

Aptima™-analys av *Neisseria gonorrhoeae*

För *in vitro*-diagnostiskt bruk.

Endast för USA-export.

Allmän information	2
Avsedd användning	2
Sammanfattning och förklaring av analysen	2
Metodprinciper	3
Varningar och försiktighetsåtgärder	4
Krav på förvaring och hantering av reagens	6
Provtagning och provförvaring	7
Analystolkning — QC/Patientresultat	34
Begränsningar	37
Resultat av kliniska studier	39
Förväntade värden på DTS-system	40
Kliniska prestandaegenskaper för DTS-system	43
Överensstämmelse avseende kliniska prover i Tigris DTS-system	60
Tigris DTS-systems analytiska prestandaegenskaper	64
Panther-systems analytiska prestandaegenskaper	68
Litteratur	70

DTS™ Systems

DTS-system	9
Tillhandahållna reagens och material	9
Material som krävs men som införskaffas separat	10
Valfri materiel	11
DTS-systemens analysmetod	12
Metodanmärkningar	17

Tigris™ DTS™

Tigris DTS-system	21
Tillhandahållna reagens och material	21
Material som krävs men som införskaffas separat	23
Valfri materiel	24
Analysmetod för Tigris DTS-system	24
Metodanmärkningar	26

Panther™

Panther-system	28
Tillhandahållna reagens och material	28
Material som krävs men som införskaffas separat	29
Valfri materiel	30
Analysmetod för Panther-system	30
Metodanmärkningar	33

Allmän information

Avsedd användning

Aptima™-analysen för *Neisseria gonorrhoeae* är en probanalys för amplifiering av målnukleinsyresekvens med hjälp av målinfångning för *in vitro* kvalitativ detektion av ribosom-RNA (rRNA) från *Neisseria gonorrhoeae* (GC) för att underlätta diagnostiken av gonokockorsakad urogenital sjukdom med hjälp av Tigris DTS-systemet eller Panther-systemet eller DTS-systemets semiautomatiska instrumentering enligt specifikation. Analysen kan användas för att analysera följande prover från symptomatiska individer: klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män; och urinprover från kvinnor och män. Analysen kan användas för att analysera följande prover från asymptomatiska individer: klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover, självtagna vaginala pinnprover¹; samt urinprover från kvinnor och män. Denna analys är också avsedd att användas för analysering av gynekologiska prover, från både symptomatiska och asymptomatiska patienter. Dessa cervikala prover som insamlats i PreservCyt™-lösningssampuller kan analyseras antingen före eller efter cytologibehandling. Analysering av prover efter cytologibehandling begränsas endast till prover behandlade med ThinPrep™ 2000-systemet.

¹ Självtagna vaginala pinnprover är ett alternativ för screening av kvinnor när en gynekologisk undersökning inte är indicerad av andra skäl. Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit (provtagningssatsen Aptima Multitest) är inte avsett för hemanvändning.

Sammanfattning och förklaring av analysen

Infektioner med *Neisseria gonorrhoeae* är en av de vanligaste sexuellt överförbara infektionerna i världen. Enbart i USA beräknas att 309 341 (100,8 per 100 000 individer) nya fall GC-infektioner rapporterades till smittskyddsmyndigheterna under 2010 (2).

N. gonorrhoeae är det kausativa agens för gonorré-sjukdom. *Neisseria* är icke-motila, gramnegativa diplokokker. De allra flesta gonorré-infektioner är okomplicerade infektioner i nedre genitalia, och de kan vara asymptomatiska. Om dessa infektioner inte behandlas i kvinnor kan de spridas och orsaka bäckeninflammation (PID). PID kan manifesteras som endometrit, salpingit, pelviperitonit och tuboovarialabscesser. En mindre procentandel personer med gonokockinfektioner kan utveckla disseminerad gonokockinfektion (Disseminated Gonococcal Infection, DGI) (8, 11).

Normal diagnostisering av GC-infektion kräver isolering av organismen på selektiva medier eller observation av diplokokker i Gramfärgade utstryk (9). Odlingsmetoder kan ha god klinisk sensitivitet, men beror i högsta grad på korrekt provhantering. Olämplig provförvaring och provtransport kan resultera i förlust av organismviabilitet och kan ge falskt negativa resultat. Dessutom kan undermålig provtagningsteknik, giftiga provtagningsmaterial och tillväxthämning orsakad av komponenter i kroppssekret också resultera i falskt negativa resultat (3, 10). Vanligen använda icke-odlingsmetoder för GC-detektion inkluderar direkta DNA-probanalyser och nukleinsyre-amplifieringsanalys (NAAT).

Första generationen NAAT för GC har tekniska problem som har begränsat deras prestanda. Dessa problem innefattar besvärlig provbehandling och provhämning, som kan ge falskt negativa resultat (6). Aptima-analys för *Neisseria gonorrhoeae* (Aptima GC-analys) är en andra generationens NAAT som utnyttjar metoderna Target Capture, transkriptionsmedierad amplifiering (Transcription-Mediated Amplification, TMA™) och hybridiseringsskyddsanalys (Hybridization Protection Assay, HPA) för att effektivisera provbehandling, amplifiera mål-rRNA respektive detektera amplikon. Studier som jämförde prestanda och provhämning

av diverse amplifieringssystem har demonstrerat fördelarna med Target Capture, TMA och HPA (4, 7).

Enligt 2002 års screeningsriktlinjer för *Chlamydia trachomatis* och *Neisseria gonorrhoeae* rekommenderar CDC ett antal alternativ för uppföljning av ett positivt screeningstest "om ett lågt positivt prediktivt värde kan förväntas eller om ett falskt positivt resultat skulle få allvarliga psykosociala eller juridiska konsekvenser" (1). Ett av dessa alternativ för ytterligare analys kan vara en annan FDA-godkänd nukleinsyre-amplifieringsanalys med ett annat mål än den ursprungliga analysens. Både Aptima GC-analys och Aptima Combo 2™-analys målsöker 16S rRNA underenhet för infångning och detektion. Infångningsproben är densamma för båda analyserna, men Aptima GC-analys känner igen en annan region på 16S rRNA-underenheten än Aptima Combo 2-analysen för detektion.

Metodprinciper

I Aptima GC-analys kombineras metoderna Target Capture, TMA och HPA.

Prover tas och överförs till respektive provtransportrör. Transportlösningen i dessa rör löser ut mål-rRNA och skyddar det från nedbrytning vid förvaring. När Aptima GC-analysen utförs i laboratoriet isoleras mål-rRNA-molekylen från proverna med hjälp av en infångningsoligomer via Target Capture som använder magnetiska mikropartiklar. Infångningsoligomeren innehåller en sekvens som är ett komplement till en specifik region hos målmolekylen såväl som en sträng deoxiadenosinrester. Under hybridiseringssteget binds den sekvensspecifika regionen på infångningsoligomeren till en specifik region på målmolekylen. Komplexet infångningsoligomer:målmolekyl infångas sedan ur lösningen genom att temperaturen sänks till rumstemperatur. Denna temperatursänkning gör att hybridisering kan ske mellan deoxiadenosinregionen på infångningsoligomeren och de polydeoxitymidinmolekyler som är kovalent bundna till magnetpartiklarna. Mikropartiklarna, inklusive den infångade målmolekylen som är bunden till dem, dras mot sidan av reaktionskärlet med hjälp av magneter, och supernatanten aspireras. Partiklarna tvättas för att avlägsna kvarvarande provmatris som kan innehålla amplifieringsreaktionshämmare. Efter att Target Capture-stegen avslutats är proverna klara för amplifiering.

Mål-amplifieringsanalyser är baserade på förmågan hos komplementära oligonukleotidprimrar till specifik bindning och medger enzymatisk amplifiering av målnukleinsyresträngarna. Hologic TMA-reaktion replikerar en specifik region på 16S rRNA från GC via DNA-intermediärer. En unik uppsättning primrar används för målmolekylen. Detektering av de rRNA-amplifierade produkternas sekvenser (amplikon) sker med hjälp av nukleinsyrehybridisering. En enkelsträngad kemiluminiscens-DNA-prob, som är ett komplement till en region på mål-amplikonen, är märkt med en akridiniumestermolekyl. Den märkta DNA-proben kombineras med amplikonen till stabila RNA:DNA-hybridiser. Selektionsreagenset urskiljer hybridiserad prob från ohybridiserad prob och eliminerar därmed signaler från ohybridiserad prob. Under detekteringssteget mäts det ljus som avges från de märkta RNA:DNA-hybriderna som foton signaler i en luminometer, och uttrycks i relativa ljusenheter (RLU).

Varningar och försiktighetsåtgärder

- A. För *in vitro*-diagnostiskt bruk.
- B. För professionell användning.
- C. Se *användarhandledningen för Tigris DTS-system (Tigris DTS System Operator's Manual)* för ytterligare specifika varningar, försiktighetsåtgärder och förfaranden för begränsning av kontamination i Tigris DTS-system.
- D. Se *användarhandledningen för Panther-systemet (Panther System Operator's Manual)* för ytterligare specifika varningar, försiktighetsåtgärder och förfaranden för begränsning av kontamination i Panther-systemet.

Laboratorierelaterade

- E. Använd endast tillhandahållet eller specificerat laboratoriematerial för engångsbruk.
- F. Iaktta sedvanliga säkerhetsrutiner för laboratorier. Ät, drick och rök inte där du arbetar. Bär puderfria handskar för engångsbruk, skyddsglasögon och laboratorierockar vid hantering av prover och satsreagenser. Tvätta händerna ordentligt efter hantering av prover och satsreagenser.
- G. **Varning: Irriterande, frätande.** Undvik hud-, ögon och slemhinnekontakt med Auto Detect 1 och Auto Detect 2. Om dessa vätskor kommer i kontakt med huden eller ögonen ska de påverkade områdena tvättas med vatten. Om dessa vätskor spills, ska spillet spädas ut med vatten innan det torkas upp.
- H. Arbetsytor, pipetter och annan utrustning måste regelbundet dekontamineras med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning.

DTS-systemspecifika

- I. Ett separat ställe för HPA rekommenderas starkt för att minimera amplikonkontamination i analysen. Detta separata ställe ska vara ett annat ställe än de som används för reagensberedning, Target Capture och amplifiering.
- J. För att minska risken för att laboratorieutrymmet förorenas med amplikon ska arbetsområdet arrangeras för enkelriktat arbetsflöde: från reagensberedning t.o.m. HPA. Prover, utrustning och reagenser ska inte ställas tillbaka på det ställe där föregående steg utfördes. Personal ska inte heller gå tillbaka till föregående arbetsområde utan att vidta lämpliga skyddsåtgärder mot kontamination.

Provrelaterade

- K. Denna analys har enbart prövats med endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män, PreservCyt-vätskecytologiprover, vaginala pinnprover och urinprover från kvinnor och män. Prestandan med andra prover än de som specificerats under Provtagning och provförvaring har inte utvärderats.
Laboratorier kan validera annan provtagningsutrustning (12, 14).
- L. Förfallodatumen listade på provtagningsattsarna gäller för provtagningsinrättningen och inte analysinrättningen. Prover som tagits före provtagningsattsens utgångsdatum och som transporterats och förvarats i enlighet med bipacksedeln är giltiga för analys även om provrörets utgångsdatum har passerat.

- M. PreservCyt-lösningen har validerats som ett alternativt medium för analysering med Aptima GC-analys. PreservCyt-vätskecytologioprover som behandlats med ThinPrep 3000 Processor eller andra instrument har inte utvärderats för analys avseende *Neisseria gonorrhoeae* med Aptima GC-analys.
- N. Efter urintillsats i urintransportröret måste vätskenivån ligga mellan de två svarta indikatorstrecken på röretiketten. Annars måste provet underkännas.
- O. Upprätthåll korrekta förvaringsförhållanden vid transport av prover för att säkerställa provernas kvalitet. Provernas stabilitet under andra transportförhållanden än de som rekommenderas har inte utvärderats.
- P. Proverna kan vara smittförande. Använd allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder vid utförande av dessa analyser. Metoder för hantering och kassering ska fastställas av laboratoriechefen. Endast personal med lämplig utbildning i hantering av smittförande material ska tillåtas tillämpa denna diagnostiska metod.
- Q. Undvik korskontamination under provhanteringen. Prover kan innehålla extremt höga nivåer av organismer. Se till att provbehållare inte kommer i kontakt med varandra, och kassera använt material utan att förflytta det över öppna behållare. Byt ut handskar om de kommer i kontakt med prov.
- R. Om laboratoriet erhåller ett transportrör för pinnprover utan pinne, med två pinnar, en rengöringspinne eller med en pinne som inte tillhandahållits av Hologic, måste provet kasseras. Innan ett pinntransportrör utan pinne kasseras, ska man kontrollera att det inte rör sig om ett Aptima provöverföringsrör, eftersom detta inte ska innehålla någon pinne.
- S. Provtagning med PreservCyt-vätskecytologioprover ska ske enligt tillverkarens anvisningar. Alikvoter som därefter tas ut ur PreservCyt-ampullen för testning med Aptima GC-analysen ska endast behandlas med Aptima provöverföringsats.
- T. Om ett hål uppstår, kan vätska läcka ut ur Aptima transportrörslock under vissa förhållanden. Följ anvisningarna i tillämplig *Testmetod* för att förhindra att detta händer.

Analysrelaterade

- U. Prestandan för vaginala pinnprover har inte utvärderats för gravida kvinnor.
- V. Prestandaegenskaper för endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover från kvinnor och PreservCyt-vätskecytologioprover har inte utvärderats hos ungdomar yngre än 16 år.
- W. Använd inte denna sats efter utgångsdatum.
- X. Byt inte ut, blanda eller kombinera reagenser från satser med olika partinummer. Aptima-kontroller och analysvätskor kan komma från olika partinummer.

DTS-systemspecifika

- Y. Spetsar med hydrofoba pluggar måste användas. Minst två repetitionspipetter måste avsättas för användning med denna analys: en som används vid Target Capture och amplifiering, och en som används vid HPA. Två mikropipetter måste avsättas för användning i denna analys: en som används för provöverföring och en som används för reagensberedning. Alla pipetter måste rengöras regelbundet enligt beskrivningen i *DTS-systemens analysmetod, Metodanmärkningar*.

- Z. Vid användning av repetitionspipetter för reagenstilläts får pipettspetsen inte komma i kontakt med röret, så att kontaminantöverföring från ett rör till ett annat undviks.
- AA. Ordentlig blandning krävs för att erhålla korrekta analysresultat. För fullständig information, se *DTS-systemens analysmetod, Metodanmärkingar*.
- AB. Separata vattenbad måste avsättas för Target Capture-, amplifierings- och HPA-stegen i analysen.
- AC. Analysreproducerbarhet fastställdes med pinntransportmedium "spetsat" med rRNA. Reproducerbarhet vid analys av pinn- och urinprover innehållande målorganism har inte fastställts.
- AD. Förslutningskort ska deponeras i avfallsbehållaren omedelbart efter att de tagits bort från reaktionsrören. Använd alltid färsk förseglingskort: de ska aldrig återanvändas från ett tidigare steg. Förslutningskort ska sättas på ordentligt på alla reaktionsrör.

Krav på förvaring och hantering av reagens

- A. Följande reagenser är stabila vid förvaring vid 2 till 8 °C (kylda):
Aptima amplifierings-reagens GC
Aptima enzymreagens
Aptima probreagens GC
Aptima Target Capture-reagens B
Aptima positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT
Aptima positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC
- B. Följande reagenser är stabila vid förvaring vid 2 till 30 °C:
Aptima amplifieringsrekonstitutionslösning GC
Aptima enzymrekonstitutionslösning
Aptima probrekonstitutionslösning GC
Aptima selektions-reagens
- C. Följande reagenser är stabila vid förvaring vid 15 till 30 °C (rumstemperatur):
Aptima Target Capture-reagens GC
Aptima tvättlösning
Aptima buffert för deaktiveringsvätska
Aptima oljereagens
- D. Target Capture-arbetsreagens GC (wTCR GC) är stabilt i 60 dagar vid förvaring vid 15 till 30 °C. Får ej förvaras i kylskåp.
- E. Efter rekonstitution är enzymreagens, amplifieringsreagens GC och probreagens GC stabila i 60 dagar vid förvaring vid 2 till 8 °C.
- F. Kassera alla oanvända rekonstituerade reagenser och wTCR efter 60 dagar eller, om detta inträffar först, efter att huvudpartiets utgångsdatum passerats.
- G. Kontrollerna är stabila fram till det datum som anges på ampullerna.

- H. Reagenser från 100-analysflaskor som förvaras ombord i Tigris DTS-systemet är stabila ombord i 96 timmar.
- I. Reagenser som förvaras ombord i Panther-systemet är stabila ombord i 72 timmar
- J. Probreagens GC och rekonstituerat probreagens GC är ljuskänsliga. Förvara reagenserna skyddade från ljus.
- K. Vid uppvärmning till rumstemperatur kan vissa kontrollrör vara grumliga eller innehålla fällningar. Grumlighet eller fällning i kontroller påverkar inte kontrollernas prestanda. Kontrollerna kan användas vare sig de är klara eller grumliga/har utfällningar. Om klara kontroller föredras, kan upplösning påskyndas med inkubation vid den övre gränsen av rumstemperaturintervallet (15 till 30 °C).
- L. **Frys inte reagenserna.**

Provtagning och provförvaring

Aptima GC-analys är framställd för att detektera närvaro av GC i klinikertagna endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män, i självtagna vaginala pinnprover, i urinprover från kvinnor och män samt i PreservCyt-vätskecytologiprover. Prestanda med prover som tagits på annat sätt än med följande provtagningsset har inte utvärderats:

- Aptima unisexpinnprovtagningsset för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män
- Aptima urinprovtagningsset för urinprover från män och kvinnor
- Aptima multitest provtagningsset för pinnprover
- Aptima provöverföringsset (för användning med gynekologiska prover som tagits i PreservCyt-lösning)

A. Provtagningsanvisningar:

Se tillämplig bipacksedel i provtagningsseten för provtagningsanvisningar.

B. Transport och förvaring av prover före analys:

1. Pinnprover:

- a. Efter provtagning transporteras och förvaras pinnen i transportröret vid 2 till 30 °C tills provet analyseras. Prover måste analyseras med Aptima GC-analys inom 60 dagar efter provtagning. Om längre förvaring behövs ska frysning ske vid -20 till -70 °C i upp till 12 månader efter provtagning (se *Provstabilitetsstudier*).

2. Urinprover:

- a. Urinprover som fortfarande är i den primära provtagningsbehållaren måste transporteras till laboratoriet vid 2 till 30 °C. Överför urinprovet till Aptima transportrör för urinprover inom 24 timmar efter provtagning. Förvara vid 2 till 30 °C och analysera inom 30 dagar efter provtagning.
- b. Efter provtagning transporteras de behandlade urinproverna i Aptima transportrör för urinprover vid 2 till 30 °C och förvaras vid 2 till 30 °C tills de analyseras. Behandlade urinprover måste analyseras med Aptima GC-analys inom 30 dagar efter provtagning. Om längre förvaring behövs ska frysning ske vid -20 till -70 °C i upp till 12 månader efter provtagning (se *Provstabilitetsstudier*).

3. PreservCyt-vätskecytologiprover:

- a. PreservCyt-vätskecytologiprover avsedda för GC-analys måste behandlas för cytologi och/eller överföras till Aptima provöverföringsrör inom 30 dagar efter provtagning vid förvaring vid 2 °C till 30 °C (se *Provstabilitetsstudier*).
 - b. Om förfarandet för ThinPrep alikvotavlägsnande används, se tillägg i användarhandledningen för *ThinPrep 2000 Processor* eller *ThinPrep 3000 Processor* för anvisningar om alikvotavlägsnande. Överför 1 mL av den avlägsnade alikvoten till ett Aptima provöverföringsrör enligt anvisningarna i bipacksedeln för Aptima provöverföringssats.
 - c. Om provet analyseras efter behandling med ThinPrep 2000 Processor, behandla PreservCyt-vätskecytologiprov i enlighet med *användarhandledningen för ThinPrep 2000 Processor* och bipacksedeln för Aptima provöverföringssats. Överför 1 mL av den kvarvarande vätskan i PreservCyt-lösningssampullen till ett Aptima-provöverföringsrör enligt anvisningarna i bipacksedeln för Aptima provöverföringssats.
 - d. När PreservCyt-vätskecytologiprovet har överförts till Aptima-provöverföringsröret, måste provet analyseras med Aptima GC-analysen inom 30 dagar vid förvaring vid 2 till 8 °C eller inom 14 dagar vid förvaring vid 15 till 30 °C. Om längre förvaring krävs, ska frysning ske vid -20 till -70 °C i upp till 12 månader efter överföring (se *Provstabilitetsstudier*).
- C. Provförvaring efter analys:
1. Prover som har analyserats måste förvaras stående i ett ställ.
 2. Provtransportrören ska täckas med en ny, ren plastfilm eller foliebarriär.
 3. Om analyserade prover behöver frysas eller fraktas, ska de genomträngliga locken tas av, och nya, ogenomträngliga lock sätts på transportrören. Om prover behöver fraktas för analys vid en annan inrättning, måste rekommenderade temperaturer upprätthållas. Innan locken tas av tidigare analyserade prover och prover med nya lock, måste transportrören centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF (relativ centrifugalkraft) för att pressa ned all vätska till botten av röret. **Undvik stänk och korskontamination.**

Anm. Prover måste skickas i enlighet med gällande nationella och internationella transportföreskrifter.

DTS-system

Reagenser för Aptima GC-analys tillhandahålls nedan för DTS-systemen. Reagens-ID-symboler anges även bredvid respektive reagensnamn.

Tillhandahållna reagens och material

Anm. Information om uttalanden om eventuella risker och försiktighetsåtgärder som kan förekomma i samband med reagenser finns i Safety Data Sheet Library (bibliotek med säkerhetsdatablad) på www.hologic.com/sds.

Aptima-analyssatsen för Neisseria gonorrhoeae, 100 analyser (2 kartonger)
(kat. nr 301091)

Aptima-analys för Neisseria gonorrhoeae, kartong för förvaring i kylskåp
(kartong 1 av 2)
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
A	Aptima amplifierings-reagens GC <i>Ej smittförande nukleinsyra torkad i buffrad lösning innehållande < 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
E	Aptima enzymreagens <i>Omvänt transkriptas och RNA-polymeras torkade i HEPES-buffrad lösning innehållande < 10 % bulkreagens.</i>	1 ampull
P	Aptima probreagens GC <i>Ej smittförande kemiluminiscens-DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
TCR-B	Aptima Target Capture-reagens B <i>Ej smittförande nukleinsyra i buffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 0,35 mL
PGC/ NCT	Aptima positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT <i>Ej smittförande GC-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL-prov innehåller den uppskattade rRNA-ekvivalenten på 50 GC-celler (250 fg/analys*).</i>	3 x 1,7 mL
PCT/ NGC	Aptima positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC <i>Ej smittförande CT-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL-prov innehåller en uppskattad rRNA-ekvivalent på 1 CT IFU (5 fg/analys*).</i>	3 x 1,7 mL

*Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism.

Kartongen som förvaras i kylskåp innefattar också följande (förvaringsbricka):
(förvaras vid 2 till 30 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
AR	Aptima amplifieringsrekonstitutionslösning GC <i>Vattenhaltig lösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 9,3 mL
ER	Aptima enzymrekonstitutionslösning <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 3,3 mL
PR	Aptima probrekonstitutionslösning GC <i>Succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 12,4 mL
S	Aptima selektions-reagens <i>600 mmol/L boratbuffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne.</i>	1 x 31 mL
	Rekonstitutionskragar	3
	Förslutningskort	1 förpackning

Aptima-analys av *Neisseria gonorrhoeae*, kartong för förvaring i rumstemperatur
(kartong 2 av 2)
(förvaras vid 15 till 30 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
TCR	Aptima Target Capture-reagens GC <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas och infångningsoligomerer.</i>	1 x 22 mL
W	Aptima tvättlösning <i>10 mmol/L HEPES-buffrad lösning innehållande < 2 % rengöringsmedel.</i>	1 x 402 mL
DF	Aptima buffert för deaktiveringsvätska <i>800 mmol/L bikarbonatbuffrad lösning.</i>	1 x 402 mL
O	Aptima oljereagens <i>Silikonolja</i>	1 x 24,6 mL

Material som krävs men som införskaffas separat

Anm. Material som kan införskaffas från Hologic har katalognumren listade, om inget annat anges.

	<u>Kat.nr.</u>
Leader HC+ luminometer	104747-01
Hologic Target Capture-system (TCS)	104555
Inkubatorer och vortexblandare:	
2 vortexblandare med flera rör	102160G
3 cirkulationsvattenbad (62 °C ± 1 °C, 42 °C ± 1 °C, 62 °C ± 1 °C)	104586
3 avskiljare för vattenbad	104627
ELLER	
2 SB100 torrvarmebad/vortexblandare	105524
Ytterligare SB100-bad kan behövas för större analysvolymmer	

	<u>Kat.nr.</u>
Aptima Auto Detect-sats	301048
2 eppendorf Repeater Plus-pipetter	105725
2 pipetter, 1 000 µL RAININ PR1000	901715
eppendorf-pipett, 20 µL till 200 µL	105726
Spetsar för repetitionpipett, 2,5 mL	21-381-329
Spetsar för repetitionpipett, 5,0 mL	21-381-330
Spetsar för repetitionpipett, 25,0 mL	21-381-115
Spetsar, P1000-typ	105049
<i>spets med speciell diameter finns endast hos Hologic</i>	
Pipettspetsar 20 µL till 200 µL	705512 (Fisher)
Tiorörsenheter (Ten Tube Units, TTU)	TU0022
Tiospetskassetter (Ten Tip Cassettes, TTC)	104578
Aptima unisexpinnprovtagningssats för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män	301041
Aptima urinprovtagningssats för urinprover från män och kvinnor	301040
Aptima urinprovstransportrör för urinprover från män och kvinnor	105575
Aptima multitest provtagningssats för pinnprover	PRD-03546
Aptima provöverföringssats	301154C
Aptima provöverföringssats — utskrivbar	PRD-05110
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Blekmedel, 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	—
Urinprovbehållare av standardtyp, utan konserveringsmedel	—
Plastbehållare med stort lock	—
Aptima genomträngliga lock	105668
Ogenomträngliga lock för utbyte	103036A

Valfri materiel

	<u>Kat.nr.</u>
Aptima kontrollsats	301110
Aptima analysvätskor	302002C
<i>Aptima tvättlösning, Aptima buffert för deaktiveringsvätska och Aptima oljereagens</i>	
Hologic blekmedelsförstärkare	302101
<i>för rutinmässig rengöring av arbetsytor och utrustning</i>	
STD färdighetspanel	102325
Spetsar, 1 000 µL ledande, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)

	<u>Kat.nr.</u>
TECAN Freedom EVO 100/4 innehåller	900932
DTS 800-system Aptima Combo 2 Täckplatta	105200
Reagensbehållare (40 mL kvartsmodul)	104765
Delad reagensbehållare (19 mL x 2 kvartsmodul)	104763

DTS-systemens analysmetod

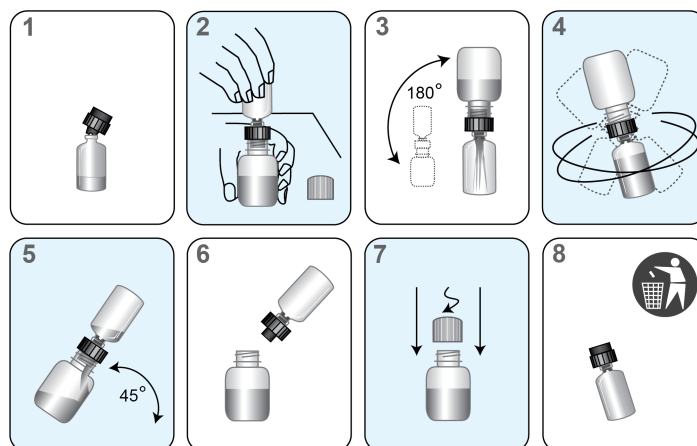
A. Förberedelse av utrustning

1. Ställ in ett vattenbad på 62 °C ± 1 °C (för Target Capture och primerbindning), ett andra vattenbad på 42 °C ± 1 °C (för amplifiering) och ett tredje vattenbad på 62 °C ± 1 °C (för HPA). Om SB100™ torrvarmebad/vortexblandare används, se *tillämpningsbladet för SB100 torrvarmebad/vortexblandare (SB100 tillämpningsblad)*.
2. Innan analysen startas, ska arbetsytor och pipetter torkas av med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen vara i kontakt med ytor och pipetter i minst 1 minut och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck ytan på bänken där analysen ska utföras med rena, plastfodrade, absorberande laboratoriebänkskydd.
3. Sätt tillräckligt många tiospetskassetter i Target Capture-systemet (TCS). Se till att TCS-tvättflaskan är fylld med Aptima tvättlösning och att suggrenröret är anslutet till vakuumpumpen. (Se *användarhandledning för Target Capture-systemet [Target Capture System Operator's Manual]*).

B. Reagensrekonstitution

Anm. Reagensrekonstitution ska utföras innan provöverföringen påbörjas.

1. För att rekonstituera amplifierings-GC-, enzym-GC- och prob-GC-reagenser ska flaskan med frystorkad reagens kombineras med rekonstitutionslösningen. Om rekonstitutionslösningarna är kylskåpskalla ska de få uppnå rumstemperatur före användning.
 - a. Para ihop korrekt rekonstitutionslösning med det frystorkade reagenset. Etiketterna är färgkodade så att de kan paras ihop korrekt.
 - b. Öppna ampullen med det frystorkade reagenset och sätt in rekonstitutionskragens skårade ände ordentligt i ampullöppningen (figur 1, steg 1).
 - c. Öppna motsvarande rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
 - d. Håll flaskan med rekonstitutionslösning på bänken och sätt i rekonstitutionskragens andra ände ordentligt i flaskan (figur 1, steg 2).
 - e. Invertera långsamt den hopsatta flaskan och ampullen. Låt lösningen rinna ur flaskan ned i ampullen (figur 1, steg 3).
 - f. Snurra ampullen försiktigt så att lösningen blandas. Undvik att skapa skum när ampullen snurras (figur 1, steg 4).
 - g. Vänta tills det frystorkade reagenset lösts upp och vänd sedan den hopsatta flaskan och ampullen igen med en lutning på 45° för att minimera skumbildning (figur 1, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i flaskan.
 - h. Avlägsna rekonstitutionskragen från flaskan (figur 1, steg 6).
 - i. Sätt på locket på flaskan. Skriv in operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (figur 1, steg 7).
 - j. Kassera rekonstitutionskragen och ampullen (figur 1, steg 8).



Figur 1. Rekonstitutionsförfarande för DTS-system

2. Tidigare rekonstituerade prob-GC-, amplifierings-GC- och enzymreagenser måste uppnå rumstemperatur (15 °C till 30 °C) före analysens start. Om probreagenset innehåller utfällning som inte löses upp igen vid rumstemperatur, ska lösningen värmas vid 62 °C i 1 till 2 minuter. Efter detta uppvärmningssteg får probreagenset användas även om utfällning finns kvar. Blanda ampullen efter omsuspendering genom att invertera försiktigt, och var noga med att inte framkalla skum.

Anm. Detta inverteringssteg ska alltid utföras när utfällning löses upp, vare sig det sker genom uppvärmning vid 62 °C eller uppvärmning vid rumstemperatur.

3. Bered Target Capture-arbetsreagens GC (wTCR GC)
 - a. Överför 20 mL TCR GC till en därför avsedd, ren och torr behållare av lämplig storlek.
 - b. Tillsätt 200 µL TCR-B till TCR GC med hjälp av en mikropipett.
 - c. Blanda lösningen ordentligt genom att snurra behållaren.
 - d. Märk behållaren. Anteckna operatörens initialer, förberedelsedatum och båda partinumren.

Anm. För ett mindre antal reaktioner (prover och kontroller) ska följande användas för att beräkna volymen TCR GC och TCR-B:

$$\text{Volymen TCR (mL)} = (\text{antalet reaktioner} + 5 \text{ extra reaktioner}) \times 0,1 \text{ mL}$$

$$\text{Volymen TCR-B (mL)} = \text{Volymen TCR (mL)} / 100$$

C. Target Capture

Repetitionspipetten som används vid Target Capture och amplifiering ska endast användas i dessa steg. Se *Varningar och försiktighetsåtgärder* för mer information.

Förberedelse av ställ

1. Låt kontrollerna och proverna uppnå rumstemperatur före behandling.
2. **Vortexblanda inte proverna.**
3. Bekräfta visuellt att varje provrör uppfyller ett av följande kriterier:
 - a. En enda blå Aptima provtagningspinne i ett unisextransportrör för pinnprover.
 - b. Det finns en rosa Aptima-provpinne i ett multitest- eller ett Swab Specimen Transport-rör för vaginal användning.
 - c. En slutgiltig urinvolym som ligger mellan de svarta påfyllnadslinjerna i ett transportrör för urinprover.
 - d. Ingen pinne i Aptima provtransportrör för vätskecytologioprover i PreservCyt-lösning.

4. Syna provrören innan du sticker hål i dem:
 - a. Om ett provrör innehåller bubblor i utrymmet mellan vätskan och locket, ska röret centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF för att eliminera bubblorna.
 - b. Om ett provrör innehåller mindre volym än det vanligtvis gör om provtagningsanvisningarna har följts, ska röret centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF för att säkerställa att ingen vätska finns i locket.
 - c. Om vätskenivån i ett urinprov rör inte ligger mellan de två svarta indikatorlinjerna måste provet kasseras. Gör inte hål i ett överfyllt rör.
 - d. Om ett urinprov rör innehåller utfällningar, ska provet värmas upp vid 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte löses upp igen, måste man kontrollera att utfällningen inte hindrar överföring av provet.

Anm. Underlåtenhet att följa steg 4a–c kan resultera i vätskeläckage från provrörets lock.

5. Om prover med standardlock (ogenomträngliga lock) ska analyseras, måste de centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF (relativ centrifugalkraft) för att pressa ned all vätska till botten av röret innan locket tas av. **Undvik stänk och korskontamination.**
6. I stället för tiörörsenheten (Ten Tube Unit, TTU) placeras tillräckligt antal TTU:er för kontrollerna och proverna.
7. Om en arbetslista behövs, skapar du denna nu. För anvisningar om hur en arbetslista skapas, hänvisas till *användarhandledningen för Aptima analysprogram (Aptima Assay Software Operator's Manual)*.
8. Blanda noga wTCR GC. Använd repetitionspipetten och tillsätt 100 µL i varje reaktionsrör.
9. **Analysens första reaktionsrör måste innehålla den negativa kontrollen och det andra reaktionsröret måste innehålla den positiva kontrollen.**
 - a. Den negativa kontrollens etikett för Aptima GC-analys är rosa. Etiketttexten identifierar den negativa kontrollen som "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC". Den positiva kontrollens etikett för Aptima GC-analysen är blågrön. Etiketttexten identifierar den positiva kontrollen som "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT".
 - b. Håll röret med den negativa kontrollen (med rosa etikett) i ena handen eller låt det stå i ett ställ. Gör hål i locket med en mikropipett och se noga till att spetsen inte slår i rörets botten. Tillsätt 400 µL av den negativa kontrollen (rör med rosa etikett) i det första reaktionsröret. Tillsätt på samma vis 400 µL av den positiva kontrollen (rör med blågrön etikett) med en ny pipettspets i det andra reaktionsröret.
10. Fortsätt att förbereda stället genom att tillsätta 400 µL av varje prov i de återstående reaktionsrören. Använd en ny pipettspets för varje prov och kontroll. Den godtagbara volymen för tillsatt prov eller kontroll till ett reaktionsrör är 400 µL ± 100 µL. Se *Metodanmärkingar, Pipettering av kontroller och prover* för mer information.

Target Capture

Användning av systemet Hologic Target Capture beskrivs i *användarhandledningen för Target Capture-systemet (Target Capture System Operator's Manual)*. Om SB100 torrvarmebad/vortexblandare används, hänvisas till *SB100 tillämpningsblad*.

11. Täck TTU:erna 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 upp stället ur vattenbadet och sug upp vattnet på rörens undersida med ett absorberande material.
13. Se till att förslutningskortet sitter ordentligt. Byt om nödvändigt ut dem mot nya förslutningskort och slut TTU:erna ordentligt.

14. Vortexblanda stället i 60 sekunder med vortexblandaren för flera rör. Det finns närmare information i *Metodanmärkingar, Vortexblandning*. Påbörja vortexblandning inom 2 minuter efter att stället tagits upp ur vattenbadet.
15. Låt förslutningskortet sitta kvar och inkubera stället vid rumstemperatur i 30 ± 5 minuter.
16. Sätt stället på den magnetiska basen på TCS i 5 till 10 minuter.
17. Flöda dispenseringsstationens pumpledning 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 munstyckena levererar ett jämnt vätskeflöde.
18. Slå på vakuumpumpen och koppla loss suggrenröret vid den första kopplingen mellan suggrenröret och ventilklaftsflaskan. Se till att vakuumanometern uppfyller läckagetestspezifikationen.² Det kan ta 15 sekunder innan denna avläsning erhålls. Anslut suggrenröret igen och se till att vakuumanometern uppfyller vakuumnivåspezifikationen. Låt vakuumpumpen vara på tills alla stegen i Target Capture är slutförda och suggrenröret är torrt.
19. Anslut suggrenröret ordentligt till den första uppsättningen spetsar. Aspirera all vätska genom att sänka ned spetsarna i den första TTU:n tills spetsarna kommer i kortvarig kontakt med rörens botten. Låt inte spetsarna förbli i kontakt med rörens botten.
20. Efter att aspirationen avslutats ska spetsarna matas ut i den ursprungliga TTC:n. Upprepa aspirationsstegen för de återstående TTU:erna med en separat spets för varje prov.
21. Placera dispenseringsgrenröret över varje TTU och använd dispenseringsstationens pump för att tillsätta 1,0 mL Aptima tvättlösning i varje TTU-rör.
22. Täck rören med ett förslutningskort och avlägsna stället från TCS:s magnetiska bas. Vortexblanda stället en gång med vortexblandaren för flera rör. Det finns närmare information i *Metodanmärkingar, Vortexblandning*.
23. Sätt stället på den magnetiska basen på TCS i 5 till 10 minuter.
24. Aspirera all vätska som i steg 19 och 20.
25. Efter den sista aspirationen ska stället avlägsnas från TCS:s magnetiska bas och rören synas för att säkerställa att all vätska har aspirerats och att alla rör innehåller magnetpartikelpellets. Om någon vätska syns, ska stället placeras på TCS:s magnetiska bas igen i 2 minuter och aspirationen upprepas för TTU:n i fråga med samma spetsar som användes tidigare för varje prov.

Anm. Om en magnetpartikelpellet syns efter att aspirationen är klar, kan röret godkännas. Om ingen pellet syns ska provet analyseras igen. Om samma prov inte innehåller någon magnetpartikelpellet i detta steg i följande analysomgång, kan det vara ett tecken på ett provspecifikt problem. Ny provtagning rekommenderas i detta fall.

D. Amplifiering

Om SB100 torrvarmebad/vortexblandare används, hänvisas till *SB100 tillämpningsblad*.

1. Tillsätt 75 µL rekonstituerat amplifieringsreagens GC i varje reaktionsrör med repetitionspipetten. Alla reaktionsblandningar i stället ska nu vara röda.
2. Tillsätt 200 µL oljereagens i varje rör med repetitionspipetten.
3. Täck rören med ett förslutningskort och vortexblanda dem på vortexblandaren för flera rör.
4. Inkubera stället i ett vattenbad vid $62 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$ i 10 ± 5 minuter.
5. Överför stället till ett vattenbad vid $42 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$ och inkubera i 5 ± 2 minuter.

² Se Target Capture-systemets vakuumspezifikationsblad på baksidan av *användarhandledningen för Target Capture-systemet (Target Capture System Operator's Manual)* eller kontakta teknisk support.

6. Med stället i vattenbadet avlägsnas förslutningskortet försiktigt och 25 µL rekonstituerat enzymreagens tillsätts med repetitionspipetten i varje reaktionsrör. Alla reaktionsblandningar skall nu vara orange.
7. Täck omedelbart rören med ett nytt förslutningskort, avlägsna stället från vattenbadet och blanda reaktionsrören genom att försiktigt skaka stället för hand.
8. Inkubera stället i ett vattenbad vid 42 °C ± 1 °C i 60 ± 15 minuter.

E. Hybridiseringskyddsanalys (Hybridization Protection Assay, HPA)

Om SB100 torrvarmebad/vortexblandare används, hänvisas till *SB100 tillämpningsblad*.

Repetitionspipetten som används vid hybridisering och selektion ska endast användas i dessa steg. Se *Varningar och försiktighetsåtgärder*.

1. Hybridisering

- a. Avlägsna stället från vattenbadet och överför det till HPA-området. Tillsätt 100 µL rekonstituerat probreagens GC i varje reaktionsrör med repetitionspipetten. Alla reaktionsblandningar ska nu vara gula.
- b. Täck rören med ett förslutningskort och vortexblanda stället på vortexblandaren för flera rör.
- c. Inkubera stället i ett 62 °C ± 1 °C vattenbad i 20 ± 5 minuter.
- d. Avlägsna stället från vattenbadet och inkubera det vid rumstemperatur i 5 ± 1 minuter.

2. Selektion

- a. Tillsätt 250 µL selektionsreagens i varje reaktionsrör med repetitionspipetten. Alla reaktionsblandningar skall nu vara röda.
- b. Täck rören med ett förslutningskort, vortexblanda stället i 10 sekunder eller tills färgen är enhetlig och inkubera stället i ett vattenbad vid 62 °C ± 1 °C i 10 ± 1 minuter.
- c. Ta upp stället ur vattenbadet.

3. Detektering

Detektion måste utföras vid 18 till 28 °C.

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

Anm. Detta temperaturintervall är avgörande för analysens prestanda.

- b. För användning av Leader HC+ luminometer och Aptima analysprogramvara hänvisas till *användarhandledningen för Leader HC+ luminometer (Leader HC+ Luminometer Operator's Manual)* och *användarhandledningen för Aptima analysprogramvara (Aptima Assay Software Operator's Manual)*.
- c. Se till att det finns tillräcklig volym Auto Detect 1 och 2 för att analysen ska kunna genomföras.
- d. Förbered Leader HC+ luminometer genom att placera en tom TTU i kassettläge nummer ett och utföra protokollet **Wash** (Tvätt).
- e. Ladda TTU:erna i luminometern.
- f. Logga in på datorn. Klicka på **New Run** (Ny analysomgång), välj **Aptima GC Assay Protocol** (Aptima GC-analysprotokoll), och skriv in antalet rör (kontroller och prover). Klicka på **Next** (Nästa) för att påbörja analysomgången.

Anm. Analysomgången måste genomföras senast 2 timmar efter inkubationen i selektionssteget.

- g. Bered deaktiveringsvätska genom att blanda lika volymer av 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning och Aptima-buffert för deaktiveringsvätska i en plastbehållare med stort lock. Etikertera och skriv utgångsdatumet på plastbehållaren. Deaktiveringsvätskan är stabil i fyra veckor vid rumstemperatur. Kassera deaktiveringsvätska efter 4 veckor eller efter att 100 behandlade prover har deaktiverats (beroende på vilket som inträffar först).
- h. Efter att de använda TTU:erna tagits bort från luminometern ska TTU:erna ställas i behållaren med deaktiveringsvätskan. Låt TTU:erna stå i behållaren i 15 minuter före kassering. Metoder för hantering och kassering ska fastställas av laboratoriechefen.

Metodanmärkingar

A. Kontroller

För att fungera korrekt med Aptima-analysprogramvaran måste den negativa kontrollen för GC, märkt "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC", stå i första positionen i den första TTU:n. Den positiva kontrollen för GC, märkt "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", måste stå i den andra positionen i den första TTU:n. Placering i felaktig position gör att analysomgången inte kan godkännas. Alla ytterligare kontroller måste föras in som patientprover och övervakas av operatören för accepterbarhet. Den positiva kontrollen för CT fungerar som negativ kontroll för Aptima GC-analysen.

B. Pipettering av kontroller och prover

Den kontrollvolym eller provvolym som tillsätts reaktionsröret ska vara $400 \mu\text{L} \pm 100 \mu\text{L}$. Visuellt kontroll av den volym som pipetteras i reaktionsröret rekommenderas för att säkerställa korrekt volymöverföring. Korrekt kontroll- eller provvolym är nödvändig för att korrekta resultat ska erhållas. Om korrekt volym inte har pipetterats, ska wTCR GC och kontrollen eller provet pipetteras i ett nytt reaktionsrör.

C. Reagenser

Probekstitutionslösning kan utfällas vid förvaring. Om detta sker, ska probekstitutionslösningen värmas upp vid $62 \text{ }^\circ\text{C}$ i 1 till 2 minuter. Efter detta uppvärmningssteg får prob-rekstitutionslösningen användas även om utfällning finns kvar. Blanda ampullen genom långsam invertering, och var noga med att inte framkalla skum.

D. Temperatur

1. Target Capture-, amplifierings-, hybridiserings- och selektionsstegen är temperaturberoende. Det är därför absolut nödvändigt att temperaturen hos vattenbadet hålls inom angivna temperaturintervall.
2. Rumstemperatur definieras som 15 till $30 \text{ }^\circ\text{C}$.
3. Detektionsstegen i analysen måste utföras vid 18 till $28 \text{ }^\circ\text{C}$.

E. Tid

Target Capture-, amplifierings-, hybridiserings- och selektionsstegen är temperaturberoende. Tillämpa de specifika tiderna i *DTS-systemens analysmetod*.

F. Vortexblandning

Korrekt vortexblandning är viktig för att Aptima GC-analysen ska fungera korrekt. Vid tillräcklig vortexblandning roterar suspensionen så snabbt att lösningen stiger till den övre hälften av röret. Denna påverkan (vortexblandning) upprätthålls under en specificerad tid. För att vortexblanda reaktioner, ställs vortexblandaren för flera rör in på lägsta hastighet,

stället säkras och blandaren slås på. Öka hastigheten långsamt tills vätskan är halvvägs uppe i röret. Vortexblanda i 10 sekunder, angiven tid eller tills färgen är enhetlig. Sänk sedan hastigheten till det lägsta värdet innan vortexblandaren slås av och stället tas bort. Reaktionsblandningarna ska aldrig komma i kontakt med förslutningskorten.

G. Vattenbad

1. Vattennivån i ett vattenbad måste hållas vid 3,8 till 5,0 cm (1,5 till 2,0 tum), mätt från den stödjande metallbrickan (i botten på vattenbadet) till vattenytan. Detta säkerställer korrekt värmeöverföring.
2. För att undvika korskontamination, ska vattenbadet vara avsatt för ett specifikt analyssteg.

H. Dekontaminering

1. Ytor och pipetter

Ytor på laboratoriebänkar samt pipetter måste dekontamineras regelbundet med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen vara i kontakt med ytorna i minst 1 minut och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Klorldösningar kan punktkorrodera utrustning och metall. Skölj noga utrustning med vatten för att undvika punktkorrosion.

2. TCS-suggrenrör

- a. Placera en ny TTC i TTC-stället. Slå på vakuumpumpen. Anslut suggrenröret till spetsarna i TTC:n. Aspirera all kvarvarande tvättlösning i flödningstråget i dispenseringsstationen för tvättlösningen. (Flytta dispenseringsgrenröret ur vägen.)
- b. Häll minst 100 mL 0,5 till 0,7 % (0,07 till 0,1 M) eller, om så önskas, 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning i flödningstråget. Aspirera all lösning genom suggrenröret.
- c. Häll åtminstone 100 mL avjoniserat vatten i flödningstråget. Aspirera allt vatten genom suggrenröret.
- d. Mata ut spetsarna i den ursprungliga spetskassetten.
- e. Lämna vakuumpumpen på tills grenrörsledningarna är torra, så att backflöde undviks.
- f. Dekontaminera suggrenrörets ytor såsom beskrivs i *TCS-enheten*.

3. TCS-avfallsbehållare

Avlägsna avfallsflaskan från Target Capture-systemet när flaskan är kvartsfull eller varje vecka.

- a. Stäng av vakuumpumpen och låt vakuumtrycket utjämnas.
- b. Lös ut snabbkopplingsfattningarna mellan avfallsflaskan och överrinningsflaskan, och mellan avfallsflaskan och suggrenröret.
- c. Ta bort avfallsflaskan från vakuutfällans hölje.
- d. Ta bort locket och tillsätt försiktigt 400 mL 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning till flaskan (eller 1 L om en 10 L avfallsflaska används).
Anm. Detta kan göras i en ångkåpa för att undvika ångor i laboratoriet.
- e. Sätt på ett lock på avfallsflaskan och rör om innehållet försiktigt tills det är helt blandat.
- f. Låt avfallsflaskan stå i 15 minuter och kassera sedan innehållet (avfallet).
- g. Skölj avfallsflaskan med vatten för att avlägsna allt kvarvarande avfall.
- h. Sätt på ett lock på den tomma avfallsflaskan och placera den i vakuutfällans hölje. Anslut snabbkopplings-fattningen till TCS-enheten. Kassera försiktigt båda handskarna.

4. TCS-enheten

Torka av TCS-enhetens ytor, suggrenröret och ytan på spetsarna i tvättbuffertejektorn med pappershanddukar fuktade med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Skölj med vatten efter blekmedelssteget och torka sedan enheten helt med pappershanddukar.

5. Ställ

Sänk ned ställen i 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning och se till att de täcks av natriumhypokloritlösningen. Låt ställen stå nedsänkta i 10 minuter. Vid längre exponering kan ställen ta skada. Skölj ställen ordentligt med vatten, placera dem på en ren, absorberande dyna och låt dem lufttorka ordentligt. För att öka ställens livslängd ska de torka stående upprätt, inte vända uppochner.

I. Analyskontamination

1. Kontamination kan ske om tillräcklig försiktighet inte iakttas vid tillämpningen av analysprotokollet.
2. TTU:er måste dekontamineras i deaktiveringsvätska enligt beskrivningen under *Detektering*. Återanvänd inte TTU:erna.
3. Utför regelbunden dekontaminering av utrustning och arbetsytor enligt beskrivningen i *Metodanmärkingar*, *Dekontaminering*.
4. Som med alla reagenssystem kan för mycket puder på vissa handskar orsaka kontamination av öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

J. Protokoll för kontaminationsövervakning av DTS-system på laboratorium

Det finns många laboratoriespecifika faktorer som kan bidra till kontamination, inklusive analysvolym, arbetsflöde, sjukdomsprevalens och diverse andra laboratorieaktiviteter. Dessa faktorer ska beaktas när tidsintervallen för kontaminationsövervakning fastställs. Intervall för kontaminationsövervakning ska fastställas baserat på det enskilda laboratoriets rutiner och förfaranden.

För övervakning av laborierkontaminering kan följande förfarande utföras med Aptima unisexpinnprovtagningssats för cervixprover samt uretraprover från män:

1. Märk transportrören för pinnprover med nummer som motsvarar de områden som ska testas.
2. Ta ut provpinnen (blått skaft med grön skrift) ur förpackningen, blöt pinnen i pinntransportmediet och ta provet med en cirkelrörelse.
3. Sätt omedelbart pinnen i ett transportrör.
4. Bryt försiktigt pinnskaftet vid linjen. Var försiktig så att inte innehållet stänker ut.
5. Sätt på locket ordentligt på pinntransportröret.
6. Upprepa steg 2 till 5 för alla områden varifrån pinnprov ska tas.
7. Analysera pinnprovet med Aptima GC-analys enligt *DTS-systemens analysmetod*.

Om resultaten är GC-positiva eller osäkra (se *Analystolkning — QC/Patientresultat*), kan ytan vara kontaminerad och ska dekontamineras med natriumhypoklorit såsom rekommenderas i *DTS-systemens analysmetod*, *Förberedelse av utrustning*.

Anm. Om kontamination av vattenbadet misstänks, kan badvattnet testas med analysmetoden för urinprov genom att man tillsätter 2,0 mL av vattnet till ett transportrör för urinprover.

K. Felsökning

1. Låga positiva kontrollvärden kan orsakas av fel temperatur under olika analyssteg eller av att man låter selektionstiden i selektionssteget bli längre än den rekommenderade tiden.

2. Höga bakgrundsvärden kan förekomma om selektionstiden i selektionssteget förkortas, selektionstemperaturen inte är korrekt eller vid otillräcklig blandning efter tillsats av selektionsreagenset.
3. Om Aptima negativ kontroll för GC, märkt "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC", är positiv eller osäker för GC, se *Metodanmärkingar, Analyskontamination* för mer information.

Tigris DTS-system

Reagenser för Aptima GC-analys tillhandahålls nedan för Tigris DTS-system. Reagens-ID-symboler anges även bredvid respektive reagensnamn.

Tillhandahållna reagens och material

Anm. Information om uttalanden om eventuella risker och försiktighetsåtgärder som kan förekomma i samband med reagenser finns i Safety Data Sheet Library (bibliotek med säkerhetsdatablad) på www.hologic.com/sds.

Aptima-analyssatsen för Neisseria gonorrhoeae

100 analyser (2 kartonger och 1 kontrollsats) (kat. nr 303092)

Aptima-analys av Neisseria gonorrhoeae, kartong för förvaring i kylskåp (kartong 1 av 2)
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
		100-analyssats
A	Aptima amplifierings-reagens GC <i>Ej smittförande nukleinsyra torkad i buffrad lösning innehållande < 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
E	Aptima enzymreagens <i>Omvänt transkriptas och RNA-polymeras torkade i HEPES-buffrad lösning innehållande < 10 % bulkreagens.</i>	1 ampull
P	Aptima probreagens GC <i>Ej smittförande kemiluminiscens-DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
TCR-B	Aptima Target Capture-reagens B <i>Ej smittförande nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 0,30 mL

Aptima-analys av Neisseria gonorrhoeae, kartong för förvaring i rumstemperatur
 (kartong 2 av 2)
 (förvaras vid 15 till 30 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal	
		100-analysats	
AR	Aptima amplifieringsrekonstitutionslösning GC <i>Vattenhaltig lösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x	11,9 mL
ER	Aptima enzymrekonstitutionslösning <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x	6,3 mL
PR	Aptima probrekonstitutionslösning GC <i>Succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x	15,2 mL
S	Aptima selektions-reagens <i>600 mmol/L boratbuffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne.</i>	1 x	43,0 mL
TCR	Aptima Target Capture-reagens GC <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas och infångningsoligomerer.</i>	1 x	26,0 mL
	Rekonstitutionskragar		3
	Strekkodsblad för huvudparti		1 blad

Aptima kontrollsats
 (förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal	
PGC/ NCT	Aptima positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT <i>Ej smittförande GC-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL-prov innehåller den uppskattade rRNA-ekvivalenten på 50 GC-celler (250 fg/analys*).</i>	5 x	1,7 mL
PCT/ NGC	Aptima positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC <i>Ej smittförande CT-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL-prov innehåller en uppskattad rRNA-ekvivalent på 1 CT IFU (5 fg/analys*).</i>	5 x	1,7 mL

*Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism.

Material som krävs men som införskaffas separat

Anm. Material som kan införskaffas från Hologic har katalognumren listade, om inget annat anges.

	<u>Kat.nr.</u>
Tigris DTS-system	105118
Aptima analysvätskesats <i>(Aptima tvättlösning, Aptima buffert för deaktiveringsvätska och Aptima oljereagens)</i>	302382
Aptima Auto Detect-sats	301048
Aptima sats med konserveringsmedel för systemvätska	302380
Spetsar, 1 000 µL ledande, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
Analysomgångssats för Tigris DTS-system innehåller	301191
<i>Flerrörsenheter (Multi-tube Units, MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>MTU/Spetsavfallspåse, sats</i>	<i>900907</i>
<i>MTU-avfallsdeflektorer</i>	<i>900931</i>
<i>MTU-avfallslock</i>	<i>105523</i>
Aptima provöverföringssats <i>för användning med prover i PreservCyt-lösning</i>	301154C
Aptima provöverföringssats — utskrivbar <i>för användning med prover i PreservCyt-lösning</i>	PRD-05110
Aptima multitest provtagningssats för pinnprover	PRD-03546
Aptima unisexpinnprovtagningssats för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män	301041
Aptima urinprovtagningssats för urinprover från män och kvinnor	301040
Aptima urinprovstransportrör för urinprover från män och kvinnor	105575
Blekmedel, 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	—
Vatten för Tigris DTS-system <i>se användarhandboken för Tigris DTS-system för specifikationer</i>	—
Engångshandskar	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima genomträngliga lock	105668
Ogenomträngliga lock för utbyte	103036A
Reservlock för satserna för 100 analyser	—
<i>Lösningar för amplifierings-, enzym- och probreagensrekonstitution</i>	<i>CL0041 (100 lock)</i>
<i>TCR- och selektionsreagens</i>	<i>501604 (100 lock)</i>

Valfri materiel

	<u>Kat. nr.</u>
Aptima kontrollsats	301110
Hologic blekmedelsförstärkare <i>för rutinmässig rengöring av arbetsytor och utrustning</i>	302101

Analysmetod för Tigris DTS-system

Anm. Se användarhandledningen för Tigris DTS System för ytterligare metodinformation för Tigris DTS System.

A. Förberedelse av arbetsområdet

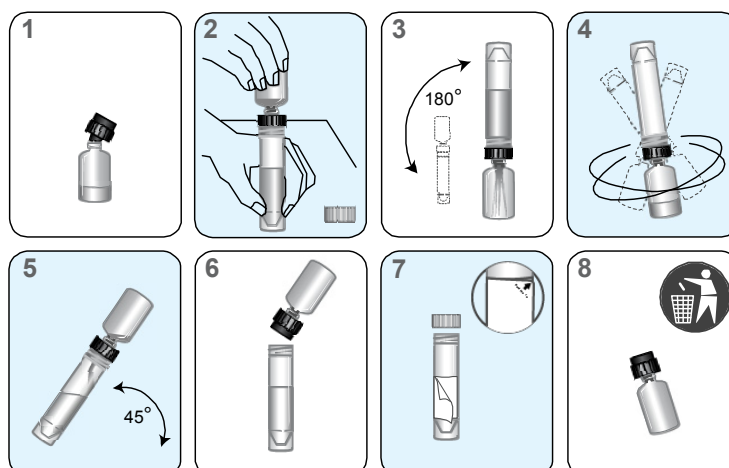
Rengör arbetsytorna där reagenser och prover kommer att beredas. Torka av arbetsytorna med natriumhypokloritlösning på 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M). Låt natriumhypokloritlösningen vara i kontakt med ytorna i minst 1 minut och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck ytan på bänken där reagenser och prover ska beredas med rena, plastfodrade, absorberande laboratoriebänkskydd.

B. Reagensrekonstitution/beredning av en ny sats

Anm. Reagensrekonstitution ska utföras innan något arbete påbörjas på Tigris DTS-system.

1. För att rekonstituera reagensen för amplifierings-GC, enzym och prob-GC kombinerar du flaskorna med det frystorkade reagenset med lämplig rekonstitutionslösning. Om de rekonstitutionslösningarna förvaras i kylskåp ska de få uppnå rumstemperatur före användning.
 - a. Para ihop varje rekonstitutionslösning med motsvarande frystorkade reagens. Se till att rekonstitutionslösningens och det frystorkade reagensets etikettfärger stämmer överens innan rekonstitutionskragen fästs.
 - b. Kontrollera partinumret på huvudpartiets streckkodsblad så att korrekta reagenser paras ihop.
 - c. Öppna den frystorkade reagensampullen och sätt in rekonstitutionskragens skårade ände ordentligt i ampullöppningen (figur 2, steg 1).
 - d. Öppna motsvarande rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
 - e. Håll lösningsflaskan på bänken och sätt i rekonstitutionskragens andra ände ordentligt i flaskan (figur 2, steg 2).
 - f. Vänd långsamt på de hopmonterade flaskorna. Låt lösningen rinna ur flaskan ned i glasampullen (figur 2, steg 3).
 - g. Snurra ampullen försiktigt så att lösningen blandas. Undvik att skapa skum när ampullen snurras (figur 2, steg 4).
 - h. Vänta tills det frystorkade reagenset lösts upp och vänd sedan de hopmonterade flaskorna igen med en lutning på 45° för att minimera skumbildning (figur 2, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
 - i. Avlägsna rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 2, steg 6).
 - j. Sätt på locket på flaskan.
 - För 100-analysflaskor antecknar du operatörens initialer och rekonstitutionsdatumet direkt på etiketten (se figur 3).
 - k. Kassera rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 2, steg 8).

Varning! Undvik att skapa skum när reagenserna rekonstitueras. Skum äventyrar nivåavkänning i Tigris DTS-system.



Figur 2. Rekonstitutionsförfarande för Tigris DTS-system

2. Bered TCR GC-arbetsreagens (wTCR GC) för 100-analyssatsen
 - a. Para ihop korrekta flaskor med TCR GC och TCR-B.
 - b. Kontrollera reagensernas partinummer på huvudpartiets streckodsblad så att korrekta reagenser i satsen paras ihop.
 - c. Öppna TCR GC-flaskan och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
 - d. Ta av locket från flaskan med TCR-B och håll hela innehållet i flaskan med TCR GC. En liten mängd vätska brukar bli kvar i TCR-B-flaskan.
 - e. Sätt på locket på flaskan med TCR GC och virvla lösningen försiktigt för att blanda innehållet. Undvik att skapa skum under detta steg.
 - f. Anteckna operatörens initialer och dagens datum på etiketten.
 - g. Kassera TCR-B-flaskan och locket.
3. Bered selektionsreagens.
 - a. Kontrollera partinumret på reagensflaskan för att säkerställa att det överensstämmer med streckkoden på pappret för partinumret.
 - b. Anteckna operatörens initialer, förberedelsedatum och båda partinumren.

Anm. Blanda reagenser grundligt genom att försiktigt vända på dem innan de laddas i systemet. Undvik att skapa skum när reagenserna inverteras.

C. Beredning av reagens för tidigare rekonstituerade reagenser

1. Tidigare rekonstituerade amplifierings-GC-, enzym- och prob-GC-reagenser måste uppnå rumstemperatur (15 till 30 °C) innan analysen påbörjas.
2. Om det rekonstituerade prob-GC-reagenset innehåller en utfällning som inte återgår i lösning vid rumstemperatur ska den förslutna flaskan värmas upp vid en temperatur som inte överskrider 62 °C i 1 till 2 minuter. Efter detta uppvärmningssteg får prob-GC-reagenset användas även om utfällning finns kvar. Blanda prob-GC-reagens genom att vända flaskorna försiktigt så att skum inte bildas, före laddning i systemet.
3. Blanda varje reagens grundligt genom att försiktigt vända upp och ned innan det laddas i systemet. Undvik att skapa skum när reagenserna inverteras.
4. Toppfyll inte reagensflaskorna. Tigris DTS System känner av och avvisar alla flaskor som toppfyllts.

D. Provhantering

1. Låt kontrollerna och proverna uppnå rumstemperatur före behandling.
2. **Vortexblanda inte proverna.**
3. Bekräfta visuellt att varje provrör uppfyller ett av följande kriterier:
 - a. En enda blå Aptima provtagningspinne i ett unisextransportrör för pinnprover.
 - b. Det finns en rosa Aptima-provpinne i ett multitest- eller ett Swab Specimen Transport-rör för vaginal användning.
 - c. En slutgiltig urinvolyms som ligger mellan de svarta påfyllnadslinjerna i ett transportrör för urinprover.
 - d. Ingen pinne i Aptima provtransportrör för vätskecytologiprover i PreservCyt-lösning.
4. Kontrollera provrören innan de laddas i stället:
 - a. Om ett provrör innehåller bubblor i utrymmet mellan vätskan och locket, ska röret centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF för att eliminera bubblorna.
 - b. Om ett provrör innehåller mindre volym än det vanligtvis gör om provtagningsanvisningarna har följts, ska röret centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF för att säkerställa att ingen vätska finns i locket.
 - c. Om vätskenivån i ett urinprovror inte ligger mellan de två svarta indikatorlinjerna måste provet kasseras. Gör inte hål i ett överfyllt rör.
 - d. Om ett urinprovror innehåller utfällningar, ska provet värmas upp vid 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte löses upp igen, måste man kontrollera att utfällningen inte hindrar överföring av provet.

Anm. Underlåtenhet att följa steg 4a–c kan resultera i vätskeläckage från provrörets lock.

Anm. Upp till 3 separata alikvoter från varje provrör kan analyseras. Försök att pipettera mer än 3 alikvoter från provröret kan leda till felmeddelanden om otillräcklig volym.

E. Systemförberedelse

Ställ in systemet och arbetslistan enligt instruktionerna i *användarhandledningen till Tigris DTS-systemet (Tigris DTS System Operator's Manual)* och avsnittet *Metodanmärkningar*.

Metodanmärkningar

A. Kontroller

1. För korrekt funktion tillsammans med Aptima analysprogramvara för Tigris DTS-system, krävs för- och efterkontroller. Den positiva kontrollen, CT/negativa kontrollen, GC måste stå i första positionen och nst sista positionen i en arbetslista. Denna etikett är rosa. Etiketttexten är "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC". Den positiva kontrollen, GC/den negativa kontrollen, CT måste stå i andra positionen och sista positionen i en arbetslista. Denna kontrolletikett är blågrön. Etiketttexten är "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT".
2. Varje Aptima kontrollrör kan analyseras en gång. Försök att pipettera mer än en gång från röret kan leda till felmeddelanden om otillräcklig volym.

B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 till 30 °C.

C. Handskpuder

Som med alla reagenssystem kan för mycket puder på vissa handskar orsaka kontamination av öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

D. Protokoll över laborierkontaminationsövervakning för Tigris DTS-system

Det finns många laboratoriespecifika faktorer som kan bidra till kontamination, inklusive analysvolym, arbetsflöde, sjukdomsprevalens och diverse andra laborieraktiviteter. Dessa faktorer ska beaktas när tidsintervallen för kontaminationsövervakning fastställs. Intervall för kontaminationsövervakning ska fastställas baserat på det enskilda laboratoriets rutiner och förfaranden.

För övervakning av laborierkontaminering kan följande förfarande utföras med Aptima unisexpinnprovtagningssats för cervixprover samt uretraprover från män:

1. Märk transportrören för pinnprover med nummer som motsvarar de områden som ska testas.
2. Ta ut provpinnen (blått skaft med grön skrift) ur förpackningen, blöt pinnen i pinntransportmediet och ta provet med en cirkelrörelse.
3. Sätt omedelbart pinnen i ett transportrör.
4. Bryt försiktigt pinnskaftet vid linjen. Var försiktig så att inte innehållet stänker ut.
5. Sätt på locket ordentligt på pinntransportröret.
6. Upprepa steg 2 till 5 för alla områden varifrån pinnprov ska tas.

Om resultaten är GC-positiva eller osäkra, se *Analystolkning — QC/Patientresultat*. För ytterligare information om specifik kontaminationsövervakning för Tigris DTS-system, se *användarhandledningen för Tigris DTS-system (Tigris DTS System Operator's Manual)*.

Panther-system

Reagenser för Aptima GC-analys tillhandahålls nedan för Panther-system. Reagens-ID-symboler anges även bredvid respektive reagensnamn.

Tillhandahållna reagens och material

Anm. Information om uttalanden om eventuella risker och försiktighetsåtgärder som kan förekomma i samband med reagenser finns i Safety Data Sheet Library (bibliotek med säkerhetsdatablad) på www.hologic.com/sds.

Aptima-analyssatsen för Neisseria gonorrhoeae, 100 analyser (2 kartonger och 1 kontrollsats) (kat. nr 302927)

Aptima-analys för Neisseria gonorrhoeae, kartong för förvaring i kylskåp (kartong 1 av 2)
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
A	Aptima amplifierings-reagens GC <i>Ej smittförande nukleinsyra torkad i buffrad lösning innehållande < 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
E	Aptima enzymreagens GC <i>Omvänt transkriptas och RNA-polymeras torkade i HEPES-buffrad lösning innehållande < 10 % bulkreagens.</i>	1 ampull
P	Aptima probreagens GC <i>Ej smittförande kemiluminiscens-DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
TCR-B	Aptima Target Capture-reagens B GC <i>Ej smittförande nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 0,30 mL

Aptima-analys av Neisseria gonorrhoeae, kartong för förvaring i rumstemperatur
(kartong 2 av 2)
(förvaras vid 15 till 30 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
AR	Aptima amplifieringsrekonstitutionslösning GC <i>Vattenhaltig lösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 11,9 mL
ER	Aptima enzymrekonstitutionslösning GC <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 6,3 mL
PR	Aptima probrekonstitutionslösning GC <i>Succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 15,2 mL
S	Aptima selektionsreagens GC <i>600 mmol/L boratbuffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne.</i>	1 x 43,0 mL
TCR	Aptima Target Capture-reagens GC <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas och infångningsoligomerer.</i>	1 x 26,0 mL
	Rekonstitutionskragar	3
	Streckkodsblad för huvudparti	1 blad

Aptima kontrollsats
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
PGC/ NCT	Aptima positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT <i>Ej smittförande GC-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL-prov innehåller en uppskattad rRNA-ekvivalent på 50 GC-celler (250 fg/analys*).</i>	5 x 1,7 mL
PCT/ NGC	Aptima positiv kontroll, CT/ negativ kontroll, GC <i>Ej smittförande CT-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller en uppskattad rRNA-ekvivalent på 1 CT IFU (5 fg/analys*).</i>	5 x 1,7 mL

*Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism.

Material som krävs men som införskaffas separat

Anm. Material som kan införskaffas från Hologic har katalognumren listade, om inget annat anges.

	<u>Kat.nr.</u>
Panther-system	303095
Aptima analysvätskesats <i>(Aptima tvättlösning, Aptima buffert för deaktiveringsvätska och Aptima oljereagens)</i>	303014 (1 000 analyser)
Aptima Auto Detect-sats	303013 (1 000 analyser)
Flerrörsenheter (MTU)	104772-02
Panther avfallspåse, sats	902731
Panther avfallskorg, lock	504405
Eller Panther analysomgångssats <i>innehåller MTU:er, avfallspåsar, skydd till avfallspåsar, analysvätskor och Auto Detect</i>	303096 (5 000 analyser)
Spetsar, 1 000 µL ledande, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
Aptima provöverföringssats <i>för användning med prover i PreservCyt-lösning</i>	301154C
Aptima provöverföringssats — utskrivbar <i>för användning med prover i PreservCyt-lösning</i>	PRD-05110
Aptima multitest provtagningssats för pinnprover	PRD-03546
Aptima unisexpinnprovtagningssats för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män	301041
Aptima urinprovtagningssats för urinprover från män och kvinnor	301040
Aptima urinprovstransportör för urinprover från män och kvinnor	105575
Blekmedel, 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	—
Engångshandskar	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078

Aptima genomträngliga lock	105668
Ogenomträngliga lock för utbyte	103036A
Reservlock för satserna för 100 analyser	—
<i>Lösningar för amplifierings-, enzym- och probreagensrekonstitution</i>	CL0041 (100 lock)
<i>TCR- och selektionsreagens</i>	501604 (100 lock)

Valfri materiel

	<u>Kat. nr.</u>
Aptima kontrollsats	301110
Hologic blekmedelsförstärkare <i>för rutinmässig rengöring av arbetsytor och utrustning</i>	302101

Analysmetod för Panther-system

Anm. Se användarhandledningen för Panther-systemet (*Panther System Operator's Manual*) för ytterligare metodinformation för Panther-systemet.

A. Förberedelse av arbetsområdet

1. Rengör arbetsytorna där reagenser och prover kommer att beredas. Torka av arbetsytorna med natriumhypokloritlösning på 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M). Låt natriumhypokloritlösningen vara i kontakt med ytorna i minst 1 minut och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck ytan på bänken där analysen ska beredas med rena, plastfodrade, absorberande laboratoriebankskydd.

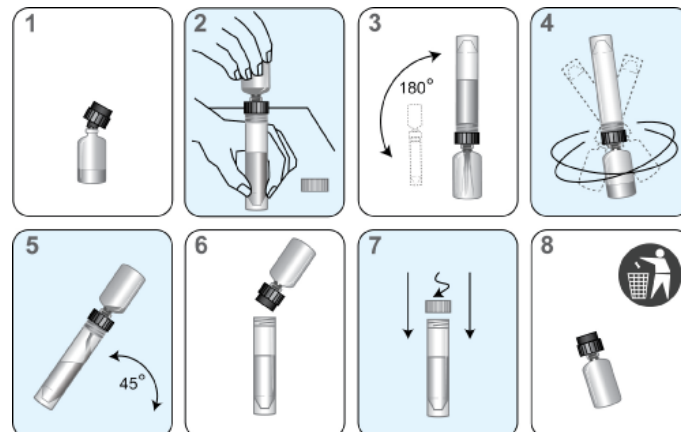
B. Reagensrekonstitution/beredning av en ny sats

Anm. Reagensrekonstitution ska utföras innan något arbete påbörjas på Panther-systemet.

1. För att rekonstituera amplifierings-GC-, enzym-GC- och prob-GC-reagenser ska flaskan med frystorkad reagens kombineras med rekonstitutionslösningen. Låt kylförvarade rekonstitutionslösningar uppnå rumstemperatur före användning.
 - a. Para ihop varje rekonstitutionslösning med motsvarande frystorkade reagens. Se till att rekonstitutionslösningens och reagensets etikettfärger stämmer överens innan rekonstitutionskragen fästs.
 - b. Kontrollera partinumret på huvudpartiets streckodsblad så att korrekta reagenser paras ihop.
 - c. Öppna den frystorkade reagensampullen och sätt in rekonstitutionskragens skårade ände ordentligt i ampullöppningen (figur 3, steg 1).
 - d. Öppna motsvarande rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
 - e. Håll lösningsflaskan på bänken och sätt in rekonstitutionskragens andra ände ordentligt i flaskan (figur 3, steg 2).
 - f. Vänd långsamt på de hopmonterade flaskorna. Låt lösningen rinna ur flaskan ned i glasampullen (figur 3, steg 3).
 - g. Snurra försiktigt lösningen i flaskan så att den blandas. Undvik skumbildning när flaskan snurras (figur 3, steg 4).

- h. Vänta tills det frystorkade reagenset lösts upp och vänd sedan de hopmonterade flaskorna igen med en lutning på 45° för att minimera skumbildning (figur 3, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
- i. Ta bort rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 3, steg 6).
- j. Sätt lock på plastflaskan. Skriv in operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (figur 3, steg 7).
- k. Kassera kragen och ampullen (figur 3, steg 8).

Varning! Undvik att skapa skum när reagenserna rekonstitueras. Skum äventyrar nivåavkänning i Panther-systemet.



Figur 3. Rekonstitutionsförfarande för Panther-system

2. Bered Target Capture GC-arbetsreagens (wTCR GC)
 - a. Para ihop korrekta flaskor med TCR GC och TCR-B.
 - b. Kontrollera reagensernas partinummer på huvudpartiets streckodsblad så att korrekta reagenser i satsen paras ihop.
 - c. Öppna TCR GC-flaskan och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
 - d. Ta av locket från flaskan med TCR-B och håll hela innehållet i flaskan med TCR GC. En liten mängd vätska brukar bli kvar i TCR-B-flaskan.
 - e. Sätt på locket på flaskan med TCR GC och virvla lösningen försiktigt för att blanda innehållet. Undvik att skapa skum under detta steg.
 - f. Anteckna operatörens initialer, förberedelsedatum och båda partinumren.
 - g. Kassera TCR-B-flaskan och locket.
3. Bered selektionsreagens.
 - a. Kontrollera partinumret på reagensflaskan för att säkerställa att det överensstämmer med streckoden på pappret för partinumret.
 - b. Anteckna operatörens initialer, förberedelsedatum och båda partinumren.

Anm. Blanda amplifierings-GC-, enzym- GC-, prob-GC- och selektion-GC-reagenser grundligt genom att försiktigt vända på dem innan de laddas i systemet. Undvik att skapa skum när reagenserna inverteras.

C. Beredning av reagens för tidigare rekonstituerade reagenser

1. Tidigare rekonstituerade prob-, amplifierings- och enzymreagenser måste uppnå rumstemperatur (15 till 30 °C) innan analysen påbörjas.
2. Om det rekonstituerade prob-GC-reagenset innehåller en utfällning som inte återgår i lösning vid rumstemperatur ska den förslutna flaskan värmas upp vid en temperatur som inte överskrider 62 °C i 1 till 2 minuter. Efter detta uppvärmningssteg får prob-GC-reagenset användas även om utfällning finns kvar. Blanda prob-GC-reagens genom att vända flaskorna försiktigt så att skum inte bildas, före laddning i systemet.
3. Blanda varje reagens grundligt genom att försiktigt vända upp och ned innan det laddas i systemet. Undvik att skapa skum när reagenserna inverteras.
4. Toppfyll inte reagensflaskorna. Panther-systemet känner av och avvisar alla flaskor som toppfyllts.

D. Provhantering

1. Låt kontrollerna och proverna uppnå rumstemperatur före behandling.
2. **Vortexblanda inte proverna.**
3. Bekräfta visuellt att varje provrör uppfyller ett av följande kriterier:
 - a. En enda blå Aptima provtagningspinne i ett unisextransportrör för pinnprover.
 - b. Det finns en rosa Aptima-provpinne i ett multitest- eller ett Swab Specimen Transport-rör för vaginal användning.
 - c. En slutgiltig urinvolym som ligger mellan de svarta påfyllnadslinjerna i ett transportrör för urinprover.
 - d. Ingen pinne i Aptima provtransportrör för vätskecytologi i PreservCyt-lösning.
4. Kontrollera transportrören innan de laddas i stället:
 - a. Om ett provrör innehåller bubblor i utrymmet mellan vätskan och locket, ska röret centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF för att eliminera bubblorna.
 - b. Om ett provrör innehåller mindre volym än det vanligtvis gör om provtagningsanvisningarna har följts, ska röret centrifugeras i 5 minuter vid 420 RCF för att säkerställa att ingen vätska finns i locket.
 - c. Om vätskenivån i ett urinprov rör inte ligger mellan de två svarta indikatorlinjerna måste provet kasseras. Gör inte hål i ett överfyllt rör.
 - d. Om ett urinprov rör innehåller utfällningar, ska provet värmas upp vid 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte löses upp igen, måste man kontrollera att utfällningen inte hindrar överföring av provet.

Anm. Underlåtenhet att följa steg 4a–c kan resultera i vätskeläckage från provrörets lock.

Anm. Upp till 4 separata alikvoter från varje provrör kan analyseras. Försök att pipettera mer än 4 alikvoter från provröret kan leda till behandlingsfel.

E. Systemförberedelse

1. Ställ in systemet enligt anvisningarna i *användarhandledningen till Panther-systemet (Panther System Operator's Manual)* och *Metodanmärkningarna*. Se till att reagensställ och TCR-adaptrar av rätt storlek används.
2. Ladda prover.

Metodanmärkingar

A. Kontroller

1. För att arbeta korrekt med Aptima-analysprogramvaran för Panther-systemet, krävs ett kontrollpar. Rören med den positiva kontrollen, CT/den negativa kontrollen, GC och den positiva kontrollen, GC/den negativa kontrollen, CT kan laddas i valfri ställposition eller i valfri provbana i Panther-systemet. Pipettering av patientprover inleds så snart ett av följande två villkor har uppfyllts:
 - a. Ett kontrollpar behandlas just nu av systemet.
 - b. Giltiga resultat för kontrollerna registreras i systemet.
2. Så snart kontrollrören har pipetterats och behandlas för en specifik reagenssats kan patientprover analyseras med den associerade satsen upp till 24 timmar **såvida inte**:
 - a. Kontroller är ogiltiga.
 - b. Den associerade analysreagenssatsen avlägsnas från systemet.
 - c. Den associerade analysreagenssatsen har passerat stabilitetsgränsen.
3. Varje Aptima kontrollrör kan analyseras en gång. Försök att pipettera mer än en gång från röret kan leda till behandlingsfel.

B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 till 30 °C.

C. Handskpunder

Som med alla reagenssystem kan för mycket puder på vissa handskar orsaka kontamination av öppna rör. Puderfria handskar rekommenderas.

D. Protokoll över laboriekontaminationsövervakning för Panther-systemet

Det finns många laboratoriespecifika faktorer som kan bidra till kontamination, inklusive analysvolym, arbetsflöde, sjukdomsprevalens och diverse andra laborieaktiviteter. Dessa faktorer ska beaktas när tidsintervallen för kontaminationsövervakning fastställs. Intervall för kontaminationsövervakning ska fastställas baserat på det enskilda laboratoriets rutiner och förfaranden.

För övervakning av laboriekontaminering kan följande förfarande utföras med Aptima unisexpinnprovtagningssats för cervixprover samt uretraprover från män:

1. Märk transportrören för pinnprover med nummer som motsvarar de områden som ska testas.
2. Ta ut provpinnen (blått skaft med grön skrift) ur förpackningen, blöt pinnen i pintransportmediet och ta provet med en cirkelrörelse.
3. Sätt omedelbart pinnen i ett transportrör.
4. Bryt försiktigt pinnskaftet vid linjen. Var försiktig så att inte innehållet stänker ut.
5. Sätt på locket ordentligt på pintransportröret.
6. Upprepa steg 2 till 5 för alla områden varifrån pinnprov ska tas.

Om resultaten är GC-positiva eller osäkra, se *Analystolkning — QC/Patientresultat*. Kontakta Hologics tekniska support för mer information om kontaminationsövervakning specifikt för Panther-system.

Analystolkning — QC/Patientresultat

A. Analystolkning

Analysresultat tolkas automatiskt av Aptima analysprogramvara med hjälp av GC-protokollet. Ett analysresultat kan vara negativt, osäkert, positivt, eller ogiltigt enligt total-RLU i detektionssteget (se nedan). Ett analysresultat kan vara ogiltigt beroende på RLU-värden utanför det normalt förväntade intervallet. Initialt osäkra och ogiltiga analysresultat ska medföra omanalys.

Analystolkning	Total-RLU (x 1 000)
Negativt	0* till < 50
Osäkert	50 till < 100
Positivt med lågt RLU ^{1,2,3}	100 till < 2 000
Positivt ^{1,2}	2 000 till < 12 000
Ogiltigt	0* eller > 12 000

* Ett RLU-resultat som är noll (0 x 1 000) i analysomgångsrapporten representerar ett värde mellan noll och 999 RLU. RLU-värden lägre än 160 i DTS-system eller 690 i Tigris DTS-system eller Panther-system rapporteras såsom ogiltiga.

¹ Enligt CDC-riktlinjerna "ska rutinmässigt ytterligare analys övervägas för personer med positiva CT- eller GC-screeningstester när riskfaktorinformationen eller faktiska undersökningar indikerar att prevalensen är låg, vilket ger ett lägre PPV (t.ex. < 90 %)." Se CDC-riktlinjerna för detaljerad information om ytterligare analys och patienthandläggning efter ett positivt screeningstest (1).

² Se Tabell 3 för RLU-distribution av resultaten. RLU-värdets storlek är inte en indikation på organismnivån i provet.

³ I det lägre positiva intervallet visar data att positiva resultat ska tolkas försiktigt, eftersom sannolikheten av ett falskt positivt resultat kan vara högre än ett sant positivt resultat.

B. Kvalitetskontrollresultat och accepterbarhet

Aptima negativ kontroll för GC, märkt "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC", och Aptima positiv kontroll för GC, märkt "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", fungerar som kontroller för stegen Target Capture, amplifiering och detektion i analysen. I enlighet med riktlinjer eller krav i gällande myndighetsföreskrifter eller utfärdade av ackrediteringsorganisationer kan ytterligare kontroller för cellysning och RNA-stabilisering inkluderas. Den positiva kontrollen för GC, märkt "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", innehåller ej smittförande GC-rRNA. Om så önskas, kan ytterligare kontroller beställas som en sats. Korrekt beredning av prover bekräftas visuellt av närvaron av en enda Aptima provpinne i ett transportrör för pinnprover, en slutlig urinvolym mellan de svarta fyllinjerna på ett transportrör för urinprover eller frånvaron av en pinne i Aptima transportrör för vätskecytologiprover.

De positiva kontrollerna måste ge följande analysresultat:

Kontroll	Total-RLU (x 1 000)	GC-resultat
Positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC	0* och < 50	Negativt
Positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT	≥ 100 och < 12 000	Positivt

* Ett RLU-resultat som är noll (0 x 1 000) i analysomgångsrapporten representerar ett värde mellan noll och 999 RLU. RLU-värden lägre än 160 i DTS-system eller 690 i Tigris DTS-system eller Panther-system rapporteras såsom ogiltiga.

1. Aptima-analysprogramvaran utvärderar automatiskt kontrollerna enligt kriterierna ovan och rapporterar analysomgångsstatus som PASS (GODKÄND) om kriterierna för analysomgången är uppfyllda, och FAIL (ICKE GODKÄND) om kriterierna för analysomgången inte är uppfyllda.
2. Om analysomgångsstatus är FAIL (ICKE GODKÄND), är alla analysresultat i samma analysomgång ogiltiga och får inte rapporteras.
3. Varje laboratorium ska införa lämpliga kontrollrutiner för att tillgodose kraven i CLIA-föreskrifterna (avsnitt 493.1256).

Anm. Se Felsökning eller kontakta teknisk support på Hologic för hjälp med kontroller som ligger utanför gränsvärdena i DTS-systemen.

4. En parameter i Tigris DTS-system gör att varje institution kan specificera en "kontrollgrupperingsfrekvens", enligt vilken ytterligare uppsättningar av kontroller kan placeras med specificerade intervall i arbetslistan. Om denna parameter specificerats, kommer Tigris DTS-system att kräva att en uppsättning kontroller placeras efter det specificerade antalet prover inom kontrollintervallet. Tigris DTS-system utvärderar automatiskt alla kontroller i arbetslistan enligt kriterierna ovan och ogiltigförklarar alla prover i påverkade kontrollgrupper om kontrollkriterierna inte är uppfyllda. Se *användarhandledningen för Tigris DTS-system (Tigris DTS System Operator's Manual)* för ytterligare information.
 5. Negativa kontroller är eventuellt inte ett effektivt sätt att övervaka slumpmässig kontaminantöverföring. Se *Tigris DTS-systems analytiska prestandaegenskaper* för resultaten av en studie av överföring av analytiska kontaminanter i prover med höga målkoncentrationer, som utfördes för att demonstrera kontroll över överförda kontaminanter i Tigris DTS-system. Se *Panther-systems analytiska prestandaegenskaper* för resultaten av en studie av överföring av analytiska kontaminanter i prover med höga målkoncentrationer, som utfördes för att demonstrera kontroll över överförda kontaminanter i Panther-system.
- C. Provberedningskontroll (valfri)

Aptima negativ kontroll för GC, märkt "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC", och Aptima positiv kontroll för GC, märkt "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT", fungerar som kontroller för stegen Target Capture, amplifiering och detektion i analysen och måste inkluderas i varje analysomgång. Om så önskas, kan kontroller för cellysering och RNA-stabilisering analyseras i enlighet med kraven utfärdade av tillämpliga ackrediteringsorganisationer eller individuella laboratoriers rutiner. Kända positiva prover kan fungera som kontroller genom att de bereds och analyseras tillsammans med okända prover. Prover som används som beredningskontroller måste förvaras, hanteras och analyseras enligt bipacksedeln. Provberedningskontroller ska tolkas på samma sätt som beskrivs för patientprover. Se *Analystolkning — QC/Patientresultat, Patientanalysresultat*.

D. Patientanalysresultat

1. Om kontrollerna i en analysomgång inte ger förväntade resultat, får analysresultaten för patientproverna i samma analysomgång inte rapporteras.
2. Resultat av pinn- och urinprover samt PreservCyt-vätskecytologiprover.
Se *Anmärkingar* nedan.
 - a. Initiala resultat

GC-pos*	Positivt för GC-rRNA.
GC-neg	Förmodas vara negativt för GC-rRNA.
GC-osäker	Prov ska analyseras om.
Ogiltigt	Prov ska analyseras om.

b. Resultat av omanalys

GC-pos*	Positivt för GC -rRNA.
GC-neg	Förmodas vara negativt för GC-rRNA.
GC-osäker	Obestämbar, ett nytt prov ska tas.
Ogiltigt	Obestämbar, ett nytt prov ska tas.

*Positiva provresultat med lågt RLU ingår i denna kategori. Se *Analystolkning — QC/Patientresultat* ovan.

Anmärkingar

- Det första giltiga, otvetydiga resultatet för varje analyt är det resultat som ska rapporteras.
- Noggrant övervägande av prestanda rekommenderas vid tolkning av Aptima GC-analysresultat för asymptomatiska individer eller individer i populationer med låg prevalens.
- Ett negativt resultat utesluter inte förekomst av GC-infektion, eftersom resultatet är beroende av korrekt provtagning, frånvaro av hämmare och tillräcklig mängd rRNA för detektion. Analysresultaten kan påverkas av felaktig provtagning, tekniska fel, förväxling av prover eller målnivåer under analysens detektionsgräns.
- Analys av ett endocervikalprov rekommenderas för kvinnor vid klinisk misstanke om klamydia- eller gonokockinfektion. Om både ett Pap smear och ett endocervikalt pinnprov tas, måste PreservCyt-vätskecytologiprovet tas före det endocervikala pinnprovet.

Begränsningar

- A. Användning av denna analys förbehålls personal som har utbildning i förfarandet. Underlåtenhet att följa anvisningarna i denna bipacksedel kan ge felaktiga resultat.
- B. Effekterna av tamponganvändning, användning av intimdusch samt provtagningsvariabler har inte utvärderats med avseende på deras inverkan på detektion av GC.
- C. Närvaro av mukus i endocervikala prover interfererar inte med detektionen av GC i Aptima GC-analysen. Men för att säkerställa korrekt endocervikal provtagning bör överskottsmukus avlägsnas.
- D. Tagning av urinprover, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologioprover är inte avsedd att ersätta cervixundersökningar och endocervikala prover för diagnos av urogenitala infektioner hos kvinnor. Patienter kan ha cervicit, uretrit, urinvägsinfektioner eller vaginala infektioner av andra orsaker eller samtidigt infektioner orsakade av andra agens.
- E. Aptima GC-analys är inte avsedd för bedömning av misstänkta sexuella övergrepp eller andra rättsmedicinska indikationer. För patienter hos vilka ett falskt positivt resultat kan medföra negativa psykosociala konsekvenser, rekommenderar CDC en ny analys med en metod baserad på annan teknologi (1).
- F. Pålitliga resultat är beroende av korrekt provtagning. Eftersom transportsystemet som används för denna analys inte medger att man mikroskopiskt bekräftar att provet är korrekt taget, är det nödvändigt att kliniker utbildas i korrekt provtagningsteknik. Se bipacksedeln för tillämplig Aptima provtagningssett.
- G. Positiva eller negativa behandlingsresultat kan inte fastställas med Aptima GC-analys, eftersom nukleinsyra kan kvarstå efter lämplig antimikrobiell behandling.
- H. Resultat med Aptima GC-analys ska tolkas tillsammans med andra laboratorie- och kliniska data tillgängliga för klinikern.
- I. Ett negativt resultat utesluter inte infektion, eftersom resultat är beroende av korrekt provtagning. Analysresultaten kan påverkas av felaktig provtagning, tekniska fel, förväxling av prover eller målnivåer under analysens detektionsgräns.
- J. Aptima GC-analys ger kvalitativa resultat. Styrkan hos en positiv analysignal kan därför inte korreleras till antalet organismer i ett prov.
- K. I kliniska studier av vaginala pinnprover, endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover härleds prestandaegenskaper för detektion av GC från populationer med hög prevalens. Positiva resultat i populationer med låg prevalens ska tolkas försiktigt eftersom sannolikheten för ett falskt positivt resultat kan vara högre än för ett sant positivt resultat.
- L. I kliniska studier av PreservCyt-vätskecytologioprover härleds prestanda för Aptima GC-analys för detektion av GC primärt från populationer med låg prevalens. Positiva resultat i populationer med låg prevalens ska trots detta tolkas försiktigt eftersom sannolikheten för ett falskt positivt resultat kan vara högre än för ett sant positivt resultat.
- M. Prestandaegenskaper för Aptima provöverföringssett utvärderades inte för analysering av samma PreservCyt-vätskecytologiprover både före och efter ThinPrep cytologibehandling.

- N. PreservCyt-vätskecytologiprover behandlade med andra instrument än ThinPrep 2000 Processor har inte utvärderats för användning i Aptima-analyser.
- O. Självtagna vaginala pinnprover är ett alternativ för screening av kvinnor när en gynekologisk undersökning inte är indicerad av andra skäl.
- P. Självtagna vaginala pinnprover ska endast användas vid hälso- och sjukvårdsinrättningar där hjälp/rådgivning finns tillgänglig för att förklara förfaranden och försiktighetsåtgärder.
- Q. Aptima GC-analys har inte validerats för användning med vaginala pinnprover tagna av patienter i hemmet.
- R. Prestanda hos vaginala pinnprover har inte utvärderats för gravida kvinnor.
- S. Prestandaegenskaper för endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover från kvinnor och PreservCyt-vätskecytologiprover har inte utvärderats hos ungdomar yngre än 16 år.
- T. Analys av uretrapinnprover från asymptomatiska män rekommenderas inte beroende på det låga prediktiva värdet för ett positivt resultat i den kliniska undersökningen.
- U. Prestandan för Tigris DTS-systemet har inte utvärderats vid höjder över havet över 2 240 m (7 355 fot). Ytterligare volumetriska verifikationer och analys-specifika studier kommer att genomföras före, eller som en del av, installations- och acceptansprocessen i laboratorier över 2 240 m (7 355 fot) höjd över havet.
- V. Prestandan för Panther-systemet har inte utvärderats vid höjder över havet över 2 000 m (6 561 fot).
- W. Det finns inga belägg för nedbrytning av nukleinsyror i PreservCyt-lösning. Om ett PreservCyt-vätskecytologiprov har liten mängd GC cellulärt material, kan ojämn distribution av detta cellulära material förekomma. Dessutom resulterar den tillagda volymen PreservCyt-lösning i kraftigare utspädning av provmaterialet i jämförelse med direkt provtagning med Aptima pinntransportmedier. Dessa faktorer kan påverka möjligheten att detektera ett litet antal organismer i provet. Om negativa provresultat inte överensstämmer med den kliniska bilden kan ett nytt prov behöva tas.
- X. Kunder måste utföra oberoende validering av en LIS-överförings-process.

Resultat av kliniska studier

Prestandaegenskaper för Aptima GC-analys fastställdes genom två kliniska multicenterstudier i Nordamerika. Den första kliniska undersökningen fastställde sensitivitets- och specificitetsvärden samt prediktiva värden för Aptima GC-analys med klinikertagna endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män, och självtagna vaginala pinnprover samt urinprover från män och kvinnor. Det första försöket utvärderade också precisionen hos Aptima GC-analysen när den utfördes enligt NCCLS-riktlinjerna (13). Det andra kliniska försöket fastställde sensitivitets- och specificitetsvärden samt prediktiva värden för Aptima GC-analys med hjälp av PreservCyt-transportmedium (del av ThinPrep 2000-system). PreservCyt-vätskecytologiprover utvärderades också för inom-laboratorieprecision med Aptima GC-analys.

Förväntade värden på DTS-system**Prevalens**

Prevalensen av GC i patientpopulationer beror på riskfaktorer såsom ålder, kön, förekomst av symptom, kliniktyp och analysmetod. En sammanfattning av prevalensen av GC i Nordamerika per provtyp fastställd med Aptima GC-analys visas i tabellerna 1 och 1a för två kliniska undersökningar. Se följande avsnitt i studien av kliniska prover: *Endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män, vaginala pinnprover och urinprover Studie av kliniska prover i Kliniska prestandaegenskaper för DTS-system* för en beskrivning av prestandaegenskaper för kliniska prover.

Tabell 1: Prevalens av *N. gonorrhoeae* per klinisk inrättning och totalt enligt Aptima GC-analysresultat

Inrättning	% (antal positiva/antal analyserade)											
	MS		MU		FS		FU		PVS		CVS	
1	21,4	(54/252)	21,4	(54/252)	6,1	(14/229)	5,7	(13/230)	6,4	(14/219)	6,1	(14/230)
2	26,5	(93/351)	20,1	(71/354)	16,1	(32/199)	15,0	(30/200)	16,2	(32/198)	16,6	(33/199)
3	0,0	(0/4)	0,0	(0/4)	4,4	(5/114)	3,5	(4/113)	3,6	(4/111)	3,5	(4/113)
4	E. T.		E. T.		2,3	(6/266)	1,9	(5/270)	2,2	(6/267)	3,0	(8/269)
5	5,5	(11/200)	5,5	(11/200)	1,5	(3/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)
6	14,5	(44/304)	13,4	(41/305)	8,2	(24/294)	5,7	(17/296)	8,3	(24/290)	7,5	(22/295)
7	5,8	(12/207)	5,8	(12/207)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)
8	E. T.		E. T.		2,0	(1/49)	2,0	(1/49)	2,1	(1/48)	2,0	(1/51)
Alla	16,2	(214/1 318)	14,3	(189/1 322)	5,9	(85/1 452)	4,9	(72/1 459)	5,8	(83/1 434)	5,8	(84/1 458)

MS = Uretrapinnprover från män; MU = Urinprover från män; FS = Endocervikalpinnprover från kvinnor; FU = Urinprover från kvinnor; PVS = Självtagna vaginalpinnprover; CVS = Klinikertagna vaginala pinnprover.

Tabell 1a: Prevalens av *N. gonorrhoeae* per klinisk inrättning och totalt enligt Aptima GC-analysresultat med användning av PreservCyt-vätskecytologi

Inrättning	% (antal positiva/antal analyserade)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
Alla	1,0	(16/1 647)

Positiva och negativa prediktiva värden för hypotetiska prevalenssiffror i Nordamerika

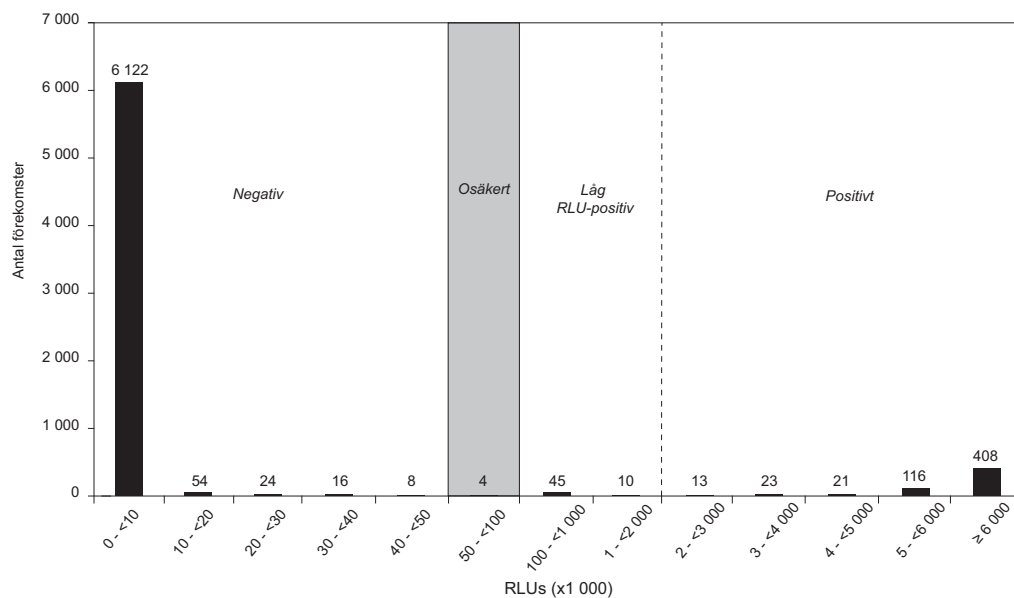
Uppskattade positiva och negativa prediktiva värden (PPV och NPV) för olika hypotetiska prevalenssiffror med användning av Aptima GC-analys visas i Tabell 2. Dessa beräkningar är baserade på hypotetiska prevalenssiffror och total sensitivitet och specificitet uppskattade enligt patientinfektionsstatus. Total sensitivitet och specificitet för GC var 97,6 % respektive 99,3 % (Tabell 2). Faktiska PPV och NPV för klinikertagna endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män, och självtagna vaginala pinnprover samt urinprover från män och kvinnor visas i Tabell 6 för varje klinisk inrättning och totalt. Faktiska PPV och NPV för PreservCyt-vätskecytologioprover visas i Tabell 6a.

Tabell 2: Positiva och negativa prediktiva värden för hypotetiska prevalenssiffror i Nordamerika

Hypotetiska prevalenssiffror (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

RLU-distribution för Aptima GC-analys

I figur 4 visas RLU-fördelningen för Aptima GC-analysen avseende följande provtyper som analyserats i den kliniska studien: från symptomatiska försökspersoner, klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män samt självtagna urinprover från kvinnor och män; och från asymptomatiska försökspersoner, klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover samt självtagna vaginala pinnprover och urinprover från kvinnor och män. Tabell 3 sammanfattar RLU-distributionen för de totala positiva och totala negativa resultaten, såväl som de falskt positiva och falskt negativa resultaten för dessa provtyper i relation till patientinfektions status. För vissa provtyper finns en genomgående trend mot en ökning av proportionen sant positiva resultat när RLU-värdena ökar.



Figur 4. Frekvens av RLU-distribution för Aptima GC-analys

Tabell 3: RLU-distribution för Aptima GC-analys

	RLU (x 1 000)												
	0 - <10	10 - <20	20 - <30	30 - <40	40 - <50	50 - <100	100 - <1 000	1 000 - <2 000	2 000 - <3 000	3 000 - <4 000	4 000 - <5 000	5 000 - <6 000	≥6 000
Totalt antal positiva resultat						-	45	10	13	23	21	116	408
Totalt antal falskt positiva resultat						-	35	6	2	4	0	3	0
CVS						1	5	3	0	1	0	2	0
PVS						0	2	0	0	1	0	1	0
FS						2	12	1	0	0	0	0	0
MS						1	9	0	1	0	0	0	0
FU						0	2	0	0	1	0	0	0
MU						0	5	2	1	1	0	0	0
Totalt antal negativa resultat	6 122	54	24	16	8	-							
Totalt antal falskt negativa resultat	7	2	1	2	1	-							
CVS	2	0	0	0	0	-							
PVS	0	0	0	0	0	-							
FS	0	0	0	1	1	-							
MS	0	1	0	0	0	-							
FU	3	1	1	1	0	-							
MU	2	0	0	0	0	-							

CVS = Klinikertagna vaginala pinnprover; **PVS** = Självtagna vaginala pinnprover, endast från asymptomatiska försökspersoner; **FS** = Endocervikala pinnprover från kvinnor; **MS** = Uretrapinnprover från män, endast från symptomatiska försökspersoner; **FU** = Urinprover från kvinnor; **MU** = Urinprover från män.

Skuggad kolumn anger osäker zon.

Kliniska prestandaegenskaper för DTS-system

Se *Överensstämmelse avseende kliniska prover i Tigris DTS-system* efter avsnittet *DTS-systemens analytiska prestandaegenskaper* för Tigris DTS-systems specifika kliniska prestandaegenskaper.

Endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män, vaginala pinnprover och urinprover Studie av kliniska prover

Klinikertagna endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män, och självtagna vaginala pinnprover samt urinprover från män och kvinnor togs från 2 787 symptomatiska och asymptomatiska manliga och kvinnliga försökspersoner som besökte gynekologer och kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar (STI), tonårsrådgivning och familjeplanering på åtta geografiskt olika ställen i Nordamerika. Försökspersoner klassificerades som symptomatiska om symptom såsom flytning, dysuri och underlivssmärta rapporterats av försökspersonerna. Försökspersoner klassificerades som asymptomatiska om de inte rapporterade några symptom. Av de 1 392 asymptomatiska försökspersonerna i studien, var 2 yngre än 16 år, 237 var mellan 16 och 20 år, 423 var mellan 21 och 25 år och 730 var äldre än 25 år. Av de 1 395 symptomatiska försökspersonerna i studien var 211 mellan 16 och 20 år, 494 var mellan 21 och 25 år och 690 var äldre än 25 år.

Tre prover togs från var och en av de 1 322 kvalificerade manliga försökspersonerna. Fem prover togs från var och en av de 1 465 kvalificerade kvinnliga försökspersonerna. Från manliga försökspersoner togs två randomiserade uretrapinnprover och sedan ett urinprov. Från kvinnliga försökspersoner togs ett urinprov och sedan ett självtaget vaginalt pinnprov, ett klinikertaget vaginalt pinnprov och två randomiserade endocervikala pinnprover. GC-resultaten med Aptima GC-analys och Aptima Combo 2-analys genererades från de två vaginala pinnproverna, ett endocervikalt pinnprov, ett manligt uretrapinnprov och en manlig och kvinnlig urinalikvot. Det återstående endocervikala pinnprovet, manliga uretrapinnprovet och den manliga och kvinnliga urinalikvoten analyserades med ett annat kommersiellt NAAT. Endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover från män och kvinnor analyserades i Aptima Combo 2-analys och det andra kommersiella NAAT användes som referens-NAAT för att bestämma infektionsstatus för varje försöksperson. Provanalys utfördes antingen på den plats där försökspersonen hade registrerats i studien eller vid en extern analysinrättning.

Alla prestandaberäkningar baserades på det totala antalet resultat med Aptima GC-analys för klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män samt urinprover från män och kvinnor i jämförelse med en algoritm för patientinfektionsstatus för varje kön. I algoritmen betecknades en försöksperson som infekterad eller inte infekterad av GC baserat på resultat från endocervikala pinnprover och urinprover från den kommersiella Aptima Combo 2-analysen och den kommersiella NAAT. Försökspersoner ansågs vara infekterade med GC om två av de fyra endocervikala pinnproverna och urinproverna var positiva med Aptima Combo 2-analysen och den andra referens-NAAT (ett positivt prov i varje NAAT). Försökspersoner ansågs ej infekterade om färre än två referens-NAAT-resultat var positiva. Odling användes inte som referensanalys.

Totalt användes 7 653 resultat erhållna med Aptima GC-analys för beräkning av sensitivitet och specificitet. Sensitivitet och specificitet för GC enligt kön, provtyp och symtomstatus visas i Tabell 4. Tabell 6 visar sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för Aptima GC-analys jämförda med patientinfektionsstatus för varje klinisk inrättning och totalt. Tabellerna 7a - 7e sammanfattar antalet resultat från symptomatiska och asymptomatiska

försökspersoner betecknade som infekterade eller ej infekterade med GC enligt algoritmen för patientinfektionsstatus.

Bland de 2 787 försökspersoner som ingick i studien, fanns det 15 försökspersoner med okänd GC-patientinfektionsstatus. Försökspersoner betecknades med okänd patientinfektionsstatus om infektionsstatus inte kunde fastställas konklusivt på grund av att resultat saknades. Dessa försökspersoners resultat ingick inte i någon prestandaberäkning. Av de 7 704 resultaten från Aptima GC-analys fanns det 22 prover (0,29 %) som initialt producerade ogiltiga eller osäkra analysresultat. Efter omanalys av dessa prover förblev 4 osäkra, och de exkluderades från analyserna. De kvarvarande 18 proverna gav giltiga analysresultat vid omanalys och de användes i de kliniska prestandaberäkningarna.

Tabell 4: Sensitivitet och specificitet hos Aptima GC-analys i relation till patientinfektionsstatus enligt symptomstatus och totalt för uretrapinnprover från män, urinprover från män, endocervikala pinnprover från kvinnor, urinprover från kvinnor, självtagna vaginala pinnprover från asymptomatiska patienter och klinikertagna vaginala pinnprover

Prov	Symptomstatus	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivitet (95 % KI)		Specificitet (95 % KI)		
Manliga	Pinnprov	Symptomatisk	575	171	10 ^a	393	1	99,4	(96,8 - 100)	97,5	(95,5 - 98,8)
	Urinprov	Symptomatisk	576	171	4 ^b	400	1	99,4	(96,8 - 100)	99,0	(97,5 - 99,7)
		Asymptomatisk	745	9	5 ^c	730	1	90,0	(55,5 - 99,7)	99,3	(98,4 - 99,8)
		Alla	1 321	180	9 ^d	1 130	2	98,9	(96,1 - 99,9)	99,2	(98,5 - 99,6)
Kvinnliga	Pinnprov	Symptomatisk	805	52	8 ^e	744	1	98,1	(89,9 - 100)	98,9	(97,9 - 99,5)
		Asymptomatisk	635	20	5 ^f	609	1	95,2	(76,2 - 99,9)	99,2	(98,1 - 99,7)
		Alla	1 440	72	13 ^g	1 353	2	97,3	(90,6 - 99,7)	99,0	(98,4 - 99,5)
	Urinprov	Symptomatisk	810	48	2 ^h	755	5	90,6	(79,3 - 96,9)	99,7	(99,0 - 100)
		Asymptomatisk	639	21	1 ⁱ	616	1	95,5	(77,2 - 99,9)	99,8	(99,1 - 100)
		Alla	1 449	69	3 ^j	1 371	6	92,0	(83,4 - 97,0)	99,8	(99,4 - 100)
Självtagna	Vaginala pinnprover	Asymptomatisk	629	21	4 ^k	604	0	100	(83,9 - 100)	99,3	(98,3 - 99,8)
Klinikertagna	Vaginala pinnprover	Symptomatisk	809	52	7 ^m	749	1	98,1	(89,9 - 100)	99,1	(98,1 - 99,6)
		Asymptomatisk	637	21	4 ⁿ	611	1	95,5	(77,2 - 99,9)	99,3	(98,3 - 99,8)
		Alla	1 446	73	11 ^o	1 360	2	97,3	(90,7 - 99,7)	99,2	(98,6 - 99,6)

TP = Sant positivt; FP = Falskt positivt; TN = Sant negativt; FN = Falskt negativt.

GC-resultat med Aptima Combo 2-analys: antal positiva resultat/antal analyserade prover a: 2/10 b: 1/4 c: 1/5 d: 2/9 e: 5/8 f: 2/5 g: 7/13 h: 1/2 i: 1/1 j: 2/3 k: 3/4 l: 8/11 m: 6/7 n: 3/4 o: 9/11.

Klinisk provstudie av PreservCyt-vätskecytologiprover

En prospektiv klinisk multicenterstudie utfördes för att utvärdera användningen av PreservCyt-transportmedium (en del av ThinPrep 2000-systemet) som ett alternativt medium för gynekologiska prover för detektion av *N. gonorrhoeae* med Aptima GC-analys. Ett tusen sexhundrafyrtiosju (1 647) symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner som besökt gynekolog och kliniker för familjeplanering och folkhälsa, kvinnokliniker samt kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar registrerades och utvärderades i den kliniska studien. Av dessa försökspersoner var 1 288 asymptomatiska och 359 var symptomatiska (Tabell 7e).

Försökspersonerna registrerades i studien från platser med GC-prevalens inom intervallet 0,0 till 5,0 % (Tabell 6a).

Två prover togs från varje kvalificerad försöksperson: ett PreservCyt-vätskecytologiprover och ett endocervikalt pinnprov. PreservCyt-vätskecytologiprover togs med spateln/cellborsten eller en kvastliknande cervixprovtagningborste. Fördelningen av cervixprovtagninginstrument sammanfattas i Tabell 5 per provtagningssinrättning och totalt.

PreservCyt-vätskecytologiprover behandlades enligt anvisningarna i *användarhandledningen för ThinPrep 2000 Processor (ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual)* och bipacksedeln för Aptima provöverföringssats. Efter behandlingen av PreservCyt-vätskecytologiprovet med ThinPrep 2000 Processor överfördes provet till Aptima provöverföringssats för analys med Aptima GC-analys.

Sensitivitet och specificitet hos Aptima GC-analys i PreservCyt-vätskecytologiprover beräknades genom jämförelse av resultaten med en algoritm för patientinfektionsstatus. Algoritmen innefattade resultat från endocervikala pinnprover med Aptima Combo 2-analys och Aptima GC-analys. Båda referens-NAAT behövde vara positiva för att patientinfektionsstatus skulle kunna fastställas. Det krävdes att minst en referens-NAAT var negativ för att fastställa status för en icke infekterad patient. Det enda osäkra resultat som erhöles från ett referens-NAAT ansågs ej överensstämna med utredningsanalysen i syfte att beräkna prestanda, och patientens infektionsstatus kategoriserades sålunda som icke infekterad (n=1). Tabell 7e sammanfattar analysresultatfrekvensen för de endocervikala pinnproverna med Aptima Combo 2-analys och Aptima GC-analys.

Tabell 5a visar sensitivitet och specificitet hos Aptima GC-analys enligt symtomstatus och totalt. Total sensitivitet var 92,3 % (12/13). För symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner var sensitiviteten 100 % (7/7) respektive 83,3 % (5/6). Total specificitet var 99,8 % (1 630/1 634). För symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner var specificiteten 99,4 % (350/352) resp. 99,8 % (1 280/1 282).

Tabell 6a visar sensitivitet och specificitet för Aptima GC-analys enligt provtagningssinrättning och totalt. Sensitiviteten varierade inom intervallet 80,0 till 100 %. Specificiteten varierade inom intervallet 99,0 till 100 %.

Tabell 5: Fördelningen av cervixprovtagningssinrättning använda till PreservCyt-vätskecytologiprover

Använt cervixprovtagningssinrättning	Klinisk provtagningssinrättning						Totalt
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/cervixborste	0	124	475	287	57	364	1 307
Kvastliknande borste	100	0	0	0	240	0	340

Tabell 5a: Sensitivitet och specificitet hos Aptima GC-analys i relation till patientinfektionsstatus enligt symtomstatus och totalt för PreservCyt-vätskecytologprov

Symptom	Resultat med Aptima GC PreservCyt-lösning	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivitet (%) (95 % KI)	Specificitet (%) (95 % KI)
Symptomatisk	Positivt	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0 - 100)	99,4 (350/352) (98,0 - 99,9)
	Negativt	0	0	0	350		
	Totalt	7	0	0	352		
Asymptomatisk	Positivt	5	0	1 ¹	1	83,3 (5/6) (35,9 - 99,6)	99,8 (1 280/1 282) (99,4 - 100)
	Negativt	1	0	5	1 275		
	Totalt	6	0	6	1 276		
Alla	Positivt	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0 - 99,8)	99,8 (1 630/1 634) (99,4 - 99,9)
	Negativt	1	0	5	1 625		
	Totalt	13	0	6	1 628		

+/+ = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

+/- = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

-/+ = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

-/- = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

¹Ett prov hade ett avvikande resultat: Osäkert endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

Tabell 6: Sensitivitet, specificitet och prediktiva värden med Aptima GC-analys jämfört med patientinfektionsstatus enligt klinisk inrättning och totalt för uretrapinnprover från män, urinprover från män, endocervikala pinnprover från kvinnor, urinprover från kvinnor, självtagna vaginala pinnprover från asymtomatiska patienter och klinikertagna vaginala pinnprover

Prov	Inrättning	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Pinnprov	1	145	49	0	96	0	33,8	100 (92,7 - 100)	100 (96,2 - 100)	100	100
	2	177	66	8	102	1	37,9	98,5 (92,0 - 100)	92,7 (86,2 - 96,8)	89,2	99,0
	3	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.
	4	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.
	5	49	7	1	41	0	14,3	100 (59,0 - 100)	97,6 (87,4 - 99,9)	87,5	100
	6	150	37	1	112	0	24,7	100 (90,5 - 100)	99,1 (95,2 - 100)	97,4	100
	7	54	12	0	42	0	22,2	100 (73,5 - 100)	100 (91,6 - 100)	100	100
	8	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.
	Alla	575	171	10	393	1	29,9	99,4 (96,8 - 100)	97,5 (95,5 - 98,8)	94,5	99,7
Manliga	1	252	53	1	198	0	21,0	100 (93,3 - 100)	99,5 (97,2 - 100)	98,1	100
	2	353	68	3	280	2	19,8	97,1 (90,1 - 99,7)	98,9 (96,9 - 99,8)	95,8	99,3
	3	4	0	0	4	0	0,0	E. T.	100 (39,8 - 100)	E. T.	100
	4	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.
	5	200	8	3	189	0	4,0	100 (63,1 - 100)	98,4 (95,5 - 99,7)	72,7	100
	6	305	39	2	264	0	12,8	100 (91,0 - 100)	99,2 (97,3 - 99,9)	95,1	100
	7	207	12	0	195	0	5,8	100 (73,5 - 100)	100 (98,1 - 100)	100	100
	8	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.	E. T.
	Alla	1 321	180	9	1 130	2	13,8	98,9 (96,1 - 99,9)	99,2 (98,5 - 99,6)	95,2	99,8

Tabell 6: Sensitivitet, specificitet och prediktiva värden med Aptima GC-analys jämfört med patientinfektionsstatus enligt klinisk inrättning och totalt för uretrapinnprover från män, urinprover från män, endocervikala pinnprover från kvinnor, urinprover från kvinnor, självtagna vaginala pinnprover från asymptomatiska patienter och klinikertagna vaginala pinnprover (forts)

Prov	Inrättning	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Pinnprov	1	226	12	2	212	0	5,3	100 (73,5 - 100)	99,1 (96,7 - 99,9)	85,7	100	
	2	197	29	3	164	1	15,2	96,7 (82,8 - 99,9)	98,2 (94,8 - 99,6)	90,6	99,4	
	3	114	4	1	109	0	3,5	100 (39,8 - 100)	99,1 (95,0 - 100)	80,0	100	
	4	260	5	1	254	0	1,9	100 (47,8 - 100)	99,6 (97,8 - 100)	83,3	100	
	5	199	2	1	196	0	1,0	100 (15,8 - 100)	99,5 (97,2 - 100)	66,7	100	
	6	294	19	5	269	1	6,8	95,0 (75,1 - 99,9)	98,2 (95,8 - 99,4)	79,2	99,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	E. T.	100 (96,4 - 100)	E. T.	100	
	8	48	1	0	47	0	2,1	100 (2,5 - 100)	100 (92,5 - 100)	100	100	
	Alla	1 440	72	13	1 353	2	5,1	97,3 (90,6 - 99,7)	99,0 (98,4 - 99,5)	84,7	99,9	
Kvinnliga	1	227	11	2	213	1	5,3	91,7 (61,5 - 99,8)	99,1 (96,7 - 99,9)	84,6	99,5	
	2	198	30	0	167	1	15,7	96,8 (83,3 - 99,9)	100 (97,8 - 100)	100	99,4	
	3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8 - 100)	100 (96,7 - 100)	100	100	
	4	265	5	0	260	0	1,9	100 (47,8 - 100)	100 (98,6 - 100)	100	100	
	5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8 - 100)	100 (98,1 - 100)	100	100	
	6	296	16	1	275	4	6,8	80,0 (56,3 - 94,3)	99,6 (98,0 - 100)	94,1	98,6	
	7	102	0	0	102	0	0,0	E. T.	100 (96,4 - 100)	E. T.	100	
	8	49	1	0	48	0	2,0	100 (2,5 - 100)	100 (92,6 - 100)	100	100	
	Alla	1 449	69	3	1 371	6	5,2	92,0 (83,4 - 97,0)	99,8 (99,4 - 100)	95,8	99,6	
Självtagna	Vaginalt pinnprov (asymptomatiskt)	1	70	5	1	64	0	7,1	100 (47,8 - 100)	98,5 (91,7 - 100)	83,3	100
		2	46	7	1	38	0	15,2	100 (59,0 - 100)	97,4 (86,5 - 99,9)	87,5	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100 (15,8 - 100)	100 (91,8 - 100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100 (2,5 - 100)	100 (97,6 - 100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100 (2,5 - 100)	100 (97,2 - 100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100 (47,8 - 100)	97,1 (90,1 - 99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	E. T.	100 (94,7 - 100)	E. T.	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	E. T.	100 (91,8 - 100)	E. T.	100
		Alla	629	21	4	604	0	3,3	100 (83,9 - 100)	99,3 (98,3 - 99,8)	84,0	100
Klinikertagna	Vaginala pinnprover	1	227	12	2	213	0	5,3	100 (73,5 - 100)	99,1 (96,7 - 99,9)	85,7	100
		2	197	30	3	163	1	15,7	96,8 (83,3 - 99,9)	98,2 (94,8 - 99,6)	90,9	99,4
		3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8 - 100)	100 (96,7 - 100)	100	100
		4	263	5	3	255	0	1,9	100 (47,8 - 100)	98,8 (96,6 - 99,8)	62,5	100
		5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8 - 100)	100 (98,1 - 100)	100	100
		6	295	19	3	272	1	6,8	95,0 (75,1 - 99,9)	98,9 (96,8 - 99,8)	86,4	99,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	E. T.	100 (96,4 - 100)	E. T.	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 (2,5 - 100)	100 (92,7 - 100)	100	100
		Alla	1 446	73	11	1 360	2	5,2	97,3 (90,7 - 99,7)	99,2 (98,6 - 99,6)	86,9	99,9

TP = Sant positivt; FP = Falskt positivt; TN = Sant negativt; FN = Falskt negativt.

Tabell 6a: Sensitivitet, specificitet och prediktiva värden med Aptima GC-analys i relation till patientinfektionsstatus enligt klinisk inrättning och totalt för PreservCyt-vätskecytologiprover

Inrättning	Resultat med Aptima GC PreservCyt-lösning	Resultat				Prev (%)	Sensitivitet (%) (95 % KI)	Specificitet (%) (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
		+/+	+/-	-/+	-/-					
1	Positivt	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8 - 100)	100 (95/95) (96,2 - 100)	100	100
	Negativt	0	0	0	95					
	Totalt	5	0	0	95					
2	Positivt	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5 - 100)	100 (123/123) (97,0 - 100)	100	100
	Negativt	0	0	0	123					
	Totalt	1	0	0	123					
3	Positivt	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4 - 99,5)	100 (470/470) (99,2 - 100)	100	99,8
	Negativt	1	0	0	470					
	Totalt	5	0	0	470					
4	Positivt	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5 - 100)	99,0 (283/286) (97,0 - 99,8)	25,0	100
	Negativt	0	0	3	280					
	Totalt	1	0	3	283					
5	Positivt	0	0	0	0	0,0	E. T.	100 (297/297) (98,8 - 100)	E. T.	100
	Negativt	0	0	0	297					
	Totalt	0	0	0	297					
6	Positivt	1	0	1 ¹	0	0,3	100 (1/1) (2,5 - 100)	99,7 (362/363) (98,5 - 100)	50,0	100
	Negativt	0	0	2	360					
	Totalt	1	0	3	360					
Alla	Positivt	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0 - 99,8)	99,8 (1 630/1 634) (99,4 - 99,9)	75,0	99,9
	Negativt	1	0	5	1 625					
	Totalt	13	0	6	1 628					

E. T. = Ej tillämpligt.

+/+ = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

+/- = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

-/+ = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

-/- = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

¹Ett prov hade ett avvikande resultat: Osäkert endocervikalt pinnprovresultat med Aptima Combo 2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med Aptima GC-analys.

Tabell 7a: Uretrapinnprovresultat från symptomatiska manliga försökspersoner infekterade eller ej infekterade med *N. gonorrhoeae* enligt patientinfektionsstatus

Patient- infektionsstatus	NAAT 1 (Aptima Combo 2-analys)		NAAT 2		Aptima GC-analys	Totalt
	MS	MU	MS	MU	MS	
Infekterad	+	+	+	+	+	164
Infekterad	+	+	+	+	-	1
Infekterad	+	+	+	-	+	3
Infekterad	+	+	=	+	+	1
Infekterad	+	-	+	+	+	2
Infekterad	+	-	+	-	+	1
Ej infekterad	+	-	-	-	+	2
Ej infekterad	+	-	-	-	-	1
Ej infekterad	-	+	-	-	+	1
Ej infekterad	-	-	+	-	-	1
Ej infekterad	-	-	-	+	-	2
Ej infekterad	-	-	-	-	+	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	386
Ej infekterad	-	-	-	-	=	1
Ej infekterad	-	-	-	E. T.	-	1
Ej infekterad	-	-	-	=	-	1
Ej infekterad	-	-	=	-	-	1
Ej infekterad	=	-	-	-	+	2
Totalt						576

E.T. = prov ej erhållet eller ej tillgängligt för analys. Likhetstecknet (=) representerar osäkert eller obestämt efter upprepad analys. **MS** = Symptomatiskt uretrapinnprov från man; **MU** = Urinprov från man.

Tabell 7b: Resultat från urinprov från manliga försökspersoner infekterade eller ej infekterade med *N. gonorrhoeae* enligt patientinfektionsstatus

Patient- infektions- status	NAAT 1 (Aptima Combo 2-analys)		NAAT 2		Aptima GC-analys	Symptomstatus		Totalt
	MS	MU	MS	MU	MU	Sympt.	Asympt.	
Infekterad	+	+	+	+	+	164	8	172
Infekterad	+	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	+	+	+	-	+	3	1	4
Infekterad	+	+	=	+	+	1	0	1
Infekterad	+	-	+	+	+	2	0	2
Infekterad	+	-	+	-	-	1	1	2
Ej infekterad	+	+	-	-	+	0	1	1
Ej infekterad	+	-	-	-	-	2	13	15
Ej infekterad	+	-	-	-	-	1	0	1
Ej infekterad	-	+	-	-	+	1	0	1
Ej infekterad	-	+	-	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	+	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	-	-	+	-	2	2	4
Ej infekterad	-	-	-	-	+	3	1	4
Ej infekterad	-	-	-	-	-	2	1	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	0	3	3
Ej infekterad	-	-	-	-	-	386	691	1 077
Ej infekterad	-	-	-	-	-	1	2	3
Ej infekterad	-	-	-	E. T.	-	1	4	5
Ej infekterad	-	-	-	=	-	1	4	5
Ej infekterad	-	-	=	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	=	-	-	-	0	1	1
Ej infekterad	E. T.	-	-	-	-	0	1	1
Ej infekterad	=	-	-	-	-	2	6	8
Ej infekterad	=	-	-	-	-	0	2	2
Totalt						576	745	1 321

Sympt. = Symptomatiskt; **Asympt.** = Asymptomatiskt. **E. T.** = Prov ej erhållet eller tillgängligt för analys. Likhetstecknet (=) representerar osäkert eller obestämt efter upprepad analys. **MS** = Uretrapinnprov från man; **MU** = Urinprov från man.

Tabell 7c: Resultat från endocervikala pinnprover och urinprover från kvinnliga försökspersoner infekterade eller ej infekterade med *N. gonorrhoeae* enligt patientinfektionsstatus

Patient- infektions- status	NAAT 1 (Aptima Combo 2-analys)		NAAT 2		Aptima GC-analys		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Sympt.	Asympt.	
Infekterad	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Infekterad	+	+	+	+	+	-	2	0	2
Infekterad	+	+	+	-	+	+	2	1	3
Infekterad	+	+	+	-	+	-	0	1	1
Infekterad	+	+	+	E. T.	+	+	1	0	1
Infekterad	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infekterad	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infekterad	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Infekterad	+	-	+	-	+	+	0	1	1
Infekterad	+	-	+	-	+	-	2	0	2
Infekterad	-	+	+	+	-	+	1	0	1
Infekterad	-	+	-	+	-	+	0	1	1
Infekterad	-	+	-	+	=	+	0	1	1
Infekterad	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Ej infekterad	+	-	-	-	+	-	4	1	5
Ej infekterad	+	-	-	-	-	-	1	0	1
Ej infekterad	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	+	-	+	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Ej infekterad	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	1	2	3
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	718	589	1 307
Ej infekterad	-	-	-	-	=	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	E. T.	-	-	2	3	5
Ej infekterad	-	-	-	=	-	-	11	11	22
Ej infekterad	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	E. T.	-	-	-	E. T.	1	1	2
Ej infekterad	E. T.	-	-	-	E. T.	-	5	4	9
Ej infekterad	=	-	-	-	+	-	1	1	2
Totalt							811	640	1 451

Sympt. = Symptomatiskt; **Asympt.** = Asymptomatiskt. **E. T.** = Prov ej erhållet eller tillgängligt för analys. Likhetstecknet (=) representerar osäkert eller obestämt efter upprepad analys. **FS** = Endocervikalt pinnprov från kvinna; **FU** = Urinprov från kvinna.

Tabell 7d: Resultat från vaginala pinnprover från försökspersoner infekterade eller ej infekterade med *N. gonorrhoeae* enligt patientinfektionsstatus

Patient- infektions- status	NAAT 1 (Aptima Combo 2-analys)		NAAT 2		Aptima GC-analys		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
Infekterad	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Infekterad	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infekterad	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Infekterad	+	+	+	+	E. T.	+	0	1	1
Infekterad	+	+	+	-	+	+	2	2	4
Infekterad	+	+	+	E. T.	+	+	1	0	1
Infekterad	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infekterad	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infekterad	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	+	-	+	-	+	+	2	1	3
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	1	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	3	1	4
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	3	1	4
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	696	577	1 273
Ej infekterad	-	-	-	-	-	E. T.	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	-	=	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	E. T.	-	16	9	25
Ej infekterad	-	-	-	-	E. T.	E. T.	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	E. T.	-	-	2	2	4
Ej infekterad	-	-	-	E. T.	E. T.	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	=	-	-	11	10	21
Ej infekterad	-	-	-	=	-	E. T.	0	1	1
Ej infekterad	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	E. T.	-	-	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	E. T.	-	-	E. T.	E. T.	1	0	1
Ej infekterad	E. T.	-	-	-	-	-	5	4	9
Ej infekterad	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Totalt							811	640	1 451

Sympt. = Symptomatiskt; **Asympt.** = Asymptomatiskt. **E. T.** = Prov ej erhållet eller tillgängligt för analys. Likhetstecknet (=) representerar osäkert eller obeståmbart efter upprepad analys. **FS** = Endocervikalt pinnprov från kvinna; **FU** = Urinprov från kvinna; **PVS** = Självtaget vaginalt pinnprov; **CVS** = Klinikertaget vaginalt pinnprov.

Tabell 7e: Resultat för patientinfektionsstatus vid klinisk studie av PreservCyt-vätskecytologiprover för *N. gonorrhoeae*

Patientinfektionsstatus	Endocervikalt pinnprov		Symptomstatus	
	Aptima Combo 2-analys	Aptima GC-analys	Symptomatisk	Asymptomatisk
Infekterad	Positivt	Positivt	7	6
Ej infekterad	Negativt	Negativt	352	1 276
Ej infekterad	Negativt	Positivt	0	5
Ej infekterad	Osäkert	Positivt	0	1
Totalt			359	1 288

Aptima-kontrollers RLU-distribution

RLU-fördelningen för Aptima positiva kontroll, GC / negativa kontroll, CT och Aptima positiva kontroll, CT / negativa kontroll, GC från alla Aptima GC-analysomgångar utförda under de kliniska studierna av prover presenteras i Tabell 8.

Tabell 8: RLU-fördelningen för Aptima-kontroller under de kliniska studierna av prover, inklusive studier på endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover från män, urinprover från män och kvinnor samt PreservCyt-vätskecytologiprover

Kontroll	Statistik	RLU (x1 000)	
		Klinisk studie av pinnprover och urinprover	Klinisk studie av PreservCyt-vätskecytologiprover
Positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT	N	193	218
	Medelvärde	5 048	4 561
	SD	1 071	1 295
	Max.	6 765	6 791
	75 :e percentilen	5 763	5 450
	Median	5 175	4 859
	25 :e percentilen	4 645	3 804
	Min.	229	158
Positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC	N	193	218
	Medelvärde	2,15	2,60
	SD	2,20	2,80
	Max.	20	29
	75 :e percentilen	2	3
	Median	2	2
	25 :e percentilen	1	2
	Min.	0	1

Precisionsstudie

Precisionen (d.v.s. reproducerbarheten) hos Aptima GC-analys utvärderades vid två externa kliniska inrättningar och på Hologic. Precisionen hos Aptima GC-analysen utvärderades över tre satspartier i Aptima GC-analysen, tre studieplatser, sex operatörer och 108 Aptima GC analysomgångar. Två operatörer på var och en av de tre analysinrättningarna utförde totalt sex Aptima GC-analysomgångar per satsparti, totalt 36 analysomgångar per satsparti. Varje analysomgång bestod av en precisionspanel, med 12 komponenter, innehållande 0 till 2 433 fg/analys av GC rRNA. Reproducerbarheten fastställdes med ett pintransportmedium med "spetsat" rRNA. Reproducerbarhet vid analys av pinn- och urinprover innehållande målorganism har inte fastställts. Tabell 9 visar RLU-precisionsdata i form av medelvärde, standardavvikelse, variationskoefficient (VK) och procentuell överensstämmelse med förväntade resultat för beräkningar av variabiliteten mellan inrättningar, mellan operatörer, mellan partier, mellan analysomgångar och inom analysomgångar.

Tabell 9: Precisionsdata för Aptima GC-analys vid användning av en precisionspanel, med 12 komponenter, innehållande 0 till 2 433 fg/analys av GC-rRNA

Koncentration	N	RLU-medelvärde (x 1 000)	% Överens.	Inom analysomgång		Mellan inrättningar		Mellan partier		Mellan operatörer		Mellan analysomgångar	
				SD RLU (x 1 000)	VK (%)	SD RLU (x 1 000)	VK (%)	SD RLU (x 1 000)	VK (%)	SD RLU (x 1 000)	VK (%)	SD RLU (x 1 000)	VK (%)
Neg (0 fg/mL)	540	11,7	99,8	233,3	E. T.	0	E. T.	0	E. T.	4,3	E. T.	0	E. T.
Låg (608 - 625 fg/mL)	324	5 574,4	99,7	617,2	11,1	189,2	3,4	518,1	9,3	311,3	5,6	527,4	9,5
Medium (6 082 fg/mL)	108	6 502,6	100	138,8	2,1	0	0,0	481,9	7,4	514,8	7,9	579,4	8,9
Hög (12 500 fg/mL)	324	6 786,0	100	270,3	4,0	0	0,0	581,3	8,6	410,7	6,1	647,1	9,5

SD = Standardavvikelse; VK(%) = Procentuell variationskoefficient; % Överens. = Procentuell överensstämmelse.

E. T. = Ej tillämpligt för negativ analyt.

Anm. Variabilitet beroende på vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan förekomma om variabiliteten beroende på dessa faktorer är mycket liten. När detta förekommer sätts variabiliteten, som härleds från SD och %VK, på noll (13).

Precisionen för PreservCyt-vätskecytologiprover inom laboratorier med Aptima GC-analys bestämdes genom "spetsning" av PreservCyt-ampuller med 20 GC CFU per ampull (0,1 CFU per reaktion) och 100 GC CFU per ampull (0,5 CFU per reaktion). Ampuller innehållande 10 000 GC CFU per ampull (50 CFU per reaktion) och "ospetsade" PreservCyt-ampuller analyserades som positiva och negativa kontroller. Tio "spetsade" ampuller på varje CFU-nivå och tio "ospetsade" ampuller delades upp mellan två operatörer. Operatörerna vortexblandade ampullerna och överförde sedan 14 alikvoter (1,0 mL vardera) per ampull till 14 Aptima överföringsrör enligt bipacksedeln för Aptima provöverföringssats. Operatörerna blindades för provens koncentration. Var och en av de resulterande Pap-STM-proverna analyserades en gång med Aptima GC-analysen. Totalt fem analysomgångar utfördes under en femdagarsperiod för 140 resultat på CFU-nivåerna 0,1, 0,5 och 50. 136 resultat var giltiga och 4 resultat var ogiltiga för den negativa kontrollpanelen. De ogiltiga resultaten berodde på felplacering av en TTU i Leader HC+. Resultaten sammanfattas i Tabell 10.

Tabell 10: Aptima GC-analysprecisionsdata för PreservCyt inom laboratorier med användning av precisionspanel med 4 komponenter, innehållande 0 till 500 CFU/mL GC-celler

Panel-komponent	CFU/mL PreservCyt	CFU/reaktion	n	Överensstämmelse	% Överens.	RLU-medelvärde (x 1 000)	Inom-operatör		Mellan dagar		Mellan operatörer		Totalt	
							SD (x 1 000)	VK (%)	SD (x 1 000)	VK (%)	SD (x 1 000)	VK (%)	SD (x 1 000)	VK (%)
A	1	0,1	140	39	27,9	313,7	758,3	241,7	132,5	42,2	0,0	0,0	769,8	245,4
B	5	0,5	140	113	80,7	1 211,1	1 031,3	85,2	169,8	14,0	150,4	12,4	1 056,0	87,2
C	500	50	140	140	100	5 636,8	220,7	3,9	135,7	2,4	0,0	0,0	259,1	4,6
D	0	0	136*	136	100	1,2	0,5	E. T.	0	E. T.	0,3	E. T.	0,6	E. T.

* Fyra av resultaten var ogiltiga beroende på en felplacerad TTU i Leader HC+.

Anm. Variabilitet beroende på vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan förekomma om variabiliteten beroende på dessa faktorer är mycket liten. När detta förekommer sätts variabiliteten, som härleds från SD och %VK, på noll (13). E. T. = ej tillämpligt för negativa panelkomponenter. Operatör = Analysomgång. Prover med ej överensstämmande resultat innefattades i signalvariabilitetsanalysen.

DTS-systemens analytiska prestandaegenskaper

Se *Tigris DTS-systems analytiska prestandaegenskaper* efter avsnittet *Överensstämmelse avseende kliniska prover i Tigris DTS-system* för Tigris DTS-systems specifika analytiska prestandaegenskaper.

Se *Panther-systems analytiska prestandaegenskaper* avseende Panther-systems specifika analytiska prestandaegenskaper.

Analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet (detektionsgräns) för *N. gonorrhoeae* bestämdes genom direkt jämförelse mellan spädningar av 51 olika kliniska isolat i odling och i Aptima GC-analysen. Den angivna analytiska sensitiviteten för analysen är 50 CFU per analys (362 CFU/pinnprov, 250 CFU/mL urinprov och 487,5 CFU/mL PreservCyt-vätskecytologiprov).

Analytisk specificitet

Totalt 154 odlingsisolat utvärderades med Aptima GC-analys. Dessa isolat innefattade 86 organismer som kan isoleras från urogenitalkanalerna och 68 ytterligare organismer som utgör ett fylogenetiskt tvärsnitt av organismer. De testade organismerna innefattade bakterier, svampar, jästsvampar, parasiter och virus. Alla organismer utom *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* och virus analyserades på $1,0 \times 10^6$ celler/analys i KOVA-Trol urintransportmedier och 60 organismer analyserades i transportmedier för pinnprover. Chlamydiae- och Neisseria-organismer testades i PreservCyt lösningsmedierna. *C. psittaci* VR601 analyserades på $8,0 \times 10^4$ celler/analys och *C. psittaci* VR125 analyserades på $1,0 \times 10^5$ celler/analys. *C. pneumoniae* analyserades på $4,0 \times 10^3$ celler/analys och *U. urealyticum* analyserades på $6,7 \times 10^6$ celler/analys. Virus analyserades enligt följande: (a) herpes simplex-virus I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/analys, (b) herpes simplex-virus II: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/analys, (c) humant papillom-virus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA-kopior/analys och (d) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ celler/analys. Analyserade organismer visas i Tabell 11.

Tabell 11: 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 papillomvirus 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> serogrupp A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovirus	<i>N. meningitidis</i> serogrupp B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupp C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupp D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupp Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> serogrupp 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) = antalet analyserade stammar.

Alla analyserade organismer gav negativa resultat med Aptima GC-analys.

Interfererande substanser

Pinnprover, PreservCyt-vätskecytologiprover och/eller urinprover "spetsades" individuellt med följande interfererande substanser: 10 % blod, preventivgel, spermiedödande medel, fuktkräm, hemorrojdsalva, kroppsolja, puder, antifungal kräm, vaginala glidmedel, intimspray och leukocyter ($1,0 \times 10^6$ celler/mL). Urinprover "spetsades" individuellt med följande interfererande substanser: 30 % blod, urinanalyter, protein, glukos, ketoner, bilirubin, nitrat, urobilinogen, pH 4 (syrlig), pH 9 (alkalisk), leukocyter ($1,0 \times 10^6$ celler/mL), cellulärt skräp, vitaminer, mineraler, paracetamol, acetylsalicylsyra och ibuprofen. Alla analyserades för potentiell analysinterferens i frånvaro och närvaro av GC vid uppskattad rRNA-ekvivalent på 50 GC celler/analys (250 fg/analys). Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism.

Ingen interferens observerades för någon av de analyserade substanserna. Inga amplifieringshämmare observerades i Aptima GC-analys.

Utbyte

Escherichia coli, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides ureolyticus* och *Staphylococcus epidermidis* ($1,0 \times 10^8$ celler/analys) sattes till prover som innehöll en rRNA-ekvivalent på cirka 50 GC-celler (250 fg). Dessa tillsatser interfererade inte med amplifiering och detektion av GC-rRNA med Aptima GC-analys.

Provstabilitetsstudier

A. Pinnprover och urinprover

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för endocervikala, uretrala och vaginala pinnprover genererades med poolade negativa pinnprover. Poolade prover "spetsades" med GC till en slutlig koncentration av ca 50 CFU per reaktion. De spetsade proverna hölls på -70, -20, 4 och 30 °C. Prover analyserades i duplikat dag 0, 20, 77 och 117. Alla analysförhållanden var positiva för GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för urinprover genererades med negativa urinprover från kvinnor och män. Urinproverna "spetsades" med GC till en slutlig koncentration av 100 CFU per reaktion. Proverna hölls vid 30 °C i 24 timmar innan de tillsattes urintransportmedierna (UTM). UTM-proverna hölls sedan vid 4 och 30 °C och analyserades i triplikat dag 1, 14, 32 och 35. UTM-proverna förvarades också vid -20 och -70 °C och analyserades i triplikat dag 1, 35 och 109. Alla replikat var positiva för GC med UTM-prover hållna vid 4 °C och -70 °C. När UTM-proverna hölls vid 30 °C, var 94 % av replikaten positiva för GC dag 35. När UTM-proverna hölls vid -20 °C, var 98 % av replikaten positiva för GC dag 109.

B. PreservCyt-vätskecytologiprover

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för PreservCyt-vätskecytologiprover genererades med negativa behandlade och obehandlade vätskecytologiprover. För obehandlade prover analyserades fyra pooler PreservCyt-lösningssprover efter att ha förvarats i Cytoc PreservCyt-lösningssampullen. Varje provpool "spetsades" med 50-100 CFU GC/analys, hölls vid 2, 10 och 30 °C, och analyserades sedan vid baslinjen och dag 5, 7, 8, 14, 18, 21, 25 och 36. Alla spetsade prover var positiva för GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

För de behandlade proverna användes fyra pooler PreservCyt-lösningssprover för att avgöra behandlade provers stabilitet vid 2 till 30 °C. Varje negativ provpool "spetsades"

med 50-100 CFU GC/analys, och testades sedan vid baslinjen. Före behandlingen förvarades PreservCyt-lösningarna vid 30 °C i sju (7) dagar för att simulera tiden mellan provtagning, Pap-behandling och transport till ett mikrobiologiskt laboratorium. Efter sju dagar vid 30 °C överfördes 1 mL-alikvoter från varje pool till ett Aptima provöverföringsrör och analyserades vid baslinjen innan de ställdes vid 2, 10 och 30 °C. De behandlade proverna analyserades sedan i 17 dagar vid förvaring vid 30 °C och 36 dagar vid förvaring vid 2 till 10 °C. Alla spetsade prover var positiva för GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

Data som underlag till längre förvaringstider genererades från fyra pooler negativa, behandlade PreservCyt-lösningarna som analyserades vid temperaturer under fryspunkten. Varje pool "spetsades" med 50-100 CFU GC/analys, och analyserades sedan vid baslinjen. Varje pool förvarades först vid 30 °C i 14 dagar och förvarades sedan vid -20 eller -70 °C under 106 dagar. Alla spetsade prover var positiva för GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

C. Ytterligare stabilitetsstudie av frysta prover (vid -20 °C)

Data till stöd för de rekommenderade förvaringsförhållandena vid -20 °C för endocervikala pinnprover, uretrapinnprover, vaginala pinnprover, urinprover från kvinnor, urinprover från män och PreservCyt-vätskecytologiprover genererades med hjälp av 90 prover för varje typ med negativt resultat, där 30 prover "spetsats" med GC vid 50 CFU per reaktion; 30 prover "spetsats" vid 5 CFU per reaktion; och 30 prover inte "spetsats" alls. Proverna förvarades vid -20 °C och analyserades dag 0, 200 och 400. Alla "spetsade" prover uppfyllde acceptanskriteriet 95 % överensstämmelse med förväntade resultat.

Överensstämmelse avseende kliniska prover i Tigris DTS-system

Överensstämmelse i Tigris DTS-system

Överensstämmelse mellan Aptima GC-analysresultat genererades i det helt automatiska Tigris DTS-systemet och de halvautomatiska DTS-systemen utvärderades genom analys av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män, urin från män och kvinnor, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover. Vart och ett av de kliniska proverna analyserades individuellt med Aptima GC-analys i både Tigris DTS-system och DTS-systemen på Hologic. Analysordningen var inte randomiserad. Prover utsedda för inkludering analyserades först med Tigris DTS-system och därefter med DTS-systemen.

Studie avseende överensstämmelse mellan kliniska prover — endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män, urinprover från män och kvinnor, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover

Kvinnliga och manliga försökspersoner som besökt STI-kliniker, familjeplaneringskliniker och gynekolog på åtta geografiskt olika platser med låg till hög prevalens av GC bidrog med endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män, urinprover från män och kvinnor, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover. Proverna överfördes direkt till Hologic för analys. På Hologic screenades först endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män samt urinprover från kvinnor och män med Aptima Combo 2-analys i Tigris DTS-system. De vaginala pinnproverna och PreservCyt-vätskecytologiprover screenades med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen. Prover med slutliga ogiltiga eller osäkra resultat uteslöts ur studien avseende överensstämmelse mellan Aptima GC kliniska prover.

Etthundratjugonio pinnprover från kvinnor (70 endocervikala och 59 vaginala), 133 uretrapinnprover från män, 72 urinprover från kvinnor, 130 urinprover från män och 51 PreservCyt-vätskecytologiprover med positiva och negativa resultat för GC med Aptima Combo 2-analys valdes ut för jämförelseanalys med Tigris DTS-system och DTS-systemen för Aptima GC-analys. De allra flesta prover (88 pinnprover från kvinnor, 93 pinnprover från män, 47 urinprover från kvinnor, 70 urinprover från män och 34 PreservCyt-vätskecytologiprover) som inkluderades för jämförelseanalys var från symptomatiska individer. Prover med initialt ogiltiga eller osäkra resultat oanalyserades med samma system som resultatet genererades i. Tre urinprover från kvinnor, 1 vaginalt pinnprov och 1 uretrapinnprov från en man var initialt osäkra med DTS-systemen; efter oanalys uppvisade alla giltigt resultat. Ett urinprov från man och ett urinprov från kvinna uppvisade initialt ogiltigt resultat med Tigris DTS-system; efter oanalys uppvisade båda giltigt resultat.

Tabell 12 visar de positiva, negativa och totala överensstämmelserna mellan alla parade resultat för varje provtyp enligt symptomatisk status. Kvinnliga pinnprover (kombinerade endocervikala och vaginala pinnprover) är obalanserade i relation till positiva och negativa prover från symptomatiska försökspersoner, men total överensstämmelse för symptomatiska försökspersoner var 100 %, fr asymptomatiska försökspersoner 97,6 % (40/41) och för "alla" (symptomatiska och asymptomatiska kombinerade) var total överensstämmelse 99,2 % (128/129). För uretrapinnprover från män var total överensstämmelse för symptomatiska, asymptomatiska och "alla" försökspersoner 100 %. För urinprover från kvinnor var total överensstämmelse för symptomatiska försökspersoner 100 %, för asymptomatiska försökspersoner 96,0 % (24/25) och "alla" 98,6 % (71/72).

För urinprover från män var total överensstämmelse för symptomatiska försökspersoner 98,6 % (69/70), för asymptomatiska försökspersoner 100 % och "alla" 99,2 % (129/130). För PreservCyt-vätskecytologiprover var total överensstämmelse för symptomatiska,

asymptomatiska och "alla" försökspersoner 100 %. Beroende på det relativt låga antalet prover från asymptomatiska försökspersoner, kan dessa rön inte generaliseras till analys med Aptima GC Tigris DTS-system av prover från asymptomatiska försökspersoner.

Se Tabell 4 för prestandauppskattningar för Aptima GC-analys för endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover från män och kvinnor och se Tabell 5a för PreservCyt-vätskecytologiprover analyserade med DTS-systemen. Kliniska prestandauppskattningar för Tigris DTS-system med endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover från män, urinprover från män och kvinnor och PreservCyt-vätskecytologiprover torde med hänsyn tagen till överensstämmelserönen vara liknande.

Tabell 12: Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover: Positiva, negativa och totala överensstämmelser per symptomstatus

Symptom	Prov	Kön	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Positiv % överens- stämmelse (95 % KI)	Negativ % överens- stämmelse (95 % KI)	Total % överens- stämmelse (95 % KI)
Sympt.	Pinnprov	Kvinnliga*	88	55	0	0	33	100 (93,5-100)	100 (89,4-100)	100 (95,9-100)
		Manliga	93	66	0	0	27	100 (94,6-100)	100 (87,2-100)	100 (96,1-100)
	Urinprov	Kvinnliga	47	24	0	0	23	100 (85,8-100)	100 (85,2-100)	100 (92,5-100)
		Manliga	70	60	1	0	9	98,4 (91,2-100)	100 (66,4-100)	98,6 (92,3-100)
	PreservCyt	Kvinnliga	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
	Asympt.	Pinnprov	Kvinnliga*	41	23	0	1 ¹	17	100 (85,2-100)	94,4 (72,7-99,9)
Manliga			40	7	0	0	33	100 (59,0-100)	100 (89,4-100)	100 (91,2-100)
Urinprov		Kvinnliga	25	9	0	1	15	100 (66,4-100)	93,8 (69,8-99,8)	96,0 (79,6-99,9)
		Manliga	60	5	0	0	55	100 (47,8-100)	100 (93,5-100)	100 (94,0-100)
PreservCyt		Kvinnliga	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)

"+" Anger ett positivt resultat, "-" Ett negativt resultat. KI = Konfidensintervall.

*Kombination av endocervikala och vaginala pinnprover.

¹En bristande överensstämmelse i vaginalt pinnprov.

Tabell 12: Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover: Positiva, negativa och totala överensstämmelser per symptomstatus

Symptom	Prov	Kön	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Positiv % överens- stämmelse (95 % KI)	Negativ % överens- stämmelse (95 % KI)	Total % överens- stämmelse (95 % KI)
	Pinnprov	Kvinnliga*	129	78	0	1 ¹	50	100 (95,4-100)	98,0 (89,6-100)	99,2 (95,8-100)
		Manliga	133	73	0	0	60	100 (95,1-100)	100 (94,0-100)	100 (97,3-100)
Alla	Urinprov	Kvinnliga	72	33	0	1	38	100 (89,4-100)	97,4 (86,5-99,9)	98,6 (92,5-100)
		Manliga	130	65	1	0	64	98,5 (91,8-100)	100 (94,4-100)	99,2 (95,8-100)
	PreservCyt	Kvinnliga	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

"+" Anger ett positivt resultat, "-" Ett negativt resultat. KI = Konfidensintervall.

*Kombination av endocervikala och vaginala pinnprover.

¹En bristande överensstämmelse i vaginalt pinnprov.

Precisionsstudie

Effekten av flera olika faktorer på variabiliteten hos prestanda för Aptima GC-analys i Tigris DTS-system utvärderades med hjälp av en STI reproducerbarhetspanel med 12 komponenter. Panelkomponenterna innehöll 0 till 250 000 fg GC-rRNA/analys. Panelen innefattade panelkomponenter med GC-koncentrationer med en angiven analytisk sensitivitet på 250 fg GC-rRNA/analys.

Panelen analyserades vid en extern analysinrättning och på Hologic med hjälp av två reagenspartier för Aptima GC-analys. På Hologic utförde 2 operatörer vardera 3 giltiga arbetslistor per reagensparti på vart och ett av 2 Tigris DTS-systeminstrument. På den externa analysinrättningen utförde 2 operatörer vardera 3 giltiga arbetslistor per reagensparti på ett Tigris DTS-systeminstrument. En arbetslista bestod av analysomgångskontroller och sex paneler med 12 komponenter vardera. Prover med initialt ogiltiga eller osäkra resultat från giltiga analysarbetslistor analyserades inte om. Elva prover var slutligen ogiltiga och exkluderades från reproducerbarhetsanalyserna.

Reproducerbarheten bestämdes genom att överensstämmelsen mellan de slutliga analysresultaten och det förväntade utfallet för varje panelkomponent beräknades. Reproducerbarheten fastställdes också genom att signalens SD och variationskoefficient (VK) beträffande inrättningar, operatörer, partier och arbetslistor beräknades. VK beräknades inte för GC-negativa panelkomponenter beroende på låga signalvärden som teoretiskt kunde vara noll. Tabell 13 visar reproducerbarhetsresultaten. Alla Aptima GC-analysresultat i Tigris DTS-system överensstämde med de förväntade resultaten för panelkomponenterna innehållande 0, 250, 25 000 och 250 000 fg GC-rRNA/analys. För panelkomponenter innehållande 2 500 fg GC-rRNA/analys var överensstämmelsen med förväntade resultat 99,8 %. VK-värdena var mindre än eller lika med 9,0 %. Dessa data indikerar god reproducerbarhet hos Aptima GC-analys med användning av Tigris DTS-system.

Tabell 13: Precisionsdata för Tigris DTS-system

Konc. (fg rRNA per analys)	N	RLU- medel- värde (x 1 000)	% Överens.	Mellan inrättningar		Mellan operatörer		Mellan partier		Mellan arbetslistor		Inom arbetslista	
				SD (x 1 000)	VK (%)	SD' (x 1 000)	VK (%)	SD (x 1 000)	VK (%)	SD (x 1 000)	VK (%)	SD (x 1 000)	VK (%)
0	859 ²	4,6	100	1,7	E. T.	0,0	E. T.	0,3	E. T.	0,7	E. T.	2,7	E. T.
250	429 ³	4 148	100	236	5,7	170	4,1	212	5,1	94,9	2,3	222	5,3
2 500	429 ⁴	5 361	99,8	275	5,1	145	2,7	273	5,1	25,1	0,5	482	9,0
25 000	430 ⁵	5 871	100	325	5,5	163	2,8	303	5,2	106	1,8	176	3,0
250 000	431 ⁶	6 037	100	317	5,2	167	2,8	303	5,0	126	2,1	186	3,1

Överens. = Överensstämmelse, Konc. = Koncentration, VK = Variationskoefficient, E. T. = Ej tillämpligt för negativa prover, RLU = Relativa ljusenheter, SD = Standardavvikelse.

¹ SD- och VK-värdena sätts till 0 resp. 0,0 % enligt slumpmodellerna, om variabiliteten beroende på denna källa i relation till slumpmässiga fel och/eller variationen i andra källor är numeriskt negativ.

² Fyra prover exkluderades från denna analys beroende på slutligt ogiltiga resultat. Dessutom saknade en arbetslista 1 replikat av en GC-negativpanelkomponent.

³ Tre prover exkluderades från denna analys beroende på slutligt ogiltiga resultat.

⁴ Två prover exkluderades från denna analys beroende på slutligt ogiltiga resultat. Dessutom saknade två arbetslistor vardera 1 replikat av en panelkomponent med 2 500 fg GC-rRNA/analys och en arbetslista innefattade ytterligare 1 replikat av en panelkomponent med 2 500 fg GC-rRNA/analys.

⁵ Två prover exkluderades från denna analys beroende på slutligt ogiltiga resultat. Dessutom innefattade 1 arbetslista ytterligare 1 replikat från en panelkomponent med 25 000 fg GC-rRNA/analys. Samma arbetslista saknade 1 replikat från en annan panelkomponent med 25 000 fg GC-rRNA/analys.

⁶ En arbetslista saknade 1 replikat från en panelkomponent med 250 000 fg GC-rRNA/analys.

Anm. Prover med ogiltiga testresultat exkluderades. Signalvariabilitetsanalys innefattar prover med ej överensstämmande resultat.

Tigris DTS-systems analytiska prestandaegenskaper

Se *Panther-systems analytiska prestandaegenskaper* avseende Panther-systems specifika analytiska prestandaegenskaper.

Studie av analytisk sensitivitetsekvivalens

Sensitivitetspaneler i endocervikalt pinnprov-pool, vaginalprovspool, urinprovspool och PreservCyt-vätskecytologiprovspool bereddes vid GC 250 fg/analys rRNA och analyserade 60 replikat i Tigris DTS-system. Positivitetsprocenten (95 % KI) i Tigris DTS-system för endocervikalt pinnprov var 100 % (95,1 - 100), för vaginalt pinnprov var den 100 % (95,1 - 100), för urinprov var den 100 % (95,1-100) och för PreservCyt-vätskecytologiprov var den 100 % (95,1-100).

Studie av GC-rRNA-”spetsade” kliniska paneler

I studien av kliniska paneler ”spetsade” med GC-rRNA utvärderades överensstämmelsen mellan de två systemen med hjälp av sex Hologic-beredda kliniska GC-paneler ”spetsade” med 0 till 250 000 fg rRNA/analys av GC. De kliniska GC-panelerna genererades från endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover, urinprover från män, urinprover från kvinnor och PreservCyt-vätskecytologiprover som hade uppvisat negativa Aptima GC-resultat i DTS-systemen när de analyserades på Hologic. De negativa proverna poolades per provtyp, spetsade eller inte spetsade med GC-rRNA och uppdelade i alikvoter som replikat av varje panelkomponent. Replikat av var och en av 6-panel-komponenter med olika ”spetsade” rRNA-nivåer kombinerades till en klinisk panel för varje provtyp. Varje panel innehöll totalt 132 replikat.

De initiala data för urinproverna från män och kvinnor visar att vissa panelkomponenter som innehöll rRNA på en nivå under angiven analytisk sensitivitet gav oväntat negativa resultat i Tigris DTS-system. Två uppföljningsstudier utfördes för att demonstrera och bekräfta överensstämmelse med förväntade resultat i ”spetsade” urinprovspaneler från män eller kvinnor. Den ursprungliga studieutformningen kombinerade negativa prover i en enstaka huvudpool. Uppföljningsstudiens utformning för urinprover från män och kvinnor ändrades. Proverna uppdelades i alikvoter i fastställt negativa minipooler i syfte att skapa de positiva och negativa panelerna. Etthundratrettioåtta replikat skapades för varje panel.

Tabell 14 visar den procentuella överensstämmelsen för varje rRNA-nivå i respektive panel för de endocervikala pinnproverna, vaginala pinnproverna, uretrapinnproverna, urinproverna från män, urinproverna från kvinnor och PreservCyt-vätskecytologi, med förväntat GC-resultat för Tigris DTS-system och för DTS-systemen. Koncentrationsintervallet var 1 log under till 3 log över 250 fg rRNA/analys för GC. I Tabell 14 visas också de totala procentuella överensstämmelserna för studien av de kliniska panelerna mellan Tigris DTS-system och DTS-systemen.

Tabell 14: Studie avseende överensstämmelse mellan kliniska paneler spetsade med GC-rRNA

Prov	Panel-komponent	Koncentration (fg rRNA/analys)	Replikat	Tigris % överensstämmelse	DTS % överensstämmelse	Total % överensstämmelse mellan Tigris och DTS (95 % KI)
Endocervikalt	Inget mål	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Mycket låg	25	30	100	100	
	Låg	250	30	100	100	
	Medium	2 500	30	100	100	
	Hög	250 000	30	100	100	
Pinnprov Vaginalt	Inget mål	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Mycket låg	25	29*	100	100	
	Låg	250	30	100	100	
	Medium	2 500	30	100	100	
	Hög	250 000	30	100	100	
Uretralt	Inget mål	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Mycket låg	25	30	100	100	
	Låg	250	30	100	100	
	Medium	2 500	30	100	100	
	Hög	250 000	30	100	100	
Initial studie	Inget mål	0	12	100	100	91,7 (85,6-95,8)
	Mycket låg	25	30	63,3 (19/30)	100	
	Låg	250	30	100	100	
	Medium	2 500	30	100	100	
	Hög	250 000	30	100	100	
Urinprover från män Uppföljning 1	Inget mål	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Mycket låg	25	30	100	100	
	Låg	250	30	100	100	
	Medium	2 500	30	100	100	
	Hög	250 000	30	100	100	
Uppföljning 2	Inget mål	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Mycket låg	25	30	100	100	
	Låg	250	30	100	100	
	Medium	2 500	30	100	100	
	Hög	250 000	30	100	100	

*Ej analyserade på båda systemen beroende på otillräcklig provvolym

Tabell 14: Studie avseende överensstämmelse mellan kliniska paneler spetsade med GC-rRNA (forts)

Prov	Panel-komponent	Koncentration (fg rRNA/analys)	Replikat	Tigris % överensstämmelse	DTS % överensstämmelse	Total % överensstämmelse mellan Tigris och DTS (95 % KI)	
Initial studie	Inget mål	0	12	100	100	75,8 (67,5-82,8)	
	Mycket låg	25	30	13,3 (4/30)	100		
	Låg	250	30	80 (24/30)	100		
	Medium	2 500	30	100	100		
	Hög	250 000	30	100	100		
Urinprover från kvinnor	Uppföljning 1	Inget mål	18	100	100	99,3 (96,0-100)	
		Mycket låg	25	30	96,7 (29/30)		100
		Låg	250	30	100		100
		Medium	2 500	30	100		100
		Hög	250 000	30	100		100
Uppföljning 2	Inget mål	0	18	100	100	97,8 (93,8-99,5)	
	Mycket låg	25	30	90 (27/30)	100		
	Låg	250	30	100	100		
	Medium	2 500	30	100	100		
	Hög	250 000	30	100	100		
PreservCyt för vätskecytologi	Inget mål	0	12	100	100	100 (97,2-100)	
	Mycket låg	25	30	100	100		
	Låg	250	30	100	100		
	Medium	2 500	30	100	100		
	Hög	250 000	30	100	100		

*Ej analyserade på båda systemen beroende på otillräcklig provvolym

Ekvivalensstudie av analytisk specificitet

För en nukleinsyreampliceringsanalys bestäms analytisk specificitet med avseende på individuella organismer till övervägande del av analysens kemiska egenskaper (t.ex. oligonukleotidsekvenserna) snarare än av plattformen. Eftersom reagenserna för Aptima GC-analys är identiska för Tigris DTS-system och DTS-systemen konstruerades de analytiska specificitetsexperimenten i Tigris DTS-system så att det fokuserade på de svåraste odlingsisolaten. Dessa organismer inkluderade sådana som är kända för att korsreagera i andra ampliceringsanalyser. Tjugofyra (24) odlingsisolat valdes ut från organismpanelen i Tabell 11, inklusive 17 organismer som är mest närbesläktade med GC. Alla analyserade organismer gav negativa resultat med undantag av ett (1/648) falskt positivt resultat. Detta observerades med *C. pneumoniae*, vari 1 replikat av 27 analyserade gav ett falskt resultat. Upprepade analyser gav inte stöd för korsreaktivitet med denna organism (*C. pneumoniae*), eftersom inga positiva analyser kunde observeras med 6 ytterligare analysreplikater.

Ekvivalensstudie av interfererande substanser

Helblod, en substans som är vanlig i urogenitala prover och interfererar i vissa amplifieringsanalyser, användes för att fastställa att Tigris DTS-system tolererar liknande nivåer av potentiellt interfererande substanser som DTS-systemen. Färskt blod tillsattes kliniska pooler av pinnprover, vaginala pinnprover, urinprover och PreservCyt-vätskecytologiprover, och analyserades sedan med avseende på potentiell analysinterferens i frånvaro och närvaro av GC-mål vid den uppskattade rRNA-ekvivalenten av 50 GC CFU/analys (250 fg/analys). Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism. Proverna analyserades i två Tigris DTS-system. Alla prover innehållande målnukleinsyra var positiva när de analyserades på nivån 10 % blod i pinnprover, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover samt 30 % blod i urinprover. Alla prover som inte innehöll något mål var negativa för GC. Dessa resultat indikerar att det är osannolikt att helblod påverkar GC-resultatet i Tigris DTS-system vid de analyserade nivåerna.

Studier av kontaminantöverföring för Tigris DTS-systemet

För att etablera att Tigris DTS-system minimerar risken för falskt positiva resultat på grund av överföring av kontaminanter, utfördes studien med "spetsade" paneler i tre Tigris DTS-system. I studien användes 20 % GC-prover med höga målkoncentrationer innehållande $1,0 \times 10^9$ celler/reaktion, vilka placerades med slumpmässiga mellanrum bland 80 % negativa prover innehållande pintransportmedier. I studien analyserades 576 prover med höga målkoncentrationer och 2 376 negativa prover med de tre Tigris DTS-systemen. Tabell 15 visar att den totala frekvensen kontaminantöverföring i medeltal var 0,21 % (5/2 370). Totalt 6 negativa prover rapporterades som ogiltiga och exkluderades från beräkningen. En separat analys utfördes på en undergrupp av studiepopulationen; undergruppen bestod av de negativa prover som kom omedelbart efter ett positivt resultat i ett prov med hög målkoncentration. Frekvensen kontaminantöverföring för denna undergrupp i populationen var i genomsnitt 0,95 % (4/422). För falskt positiva resultat för denna undergrupp föll frekvensen kontaminantöverföring i intervallet 0 till 2,16 % för de tre Tigris DTS-systemen. Dessa resultat demonstrerar att överföring av kontaminanter är minimerad i Tigris DTS-system.

Tabell 15: Sammanfattning av total överföring av kontaminanter i Tigris DTS-system

Instrument	Antal giltiga negativa analyser	Totalt antal falskt positiva GC-resultat	% Falskt positiva GC-resultat	Konfidensintervall (95 % KI)
Tigris 1	787	0 ^a	0,00	0,00 - 0,38
Tigris 2	791	1 ^b	0,13	0,00 - 0,70
Tigris 3	792	4 ^c	0,51	0,14 - 0,29
Alla instrument	2 370	5	0,21	0,07 - 0,49

a. Tigris DTS-system 1 hade inga falskt positiva GC-resultat direkt efter ett positivt prov med hög målkoncentration.

b. Tigris DTS-system 2 hade ett falskt positivt GC-resultat direkt efter ett positivt prov med hög målkoncentration.

c. Tigris DTS-system 3 hade tre falskt positiva GC-resultat direkt efter ett positivt prov med hög målkoncentration.

Panther-systems analytiska prestandaegenskaper

Studie av överensstämmelse i "spetsad" klinisk panel

Enskilda negativa urinprover "spetsades" med GC för att skapa en panel med 120 GC-positiva prover. GC-positiva panelkomponenter "spetsades" med organismer vid 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL eller 1 250 CFU/mL (25 fg/analys, 250 fg/analys eller 2 500 fg/analys). Dessutom togs 120 GC-negativa urinprover. De positiva och negativa panelerna analyserades i tre Panther- och tre Tigris DTS-system. Positiv procentuell överensstämmelse mellan Panther- och Tigris DTS-systemet var 100 % med ett lägre 95 % konfidensintervall på 98,9. Negativ procentuell överensstämmelse mellan Panther- och Tigris DTS-systemet var 100 % med ett lägre 95 % konfidensintervall på 98,9. Studiens resultat visas i Tabell 16.

Tabell 16: Studie av överensstämmelse mellan kliniska spetsade paneler: Överensstämmelse med förväntade GC-resultat

Panelkomponent	Koncentration		Replikat	Tigris	Panther
	CFU/mL	fg/analys		% Överensstämmelse	% Överensstämmelse
Mycket lågt positiv	12,5	25	117	100	100
Lågt positiv	125	250	120	100	100
Medium positiv	1 250	2 500	120	100	100
Negativt	0	0	360	100	100

Total positiv procentuell överensstämmelse mellan Tigris DTS-system och Panther-system (95 % KI): 100 % (98,9–100).

Total negativ procentuell överensstämmelse mellan Tigris DTS-system och Panther-system (95 % KI): 100 % (98,9–100).

Studie av analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet för Aptima GC-analysen prövades med tre representativa provmatriser. Dessa var urin som behandlats med urintransportmedium (Urine Transport Medium, UTM), lösning för PreservCyt-vätskecytologioprover spädd med pinnprovstransportmedium (Swab Transport Medium, STM) och STM. Pooler av dessa tre matriser "spetsades" med GC-rRNA vid följande koncentrationer 25 fg/analys, 250 fg/analys eller 2 500 fg/analys (rRNA-ekvivalenter på 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL eller 1 250 CFU/mL). Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism. Dessa paneler analyserades i tre Panther-instrumenter med användning av två reagenspartier i replikat om 96. Positiv överensstämmelse med det förväntade resultatet beräknades. Överensstämmelse med förväntade resultat var 100 % (95 % KI 96,2–100 %) för alla urinpaneler, 100 % (95 % KI 96,2–100 %) för alla paneler med lösning för PreservCyt-vätskecytologioprover och 100 % (95 % KI 96,1–100 %) för alla STM-paneler. Den analytiska sensitiviteten för analysen är 125 CFU/mL.

Studie av reproducerbarhet

Precisionen för Aptima GC-analysen utvärderades i tre Panther-system och med två Aptima GC-analyspartier över en period på 24 dagar. Paneler tillverkades genom att STM "spetsades" med GC-rRNA vid koncentrationerna som visas i Tabell 17. Operatörer utförde två analysomgångar per dag och körde varje panelkomponent i replikat om två per omgång. Överensstämmelsen med det förväntade resultatet beräknades och precision beräknades enligt NCCLS riktlinjer EP5-A2 (15). Det totala antalet replikat för varje panel var 96. Tabell 17 visar RLU-precisionsdata i form av medelvärde, standardavvikelse, variationskoefficient (VK), procentuell överensstämmelse med förväntade resultat och beräkningar av variabiliteten mellan instrument, mellan partier, mellan analysomgångar och inom analysomgångar.

Tabell 17: Panther-systemets precision för Aptima GC-analys

Matris	GC (CFU/mL)	n	Medel-RLU (x1 000)	% Överens.	Mellan instrument		Mellan partier		Mellan analysomgångar		Inom analysomgång		Totalt	
					SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3 951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95*	5 839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1 250	96	6 207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Urinprov	0	95*	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3 460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6 047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1 250	96	6 737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
PreservCyt	0	95*	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3 358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5 272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1 250	96	5 945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

Anm. Variabilitet beroende på vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan förekomma om variabiliteten beroende på dessa faktorer är mycket liten. När detta inträffar, är SD=0 och VK=0 %.

* n av 95 indikerade 1 ogiltigt replikat av 96 vilket inte upprepades.

Analytisk specificitet

Analytisk specificitet prövades inte på Panther-instrumentet. Se *Tigris DTS-systems analytiska prestandaegenskaper avseende Ekvivalensstudie av analytisk specificitet*.

Ekvivalensstudie av interfererande substanser

Blod som ofta återfinns i urogenitala prover kan interferera i vissa amplifieringsanalyser. Helblod användes för att fastställa graden av blodinterferens i Panther-systemet och avseende detta möjliga interfererande ämne. Färskt blod tillsattes till kliniska pooler av vaginala pinnprover, efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover eller urinprover och analyserades sedan avseende möjlig analysinterferens i frånvaro och närvaro av GC-mål. Den beräknade rRNA-ekvivalenten för 125 GC CFU/mL (250 fg/analys) användes som målkoncentration eftersom denna representerar analysens analytiska sensitivitet. Prover analyserades i Panther-systemet. Alla prover innehållande målnukleinsyra var positiva när de analyserades på nivån 10 % (vol/vol) blod i pinnprover eller PreservCyt-vätskecytologiprover eller 30 % (vol/vol) blod i urinprover. Alla prover som inte innehöll mål

identifierades korrekt som negativa. Dessa resultat är identiska med de som påvisades för Tigris DTS-systemet när de "spetsades" med samma kvantiteter blod. Blod som tillsattes till pinnprover, PreservCyt och urinprover vid nivåer som var mycket högre än vad som kan förväntas vid normal provtagning interfererade inte med resultaten i Panther-systemet.

Studier av kontaminantöverföring för Panther-systemet

För att etablera att Panther-systemet minimerar risken för falskt positiva resultat på grund av överföring av kontaminanter, utfördes en analytisk studie med flera analysomgångar med "spetsade" paneler i tre Panther-system. Överföring av kontaminanter bedömdes med användning av ca 20 % GC-prover med hög titer utspridda mellan negativa prover. I analysomgångarna ingick kluster av högpositiva prover med kluster av negativa prover liksom enstaka högpositiva prover utspridda i ett visst mönster inom analysomgången. Prover med hög titer tillverkades med användning av STM "spetsat" med GC-rRNA för att ge en slutlig koncentration på 5×10^5 fg rRNA/reaktion (rRNA-ekvivalent på $2,5 \times 10^5$ CFU/mL). Analys utfördes med tre analysomgångar i tre Panther-system med totalt 2 923 negativa prover. Den totala överföringsfrekvensen av kontaminanter var 0 % med ett 95 % konfidensintervall på 0–0,1 %. Totalt 17 negativa prover från analysomgångarna med hög titer rapporterades som ogiltiga och exkluderades från beräkningen.

Litteratur

1. **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).
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2011. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. November.
3. **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.
4. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen Processing and Concentration of *Chlamydia trachomatis* Added Can Influence False-Negative Rates in the LCx Assay but Not in the Aptima Combo 2 Assay When Testing for Inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* **41**:778-782.
5. **CUMITECH 31.** Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory.- ASM PRESS, FEBRUARY 1997.
6. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
7. **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.
8. **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.
9. **Hook III, E. W. and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal Infections in the Adult. p. 458. In K. Holmes et. al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill, New York, N.Y.
10. **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.
11. **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.
12. **McCurdy, Brenda W.** 1997. Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory. February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
13. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A. Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
14. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. NCCLS EP12-A. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline for additional guidance on appropriate internal quality control testing practices.
15. **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).
16. **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.
17. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. In E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

18. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
19. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
20. **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.
21. **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.
22. **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.
23. **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.
24. **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.* **37**:74-80.



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium



Kundsupport: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

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

Besök www.hologic.com för ytterligare kontaktinformation.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, SB100, ThinPrep, Tigris, och TMA eller registrerade 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.
KOVA-TROL är ett varumärke som tillhör Hycor Biomedical, Inc.
RAININ är ett varumärke som tillhör Rainin Instruments, LLC.
TECAN och FREEDOM EVO är varumärken som tillhör Tecan Group AG.

Alla andra varumärken som uppträder i denna bipacksedel är varumärken som tillhör sina respektive ägare.

Denna produkt kan omfattas av ett eller flera USA-patent som identifieras på www.hologic.com/patents.

© 2003–2019 Hologic, Inc. Med ensamrätt.

502185SV Rev. 007
2019-10