/GC PreservCyt resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
Asympt	Positiv	5	0	1 <sup>1</sup>	3	83,3 % (35,9–99,6)	99,7 % (99,2–99,9)
	Negativ	1	0	5	1273		
	Totalt	6	0	6	1276		
Sympt	Positiv	7	0	0	0	100 % (59,0–100)	100 % (99,0–100)
	Negativ	0	0	0	352		
	Totalt	7	0	0	352		
Alla	Positiv	12	0	1	3	92,3 % (64,0–99,8)	99,8 % (99,4–99,9)
	Negativ	1	0	5	1625		
	Totalt	13	0	6	1628		

<sup>1</sup> Ett specimen hade ett oförenligt resultat: Ovisst resultat för endocervikalt pinnprov i Aptima Combo 2 Assay/positivt resultat för endocervikalt pinnprov i APTIMA GC Assay.

+/+ = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

+/- = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

-/+ = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

-/- = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.



**Neisseria gonorrhoeae** Prestanda enligt klinisk plats**Tabell 10a: Aptima Combo 2 Assay-specimen jämfört med patientinfektionsstatus**

Specimen	Plats	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Provpinne	1	159	56	1	101	1	35,8	98,2 % (90,6–100)	99,0 % (94,7–100)	98,2	99,0
	2	97	13	0	84	0	13,4	100 % (75,3–100)	100 % (95,7–100)	100	100
	3	264	71	6	187	0	26,9	100 % (94,9–100)	96,9 % (93,4–98,9)	92,2	100
	4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
	5	139	12	0	127	0	8,6	100 % (73,5–100)	100 % (97,1–100)	100	100
	6	336	94	10	231	1	28,3	98,9 % (94,3–100)	95,9 % (92,5–98,0)	90,4	99,6
	7	55	53	0	1	1	98,2*	98,1 % (90,1–100)	100 % (2,5–100)	100	50,0
	ALLA	1103	319	17	764	3	29,2	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)	94,9	99,6
Man	1	161	57	0	103	1	36,0	98,3 % (90,8–100)	100 % (96,5–100)	100	99,0
	2	104	19	0	85	0	18,3	100 % (82,4–100)	100 % (95,8–100)	100	100
	3	265	71	2	192	0	26,8	100 % (94,9–100)	99,0 % (96,3–99,9)	97,3	100
	4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
	5	160	14	0	146	0	8,8	100 % (76,8–100)	100 % (97,5–100)	100	100
	6	335	89	1	241	4	27,8	95,7 % (89,4–98,8)	99,6 % (97,7–100)	98,9	98,4
	7	56	54	0	2	0	96,4*	100 % (93,4–100)	100 % (15,8–100)	100	100
	ALLA	1134	324	3	802	5	29,0	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)	99,1	99,4
Provpinne	1	196	30	2	164	0	15,3	100 % (88,4–100)	98,8 % (95,7–99,9)	93,8	100
	2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
	3	191	31	2	158	0	16,2	100 % (88,8–100)	98,8 % (95,6–99,8)	93,9	100
	4	215	7	0	208	0	3,3	100 % (59,0–100)	100 % (98,2–100)	100	100
	5	382	8	1	373	0	2,1	100 % (63,1–100)	99,7 % (98,5–100)	88,9	100
	6	278	36	8	234	0	12,9	100 % (90,3–100)	96,7 % (93,6–98,6)	81,8	100
	7	134	5	3	126	0	3,7	100 % (47,8–100)	97,7 % (93,4–99,5)	62,5	100
	ALLA	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)	88,1	99,9
Kvinna	1	196	24	2	164	6	15,3	80,0 % (61,4–92,3)	98,8 % (95,7–99,9)	92,3	96,5
	2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
	3	191	30	2	158	1	16,2	96,8 % (83,3–99,9)	98,8 % (95,6–99,8)	93,8	99,4
	4	215	5	2	206	2	3,3	71,4 % (29,0–96,3)	99,0 % (96,6–99,9)	71,4	99,0
	5	383	8	0	375	0	2,1	100 % (63,1–100)	100 % (99,0–100)	100	100
	6	282	35	2	244	1	12,8	97,2 % (85,5–99,9)	99,2 % (97,1–99,9)	94,6	99,6
	7	134	5	1	128	0	3,7	100 % (47,8–100)	99,2 % (95,8–100)	83,3	100
	ALLA	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

\* Prevalens överskattad p.g.a. att initial insamling är begränsad till screening för symptomatiska patienter.

Tabell 10b: Aptima Combo 2 Assay – vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus

Specimen	Plats	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Patienttaget	Vaginalt pinnprov	1	70	5	1	65	0	7,1	100 % (47,8–100)	98,5 % (91,7–100)	83,3	100
		2	46	7	0	39	0	15,2	100 % (59,0–100)	100 % (91,0–100)	100	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100 % (15,8–100)	100 % (91,8–100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100 % (2,5–100)	100 % (97,6–100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100 % (2,5–100)	100 % (97,2–100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100 % (47,8–100)	97,1 % (90,1–99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	Ej tillämpligt	100 % (94,7–100)	Ej tillämpligt	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	Ej tillämpligt	100 % (91,8–100)	Ej tillämpligt	100
		ALLA	629	21	3	605	0	3,3	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)	87,5	100
Tagna av kliniker	Vaginalt pinnprov	1	227	12	3	212	0	5,3	100 % (73,5–100)	98,6 % (96,0–99,7)	80,0	100
		2	196	31	2	163	0	15,8	100 % (88,8–100)	98,8 % (95,7–99,9)	93,9	100
		3	113	3	0	109	1	3,5	75,0 % (19,4–99,4)	100 % (96,7–100)	100	99,1
		4	262	5	2	255	0	1,9	100 % (47,8–100)	99,2 % (97,2–99,9)	71,4	100
		5	198	2	0	196	0	1,0	100 % (15,8–100)	100 % (98,1–100)	100	100
		6	296	18	4	272	2	6,8	90,0 % (68,3–98,8)	98,6 % (96,3–99,6)	81,8	99,3
		7	102	0	0	102	0	0,0	Ej tillämpligt	100 % (96,4–100)	Ej tillämpligt	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 % (2,5–100)	100 % (92,7–100)	100	100
		ALLA	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)	86,7	99,8

TP = Sann positiv; FP = Falsk positiv; TN = Sann negativ; FN = Falsk negativ.

Tabell 10c: Aptima Combo 2 Assay PreservCyt specimen jämfört med patientinfektionsstatus

Plats	AC2/GC PreservCyt resultat					Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
		+/+	+/-	-/+	-/-					
1	Positiv	5	0	0	0	5,0	100 % (47,8–100)	100 % (96,2–100)	100	100
	Negativ	0	0	0	95					
	Totalt	5	0	0	95					
2	Positiv	1	0	0	0	0,8	100 % (2,5–100)	100 % (97,0–100)	100	100
	Negativ	0	0	0	123					
	Totalt	1	0	0	123					
3	Positiv	4	0	0	0	1,1	80,0 % (28,4–99,5)	100 % (99,2–100)	100	99,8
	Negativ	1	0	0	470					
	Totalt	5	0	0	470					
4	Positiv	1	0	0	0	0,3	100 % (2,5–100)	100 % (98,7–100)	100	100
	Negativ	0	0	3	283					
	Totalt	1	0	3	283					
5	Positiv	0	0	0	3	0,0	Ej tillämpligt	99,0 % (97,1–99,8)	0,0	100
	Negativ	0	0	0	294					
	Totalt	0	0	0	297					
6	Positiv	1	0	1 <sup>1</sup>	0	0,3	100 % (2,5–100)	99,7 % (98,5–100)	50,0	100
	Negativ	0	0	2	360					
	Totalt	1	0	3	360					
Alla	Positiv	12	0	1	3	0,8	92,3 % (64,0–99,8)	99,8 % (99,4–99,9)	75,0	99,9
	Negativ	1	0	5	1625					
	Totalt	13	0	6	1628					

<sup>1</sup> Ett specimen hade ett oförenligt resultat: Ovisst resultat för endocervikalt pinnprov i Aptima Combo 2 Assay/positivt resultat för endocervikalt pinnprov i APTIMA GC Assay.

+/+ = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

+/- = positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

-/+ = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/positivt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

-/- = negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AC2 Assay/negativt resultat på endocervikalt pinnprov i AGC Assay.

**Neisseria gonorrhoeae** Analys för kvinnor patientinfekterad status**Tabell 11a: Endocervickalt pinnprov och urinprov**

Patientinfekterad status	NAAT		Kultur	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	FU	FS	FS	FU	FS	Symp	Asymp
Infekterad	Ej tillämpligt	+	+	+	+	1	1
Infekterad	-	-	+	-	-	0	1
Infekterad	-	+	+	-	+	5	2
Infekterad	-	+	+	+	+	9	2
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	+	1	0
Infekterad	+	-	+	+	+	3	1
Infekterad	+	+	Ej tillämpligt	+	+	0	1
Infekterad	+	+	-	+	+	11	2
Infekterad	+	+	+	-	+	2	1
Infekterad	+	+	+	+	+	62	21
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	2	3
Ej infekterad	-	-	-	-	-	768	559
Ej infekterad	-	-	-	-	+	12	2
Ej infekterad	-	-	-	+	-	4	3
Ej infekterad	-	-	-	+	+	3	0
<b>Totalt</b>						<b>883</b>	<b>599</b>

**FU** = Female Urine (kvinna, urin); **FS** = Female Endocervical swab (kvinna, endocervikalt pinnprov).  
 "NA" representerar specimen som ej erhöles eller som ej är tillgängliga för analys.

Tabell 11b: Analys av patientinsamlade och klinikerinsamlade vaginala pinnprov

Patientinfekterad status	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Infekterad	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infekterad	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infekterad	+	+	+	+	Ej tillämpligt	+	0	1	1
Infekterad	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infekterad	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infekterad	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infekterad	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infekterad	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infekterad	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infekterad	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infekterad	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infekterad	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Ej infekterad	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Ej infekterad	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Ej infekterad	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Ej infekterad	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Ej infekterad	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Ej infekterad	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Ej infekterad	-	-	-	-	-	Ej tillämpligt	0	2	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	-	15	9	24
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	1	0	1
Ej infekterad	-	Ej tillämpligt	-	-	-	-	2	2	4
Ej infekterad	-	Ej tillämpligt	-	-	Ej tillämpligt	-	0	1	1
Ej infekterad	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Ej infekterad	-	=	-	-	-	Ej tillämpligt	0	1	1
Ej infekterad	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	-	-	Ej tillämpligt	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	Ej tillämpligt	-	-	-	5	4	9
Ej infekterad	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Totalt							810	640	1450

**FS** = Female Endocervical swab (kvinna, endocervikalt pinnprov); **FU** = Female Urine (kvinna, urin); **PVS** = Asymptomatic Patient-Collected Vaginal Swab (asymptomatiskt patientinsamlat vaginalpinnprov); **CVS** = Clinician-Collected Vaginal Swab (klinikerinsamlat vaginalpinnprov); "NA" representerar specimen som ej erhöles eller som ej är tillgängliga för analys. Likhetsstecken (=) representerar oviss vid upprepad analys.

***N. gonorrhoeae* Analys för kvinnor patientinfekterad status**  
**Tabell 11c: Klinisk studie av PreservCyt-lösning med**  
**vätskecytologianalys-specimen Patientinfektionsstatus resultat för**  
***N. gonorrhoeae***

Patientinfekterad status	Resultat av endocervikalt pinnprov		Symptomstatus	
	AC2	AGC	Symp	Asymp
Infekterad	+	+	7	6
Ej infekterad	=	+	0	1
Ej infekterad	-	+	0	5
Ej infekterad	-	-	352	1276
<b>Totalt</b>			<b>359</b>	<b>1288</b>

***N. gonorrhoeae* Analys för män patientinfekterad status**

**Tabell 12: Uretralpinnprov och urinprov**

Patientinfekterad status	NAAT 1		Kultur	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	MU	MS	MS	MU	MS	Symp	Asymp
Infekterad	Ej tillämpligt	+	+	+	+	1	0
Infekterad	-	Ej tillämpligt	+	Ej tillämpligt	+	0	1
Infekterad	-	Ej tillämpligt	+	+	+	1	0
Infekterad	-	-	+	-	-	1	0
Infekterad	-	+	+	+	+	4	1
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	Ej tillämpligt	+	0	1
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	Ej tillämpligt	8	0
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	-	1	0
Infekterad	+	Ej tillämpligt	+	+	+	50	1
Infekterad	+	-	+	+	+	4	1
Infekterad	+	+	Ej tillämpligt	+	+	1	0
Infekterad	+	+	-	+	+	11	1
Infekterad	+	+	+	-	-	1	0
Infekterad	+	+	+	-	+	3	0
Infekterad	+	+	+	+	Ej tillämpligt	1	0
Infekterad	+	+	+	+	+	229	9
Ej infekterad	-	-	-	Ej tillämpligt	-	0	1
Ej infekterad	-	-	-	Ej tillämpligt	+	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	Ej tillämpligt	17	9
Ej infekterad	-	-	-	-	-	411	349
Ej infekterad	-	-	-	-	+	5	10
Ej infekterad	-	-	-	+	-	1	1
Ej infekterad	-	-	-	+	+	0	1
<b>Totalt</b>						<b>750</b>	<b>387</b>

**MU** = Male Urine (man, urin); **MS** = Male Urethral Swab (man, uretralpinnprov); NA = specimen erhöles ej eller är ej tillgängliga för analys.

## RLU-distribution av Aptima-kontroller

Distributionen av RLU:er för Aptima Positive Control, GC/Negative Control, CT och Aptima Positive Control, CT/Negative Control, GC från alla Aptima Combo 2 Assay-körningar utförda under den kliniska studien av specimen presenteras i Tabell 13.

**Tabell 13: Distribution av total RLU av Aptima Combo 2 Assay-kontroller**

Kontroll	Statistik	Total RLU (x1000)		
		Klinisk studie av endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män samt urinprov	Klinisk studie av vaginala pinnprover	Klinisk studie av PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen
Positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC	Max	1572	1996	1747
	75:e percentilen	1160	1279	1264
	Median	1063	1135	1165
	25:e percentilen	996	933	1024
	Min.	274	174	494
Positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT	Max	1359	1420	1438
	75:e percentilen	1202	1255	1288
	Median	1093	1169	1201
	25:e percentilen	989	1084	1099
	Min.	167	249	166

## Precisionsstudie

Precisionstester utfördes på tre platser för att erhålla mått på repeterbarhet och reproducerbarhet. Precisionsstudier genomfördes som en del av den kliniska studien av endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män samt urinprov och den kliniska studien av PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen. För den tidigare studien fick varje plats tre identiska paneler med 13 prover innehållande 0 till 500 fg CT rRNA, 0 till 25 000 fg GC rRNA, eller kombinationer av både CT och GC rRNA. Tester utfördes över tre dagar med olika assaykittbatcher varje dag. Beskrivande statistik med total RLU, inom analys, mellan körningar och mellan platser sammanfattas i Tabell 14a.

För den senare precisionsstudien etablerades reproducerbarheten med en 12-medlems panel som skapades genom att spetsa PreservCyt-lösning med 0 till 2 000 fg/assay CT och 0 till 5 000 fg/assay GC rRNA och alikvotering av 1,0 mL i Aptima Specimen Transfer Kit-insamlingsröret. Två (2) operatörer vid vardera av de tre platserna utförde en körning per dag på tre olika dagar, totalt tre giltiga körningar per operatör. Testningen utfördes med en assaykittbatch. Resultaten av denna precisionsstudie sammanfattas i Tabell 14b.

För båda studierna etablerades reproducerbarheten genom att spetsa lämpligt transportmedium (STM, PreservCyt-lösning) med rRNA. Reproducerbarhet vid analys av kliniska pinnprover, urinprov eller PreservCyt-lösning för vätskecytologi innehållande målorganismer har inte fastställts.

Tabell 14a: Swab Transport Medium (viralt transportmedium)

Panelmedlem	N	Medel-RLU (x1000)	Inom analys		Mellan analyser		Mellan platser		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
Hög	CT-provpinne	54	1 055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Dubbel provpinne*	54	2 338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Dubbel urin*	54	2 281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
	GC-provpinne	54	1 265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
Mellanhög	CT-provpinne	54	1 001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Dubbel provpinne*	54	2 241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
	GC-provpinne	54	1 249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
Låg	CT-provpinne	54	1 013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Dubbel provpinne*	54	2 085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
	Dubbel urin*	54	2 201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
	GC-provpinne	54	1 177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
Negativ	Provpinne	54	7	1 301	18,3	2 311	32,5	1 901	26,8
	Urin	54	7	861	12,0	2 299	32,1	1 994	27,9

\* Dubbla positiva panelmedlemmar innehöll både CT och GC rRNA.

Tabell 14b: PreservCyt Solution

Koncentration (fg/assay)		N	Överensstämmelse	Medel- RLU (x1000)	Inom analys		Mellan analyser		Mellan platser		Mellan operatörer	
CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	162	97,5 %	9,7	31,6	Ej tillämpligt	3,4	Ej tillämpligt	6,4	Ej tillämpligt	4,7	Ej tillämpligt
0	5 000	54	96,3 %	1 296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2 000	0	54	100 %	1 140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2 000	5 000	54	100 %	2 345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100 %	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100 %	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1 000	2 500	54	100 %	2 294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1 %	1 911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5 000	54	100 %	2 136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2 000	250	54	96,3 %	2 044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU = Relative Light Units (relativa ljusenheter); SD = Standard Deviation (standardavvikelse); CV = Coefficient of Variation (variationskoefficient); N/A representerar specimen som är ej tillämpliga för negativa panelmedlemmar.

Prover med oförenliga och ovissa resultat ingick i signalvariabilitetsanalysen.

För CV- och SD-värden lika med 0,0 är variabiliteten p.g.a. denna källa mycket liten relativt andra variationskällor.



## Analytiska prestanda för DTS-system

Se *Analytiska prestanda för Tigris DTS System* enligt avsnittet *Överensstämmelse för kliniska specimen i Tigris DTS System* för Tigris DTS-systemspecifika analytiska prestanda.

Se *Analysresultat för Panther System* för Panther System-specifika analytiska prestanda.

### Analytisk känslighet

*Chlamydia trachomatis* analytisk sensitivitet (gränsvärde för detektering) har fastställts genom direkt jämförelse av spädningar av CT-organismer i cellodlingar samt i assayen. Analytisk sensitivitet för assayen är en inklusionsbildande enhet (IFU) per assay (7,25 IFU/pinnprov, 5,0 IFU/mL urin, 9,75 IFU/mL PreservCyt Solution Liquid Pap) för alla 15 CT serovarer (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 och L3). Spädningar under 1,0 IFU/assay för alla serovarer med positivt resultat i Aptima Combo 2 Assay.

*Neisseria gonorrhoeae* – analytisk sensitivitet har fastställts genom direkt jämförelse av spädningar av 57 olika kliniska isolat i odlingar och i Aptima Combo 2 Assay med pinnprov och urinprover och 20 kliniska isolat med PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen. Analytisk sensitivitet för assayen är 50 celler/assay (362 celler/pinnprov, 250 celler/mL urin, 488 celler/mL PreservCyt-lösning för vätskecytologi). Alla analyserade stammar var emellertid positiva vid mindre än 50 celler/assay.

### Analytisk specificitet

Totalt 198 organismer utvärderades med Aptima Combo 2 Assay i två studier. En initial studie inkluderade 154 odlingsisolat vilka innehöll 86 organismer som kan isoleras från det urogenitala området och 68 ytterligare organismer som representerar ett fylogenetiskt tvärsnitt av organismer. En ytterligare studie för extragenitala prover, inklusive 44 mikrober som kan återfinnas på extragenitala pinnprover. De testade organismerna inkluderade bakterier, svamp, jäst, parasiter och virus.

In den initiala studien testades alla organismer utom *C. psittaci*, *C. pneumoniae* och virus testades vid  $1,0 \times 10^6$  celler/assay i både transportmedium för pinnprov och urinprov. Chlamydia- och Neisseria-organismer testades i PreservCyt-lösningssmedium. *C. psittaci* och *C. pneumoniae* testades vid  $1,0 \times 10^5$  IFU/assay. Virus testades så här: (a) herpes simplex-virus I och II:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/assay, (b) humant papillomavirus 16:  $2,9 \times 10^6$  DNA-kopior/assay och (c) cytomegalovirus:  $4,8 \times 10^5$  infekterade cellodlingsceller/assay.

I den andra studien testades alla organismer i STM. Alla icke-virala isolat vid  $1,0 \times 10^6$  CFU/mL utom *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* och *Peptostreptococcus micros* vilka testades vid  $1,0 \times 10^6$  RNA-kopior/mL. Virus testades vid  $1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/mL utom för norovirus grupp II:  $1,0 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/mL, enterovirus typ 68:  $1,0 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/mL och influensavirus, vilka testades vid  $2,0 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/mL. Endast CT- och GC-prover producerade positiva resultat i Aptima Combo 2 Assay. Listan på organismer som testades i den första studien visas i Tabell 15 och organismerna som testades i den andra studien visas i Tabell 16.

Tabell 15: Analytisk specificitet

Organism	Organism	Organism
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria mucosa</i> (3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria sicca</i> (3)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria subflava</i> (14)
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Herpes simplex-virus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes simplex-virus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Humant papillomavirus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteriodes fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteriodes ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium 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> Serogroup A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> Serogroup B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup 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)" representerar antalet stammar som testades.

Alla testade organismer producerade ett negativt resultat i Aptima Combo 2 Assay baserat på kinetisk profiltyp och RLU.

Tabell 16: Korsreaktivitetsmikroorganismer för specimen från hals och rektum

Organism	Organism	Organism
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumovirus
<i>Anaerococcus</i> spp.	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epstein-Barrvirus	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella</i> spp.
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Respiratoriskt syncytialvirus
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Hepatit B-virus	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Hepatit C-virus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Mänskligt influensavirus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Mänskligt influensavirus B	<i>Streptococcus anginosus</i> group
Coxsackievirus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

## Interfererande substanser

Följande interfererande substanser spetsades individuellt i pinnprovs- och PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen: 10 % blod, p-skum, fuktkräm, hemorrojkräm, kroppsolja, pulver, svampdödande krämer, vaginala smörjmedel, femininspray och leukocyter ( $1,0 \times 10^6$  celler/mL). Följande interfererande substanser spetsades individuellt i urinprover: 30 % blod, urinanalyter, protein, glukos, ketoner, bilirubin, nitrat, urobilinogen, pH 4 (sur), pH 9 (alkalisk), leukocyter ( $1,0 \times 10^6$  celler/mL), cellrester, vitaminer, mineraler, acetaminofen, aspirin och ibuprofen. Samtliga testades med avseende på potentiell assayinterferens i frånvaro och närvaro av CT och GC vid uppskattad rRNA-ekvivalent av 1,0 CT IFU/assay (5 fg/assay) och 50 GC celler/assay (250 fg/assay). rRNA-ekvivalenterna beräknades baserat på genomstorlek och uppskattat DNA:RNA-förhållande/cell i varje organism.

Ingen interferens observerades i närvaro av någon av de analyserade substanserna. Inga hämmare av amplifiering observerades i Aptima Combo 2 Assay.

## Återställning

*Escherichia coli* och *Gardnerella vaginalis* ( $2,4 \times 10^5$  celler/assay) och *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* och *Staphylococcus epidermis* ( $1,0 \times 10^8$  celler/assay) lades till i proverna innehållande rRNA-ekvivalensen av cirka 1,0 CT IFU (5 fg) och 50 GC celler (250 fg). Dessa tillsatser interfererade inte med amplifiering och detektering av CT eller GC rRNA med användning av Aptima Combo 2 Assay.

## Specimenhållbarhetsstudier

### A. Endocervikala pinnprover

Data som underlag för rekommendationer beträffande frakt och förvaring av endocervikala pinnprover genererades med poolade negativa pinnprover. Fem poolade prover spetsades med CT och GC vid slutliga koncentrationer av 10 IFU respektive 100 CFU per reaktion. De spetsade proverna förvarades vid  $-70$  °C,  $-20$  °C,  $4$  °C och  $30$  °C. Proverna testades i duplikat på dag 0, 20, 35, 60 och 90. Alla analysförhållanden var positiva för både CT och GC vid alla tider och temperaturer.

**B. PreservCyt-lösning med vätskecytologianalysprover**

Data som underlag för rekommendationer beträffande frakt och förvaring av PreservCyt vätskecytologianalysprover genererades med poolade negativa PreservCyt-vätskecytologianalysprover. Fyra poolade prover spetsades med CT och GC vid slutliga koncentrationer av 10 IFU respektive 100 CFU per reaktion. PreservCyt-vätskecytologianalysprover placerades vid 30 °C i 7 dagar, efter vilka 1,0 mL av provet tillsattes i ett Aptima överföringsrör. De spetsade proverna förvarades vid 4 °C, 10 °C och 30 °C. Prover förvarade vid 4 °C och 10 °C testades i duplikat vid dag 0, 6, 13, 26, 30 och 36. Prover förvarade vid 30 °C testades i duplikat vid dag 0, 5, 8, 14 och 17. Fyra spetsade PreservCyt-vätskecytologianalysprovspooler tillsattes i Aptima överföringsrör och placerades vid 30 °C i 14 dagar före förvaring vid antingen –20 °C eller –70 °C. Proverna vid –20 °C och proverna vid –70 °C testades i duplikat efter förvaring i 0, 30, 60, 90 och 106 dagar. Alla analysförhållanden var positiva för både CT och GC vid alla tider och temperaturer.

**C. Vaginala pinnprover**

Data som underlag för rekommendationer beträffande frakt och förvaring av vaginala pinnprover genererades med poolade negativa pinnprover. Femton vaginala pinnprovspooler spetsades med CT och GC vid slutliga koncentrationer av 1,0 IFU respektive 50 CFU per reaktion. De spetsade proverna förvarades vid –70 °C, –20 °C, 4 °C och 30 °C. Proverna testades med en alikvot vid dag 0, 20, 36, 73, och 114. Alla analysförhållanden var positiva för både CT och GC vid alla tider och temperaturer.

**D. Urinprover**

Data som underlag för rekommendationer beträffande frakt och förvaring av urinprovet genererades med tio kvinnliga och tio manliga negativa urinprover. Urinproverna spetsades med CT och GC vid slutliga koncentrationer av 10 IFU respektive 100 CFU per reaktion. Två uppsättningar av de spetsade urinproverna förvarades vid 4 °C och 30 °C i 24 timmar innan de tillsattes i transportmedium för urin (UTM). De två uppsättningarna av UTM-prover förvarades sedan vid 4 °C respektive 30 °C, och testades i triplikat vid dag 0, 1, 5, 20 och 35. Alla prover var positiva för både CT och GC när urinproverna förvarades vid 4 °C före tillsats av UTM. När urinproverna förvarades vid 30 °C före tillsats av UTM var samtliga prover positiva för CT och 95 % av proverna var positiva för GC på dag 35. Dessa prover testades efter 116 dagars förvaring vid –20 °C och –70 °C. Alla prover var positiva för både CT och GC i båda förvaringsförhållanden.

**E. Ytterligare studie av hållbarhet hos frysta specimener (vid –20 °C)**

Data som underlag för rekommendationer beträffande förvaring vid –20 °C för endocervikala pinnprover, uretrala pinnprover, vaginala pinnprover, urinprover från kvinnor, urinprover från män och PreservCyt-lösning med vätskecytologianalysprover genererades med användning av 90 specimener för varje typ med negativt resultat, där 30 specimener spetsades med CT och GC vid 1,0 IFU respektive 50 CFU per reaktion; 30 specimener spetsades vid 0,1 IFU respektive 5 CFU per reaktion; och 30 specimener var ospetsade. Specimener förvarades vid –20 °C och testades vid 0, 200 och 400 dagar. Alla spetsade specimener uppfyllde acceptanskriterierna på 95 % överensstämmelse med förväntade resultat.

## **Överensstämmelse för kliniska specimen i Tigris DTS System**

### **Överensstämmelse för Tigris DTS System**

Överensstämmelse mellan Aptima Combo 2 Assay resultat genererade på det helautomatiserade Tigris DTS-systemet och halvautomatiserade DTS-system utvärderades genom att testa endocervikala pinnprover, uretralpinnprover från män, urinprover från män och kvinnor, vaginala pinnprover samt PreservCyt-lösning med vätskecytologianalys-specimen. Varje kliniskt specimen analyserades individuellt med Aptima Combo 2 Assay på både Tigris DTS System och DTS-system på Hologic.

### **Studie av överensstämmelse för kliniska specimen – endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män samt urinprov från kvinnor och män**

Män och kvinnor som besöker STD-klinik, akutvårdsmottagning, allmän hälsovård och familjeplaneringsklinik deltog på sju geografiskt varierande kliniska platser med låg till hög prevalens för CT och GC. Studien av överensstämmelse för kliniska specimen utvärderade överensstämmelse mellan de två systemen med användning av pinnprover och urinprover från 485 män och 576 kvinnor. Av 1 991 specimen som analyserades var det en liten andel som initialt var ogiltiga eller ovissa för CT eller GC på Tigris DTS System (20, 1,0 %) samt på DTS-system (14, 0,7 %). Vid upprepad analys fanns det två (2) kliniska specimen med ovissa GC-resultat på Tigris DTS System som inte ingår i ovisshetsberäkningar. Total procentuell överensstämmelse och procentuella positiva och negativa överensstämmelser beräknades. Specimen som ger oförenliga resultat mellan DTS-system och Tigris DTS-system testades i alternativa TMA-amplifieringsassayer för CT och GC, vilka är amplifieringsanalyser med nukleinsyra (NAAT) som är inriktade CT eller GC rRNA sekvenser som skiljer sig från de som är inriktade i Aptima Combo 2 Assay. Aptima Combo 2 Assay upprepade testning på DTS-system utfördes på specimen som gav oförenliga resultat på Tigris DTS System och DTS-system.

Tabell 17 och 18 visar den totala procentuella överensstämmelsen för alla parade testresultat som erhålls på Tigris DTS System och DTS-system för pinnprover respektive urinprover. Total överensstämmelse var 98,3 % för pinnprover och 99,2 % för urinprover. Se Tabell 5a och 9a för Aptima Combo 2 prestandauppskattningar för endocervikala pinnprover, uretralpinnprover från män och urinprover från kvinnor och män analyserade på DTS-system. Kliniska prestandauppskattningar för Tigris DTS System med endocervikalt pinnprov, uretralt pinnprov från män samt urinprov från kvinnor och män borde vara ungefär lika med tanke på överensstämmelseresultaten.

### **Studie av överensstämmelse för kliniska specimen – vaginalt pinnprov och PreservCyt-lösning vätskecytologispecimen**

Kvinnor som besöker STD-klinik, allmän hälsovård och gynekologklinik bidrog vaginala pinnprover och vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning. Vaginalpinnproverna överfördes direkt till Hologic för analys medan vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning bearbetades vid 2 cytopatologilaboratorier före överföringen. På Hologic utfördes screening av vaginala pinnprover och vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning med Aptima Combo 2 Assay på DTS-system. Specimen med slutliga ogiltiga eller ovissa DTS-systemresultat valdes inte ut för vidare tester på Tigris DTS System. Aptima Combo 2 Assay positiva specimen och en deluppsättning av Aptima Combo 2 Assay negativa specimen valdes ut för jämförande tester på Tigris DTS System. Etthundrasjuttio (170) vaginalpinnprover och 170 vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning från 181 kvinnor analyserades på båda systemen. Majoriteten av specimen (110 vaginalpinnprov och 107 vätskecytologispecimen i

PreservCyt-lösning) som valdes ut för jämförande tester kom från symptomatiska kvinnor. Sjutton (17) arbetslistor initierades: 13 (76,5 %) var giltiga och 4 (23,5 %) var ogiltigförklarade p.g.a. att instrumentet detekterade stark bakgrund vid luminometern. Instrumentet hade lösa Detect 1- och 2-fattningar om skulle ha kunnat släppt in luft i ledningarna eller felaktiga mängder injicerade detekteringsreagens. Dessa arbetslistor var giltiga när de analyserades på nytt. Av 340 testade specimen hade inga ett initialt ogiltigt eller ovisst testresultat på Tigris DTS System.

Tabell 19 och 20 visar de totala procentuella överensstämmelserna för CT- och GC-detektering för alla parade testresultat på Tigris DTS och DTS-system för vaginala pinnprover respektive vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning. Total överensstämmelse var 98,2 % för vaginala pinnprover och 98,2 % för vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning. Se Tabell 5b, 5c, 9b, och 9c för Aptima Combo 2 Assay prestandauppskattningar för vaginalpinnprov och vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning analyserade på DTS-system. Kliniska prestandauppskattningar för Tigris DTS System med vaginalpinnprov och vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning borde vara ungefär lika med tanke på överensstämmelseresultaten.

### **Studie av överensstämmelse för CT/GC klinisk panel – endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män samt urinprov från kvinnor och män**

Studien av överensstämmelse för CT/GC klinisk panel utvärderade ekvivalensen mellan de två systemen med användning av 13 Hologic-preparerade kliniska CT/GC-paneler innehållande 0 till 2 500 inklusionsbildande enheter (IFU)/mL CT och/eller 0 till 125 000 kolonibildande enheter (CFU)/mL GC. De kliniska CT/GC-panelerna skapades från pinnprover och urinprov tagna från 222 män och 117 kvinnor som bedömdes vara ej infekterade baserat på negativa resultat av Aptima Combo 2 Assay pinnprover och urinprover på DTS-system. Vardera av de 13 CT/GC-panelerna bestod av 5 replikat av varje specimentyp (endocervikalt pinnprov, uretralpinnprov från man, urinprov från kvinna, urinprov från man), dvs. totalt 20 replikat per panel.

Tabell 21 visar procentuell överensstämmelse med förväntade CT- och GC-resultat för Tigris DTS System och för DTS-system för vardera av de 13 CT/GC-panelerna. Koncentrationerna var mellan 10 gånger under till 1 000 gånger över Aptima Combo 2 Assay de analytiska gränserna för 1 IFU/assay för CT och 50 CFU/assay för GC. I Tabell 21 visas även den totala procentuella överensstämmelsen (99,3 %) mellan CT/GC-panelresultaten från Tigris DTS System och från DTS-system. Positiva och negativa överensstämmelser visas i Tabell 22 och 23 för CT- respektive GC-panelresultat. För pinnprover och urinpaneler var de positiva resultaten 100 % respektive 96,2 % för CT och båda var 100 % för GC. Negativ överensstämmelse för pinnprover och urinprover var 100 % respektive 98,0 % för CT och båda var 100 % för GC. Tre av 5 panelreplikater med urin från kvinnor, vilka var en logg under den analytiska sensitiviteten med Aptima Combo 2 Assay på 1 IFU/assay för CT, var CT- på Tigris System. Ett av de 5 panelreplikaten med urin från kvinnor från en separat panel var CT- på DTS-system.

**Tabell 17: Studie av överensstämmelse för kliniska specimen: Resultat av endocervikala pinnprover och uretralpinnprover från män<sup>1</sup>**

Tigris DTS System	DTS-system				Totalt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>30</b>	0	0	0	30
CT+/GC-	0	<b>108</b>	0	2 <sup>5</sup>	110
CT-/GC+	1 <sup>2</sup>	0	<b>67</b>	0	68
CT-/GC-	0	12 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	<b>796</b>	810
Totalt	31	120	69	798	1 018
Procentuell överensstämmelse (95 % KI)	96,8 % (83,3-99,9)	90,0 % (83,2-94,7)	97,1 % (89,9-99,6)	99,7 % (99,1-100)	ej tillämpligt
Total procentuell överensstämmelse (95 % KI): 98,3 % (97,3-99,0)					

+ betecknar positiv, – betecknar negativ, n/a = Not Applicable (ej tillämplig).

<sup>1</sup> Data visas inte: Två specimen var CT-/GC-ovissa på både Tigris och DTS-system. Ett specimen var CT-/GC-positivt på Tigris DTS System, men CT-/GC-ovisst på DTS-system. Vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system testades detta specimen CT-/GC-. Specimen testade även GC- i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

<sup>2</sup> 1/1 var CT+/GC+ vid omtestning på DTS-system och var CT+ i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

<sup>3</sup> 11/12 testades om. 11/11 var CT-/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system. 9/11 var CT- vid testning i den alternativa TMA-amplifieringsassayen och 2/11 var CT+.

<sup>4</sup> 2/2 var CT-/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system och var GC- i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

<sup>5</sup> 2/2 var CT-/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system och var CT- i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

**Tabell 18: Studie av överensstämmelse för kliniska specimen: Resultat av urinprover från kvinnor och män**

Tigris DTS System	DTS-system				Totalt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>32</b>	0	0	0	32
CT+/GC-	0	<b>100</b>	0	1 <sup>3</sup>	101
CT-/GC+	0	0	<b>52</b>	0	52
CT-/GC-	0	8 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	<b>776</b>	785
Totalt	32	108	53	777	970
Procentuell överensstämmelse (95 % KI)	100 % (89,1-100)	92,6 % (85,9-96,7)	98,1 % (89,9-100)	99,9 % (99,3-100)	ej tillämpligt
Total procentuell överensstämmelse (95 % KI): 99,2 % (98,1-99,5)					

+ betecknar positiv, – betecknar negativ, n/a = Not Applicable (ej tillämplig).

<sup>1</sup> 7/8 var CT-/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system och var CT- i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

1/8 var CT+/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system och var CT+ i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

<sup>2</sup> 1/1 var CT-/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system och var GC- i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

<sup>3</sup> 1/1 var CT-/GC- vid omtestning i Aptima Combo 2 Assay på DTS-system och var CT+ i den alternativa TMA-amplifieringsassayen.

**Tabell 19: Studie av överensstämmelse för kliniska specimen: Resultat från vaginala pinnprover**

Tigris DTS System	DTS-system				Totalt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Totalt	26	44	25	75	170
Procentuell överensstämmelse (95 % KI)	100 % (86,8–100)	100 % (92,0–100)	96,0 % (79,6–99,9)	97,3 % (90,7–99,7)	ej tillämpligt
Total procentuell överensstämmelse (95 % KI): 98,2 % (94,9–99,6)					

+ betecknar positiv, – betecknar negativ, n/a = Not Applicable (ej tillämplig).

**Tabell 20: Studie av överensstämmelse för kliniska specimen: Resultat för PreservCyt Solution Liquid Pap Specimen**

Tigris DTS System	DTS-system				Totalt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	1	45
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	1	1	73	75
Totalt	26	45	25	74	170
Procentuell överensstämmelse (95 % KI)	100 % (86,8–100)	97,8 % (88,2–99,9)	96,0 % (79,6–99,9)	98,6 % (92,7–100)	ej tillämpligt
Total procentuell överensstämmelse (95 % KI): 98,2 % (94,9–99,6)					

+ betecknar positiv, – betecknar negativ, n/a = Not Applicable (ej tillämplig).



**Tabell 21: Studie av överensstämmelse för CT/GC klinisk panel: Överensstämmelse med förväntade CT- och GC-resultat för endocervikala pinnprov, uretralpinnprov från män och urinprov från kvinnor och män**

Panelmedlem CT/GC	Panelmedlemskoncentration <sup>1</sup>		Replikat	CT		GC	
	CT IFU/mL	GC CFU/mL		Tigris %Överens- stämmelse	DTS %Överens- stämmelse	Tigris %Överens- stämmelse	DTS %Överens- stämmelse
Låg/låg	2,5	125	20	100	100	100	100
Låg/hög	2,5	125 000	20	100	95 <sup>3</sup>	100	100
Hög/låg	2 500	125	20	100	100	100	100
Hög/hög	2 500	125 000	20	100	100	100	100
Mycket låg/neg	0,25 <sup>2</sup>	0	20	85 <sup>4</sup>	100	100	100
Låg/neg	2,5	0	20	100	100	100	100
Mellanhög/neg	25	0	20	100	100	100	100
Hög/neg	2 500	0	20	100	100	100	100
Neg/Mycket låg	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg/låg	0	125	20	100	100	100	100
Neg/mellanhög	0	1 250	19	100	100	100	100
Neg/hög	0	125 000	20	100	100	100	100
Neg/neg	0	0	20	100	100	100	100

Total procentuell överensstämmelse mellan Tigris och DTS (95 % KI): 99,3 % (98,3–99,8)

IFU = Inclusion Forming Units (inklusionsbildande enheter), CFU = Colony Forming Units (kolonibildande enheter), Tigris %Överensstämmelse = Överensstämmelse mellan Tigris med förväntade resultat, DTS %Överensstämmelse = Överensstämmelse mellan DTS med förväntade resultat.

<sup>1</sup> Ett insamlingsrör innehåller cirka 2,9 mL transportmedium för pinnprover och 4,0 mL transportmedium/urinblandning för urinprover.

<sup>2</sup> CT-koncentrationen i denna CT/GC klinisk panelmedlem är en logg under analytisk sensitivitet för Aptima Combo 2 Assay på 1 IFU/assay (7,25 IFU/pinnprov, 5 IFU/mL urin).

<sup>3</sup> Ett av de 5 panelreplikaten med urin från kvinnor var CT- på DTS-system.

<sup>4</sup> Tre av de 5 panelreplikaten med urin från kvinnor var CT- på Tigris System.

**Tabell 22: Studie av överensstämmelse för CT/GC klinisk panel: CT-resultat för endocervikalt pinnprov och uretralt pinnprov från män samt urinpanelen från män och kvinnor**

Specimen	N	DTS+	DTS+	DTS-	DTS-	Positiv överensstämmelse (95 % KI)	Negativ överensstämmelse (95 % KI)
		Tigris+ n	Tigris- n	Tigris+ n	Tigris- n		
Provpinne	129	80	0	0	49	100 (95,5–100)	100 (92,7–100)
Urin	130	76	3 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	50	96,2 (89,3–99,2)	98,0 (89,6–100)

+ betecknar positiv, – betecknar negativ, KI = konfidensintervall.

<sup>1</sup> Tre av 5 panelreplikaten med urin från kvinnor, vilka var en logg under den Aptima Combo 2 Assay analytiska sensitiviteten med 1 IFU/assay för CT, var CT- på Tigris System.

<sup>2</sup> Ett av de 5 panelreplikaten med urin från kvinnor var CT- på DTS-system.

**Tabell 23: Studie av överensstämmelse för CT/GC klinisk panel: GC-resultat för endocervikalt pinnprov och uretralt pinnprov från män samt urinpanelen från män och kvinnor**

Specimen	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positiv överensstämmelse (95 % KI)	Negativ överensstämmelse (95 % KI)
Provpinne	129	79	0	0	50	100 (95,4–100)	100 (92,9–100)
Urin	130	80	0	0	50	100 (95,5–100)	100 (92,9–100)

+ betecknar positiv, – betecknar negativ, KI = Konfidensintervall, Tigris = Tigris DTS.

## Precisionsstudie

Tigris DTS System-precision (dvs. reproducerbarhet) har utvärderats på en extern klinisk plats samt på Hologic. Aptima Combo 2 Assay-precision har utvärderats på tre Tigris-system, två studieplatser, två Aptima Combo 2 Assay-kittbatcher och fyra operatörer. Tabell 24 visar precisions-RLU-data i form av medel, standardavvikelse, variationskoefficient (CV) och procentuell överensstämmelse med förväntade resultat för beräkningar av variabilitet mellan platser, mellan operatörer, mellan batcher, mellan analyser, och inom analyser.

På den externa platser utförde två operatörer tre arbetslistor (dvs. analyser) per Aptima Combo 2 Assay-batch på ett Tigris DTS-system och, dvs. totalt 6 arbetslistor var. På Hologic utförde två operatörer tre arbetslistor per Aptima Combo 2 Assay-kittbatch på vardera av två Tigris DTS-system, dvs. totalt 12 arbetslistor var. Totalt genomfördes 36 arbetslistor. Varje arbetslista bestod av sex identiska precisionspaneler med 12 medlemmar innehållande 0 till 2 000 fg/assay av CT rRNA och/eller 0 till 2 433 fg/assay av GC rRNA. Varje arbetslista bestod av sex identiska precisionspaneler med 12 medlemmar innehållande 0 till 2 000 fg/assay av CT rRNA och/eller 0 till 5 000 fg/assay av GC rRNA. Panelmedlemmar innehållande CT och GC klassades som havandes låg (5 eller 100 fg/assay), mellan hög (1 000 fg/assay) eller hög ( $\geq 2 000$  fg/assay) koncentration av CT och låg ( $\leq 250$  fg/assay), mellan hög (ca. 2 400 fg/assay) eller hög (5 000 fg/assay) koncentration av GC. Reproducerbarheten fastställdes genom att spetsa transportmedium för pinnprover med rRNA. Reproducerbarhet vid analys av pinnprover och urinprov innehållande målorganismer har inte fastställts. Precisionen har uppskattats i enlighet med NCCLS-riktlinjer EP5-A (32).

Tabell 24: Precisionsdata för Tigris DTS System

Konc.		N	Medelvärde RLU (x1000)	% Överens- stämmelse	Inom analys		Mellan platser		Mellan batcher		Mellan operatörer		Mellan analyser	
CT	GC				SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)
Neg	Neg	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg	Hög	215	1 216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Hög	Neg	216	1 266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Hög	Hög	210	2 445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg	Låg <sup>1</sup>	217	1 132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Låg <sup>1</sup>	Neg	214	1 053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Mellanhög	Mellanhög	214	2 429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Låg <sup>1</sup>	Låg <sup>1</sup>	216	2 112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Låg <sup>1</sup>	Hög	216	2 282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Hög	Låg <sup>1</sup>	215	2 318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = Standard Deviation (standardavvikelse), %CV = variationskoefficient, % Överensstämmelse. = Procentuell överensstämmelse, konc. = Koncentration.

Obs! Variabiliteten för vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan inträffa om variabiliteten på grund av dessa faktorer är mycket liten. När detta inträffar är variabiliteten som mäts med standardavvikelse och %KV ställd på 0. Se NCCLS Approved Guidelines EP5-A (32).

<sup>1</sup> Låga panelmedlemmar spetsades vid påstådd analytisk sensitivitet hos assay (5 fg CT rRNA/assay, 250 fg GC rRNA/assay, eller både och för dubbla positiva panelmedlemmar). För CT motsvarar den testade målnivån ungefär 36 fg/pinnprov och 25 fg/mL urin. För GC motsvarar den testade målnivån ungefär 1 800 fg/pinnprov och 1 250 fg/mL urin. Baserat på genomstorlek och uppskattad DNA:RNA förhållande/cell i varje organism är 5 fg motsvarigheten till 1 IFU CT och 250 fg är motsvarigheten till 50 celler GC.

## **Analytiska prestanda för Tigris DTS-system**

Se *Analysresultat för Panther System* för Panther System-specifika analytiska prestanda.

### **Studie av analytisk sensitivitetsekvivalens**

Spädningar av tre CT-serovarer (E, F, G) förknippade med urogenital sjukdom testades på tre Tigris DTS-systeminstrument och parallellt på DTS-system. CT-serovaryerna späddes ut i transportmedium för pinnprover och en pool med bearbetat urinprov. Koncentrationerna var mellan 3 inklusionsbildande enheter (IFU) per assay till 0,1 IFU per assay, vilket är en logg under den påstådda analytiska sensitiviteten för assayen av en IFU per assay (7,25 IFU/swab, 5 IFU/mL urin). Procentuell positivitet mellan Tigris DTS och DTS-system motsvarade 95 % konfidens för alla tre serovarer ned till nivån för det analytiska påståendet. Spädningar under nivån var också positiva på båda plattformarna. Totalt sett demonstrerades jämförbar sensitivitet vid en detekteringsnivå av IFU per assay mellan Tigris DTS och DTS-system.

En sensitivitetspanel i poolen med vaginaspecimen och en sensitivitetspanel i poolen med efterbearbetade vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning preparerades vid CT 5 fg rRNA och testade 60 replikat på Tigris DTS-systemet. Procentuell positivitet (95 % KI) på Tigris DTS-system för vaginala pinnprover var 100 % (95,1–100) och efterbearbetade vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning var 100 % (95,1–100).

Spädningar av tre GC-kliniska isolat analyserades på tre Tigris DTS-system och parallellt på DTS-system. GC-isolaten späddes ut i transportmedium för pinnprover och en pool med bearbetat urinprov. Koncentrationerna var mellan 150 celler per assay till 5 celler per assay, vilket är en logg under den påstådda analytiska sensitiviteten för assayen med 50 celler/assay (362 celler/pinnprov, 250 celler/mL urin). Procentuell positivitet mellan Tigris DTS och DTS-system motsvarade 95 % konfidens för alla tre isolat ned till nivån för det analytiska påståendet. Spädningar under nivån var också positiva på båda plattformarna. Totalt sett demonstrerades jämförbar sensitivitet vid en detekteringsnivå av 50 celler per assay mellan Tigris DTS och DTS-system.

En sensitivitetspanel i poolen med vaginaspecimen och en sensitivitetspanel i poolen med efterbearbetade vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning preparerades vid GC 250 fg rRNA och testade 60 replikat på Tigris DTS-systemet. Procentuell positivitet (95 % KI) på Tigris DTS-system för vaginala pinnprover var 100 % (95,1–100) och efterbearbetade vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning var 100 % (95,1–100).

### **Studie av CT/GC rRNA spetsad klinisk panelstudie – vaginalt pinnprov och vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning**

Studien av spetsad CT/GC rRNA utvärderade avtalet mellan de två systemen med två Hologic-preparerade kliniska CT/GC-paneler spetsade med 0 till 5 000 fg rRNA/assay av CT och/eller 0 till 250 000 fg rRNA/assay av GC. De kliniska CT/GC-panelerna skapades från vaginalt pinnprov och vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning insamlade från 309 kvinnor vars specimen hade negativa Aptima Combo 2 Assay resultat på DTS-systemen vid testningen på Hologic. Negativa specimen poolades enligt specimentyp, spetsat eller ej spetsat med CT och/eller GC rRNA, samt alikvoterat som replikat av varje panelmedlem. Replikater av vardera av 13 panelmedlemmar med olika spetsade rRNA-nivåer kombinerades för att skapa en klinisk panel för varje specimentyp. Varje panel innehöll totalt 132 replikat.

Ett replikat av vaginalpinnprov från panelmedlemmen med mycket låg CT-koncentration (0,05 fg rRNA/assay) hade ett motsvarande CT-resultat på DTS-systemen.

Tabell 25 visar procentuell överensstämmelse för varje nivå av rRNA i vaginalpinnprovet respektive vätskecytologipanelerna i PreservCyt-lösning, med förväntade CT- och GC-resultat för Tigris DTS-systemet och för DTS-systemen. Koncentrationerna var mellan 1 logg under till 3 loggar över 5 fg rRNA/assay för CT och 250 fg rRNA/assay för GC. I Tabell 25 visas även de totala procentuella överensstämmelserna (99,2 % för vaginal pinnprovspanel och 100 % för vätskecytologipanelen i PreservCyt-lösning).

**Tabell 25: Klinisk studie av överensstämmelse för CT/GC rRNA spetsad panel: Överensstämmelse med förväntade CT- och GC-resultat för vaginalpinnprovspanelen och vätskecytologipanelen i PreservCyt-lösning**

Panelmedlem CT/GC	Koncentration (fg rRNA/ assay)		Replikat	Vaginal pinnprovspanel				Panel med vätskecytologi i PreservCyt-lösning			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris %Överens- stämmelse	DTS %Överens- stämmelse	Tigris %Överens- stämmelse	DTS %Överens- stämmelse	Tigris %Överens- stämmelse	DTS %Överens- stämmelse	Tigris %Överens- stämmelse	DTS %Överens- stämmelse
Låg/låg	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Låg/hög	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hög/låg	5 000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hög/hög	5 000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Mycket låg/neg	0,5	0	10	100	88,9 <sup>1</sup>	100	100	100	100	100	100
Låg/neg	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Mellanhög/neg	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hög/neg	5 000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Mycket låg	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/låg	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/mellanhög	0	2 500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/hög	0	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/neg	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
Total procentuell överensstämmelse mellan Tigris och DTS (95 % KI): 99,2 % (95,8–100)								Total procentuell överensstämmelse mellan Tigris och DTS (95 % KI): 100 % (97,2–100)			

DTS % Överensstämmelse = Överensstämmelse mellan DTS och förväntade resultat, Tigris % överensstämmelse = Överensstämmelse mellan Tigris DTS och förväntade resultat.

<sup>1</sup> 1/10 replikat hade ovissa CT-resultat på DTS-systemen och uteslöts ur denna analys. 8/9 överensstämde med förväntade resultat. 1/9 var CT- på DTS-systemen. CT-koncentrationen av denna panelmedlem är 1 logg under 5 fg rRNA/assay.

## Studie av analytisk specificitetsekvivalens

För nukleinsyreplifieringsanalyser avgörs analytisk specificitet med hänsyn till individuella organismer främst av assaykemin (t.ex. oligonukleotidsekvenser) snarare än enligt plattformen. Eftersom reagensen för Aptima Combo 2 Assay är identiska mellan Tigris DTS System och DTS-system, utformades de analytiska specificitetsexperimenten på Tigris DTS-systemet med betoning på de mest utmanande odlingsisolaten. Dessa organismer inkluderar organismer som är kända för att korsreagera i andra amplifieringsassayer. Tjugofyra (24) odlingsisolat valdes från panelen med organismer i Tabell 15, inklusive 3 organismer som är närmast besläktade med CT och 17 organismer som är närmast besläktade med GC. Alla de analyserade organismerna producerade negativa resultat på Tigris DTS-systemet.

## Studie av ekvivalens av interfererande substanser

Blod som är vanligt förekommande i urogenitala specimen kan interferera i vissa amplifieringsassayer. Helblod användes för att fastställa graden av blodinterferens på Tigris DTS och ekvivalens mellan Tigris DTS-systemet och DTS-systemen med hänsyn till denna potentiella interferent. Färskt blod tillsattes i det kliniska pinnprovet, det vaginala pinnprovet,

efterbearbetad vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning och urinprovspooler, och testades för potentiell assayinterferens i frånvaro och närvaro av CT- och GC-mål. Den uppskattade rRNA-ekvivalensen av en CT IFU/assay (5 fg/assay) och 50 GC celler/assay (250 fg/assay) användes då dessa representerar den analytiska sensitiviteten hos assayen. rRNA-ekvivalenterna beräknades baserat på genomstorlek och uppskattat DNA:RNA-förhållande/cell i varje organism. Specimen analyserades på två Tigris DTS-system. Alla prover innehållande målnukleinsyra var positiva vid analys på en nivå av 10 % (vol/vol) blod i pinnprover, vaginala pinnprover, efterbearbetade vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning och 30 % (vol/vol) blod i urinprov. Alla prover som inte innehöll mål som var korrekt identifierade som negativa för både CT och GC. Dessa resultat är identiska med resultaten som demonstrerades för DTS-systemen när de spetsades med samma mängder blod.

Blod som tillsattes på pinnprovet, det vaginala pinnprovet, efterbearbetad vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning samt urinproverna i mycket högre volym än vad som kan förväntas vid normal provtagning interfererade inte med resultaten på Tigris DTS-systemet.

### Överföringsstudier för Tigris DTS-systemet

För att fastställa att Tigris DTS-systemet minimerar risken för falska positiva resultat på grund av överförda föroreningar genomfördes en studie på flera dagar med paneler med tillsatser på tre Tigris DTS-system. Studien använde 20 % högmåls-GC-prover innehållande  $1,0 \times 10^9$  celler/reaktion, vilka var slumpmässigt åtskilda bland 80 % negativa prover innehållande transportmedium för pinnprover. Under studien analyserades 1 372 högmålsprover och 5 516 negativa prover på tre Tigris DTS-system. Total överföringsfrekvens, inklusive både falska positiva och ovissa resultat, var i genomsnitt 0,3 % (18/5491). Totalt 25 negativa prover rapporterades som ogiltiga och uteslöts ur beräkningen. En separat analys utfördes på en deluppsättning av studiebefolkningen bestående av de negativa proverna som omedelbart följde ett positivt högmålsresultat. Överföringsfrekvensen för denna deluppsättning av populationen, inklusive både falska positiva och ovissa resultat, var i genomsnitt 1,1 % (12/1097). För falska positiva resultat i denna deluppsättning var överföringsfrekvensen mellan 0 % och 1,1 % på tre Tigris DTS-system. För ovissa resultat i denna deluppsättning var överföringsfrekvensen mellan 0 % och 0,9 % på tre Tigris DTS-system. Dessa resultat demonstrerar att överförda föroreningar minimeras på Tigris DTS-systemet.

**Analytiska prestanda på Panther System****Klinisk studie av överensstämmelse vid spetsning**

Individuella negativa urinprover spetsades med CT/serovar G, GC eller en kombination av CT och GC för att skapa en panel med 120 positiva CT-resultat, 120 positiva GC-resultat och 120 dubbelpositiva panelmedlemmar. CT-positiva panelmedlemmar spetsades med organismer vid 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL eller 25 IFU/mL (0,5 fg/assay, 5 fg/assay eller 50 fg/assay). GC-positiva panelmedlemmar spetsades med organismer vid 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL eller 1 250 CFU/mL (25 fg/assay, 250 fg/assay eller 2 500 fg/assay). Dubbla positiva prover spetsades med CT-organismer vid 2,5 IFU/mL (5 fg/assay) och GC-organismer vid 2 500 000 CFU/mL (5 000 000 fg/assay) eller CT vid 25 IFU/mL (50 fg/assay) och GC vid 1 250 CFU/mL (2 500 fg/assay) eller CT vid 25 000 IFU/mL (50 000 fg/assay) och GC vid 125 CFU/mL (250 fg/assay) eller CT vid 2,5 IFU/mL (5 fg/assay) och GC vid 125 CFU/mL (250 fg/assay). Utöver detta togs 120 CT och GC negativa urinprover. De positiva och negativa panelerna analyserades på tre Panther-system och tre Tigris DTS-system. Positiv procentuell överensstämmelse mellan Panther-system och Tigris DTS-system var 100 % med ett lägre 95 % konfidensintervall av 99,5 för CT och GC. Negativ procentuell överensstämmelse mellan Panther-system och Tigris DTS-system var 99,9 % med ett lägre 95 % konfidensintervall av 99,5. Resultaten av studien visas i Tabell 26.

**Tabell 26: Klinisk studie av överensstämmelse vid spetsning: Överensstämmelse med förväntade CT- och GC-resultat**

Panelmedlem	Koncentration (IFU eller CFU/mL)		Koncentration (fg/assay)		Replikat	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris %Överensstämmelse	Panther %Överensstämmelse	Tigris %Överensstämmelse	Panther %Överensstämmelse
<b>CT/GC-paneler<sup>1,2</sup></b>									
Låg/låg	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Mellanhög/mellanhög	25	1 250	50	2 500	90	100	100	100	100
Låg/hög	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Hög/låg	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
<b>GC-paneler<sup>2,3</sup></b>									
Neg/mycket låg	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg/låg	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg/mellanhög	0	1 250	0	2 500	120	100	99,2	100	100
<b>CT-paneler<sup>1,3</sup></b>									
Mycket låg/neg	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Låg/neg	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Mellanhög/neg	25	0	50	0	120	100	100	100	100
<b>Negativa paneler<sup>3</sup></b>									
Neg/neg	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

\* En panelmedlem var feltillverkad och uteslöts ur analysen.

<sup>1</sup> Total CT positiv procentuell överensstämmelse mellan Tigris och Panther (95 % KI): 100 % (99,5–100).

<sup>2</sup> Total GC positiv procentuell överensstämmelse mellan Tigris och Panther (95 % KI): 100 % (99,5–100).

<sup>3</sup> Total negativ procentuell överensstämmelse mellan Tigris och Panther (95 % KI): 99,9 % (99,5–100).

## Studie av analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet hos Aptima Combo 2 Assay analyserades med användning av tre representativa provmatriser. Dessa var urinbearbetade med transportmedium för urin (UTM), PreservCyt vätskecytologianalyslösning utspädd med transportmedium (STM), samt STM. CT och GC rRNA spetsades i pooler av dessa tre matriser vid följande koncentrationer vid RNA-ekvivalenta koncentrationer 0,5 fg/assay, 5 fg/assay och 50 fg/assay (rRNA-ekvivalenter av 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL eller 25 IFU/mL) för CT eller 25 fg/assay, 250 fg/assay eller 2 500 fg/assay för GC (rRNA-ekvivalenter av 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL eller 1,250 CFU/mL). rRNA-ekvivalenterna beräknades baserat på genomstorlek och uppskattat DNA:RNA-förhållande/cell i varje organism. Dessa paneler testades på tre Panther-system med användning av tre batcher av reagens i replikat av 96. Överensstämmelsen med det förväntade resultatet beräknades. Överensstämmelse med förväntade resultat var 100 % (95 % KI 96,1–100 %) för alla urinpaneler, 100 % (95 % KI 96,0–100 %) för alla vätskecytologipaneler i PreservCyt-vätska och 100 % (95 % KI 96,1–100 %) för alla STM-paneler. Den analytiska sensitiviteten för assayen är 2,5 IFU/mL för CT och 125 CFU/mL för GC.

## Reproducerbarhetsstudie

Aptima Combo 2 Assay-precisionen utvärderades över tre Panther-system och tre Aptima Combo 2 Assay-kitbatcher under 24 dagar. Panelerna skapades genom att spetsa CT och/eller GC rRNA i STM vid de visade koncentrationerna i Tabell 27. Operatörer utförde två analyser per dag med varje panelmedlem i replikat av två per analys. Överensstämmelsen med det förväntade resultatet beräknades och precisionen uppskattades enligt NCCLS Guidelines EP5-A2 (34). Det totala antalet replikat för varje panel var 96. Tabell 27 visar precisions-RLU-data i form av medel, standardavvikelse, variationskoefficient (CV), procentuell överensstämmelse med förväntade resultat och beräkningar av variabilitet mellan instrument, mellan batcher, mellan analyser och inom analyser, samt total variabilitet.



Tabell 27: Panther-precision för Aptima Combo 2 Assay

Matris	CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)	N*	Medel- RLU (x1000)	%Överens- stämmelse	Mellan instrument		Mellan batcher		Mellan analyser		Inom analys		Totalt	
						SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1 226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1 249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1 268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1 081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1 266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1 250	96	1 309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2 456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2 500	96	2 509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1 000	2 500	96	2 496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
1 000	125	96	2 471	100	83,63	3,4	9,36	0,4	0	0	52,35	2,1	99,1	4	
Urin	0	0	94	6	100	0,2	3,2	0,66	10,8	0,36	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95	863	100	70,73	8,2	165,65	19,2	47,97	5,6	132,27	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95	1 129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1 246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1 016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1 209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1 250	96	1 252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95	2 290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
PreservCyt	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96	1 113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1 194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1 222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1 189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1 250	95	1 239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
2,5	125	95	2 333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5	

**Obs!** Variabiliteten för vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan inträffa om variabiliteten på grund av dessa faktorer är mycket liten. När detta sker är SD = 0 och CV = 0.

\* Totalt antal replikat för varje panel = 96. I utvalda analyser omtestades inte individuella ogiltiga replikat.

## Analytisk specificitet

Analytisk specificitet testades inte på Panther System. Se *Analytiska prestanda för Tigris DTS-system* för Studie av analytisk specificitetsekvivalens.

## Studie av ekvivalens av interfererande substanser

Blod som är vanligt förekommande i urogenitala specimen kan interferera i vissa amplifieringsassayer. Helblod användes för att fastställa graden av blodinterferens på Panther System med hänsyn till denna potentiella interferent. Färskt blod tillsattes i kliniska pooler av vaginala pinnprov, efterbearbetade vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning eller urinprover och testades för potentiell assayinterferens i frånvaro och närvaro av CT- och GC-mål. De uppskattade rRNA-ekvivalenserna av en CT IFU/assay (5 fg/assay) och 50 GC-celler/assay (250 fg/assay) användes då dessa representerar den analytiska sensitiviteten hos assayen. Specimen analyserades på Panther System. Alla prover innehållande målnukleinsyra var positiva vid analys på en nivå av 10 % (vol/vol) blod i pinnprover eller vätskecytologispecimen i PreservCyt-lösning eller 30 % (vol/vol) blod i urinprover. Alla prover som inte innehöll mål som var korrekt identifierade som negativa för både CT och GC.

Dessa resultat är identiska med resultaten som demonstrerades för Tigris DTS-systemen när de spetsades med samma mängder blod. Blod som tillsattes på pinnprov, PreservCyt och urinprover i mycket högre volym än vad som kan förväntas vid normal provtagning interfererade inte med resultaten på Panther System.

## Överföringsstudier för Panther System

För att fastställa att Panther System minimerar risken för falska positiva resultat på grund av överförda föroreningar genomfördes en analytisk studie med flera körningar på spetsade paneler på tre Panther-system. Överföringen utvärderades med ca 20 % högtiter-GC-prover spridda mellan negativa prover. Körningarna inkluderade i kluster av högpositiva prover med kluster av negativa prover såväl som enkla höga positiva prover i ett specifikt mönster inom körningen. Högtiterprover preparerades med GC rRNA spetsat i STM för en slutlig koncentration av  $5 \times 10^5$  fg rRNA/reaktion (rRNA-ekvivalent av  $2,5 \times 10^5$  CFU/mL). Testerna utfördes med 5 körningar på vardera av tre Panther-system med totalt 2 936 negativa prover. Total överföringsfrekvens var 0 % med ett 95 % konfidensintervall av 0–0,1 %. Fyra negativa prover rapporterades som ogiltiga och uteslöts ur beräkningen.

## Extragenitala specimentyper (specimen från hals och rektum)

### Sammanfattning

Sammantaget stöder den analytiska och kliniska data nedan användning av Aptima Combo 2 Assay för testning av specimen från rektum och hals för kvalitativ detektering och differentiering av ribosom-RNA (rRNA) från *Chlamydia trachomatis* (CT) och/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC) för att underlätta diagnos av klamydial och/eller gonokock sjukdom.

### Analytisk känslighet

95 % gränsvärde för detektering för extragenitala pinnprov med Aptima Combo 2 Assay har fastställts för pinnprover från hals och rektum. Två CT-serovarer (E och G) och två kliniska GC-isolat spetsades i pooler med dessa pinnprov. Panelerna analyserades på två Panther-system med en reagensbatch i replikat på minst 20 över åtta dagar.

95 % gränsvärde för pinnprover från hals är 0,005 IFU/mL (95 % KI 0,003–0,020) för CT och 0,10 CFU/mL (95 % KI 0,09–0,13) för GC. 95 % gränsvärde för pinnprover från rektum är 0,007 IFU/mL (95 % KI 0,005–0,023) för CT och 0,10 CFU/mL (95 % KI 0,09–0,12) för GC.

### Kliniska prestandadata

Kliniska prestandadata utvärderades från 15 artiklar i vetenskaplig litteratur (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 28, 31, 35, 36, 42, 43, 46, 47) var och en av vilka rapporterade användning av Aptima Combo 2 Assay vid analys av extragenitala specimen.

För CT-pinnprover från hals, rapporterade studierna punktuppskattningar av 100 % för sensitivitet och 100 % för specificitet (35). För CT-pinnprover från rektum rapporterade studierna punktuppskattningar för sensitivitet mellan 71 % och 100 % och punktuppskattningar för specificitet mellan 95,6 % och 100 % (1, 2, 3, 13, 31, 35).

För GC-pinnprover från hals rapporterade studierna punktuppskattningar för sensitivitet mellan 88,2 % och 100 % och punktuppskattningar för specificitet mellan 87,8 % och 100 % (2, 35). För GC-pinnprover från rektum rapporterade studierna punktuppskattningar för sensitivitet mellan 75 % och 100 % och punktuppskattningar för specificitet mellan 87,9 % och 100 % (3, 13, 21, 31, 35, 42).

**Korsreaktivitet hos mikroorganismer**

För en lista över mikroorganismer analyserade med avseende på korsreaktivitet i pinnprover från hals och rektum, se tabell 16.

**Potentiellt interfererande substanser**

Följande interfererande substanser som kan återfinnas på extragenitala pinnprover spetsades individuellt i STM: munsårsmedicin, läppbalsam, hemorrhoidkräm, mänsklig avföring, hostdämpande medel, tandkräm, munvatten, laxerande suppositorier, diarrémedicin och syrabindande medel. Alla testades för potentiell assayinterferens i frånvaro och närvaro av CT och GC vid 3 ggr 95 gränsvärdet för pinnprover av provtypen. Prover spetsade med CT och GC visade minst 95 % positivitet i närvaro av substanserna. Substanser ej spetsade med CT eller GC gav inget positivt resultat för varken CT eller GC.

**Provhantering och hållbarhet**

Data som underlag för rekommendationer beträffande förvaring av extragenitala pinnprover genererades med poolade negativa pinnprover. Pooler med specimen från rektum och hals spetsades med CT och GC vid koncentrationer av 2 ggr 95 % gränsvärdet per pinnprovsprovtyp. De spetsade proverna förvarades vid -70 °C, -20 °C, 4 °C och 30 °C. Prover testades vid dag 0, 8, 15, 23, 36 och 60. Alla analysförhållanden var minst 95 % positiva för både CT och GC vid alla tider och temperaturer.

**Referenser**

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Jul 83(4):327-9. Epub 2007 May 2.
2. **Alexander S et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. Sex Transm Infect. Nov 84(6):488-92.
3. **Bachmann LH et al.** 2010. Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* Rectal Infections. J. Clin. Microbiol. 48(5):1827.
4. **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.
5. **Berger R, Alexander E, Harnisch J et al.** 1979. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 121(6), 750-754.
6. **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.
7. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164:1771-1781.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. 51 (RR-15).
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Reported STDs in the United States, 2015 National Data for Chlamydia, Gonorrhea, and Syphilis. CDC Fact Sheet.
10. **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.
11. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. J. Clin. Microbiol. 33:3111-3114.
12. **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 Aptima Combo 2 Assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. 41:778-782.
13. **Cosentino LA et al.** 2012. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. J Clin Microbiol. Jun 50(6): 2005-2008.
14. **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.
15. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. 37:386-390.
16. **Freeman AH et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. Sex Transm Dis. Nov 38(11):1036-1039.
17. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics 95:28-32.
18. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. J. Clin. Microbiol. 41:304-309.
19. **Geiger R et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Int J STD AIDS. August.
20. **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.
21. **Harryman L et al.** 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extra-genital sites: a retrospective study. Sex Transm Infect. Feb 88(1):27-31.
22. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. 74:979-993.
23. **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.
24. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. In K. Holmes et al. (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
25. **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.
26. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. J. Clin. Microbiol. 4:288-295.

27. **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.
28. **Mahto M., Mallinson H.** 2012. Response to 'Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extra-genital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect. Apr;* **88**(3):211.
29. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
30. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory.* February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
31. **Moncada J et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun **47**(6): 1657-62.
32. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
33. **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.
34. **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).
35. **Ota KV et al.** 2009. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Hologic Aptima Combo 2 assay and culture. *Sex Transm Infect.* Jun **85**(3):182-6.
36. **Papp JR et al.** 2007. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Nov **59**(3):259-264. Epub 2007 Jul 26.
37. **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.
38. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
39. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
40. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
41. **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.
42. **Schachter J et al.** 2008. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Jul **35**(7):637-642.
43. **Sexton ME et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb **62**(2):70-78.
44. **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.
45. **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.
46. **Turner AN et al.** HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhoeae in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a Midwestern US city. *Sex Transm Dis.* Jun **40**(6):433-438.
47. **Turra M et al.** 2015. Detection and Confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* Infections in Genital and Extragenital Samples using Aptima Assays on the Panther™ Instrument. *Microbiol Pathol.* **1**(2): 018.
48. **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.
49. **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.
50. **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.



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



**Emergo Europe**  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands

Kundsupport: +1 844 Hologic (+1 844 465 6442)  
customersupport@hologic.com

Teknisk support: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Besök [www.hologic.com](http://www.hologic.com) för mer kontaktinformation.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, SB100, ThinPrep, Tigris och TMA är varumärken som tillhör Hologic, Inc. och/eller dess dotterbolag i USA och/eller andra länder.

eppendorf (stiliserat) och REPEATER är varumärken som tillhör Eppendorf AG.

TECAN och FREEDOM EVO är varumärken som tillhör Tecan Group AG.

Andra varumärken som kan förekomma i denna bipacksedel tillhör respektive ägare.

© 2001–2017 Hologic, Inc. Med ensamrätt.

502183SV Rev. 004  
2017-5