

Aptima Combo 2™ Assay

In vitro diagnosztikai használatra.

Kizárólag U.S. exportra.

Általános tudnivalók	2
Alkalmazási terület	2
A teszt összefoglalása és leírása	2
Az eljárás alapelvei	3
Figyelmeztetések és óvintézkedések	4
Reagenstárolási és -kezelési előírások)	6
Mintavétel és -tárolás	7
Teszt értelmezése – QC betegeredmények	22
Korlátozások	25
Aptima Combo 2 várt értékek	28
Aptima Combo 2 klinikai teljesítmény	30
Aptima Combo 2 analitikai teljesítmény	52
Tigris DTS System klinikai minták egyezése	56
A Tigris DTS System analitikai teljesítménye	62
A Panther System analitikai teljesítménye	65
Irodalomjegyzék	71

Tigris™ DTS™

Tigris DTS System	9
Mellékelt reagensek és anyagok	9
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok	10
Opcionális anyagok	11
Tigris DTS System teszteljárás	11
Megjegyzések az eljáráshoz	14

Panther™

Panther System	15
Mellékelt reagensek és anyagok	15
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok	16
Opcionális anyagok	17
A Panther System teszteljárás	17
Megjegyzések az eljáráshoz	20

Általános tudnivalók

Alkalmazási terület

Az Aptima Combo 2™ vizsgálat egy célamplifikációs nukleinsavpróbás teszt, amely a *Chlamydia trachomatis* (CT) és/vagy *Neisseria gonorrhoeae* (GC) riboszomális RNS-ének (rRNS) in vitro minőségi kimutatására és differenciálására használ célmolekula-megkötést, hogy segítse a chlamydia és/vagy gonococcus betegségek diagnózisát a Tigris™ DTS™ rendszer vagy a Panther™ rendszer segítségével. A vizsgálat a következő minták tesztelésére használható mind tünetes, mind tünetmentes egyénekben: az orvos által levett endocervikális, hüvelyi, férfi húgycső-, valamint férfi és női torok és végbél kenetminták; a beteg által levett hüvelyi, férfi és női torok és végbél kenetminták¹, valamint női és férfi vizeletminták. A vizsgálatot nőgyógyászati minták vizsgálatára is szánják, tünetes és tünetmentes betegekből egyaránt. Ezek a PreservCyt™ oldatos üvegekbe levett méhnyakminták a Pap-feldolgozás előtt vagy után vizsgálhatók. A Pap-feldolgozás utáni minták vizsgálata kizárólag a ThinPrep™ 2000 rendszerrel és a ThinPrep™ 5000 rendszerrel feldolgozott mintákra korlátozódik.

¹A betegek által levett hüvelyi kenetminták lehetőséget nyújtanak a nők szűrésére, ha a kismedencei vizsgálat egyébként nem javallt. Az Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit nem otthoni használatra készült.

A teszt összefoglalása és leírása

A *Chlamydia trachomatis* (CT) és a *Neisseria gonorrhoeae* (GC) fertőzések világszerte a két leggyakoribb szexuális úton terjedő fertőzést jelentik. Csak az Egyesült Államokban 2018-ban összesen 1 758 668 CT-fertőzést (539,9 eset 100 000 lakosra vetítve) és 583 405 GC-fertőzést (179,1 eset 100 000 lakosra vetítve) jelentettek a Centers for Disease Control (Betegségellenőrzési Központ) számára (9).

A chlamydiák nem mozgékony, gram-negatív, obligát intracelluláris baktériumok. A CT faj tizenöt szerovARBól áll (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 és L3), amelyek emberekben betegséget okozhatnak (59). A férfiak és nők genitális chlamydiafertőzéseinek fő okozói a D-től K-ig terjedő szerovARok (44). A *C. trachomatis* okozhat non-gonokokkuszos uretritist, epididymitist, proctitist, cervicitist, akut salpingitist és kismedencei gyulladós betegséget (PID). (7, 24, 46, 47). A *C. trachomatis* fertőzések gyakran tünetmentesek mind a férfiaknál, mind a nőknél. A fertőzött anyától született gyermekeknél jelentősen nagyobb a kockázata az klamidiális kötőhártya-gyulladásnak és tüdőgyulladásnak(1, 17, 45).

A klinikai laboratóriumban a CT kimutatására hagyományosan számos módszert alkalmaztak, beleértve a sejtkultúrát, a közvetlen fluoreszcens antitest-vizsgálatot és az enzimes immunvizsgálatot. A CT kimutatásának újabb módszerei közé tartoznak a közvetlen DNS-próbás vizsgálatok és a nukleinsav-amplifikációs teszt (NAAT) DNS-próbás vizsgálatok. Egykor a sejtenyészést tekintették a CT-kimutató „aranystandardjának”. A tenyésztés meglehetősen specifikus, de tudományos publikációk bizonyították, hogy a NAAT DNS-próbás technológiák nagyobb klinikai érzékenységgel rendelkeznek, mint a tenyésztés (6, 14, 26, 50). Alacsonyabb klinikai érzékenysége és laboratóriumként változó teljesítménye miatt a tenyésztést sok laboratóriumban felváltotta a közvetlen DNS-próba és a NAAT.

A *N. gonorrhoeae* a gonorrhoeás betegség kórokozója. A *N. gonorrhoeae* nem mozgékony, gram-negatív diplokokkus. A gonorrhoeás fertőzések többsége szövődménymentes alsó nemi szervi fertőzés, és tünetmentes lehet. Ha azonban a nőknél nem kezelik, a fertőzések felszaporodhatnak és PID-et okozhatnak. A PID endometritisz, salpingitis, kismedencei peritonitis és tubo-ovariális tályog formájában jelentkezhet. Férfiaknál a gonorrhoea mellékhere-gyulladással szövődhethet. Ritka esetekben ez terméketlenséghez vezethet (5). A gonokokkuszfertőzésben szenvedő személyek kisebb százalékánál alakulhat ki disszeminált gonokokkuszfertőzés (Disseminated Gonococcal infection DGI) (23, 32).

A GC-fertőzés hagyományos diagnózisa megköveteli az organizmus izolálását szelektív táptalajon vagy a diplokokkuszok megfigyelését a Gram-festett kenetben (25). A tenyésztési módszerek jó klinikai érzékenységgel rendelkeznek, de nagymértékben függenek a minták megfelelő kezelésétől. A minták nem megfelelő tárolása és szállítása az organizmus életképességének elvesztéséhez és hamis negatív eredményekhez vezethet. Ezenkívül a rossz mintavételi technika, a toxikus mintavételi anyagok és a testváladékok összetevői által okozott növekedési gátlás is vezethet hamis negatív eredményekhez (11, 28). A GC kimutatására szolgáló, nem tenyésztéses módszerek közé tartoznak a közvetlen DNS-próbás tesztek és a NAAT-ok.

Az első generációs NAAT-ok a CT és GC esetében olyan technológiai problémákkal küzdenek, amelyek korlátozták teljesítményüket. Ezek közé a problémák közé tartozik a nehézkes mintafeldolgozás és a minta gátlása, amely hamis negatív eredményeket eredményezhet (10, 15, 20, 30, 41, 51, 57, 58). Az Aptima Combo 2 vizsgálat egy második generációs NAAT, amely a célmolekula-megkötő, a transzkripciómediált amplifikáció (TMA) és a kettős kinetikai vizsgálat (DKA) technológiákat használja a minta feldolgozásának egyszerűsítésére, a célpont rRNS amplifikálására és az amplikon kimutatására. A különböző amplifikációs rendszerek teljesítményét és a minták gátlását összehasonlító tanulmányok kimutatták a célmolekula-megkötő, a TMA és a DKA technológiák előnyeit (12, 18). Az Aptima Combo 2 teszt kvalitatív módon kimutatja a CT és/vagy GC rRNS-t az orvosok által levett endocervikális, PreservCyt Solution (oldat) folyékony Pap-mintákban, hüvelyi, férfi húgycső-, valamint férfi és női torok és végbél kenetmintákban; a betegek által levett hüvelyi, valamint férfi és női torok és végbél kenetmintákban, valamint női és férfi vizeletmintákban tünetes és tünetmentes személyektől.

2019-ben új *C. trachomatis*-változatokat fedeztek fel, amelyek olyan pontmutációkat tartalmaznak, amelyek befolyásolják az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti változatának kimutatását (22, 27, 42, 43, 55, 56). A diagnosztikai tesztek teljesítményét befolyásoló mutációkkal rendelkező változatos chlamydia törzsekről már korábban is beszámoltak (54), és ezek a mikrobiális evolúció természetes termékei. Az Aptima Combo 2 teszt frissített változata a *C. trachomatis* 2019-ben megjelent változatos törzseinek kimutathatóságát biztosítja.

Az eljárás alapelvei

Az Aptima Combo 2 vizsgálat egyesíti a célmolekula-megkötő, a TMA és a DKA technológiákat. A mintákat összegyűjtik és a megfelelő mintaszállító csövekbe helyezik. Az ezekben a csövekben lévő szállítóoldatok felszabadítják az rRNS-célpontokat, és megvédik őket a tárolás során bekövetkező lebomlástól. Amikor az Aptima Combo 2 vizsgálatot laboratóriumban végzik, a célzott rRNS-molekulákat mágneses mikrorészecskéket használó célmolekula-megkötés révén, befogott oligomerek segítségével izolálják a mintákból. A befogó oligomerek a célmolekulák specifikus régióhoz komplementer szekvenciákat, valamint egy dezoxiadenozin-maradékokból álló szekvenciát tartalmaznak. Minden egyes célponthoz külön befogó oligomer kerül felhasználásra. A hibridizációs lépés során a befogó oligomerek szekvenciaspecifikus régiói a célmolekulák specifikus régióhoz kötődnek. Ezt követően a befogó oligomer:cél komplex kinyeréséhez szobahőmérsékletre kell csökkenteni a reakció hőmérsékletét. A hőmérséklet csökkenése lehetővé teszi a befogó oligomer dezoxiadenozin régiója és a kovalens kötéssel mágneses részecskékhez kapcsolt poli-dezoxitimidin molekulák közötti hibridizációt. A mikrorészecskék, beleértve a hozzájuk kötött célmolekulákat is, mágnesek segítségével a reakcióedény oldalához húzódnak, és a felülúszó leszívásra kerül. A részecskék mosásával eltávolítják a visszamaradt mintamatrixot, amely esetlegesen az amplifikációreakciót gátló anyagokat tartalmazhat. A célmolekula-megkötő lépések befejezése után a minták készen állnak az amplifikációra.

A célmolekula-amplifikációs vizsgálatok a komplementer oligonukleotid primerek azon képességén alapulnak, hogy specifikusan kapcsolódjanak és lehetővé tegyék a célnukleinsav-szálak enzimatis amplifikációját. A Aptima Combo 2 Assay a 23S rRNS egy

specifikus régióját a CT-ből és a 16S rRNS egy specifikus régióját a GC-ből DNS intermediereken keresztül replikálja. Minden egyes célmolekulához egyedi primersorozatot használnak. Az rRNS-amplifikációs termékszekvenciák (amplikon) kimutatása nukleinsav-hibridizációval történik. Az egyszálú kemilumineszcens DNS-próbákat, amelyek komplementerek az egyes célamplikonok egy régiójával, különböző akridínium-észter molekulákkal jelölik. A jelölt DNS-próbák stabil RNS:DNS hibridek kialakulásához egyesülnek az amplikonnal. A szelekciós reagens megkülönbözteti a hibridizált és a nem hibridizált próbát, kiküszöbölve a nem hibridizált próbából származó jel keletkezését. A detektálási lépés során a jelölt RNS:DNS hibridek által kibocsátott fényt egy luminométerben fotonjelként mérik, és relatív fényegységként (RLU) adják meg. A DKA-ban a CT és GC jelölt próbák kinetikai profiljának különbségei lehetővé teszik a jel megkülönböztetését; a kinetikai profilok a detektálási leolvasási idő alatt a fotonok kibocsátásának méréséből származnak. A CT-jel kemilumineszcens detektálási reakciója nagyon gyors kinetikájú és „villanó jel” kinetikai típusú. A GC-jel kemilumineszcens detektálási reakciója viszonylag lassabb, és „égő jel” kinetikai típusú. A vizsgálati eredményeket a teljes RLU és a kinetikus görbe típusa alapján meghatározott küszöbértékkel határozzák meg.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- A. *In vitro* diagnosztikai használatra.
- B. Szakemberek általi használatra.
- C. A Tigris DTS rendszerre vonatkozó további konkrét figyelmeztetések, óvintézkedések és eljárások a szennyeződés ellenőrzésére vonatkozóan a *Tigris DTS System kezelői kézikönyvében* található.
- D. A Panther rendszerre vonatkozó további konkrét figyelmeztetések, óvintézkedések és eljárások a szennyeződés ellenőrzésére vonatkozóan a *Panther System kezelői kézikönyvében* található.

Laboratóriumhoz kapcsolódó

- E. A vizsgálatot nem értékelték olyan betegpopulációkban, ahol a CT-betegség előfordulási gyakorisága alacsony, ezért nem határozták meg a teljesítményt alacsony előfordulási gyakoriságú környezetben.
- F. Kizárólag a gyártótól beszerezett vagy a gyártó által előírt egyszer használatos laboratóriumi eszközök használhatók.
- G. Tartsa be a rutinszerű laboratóriumi óvintézkedéseket. A kijelölt munkaterületeken tilos az étkezés, ivás vagy dohányzás. A minták és a készletek reagenseinek kezelése során viseljen egyszer használatos, púdermentes kesztyűt, védőszemüveget és laborköpenyt. A minták és a készletek reagenseinek kezelését követően a kezét alaposan meg kell mosni.
- H. **Figyelmeztetés: Irritáló és maró anyagok:** Ügyeljen arra, hogy az Auto Detect 1 és az Auto Detect 2 ne kerüljön szembe, bőrre vagy a nyálkahártyákra. Ha ezek a folyadékok bőrrel vagy szemmel érintkeznek, mossa le vízzel. Ha ezek a folyadékok kiömlenek, a szárazra törlés előtt hígítsa fel vízzel.
- I. A munkafelületeket, pipettákat és egyéb felszereléseket rendszeresen dekontaminálni kell 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal.




Mintához kapcsolódó

- J. Ezt a vizsgálatot az orvosok által levett endocervikális, PreservCyt Solution oldat folyékony Pap-mintákban, hüvelyi, férfi húgycső-, valamint férfi és női torok és végbél kenetmintákban; a betegek által levett hüvelyi, valamint férfi és női torok és végbél kenetmintákban, valamint női és férfi vizeletmintákban tesztelték. A *Mintavétel és -tárolás* pontban meghatározottaktól eltérő minták esetében nem értékelték a teljesítményt.
- A laboratóriumok más gyűjtőeszközöket is hitelesíthetnek (33, 36).
- A ThinPrep 2000 System vagy a ThinPrep 5000 System alkalmazásával történő előkészítéshez levett nőgyógyászati mintákat seprű típusú vagy endocervikális keféss/műanyag spatulás kombinált mintavételi eszközzel kell levenni.
- K. A mintavételi készleteken feltüntetett lejárati dátumok a mintavételi helyre vonatkoznak, nem pedig a vizsgálóhelyre. A mintavételi készlet lejárati ideje előtt bármikor levett és a használati utasításnak megfelelően szállított és tárolt minták akkor is érvényesek a vizsgálatra, ha a gyűjtőcsövön feltüntetett lejárati idő lejárt.
- L. A PreservCyt Solution oldatot alternatív közegként validálták az Aptima Combo 2 vizsgálattal történő teszteléshez. A ThinPrep 3000 Processor vagy más eszköz alkalmazásával feldolgozott PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákat nem értékelték a *Chlamydia trachomatis* és a *Neisseria gonorrhoeae* vizsgálatára az Aptima Combo 2 vizsgálat használatával.
- M. Miután a vizeletet a vizeletszállító csőbe töltötték, a folyadékszintnek a cső címkéjén lévő két fekete jelzővonal közé kell esnie. Ellenkező esetben a mintát el kell utasítani.
- N. A minta épségének megőrzése érdekében a minta szállítása során tartsa fenn a megfelelő tárolási körülményeket. A minták stabilitását az ajánlottól eltérő szállítási körülmények között nem értékelték.
- O. A minták fertőzőek lehetnek. A vizsgálat végzése során alkalmazzon általános óvintézkedéseket. A megfelelő kezelési és ártalmatlanítási módszerek meghatározása a laboratórium vezetőjének felelőssége. Ezt a diagnosztikai eljárást kizárólag a fertőző anyagok kezelésére megfelelően kiképzett személyzet hajthatja végre.
- P. A minták kezelési lépései során óvakodjon a keresztzennyezéstől. A minták rendkívül nagy mennyiségű organizmust tartalmazhatnak. Ügyeljen arra, hogy a mintatartályok ne érintkezzenek egymással, és ne vigye az elhasznált anyagokat a minták fölé, amikor kidobja azokat. Ha megérinti a vizsgálati mintát, cserélje le a kesztyűjét.
- Q. Ha a laboratórium olyan kenet vizsgálati minta szállítócsövet kap, amelyben nincs pálca, két pálca, tisztítópálca vagy nem a Hologic által szállított pálca van, a mintát el kell utasítani. Mielőtt visszautasítana egy pálcát nem tartalmazó kenetminta szállító csövet, ellenőrizze, hogy az nem Aptima™ mintaátviteli cső-e, mivel ez a mintaátviteli cső nem tartalmaz pálcát.
- R. A PreservCyt oldat folyékony PAP-mintái esetében a gyártó utasításai szerint kell azokat levenni. A PreservCyt üvegből az Aptima Combo 2 vizsgálattal történő teszteléshez később eltávolított alikvotokat kizárólag az Aptima Specimen Transfer Kit segítségével kell feldolgozni.
- S. Az átszűrt Aptima szállítócső-kupakokból folyadék spriccelhet vagy folyhat ki. Ennek megelőzése érdekében kövesse a megfelelő *Teszteljárás* utasításait.

Vizsgálathoz kapcsolódó

- T. Az Aptima Combo 2 vizsgálat teljesítményét 14 évesnél fiatalabb serdülőknél nem értékelték.
- U. Ne használja ezt a készletet a lejárati idején túl.

- V. **Ne cserélje, ne keverje vagy kombinálja** a különböző számú készletekből származó vizsgálati reagenseket. Az Aptima kontrollok és vizsgálati folyadékok különböző tételszámúak lehetnek.

	<p>Aptima Oil Reagent <i>Poli-dimetil-sziloxán 100%</i></p> <p>FIGYELMEZTETÉS H315- Bőrirritáló hatású H319- Súlyos szemirritációt okoz</p>
	<p>Szelekciós reagens Bórsav 1–5% Nátrium-hidroxid <1%</p> <p>FIGYELMEZTETÉS H315- Bőrirritáló hatású H319- Súlyos szemirritációt okoz</p>
	<p>Célmolekula-megkötő reagens <i>EDTA 1–5%</i></p> <p>H411 - Mérgező a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 - Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 - Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>

Megjegyzés: A veszélyjelző mondatok megfelelnek az EU biztonsági adatlapokon (SDS) alkalmazott osztályoknak. Az Ön régiójában használt veszélyjelző információkat lásd a weboldalunkon – www.hologicdsdsc.com – található biztonsági adatlap könyvtár régióspecifikus biztonsági adatlapján (SDS).

Reagenstárolási és -kezelési előírások)

- A. A következő reagensek 2 °C és 8 °C között (hűtve) tárolva stabilak:
- Aptima Combo 2 Amplification Reagent
 - Aptima Combo 2 Enzyme Reagent
 - Aptima Combo 2 Probe Reagent
 - Aptima Combo 2 Target Capture Reagent B
 - APTIMA Positive Control, CT / Negative Control, GC
 - APTIMA Positive Control, GC / Negative Control, CT
- B. A következő reagensek 2 °C és 30 °C között tárolva stabilak:
- Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution
 - Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution
 - Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution
 - Aptima Combo 2 Selection Reagent
- C. A következő reagensek 15 °C és 30 °C között (szobahőmérsékleten) tárolva stabilak:
- Célmolekula-megkötő reagens
 - Aptima Wash Solution
 - Aptima Buffer for Deactivation Fluid
 - Aptima Oil Reagent
- D. A munkahígítású célmolekula-megkötő reagens (wTCR) 30 napig stabil 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten tárolva. Ne tegye hűtőszekrénybe.

- E. Az enzimreagens, az amplifikációs reagens és a próbareagens a rekonstitúciót követően 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 30 napig stabil.
- F. A fel nem használt feloldott reagenseket és a wTCR reagenst ártalmatlanítani kell 30 nap után vagy a törzstétel lejáratási ideje után, amelyik hamarabb következik be.
- G. A kontrollok az üvegeken feltüntetett időpontig stabilak.
- H. A Tigris DTS rendszer fedélzetén tárolt reagensek 48 órás fedélzeti stabilitással rendelkeznek.
- I. A Panther rendszer fedélzetén tárolt reagensek 72 órás fedélzeti stabilitással rendelkeznek.
- J. A próbareagens és a feloldott próbareagens fényérzékeny. Ezek a reagensek fénytől védve tárolandók. A megadott rekonstituált stabilitás a feloldott próbareagens 12 órás expozícióján alapul, amelyet két 60 W-os fluoreszkáló izzónak kell kitenni 17 hüvelyk (43 cm) távolságban, 30 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten. A feloldott próbareagens fényexpozícióját ennek megfelelően korlátozni kell.
- K. Szobahőmérsékletre történő felmelegítés után néhány kontrollcső zavarosnak tűnhet vagy csapadékot tartalmazhat. A kontrollokhoz kapcsolódó zavarosság vagy csapadék nem befolyásolja a teljesítményüket. A kontrollokat fel lehet használni, akár tiszták, akár zavarosak/csapadékosak. Ha tiszta kontrollokat szeretnénk, a szolubilizálás felgyorsítható a szobahőmérséklet-tartomány felső határán (15 °C és 30 °C között) történő inkubálással.
- L. Ne fagyassza le a reagenseket.**

Mintavétel és -tárolás

A Aptima Combo 2 Assay a CT és GC jelenlétének kimutatására szolgál a következő mintákban: at orvos által levett endocervikális, PreservCyt Solution folyékony Pap-minták, hüvelyi, férfi húgycső-, valamint férfi és női torok- és végbél kenetminták; a beteg által levett hüvelyi, valamint férfi és női torok- és végbél kenetminták, valamint női és férfi vizeletminták. A következő mintagyűjtő készletekkel levett mintáktól eltérő minták esetében nem értékelték a teljesítményt:

- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit endocervikális és férfi húgycső kenetmintákhoz
- Aptima Urine Collection Kit férfi és női vizeletmintákhoz
- Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit
- Aptima Specimen Transfer Kit (PreservCyt oldatba levett nőgyógyászati mintákhoz)

A. Gyűjtési utasítások

A mintavételi utasításokat lásd a megfelelő mintavételi készlet használati utasításában.

B. A minták szállítása és tárolása a vizsgálat előtt:

1. Kenetminták:

- a. A levétel után szállítsa el és tárolja a kenetet a kenetminta szállítócsőben 2 °C és 30 °C között a vizsgálatig. A mintákat a gyűjtéstől számított 60 napon belül meg kell vizsgálni az Aptima Combo 2 Assay alkalmazásával. Ha hosszabb tárolásra van szükség, fagyassza le -20 °C és -70 °C között a mintavételt követő 12 hónapig (lásd: *Minta stabilitási vizsgálatok*).

2. Vizeletminták:

- a. A még az elsődleges gyűjtőedényben lévő vizeletmintákat 2 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten kell a laboratóriumba szállítani. A vizeletmintát a gyűjtéstől számított 24 órán belül helyezze át az Aptima vizeletminta-szállítócsőbe. Tárolja 2 °C és 30 °C között, és a mintavételtől számított 30 napon belül vizsgálja meg.

- b. A mintavétel után a feldolgozott vizeletmintákat az Aptima vizeletminta szállítócsőben szállítsa 2 °C és 30 °C között, és a vizsgálatig tárolja 2 °C és 30 °C között. A feldolgozott vizeletmintákat a mintavételtől számított 30 napon belül meg kell vizsgálni az Aptima Combo 2 Assay alkalmazásával. Ha hosszabb tárolásra van szükség, fagyassza le -20 °C és -70 °C között a mintavételt követő 12 hónapig (lásd: *Minta stabilitási vizsgálatok*).
3. PreservCyt Solution folyékony Pap minták:
- a. A CT- és/vagy GC-vizsgálatra szánt PreservCyt Solution folyékony Pap-mintákat a gyűjtéstől számított 30 napon belül fel kell dolgozni a citológiai vizsgálatához és/vagy át kell helyezni egy Aptima mintaátviteli csőbe, ha 2 °C és 30 °C között tárolják (lásd: *Minta stabilitási vizsgálatok*).
 - b. Ha a ThinPrep alikvoteltávolítás eljárást használja, olvassa el a *ThinPrep 2000, ThinPrep 3000, or ThinPrep 5000 Processor Operator's Manual—Addendum (processor kezelői kézikönyv – kiegészítés)* dokumentumban az alikvot eltávolításra vonatkozó utasításokat. Az eltávolított alikvotból 1 mL-t vigyen át egy Aptima mintaátviteli csőbe az Aptima Specimen Transfer Kit használati utasításának megfelelően.
 - c. Ha a mintát a ThinPrep 2000 processzorral történő feldolgozás után vizsgálja meg, a PreservCyt Solution folyékony Pap mintát a *ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual (processzor kezelői kézikönyve)* és az Aptima Specimen Transfer Kit használati utasítása szerint dolgozza fel. Ha a mintát a ThinPrep 5000 processzor használata után vizsgálja meg, a PreservCyt Solution folyékony papi mintát a ThinPrep 5000 Processor kezelői kézikönyve és az Aptima Specimen Transfer Kit használati utasítása szerint dolgozza fel. A PreservCyt oldat üvegében maradt folyadékból 1 mL-t helyezzen át egy Aptima mintaátviteli csőbe az Aptima Specimen Transfer Kit használati utasításának megfelelően.
 - d. Miután a PreservCyt oldat folyékony Pap mintát az Aptima mintaátviteli csőbe helyezték, a mintát 2 °C és 8 °C közötti tárolás esetén 30 napon belül, 15 °C és 30 °C közötti tárolás esetén pedig 14 napon belül meg kell vizsgálni az Aptima Combo 2 vizsgálatnál. Ha hosszabb tárolásra van szükség, fagyassza le -20 °C és -70 °C között a mintaátviteli után legfeljebb 12 hónapig (lásd: *Minta stabilitási vizsgálatok*).
- C. Mintatárolás tesztelés után:
1. A vizsgált mintákat felállítva, állványon kell tárolni.
 2. A mintaszállító csöveket új, tiszta műanyag filmmel vagy fóliával kell lefedni.
 3. Ha fagyasztani vagy szállítani kell a vizsgált mintákat, távolítsa el az átszűrhető kupakot a mintaszállító csövekről és tegyen a helyükre nem átszűrhető kupakot. Ha másik intézménybe kell szállítani a mintákat tesztelés céljából, mindvégig meg kell őrizni a megadott hőmérsékletet. Korábban már tesztelt és újra lefedett minták esetében a mintaszállító csöveket centrifugálással (5 perc, 420 relatív centrifugális gyorsulás (RCF)) vissza kell juttatni az összes folyadékot a cső aljára. **Kerülje a fröccsenést és a keresztzennyezést.**

Megjegyzés: A minták szállítását a vonatkozó nemzeti és nemzetközi szállítási előírásoknak megfelelően kell végezni.

Tigris DTS System

Az Aptima Combo 2 CT és GC vizsgálathoz szükséges reagensek a Tigris DTS rendszerhez az alábbiakban találhatóak. A reagensek neve mellett a reagensazonosító szimbólumok is fel vannak tüntetve.

Mellékelt reagensek és anyagok

Aptima Combo 2 Assay Kit, 250 teszt (2 doboz és 1 kontroll készlet) (Kat. sz. PRD-05572 és PRD-05572B)

Aptima Combo 2 Refrigerated Box (2/1 doboz)
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
A	Aptima Combo 2 Amplification Reagent <i>Nem fertőző nukleinsavak < 5% térfogatnövelő szert tartalmazó, pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
E	Aptima Combo 2 Enzyme Reagent <i>Reverz transzkriptáz és RNS polimeráz < 10% térfogatnövelő szert tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
P	Aptima Combo 2 Probe Reagent <i>Nem fertőző kemilumineszcens DNS próbák < 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldatban szárítva.</i>	1 üveg
TCR-B	Aptima Combo 2 Target Capture Reagent B <i>Nem fertőző nukleinsavak <5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 x 0,61 mL

Aptima Combo 2 Room Temperature Box (2/2 doboz)
(kézhezvétel után 15 °C és 30 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
AR	Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution <i>Tartósítószeret tartalmazó vizes oldat.</i>	1 x 27,7 mL
ER	Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution <i>Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldat.</i>	1 x 11,1 mL
PR	Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution <i>< 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldat.</i>	1 x 35,4 mL
S	Aptima Combo 2 Selection Reagent <i>Felületaktív anyagot tartalmazó, 600 mM borátpufferes oldat.</i>	1 x 108 mL
TCR	Aptima Combo 2 Target Capture Reagent <i>Szilárd fázist és megkötő oligomereket tartalmazó pufferelt sóoldat.</i>	1 x 54 mL
	Rekonstitúciós feltétek	3
	Törzstétel vonalkódos lapja	1 lap

Aptima Controls Kit
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
PCT/NGC	Aptima Positive Control, CT / Negative Control, GC <i>Nem fertőző CT nukleinsav <5% detergenst tartalmazó puffereelt oldatban. Minden 400 µL minta 1 CT IFU becsült rRNS-egyenértékét tartalmazza (5 fg/vizsgálat*).</i>	5 x 1,7 mL
PGC/NCT	Aptima Positive Control, GC / Negative Control, CT <i>Nem fertőző GC nukleinsav <5% detergenst tartalmazó puffereelt oldatban. Minden 400 µL minta 50 GC sejt becsült rRNS-egyenértékét tartalmazza (250 fg/vizsgálat*).</i>	5 x 1,7 mL

*Az rRNS-egyenértékeket a genom mérete és a becsült DNS:RNS arány/mindegyik organizmus sejtje képlet alapján számították ki.

Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

Megjegyzés: Ellenkező megjegyzés hiányában a Hologic által értékesített anyagok mellett fel van tüntetve a katalógusszám.

	<u>Kat. sz.</u>
Tigris DTS System	105118
Aptima vizsgálat Fluids Kit (Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid és Aptima Oil Reagent)	302382
Aptima Auto Detect Kit	301048
Aptima System Fluid Preservative Kit	302380
Hegyek, 1000 µL, vezetőképess, folyadékérzékelő	10612513 (Tecan)
Tigris DTS System Run Kit tartalma:	301191
Multi-tube Units (MTU)	104772-02
MTU-Triplet Waste Bag Kit	900907
MTU Waste Deflectors	900931
MTU Waste Covers	105523
Aptima Specimen Transfer Kit PreservCyt™ oldatban lévő mintákkal való használatra	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit — nyomtatható PreservCyt™ oldatban lévő mintákkal való használatra	PRD-05110
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit endocervikális és férfi húgycső kenetmintákhoz	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit férfi és női vizeletmintákhoz	301040
Aptima Urine Specimen Transport Tubes férfi és női vizeletmintákhoz	105575
Fehérítőszer, 5%–7%-os (0,7M–1,0M) nátrium-hipoklorit-oldat	—
Víz a Tigris DTS System készülékhez specifikációkat lásd a Tigris DTS System Kezelői kézikönyvében	—
Egyszer használatos kesztyűk	—

	<u>Kat. sz.</u>
SysCheck kalibrációs standard	301078
Aptima átszűrhető kupakok	105668
Nem átszűrhető cserekupakok	103036A
Cserekupakok a 250 tesztkészlethez	—
<i>Amplifikációs és próbareagens rekonstitúciós oldatok</i>	<i>CL0041 (100 kupak)</i>
<i>Enzimreagens rekonstitúciós oldat</i>	<i>501616 (100 kupak)</i>
<i>TCR és szelekciós reagens</i>	<i>CL0040 (100 kupak)</i>

Opcionális anyagok

	<u>Kat. sz.</u>
Aptima Controls Kit	301110
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning	302101
<i>felületek és berendezések rutin tisztításához</i>	

Tigris DTS System teszteljárás

Megjegyzés: A Tigris DTS rendszerre vonatkozó további eljárásleírásokat lásd a Tigris DTS System Kezelői kézikönyvében.

A. A munkaterület előkészítése

1. Tisztítsa meg a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel, majd öblítse le vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit oldatot. Takarja le a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket tiszta, műanyag hátlappal borított, nedvszívó laboratóriumi terítővel.

B. Reagens feloldása/új készlet készítése

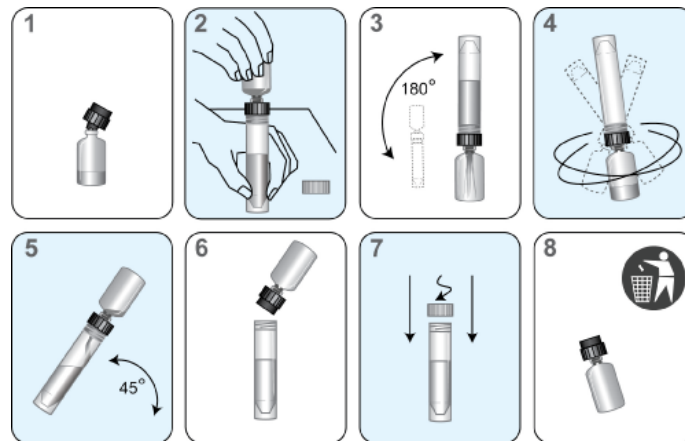
Megjegyzés: Mindig kezdje a reagensek feloldásával, és csak utána kezdje el a munkát a Tigris DTS rendszerben.

1. Az amplifikációs, enzim- és próbareagens feloldásához keverje össze a liofilizált reagenst a rekonstitúciós oldattal. A hűtve tárolt rekonstitúciós oldatokat használat előtt szobahőmérsékletre kell melegíteni.
 - a. Párosítsa össze az egyes rekonstitúciós oldatokat a megfelelő liofilizált reagenssel. A feloldáshoz használt feltét csatlakoztatása előtt győződjön meg arról, hogy a rekonstitúciós feltét és a liofilizált reagens címkéje azonos színű.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
 - c. Vegye le a liofilizált reagens üvegéről a kupakot, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét bevágott végét az üveg nyílásába (1. ábra, 1. lépés).
 - d. Nyissa fel a megfelelő rekonstitúciós oldatos palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - e. Támassza meg a rekonstitúciós oldat palackját az asztalon, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét másik végét az palack nyílásába (1. ábra, 2. lépés).

- f. Lassan fordítsa fejjel lefelé az így összekapcsolt palackokat. Hagyja, hogy az oldat lefolyjon a palackból a porüvegbe (1. ábra, 3. lépés).
- g. Óvatosan kevergesse az oldatot az üvegben, hogy összekeveredjen. Ügyeljen arra, hogy ne képződjön hab az üveg mozgatása közben (1. ábra, 4. lépés).
- h. Várja meg, amíg a liofilizált reagens teljesen feloldódik, majd ismét fordítsa meg a palackokat 45° -os dőlésszöget használva a habképződés minimalizálása érdekében (1. ábra, 5. lépés). Hagyja, hogy a folyadék lefolyjon a műanyag palackba.
- i. Vegye le a rekonstitúciós feltétet és a porüveget (1. ábra, 6. lépés).
- j. Helyezze vissza a műanyag palack kupakját. Írja fel a kezelő monogramját és a rekonstitúciós dátumot a címkére. (1. ábra, 7. lépés).
- k. Dobja ki a használt rekonstitúciós feltétet és porüveget (1. ábra, 8. lépés).

Választási lehetőség: Az amplifikációs, enzim- és próbareagensek további keverése csőbillegetetővel megengedett. A reagenseket úgy lehet összekeverni, hogy a visszazárt műanyag palackot legalább 5 percre 20 fordulat/perc (vagy ezzel egyenértékű) fordulatszámra állított csőbillegetőre helyezzük.

Figyelmeztetés: A reagens feloldása során kerülje a habképződést. A hab zavarja a Tigris DTS rendszer szintérzékelő funkcióját.



1. ábra. A Tigris DTS System vagy a Panther System rendszerhez használt rekonstitúciós eljárás

2. Készítse el a munkahígítású célmolekula-megkötő reagenst (wTCR)
 - a. Párosítsa össze a megfelelő TCR és TCR-B palackokat.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze a készletből.
 - c. Nyissa fel a TCR palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - d. Nyissa fel az TCR-B palackot és töltsé a palack teljes tartalmát a TCR palackjába. Várható, hogy kis mennyiségű folyadék az TCR-B palackban marad.
 - e. Helyezze fel a TCR kupakját, és óvatosan forgassa a palackot a tartalom összekeveréséhez. Kerülje a habképződést ebben a lépésben.
 - f. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.
 - g. Ártalmatlanítsa az elhasznált TCR-B palackot és a kupakját.
3. A szelekciós reagens előkészítése
 - a. Ellenőrizze a reagenspalackon lévő tételszámot, hogy az megegyezik-e a törzstétel vonalkód-lapján szereplő tételszámmal.
 - b. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.

Megjegyzés: A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.

C. Előzőleg feloldott reagensek előkészítése

1. Az előzőleg feloldott amplifikációs, enzim- és próbareagenseket hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni (15 °C és 30 °C között) a vizsgálat elindítása előtt.
2. Ha a feloldott próbareagensben csapadék képződött és szobahőmérsékleten nem oldható fel, melegítse a kupakkal ellátott palackot legfeljebb 62 °C-on 1–2 percig. Ezt a hőkezelési lépést követően a próbareagens akkor is használható, ha maradványcsapadék marad. A rendszerbe töltés előtt forgatással keverje össze a próbareagenst, ügyelve arra, hogy ne habosodjon fel.
3. A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.
4. A reagenspalackokat nem szabad utántölteni. A Tigris DTS rendszer felismeri és elutasítja az utántöltött palackokat.

D. Vizsgálati minta kezelése

1. Feldolgozás előtt hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek a kontrollok és a minták.
2. **Ne vortexelje a mintákat.**
3. Ellenőrizze szemrevételezéssel, hogy minden egyes mintacső megfelel-e az alábbi kritériumok egyikének:
 - a. Egyetlen kék Aptima mintavevő pálca jelenléte egy uniszex kenetminta szállítócsőben.
 - b. Egyetlen rózsaszín Aptima mintavevő pálca jelenléte a multitest vagy a hüvelyi kenetminta szállítócsőben.
 - c. A vizeletminta szállítócső fekete töltővonalai közötti végleges vizeletmennyiség.
 - d. A pálca hiánya a PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákhoz használt Aptima mintaszállító csőben.
4. Az állványba töltés előtt vizsgálja meg a mintacsöveket.
 - a. Ha a mintacső buborékokat tartalmaz a folyadék és a kupak közötti térben, centrifugálja a csövet 5 percig 420 RCF értéken a buborékok eltávolítása érdekében.
 - b. Ha egy mintacső térfogata a gyűjtési utasítások betartása esetén jellemzően megfigyeltnél kisebb, centrifugálja a csövet 5 percig 420 RCF-en, hogy megbizonyosodjon arról, hogy nincs folyadék a kupakban.
 - c. Ha a vizeletminta-csőben lévő folyadékszint nem a címkén lévő két fekete jelzővonal között van, a mintát el kell utasítani. Ne szűrje át a túltöltött csövet.
 - d. Ha a vizeletminta csöve csapadékot tartalmaz, melegítse a mintát 37 °C-on legfeljebb 5 percig. Ha a csapadék nem megy vissza az oldatba, vizuálisan győződjön meg arról, hogy a csapadék nem akadályozza a minta szállítását.

Megjegyzés: A 4a–c lépés figyelmen kívül hagyása esetén kiömlhet a mintacső kupakjában maradt folyadék.

Megjegyzés: Minden egyes mintacsőből akár 3 különálló alikvot is tesztelhető. Ha 3-nál több alikvotot próbál pipettázni a mintacsőből, az elégtelen térfogat hibákhoz vezethet.

E. A rendszer előkészítése

Állítsa be a rendszert és a munkalistát a *Tigris DTS System kezelői kézikönyve* és a *Megjegyzések az eljáráshoz* című rész szerint.

Megjegyzések az eljáráshoz

A. Kontrollok

1. A Tigris Aptima vizsgálat szoftverrel való megfelelő működéshez elülső és végső kontrollokra van szükség. A pozitív kontroll, CT / negatív kontroll, GC a munkalista első és utolsó előtti pozíciójában kell, hogy szerepeljen. Ez az kontroll címke rózsaszín. A címke szövege „CONTROL + CT PCT / CONTROL - GC NGC”. A pozitív kontroll, GC / negatív kontroll, CT a munkalista második és utolsó pozíciójában kell, hogy szerepeljen. Ez az kontroll címke kékeszöld. A címke szövege „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT”.
2. Minden Aptima kontrollcső egyszer tesztelhető. Ha egynél több példányt próbál készíteni a csőből, elégtelen mennyiség miatti hibát idézhet elő.

B. Hőmérséklet

A szobahőmérséklet definíció szerint 15 °C és 30 °C között van.

C. Púderes kesztyűk

Mint más reagensrendszerek esetében, az egyes típusú kesztyűkön található túlzott mennyiségű púder a felnyitott csövek kontaminációjához vezethet. Púdermentes kesztyűk használata javasolt.

D. Laboratóriumi szennyeződés-ellenőrzési protokoll a Tigris DTS System-hez

Számos laboratórium-specifikus tényező járulhat hozzá a szennyeződéshez, beleértve a tesztelési mennyiséget, a munkafolyamatokat, a betegségek prevalenciáját és különböző egyéb laboratóriumi tevékenységeket. Ezeket a tényezőket figyelembe kell venni, amikor a szennyeződés ellenőrzési gyakoriságát megállapítják. A szennyeződés ellenőrzésének időközzeit az egyes laboratóriumok gyakorlatai és eljárásai alapján kell meghatározni.

A laboratóriumi szennyeződés ellenőrzésére a következő eljárás végezhető el az Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit készlettel endocervikális és férfi húgycsőmintákhoz:

1. Címkézzé fel a mintaszállító csöveket a vizsgálandó területeknek megfelelő számokkal.
2. Vegye ki a mintavevő pálcát (kék szárú, zöld nyomtatású pálcát) a csomagolásából, nedvesítse meg a tampont a mintaszállító közegben, és körkörös mozdulatokkal törölje át a kijelölt területet.
3. Azonnal helyezze a pálcát a szállítócsőbe.
4. Óvatosan törje meg a pálcát a törővonalnál; ügyeljen arra, hogy a tartalom ne fröccsenjen ki.
5. Zárja vissza szorosan a mintaszállító csövet.
6. Ismétlje meg a 2–5. lépést minden egyes területre, ahonnan kenetmintát kell venni.

Ha a CT- vagy GC-eredmény pozitív vagy nem egyértelmű, lásd: *Teszt értelmezése – QC betegeredmények*. A Tigris DTS rendszerre vonatkozó további szennyeződés-ellenőrzési információkért lásd a *Tigris DTS System kezelői kézikönyvét*.

Panther System

Az Aptima Combo 2 CT és GC vizsgálatához szükséges reagensek a Panther rendszerhez az alábbiakban találhatóak. A reagensek neve mellett a reagensazonosító szimbólumok is fel vannak tüntetve.

Mellékelt reagensek és anyagok**Aptima Combo 2 Assay Kit**

100 teszt (2 doboz és 1 kontrollok készlet) (Kat. sz. PRD-05576)

250 teszt (2 doboz és 1 kontrollok készlet) (Kat. sz. PRD-05571)

**Aptima Combo 2 Refrigerated Box (2/1 doboz)
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)**

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség 250 tesztkészlet	Mennyiség 100 tesztkészlet
A	Aptima Combo 2 Amplification Reagent <i>Nem fertőző nukleinsavak < 5% térfogatnövelő szert tartalmazó, pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg	1 üveg
E	Aptima Combo 2 Enzyme Reagent <i>Reverz transzkriptáz és RNS polimeráz < 10% térfogatnövelő szert tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg	1 üveg
P	Aptima Combo 2 Probe Reagent <i>Nem fertőző kemilumineszcens DNS próbák < 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldatban szárítva.</i>	1 üveg	1 üveg
TCR-B	Aptima Combo célmolekula-megkötő reagens B <i>Nem fertőző nukleinsavak <5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 x 0,61 mL	1 x 0,30 mL

**Aptima Combo 2 Room Temperature Box (2/2 doboz)
(kézhezvétel után 15 °C és 30 °C között kell tárolni)**

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség 250 tesztkészlet	Mennyiség 100 tesztkészlet
AR	Aptima Combo 2 Amplification Reconstitution Solution <i>Tartósítószeret tartalmazó vizes oldat.</i>	1 x 27,7 mL	1 x 11,9 mL
ER	Aptima Combo 2 Enzyme Reconstitution Solution <i>Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldat.</i>	1 x 11,1 mL	1 x 6,3 mL
PR	Aptima Combo 2 Probe Reconstitution Solution <i>< 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldat.</i>	1 x 35,4 mL	1 x 15,2 mL
S	Aptima Combo 2 Selection Reagent <i>Felületaktív anyagot tartalmazó, 600 mM borátpufferes oldat.</i>	1 x 108 mL	1 x 43,0 mL

Aptima Combo 2 Room Temperature Box (2/2 doboz)
(kézhezvétel után 15 °C és 30 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség 250 tesztkészlet	Mennyiség 100 tesztkészlet
TCR	Aptima Combo 2 Target Capture Reagent <i>Szilárd fázist és megkötő oligomereket tartalmazó pufferelt sóoldat.</i>	1 x 54 mL	1 x 26,0 mL
	Rekonstitúciós feltétek	3	3
	Törzstétel vonalkódos lapja	1 lap	1 lap

Aptima Controls Kit
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
PCT/NGC	Aptima Positive Control, CT / Negative Control, GC <i>Nem fertőző CT nukleinsav pufferelt oldatban, amely < 5% detergens-t tartalmaz. Minden 400 µL minta 1 CT IFU becsült rRNS-egyenértékét tartalmazza (5 fg/vizsgálat*).</i>	5 x 1,7 mL
PGC/NCT	Aptima Positive Control, GC / Negative Control, CT <i>Nem fertőző GC nukleinsav pufferelt oldatban, amely < 5% detergens-t tartalmaz. Minden 400 µL minta 50 GC sejt becsült rRNS-egyenértékét tartalmazza (250 fg/vizsgálat*).</i>	5 x 1,7 mL

*Az rRNS-egyenértékeket a genom mérete és a becsült DNS:RNS arány/mindegyik organizmus sejtje képlet alapján számították ki.

Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

Megjegyzés: Ellenkező megjegyzés hiányában a Hologic által értékesített anyagok mellett fel van tüntetve a katalógusszám.

	<u>Kat. sz.</u>
Panther System	303095
Aptima vizsgálat Fluids Kit <i>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid és Aptima Oil Reagent)</i>	303014 (1000 teszt)
Aptima Auto Detect Kit	303013 (1000 teszt)
Multi-tube units (MTUs)	104772-02
Panther Waste Bag Kit	902731
Panther Waste Bin Cover	504405
vagy Panther Run Kit <i>MTU-kat, hulladékzsákokat, hulladékgyűjtő fedeleket, vizsgálati folyadékokat és automatikus érzékelőket tartalmaz</i>	303096 (5000 teszt)
Hegyek, 1000 µL, vezetőképess, folyadékérzékelő	10612513 (Tecan)
Aptima Specimen Transfer Kit <i>PreservCyt™ oldatban lévő mintákkal való használatra</i>	301154C

Aptima Specimen Transfer Kit — nyomtatható <i>PreservCyt™ oldatban lévő mintákkal való használatra</i>	PRD-05110
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit endocervikális és férfi húgycső kenetmintákhoz	301041
Aptima Urine Specimen Collection Kit férfi és női vizeletmintákhoz	301040
Aptima Urine Specimen Transport Tubes férfi és női vizeletmintákhoz	105575
Fehéritőszér, 5%–7%-os (0,7M–1,0M) nátrium-hipoklorit-oldat	—
Egyszer használatos kesztyűk	—
SysCheck kalibrációs standard	301078
Aptima átszűrhető kupakok	105668
Nem átszűrhető cserekupakok	103036A
Cserekupakok a 250 tesztkészlethez <i>Amplifikációs és próbareagens rekonstitúciós oldatok</i>	—
	CL0041 (100 kupak)
<i>Enzimreagens rekonstitúciós oldat</i>	501616 (100 kupak)
<i>TCR és szelekciós reagens</i>	CL0040 (100 kupak)
Cserekupakok a 100 tesztkészlethez <i>Amplifikációs, enzim-, és próbareagens rekonstitúciós oldatok</i>	—
	CL0041 (100 kupak)
<i>TCR és szelekciós reagens</i>	501604 (100 kupak)

Opcionális anyagok

	<u>Kat. sz.</u>
Aptima Controls Kit	301110
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning <i>felületek és berendezések rutin tisztításához</i>	302101

A Panther System teszteljárás

Megjegyzés: A Panther System készülékre vonatkozó további eljárásleírásokat lásd a Panther System Kezelői kézikönyvében.

A. A munkaterület előkészítése

1. Tisztítsa meg a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel, majd öblítse le vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit oldatot. Takarja le a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket tiszta, műanyag hátlappal borított, nedvszívó laboratóriumi terítővel.

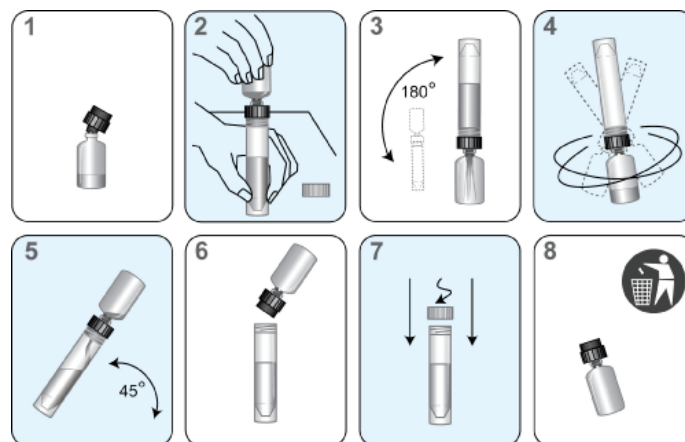
B. Reagens feloldása/új készlet készítése

Megjegyzés: Mindig kezdje a reagensek feloldásával, és csak utána kezdje el a munkát a Panther System rendszeren.

1. Az amplifikációs, enzim- és próbareagensek feloldásához keverje össze a liofilizált reagenst a rekonstitúciós oldattal. A hűtve tárolt rekonstitúciós oldatokat használat előtt szobahőmérsékletre kell melegíteni.
 - a. Párosítsa össze az egyes rekonstitúciós oldatokat a megfelelő liofilizált reagenssel. A feloldáshoz használt feltét csatlakoztatása előtt győződjön meg arról, hogy a rekonstitúciós feltét és a reagens címkéje azonos színű.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
 - c. Vegye le a liofilizált reagens üvegéről a kupakot, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét bevágott végét az üveg nyílásába (2. ábra, 1. lépés).
 - d. Nyissa fel a megfelelő rekonstitúciós oldatos palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - e. Támassza meg a rekonstitúciós oldat palackját az asztalon, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét másik végét az palack nyílásába (2. ábra, 2. lépés).
 - f. Lassan fordítsa fejjel lefelé az így összekapcsolt palackokat. Hagyja, hogy az oldat lefolyjon a palackból a porüvegbe (2. ábra, 3. lépés).
 - g. Óvatosan kevergesse az oldatot a palackban, hogy összekeveredjen. Ügyeljen arra, hogy ne képződjön hab a palack mozgatása közben (2. ábra, 4. lépés).
 - h. Várja meg, amíg a liofilizált reagens teljesen feloldódik, majd ismét fordítsa meg a palackokat 45° -os dőlésszöget használva a habképződés minimalizálása érdekében (2. ábra, 5. lépés). Hagyja, hogy a folyadék lefolyjon a műanyag palackba.
 - i. Vegye le a rekonstitúciós feltétet és a porüveget (2. ábra, 6. lépés).
 - j. Helyezze vissza a műanyag palack kupakját. Írja fel a kezelő monogramját és a rekonstitúciós dátumot a címkére. (2. ábra, 7. lépés).
 - k. Dobja ki a használt rekonstitúciós feltétet és porüveget (2. ábra, 8. lépés).

Választási lehetőség: Az amplifikációs, enzim- és próbareagensek további keverése csőbillegtetővel megengedett. A reagenseket úgy lehet összekeverni, hogy a visszazárt műanyag palackot legalább 5 percre 20 fordulat/perc (vagy ezzel egyenértékű) fordulatszámra állított csőbillegtetőre helyezzük.

Figyelmeztetés: A reagensek feloldása során kerülje a habképződést. A hab zavarja a Panther rendszer szintérzékelő funkcióját.



2. ábra. A Tigris DTS System vagy a Panther System rendszerhez használt rekonstitúciós eljárás

2. Készítse el a munkahígítású célmolekula-megkötő reagenst (wTCR)
 - a. Párosítsa össze a megfelelő TCR és TCR-B palackokat.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze a készletből.
 - c. Nyissa fel a TCR palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - d. Nyissa fel az TCR-B palackot és töltsé a palack teljes tartalmát a TCR palackjába. Várható, hogy kis mennyiségű folyadék az TCR-B palackban marad.
 - e. Helyezze fel a TCR kupakját, és óvatosan forgassa a palackot a tartalom összekeveréséhez. Kerülje a habképződést ebben a lépésben.
 - f. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.
 - g. Ártalmatlanítsa az elhasznált TCR-B palackot és a kupakját.
3. A szelekciós reagens előkészítése
 - a. Ellenőrizze a reagenspalackon lévő tételszámot, hogy az megegyezik-e a törzstétel vonalkód-lapján szereplő tételszámmal.
 - b. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.

Megjegyzés: A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.

C. Előzőleg feloldott reagensek előkészítése

1. Az előzőleg feloldott amplifikációs, enzim- és próbareagenseket hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni (15 °C és 30 °C között) a vizsgálat elindítása előtt.
2. Ha a feloldott próbareagensben csapadék képződött és szobahőmérsékleten nem oldható fel, melegítse a kupakkal ellátott palackot legfeljebb 62 °C-on 1–2 percig. Ezt a hőkezelési lépést követően a próbareagens akkor is használható, ha maradványcsapadék marad. A rendszerbe töltés előtt forgatással keverje össze a próbareagenst, ügyelve arra, hogy ne habosodjon fel.
3. A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.
4. A reagenspalackokat nem szabad utántölteni. A Panther rendszer felismeri és elutasítja az utántöltött palackokat.

D. Vizsgálati minta kezelése

1. Feldolgozás előtt hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek a kontrollok és a minták.
2. **Ne vortexelje a mintákat.**
3. Ellenőrizze szemrevételezéssel, hogy minden egyes mintacső megfelel-e az alábbi kritériumok egyikének:
 - a. Egyetlen kék Aptima mintavevő pálca jelenléte egy uniszex kenetminta szállítócsőben.
 - b. Egyetlen rózsaszín Aptima mintavevő pálca jelenléte a multitest vagy a hüvelyi kenetminta szállítócsőben.
 - c. A vizeletminta szállítócső fekete töltővonalai közötti végleges vizeletmennyiség.
 - d. A pálca hiánya a PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákhoz használt Aptima mintaszállító csőben.
4. Az állványba töltés előtt vizsgálja meg a mintacsöveket.
 - a. Ha a mintacső buborékokat tartalmaz a folyadék és a kupak közötti térben, centrifugálja a csövet 5 percig 420 RCF értéken a buborékok eltávolítása érdekében.

- b. Ha egy mintacső térfogata a gyűjtési utasítások betartása esetén jellemzően megfigyeltnél kisebb, centrifugálja a csövet 5 percig 420 RCF-en, hogy megbizonyosodjon arról, hogy nincs folyadék a kupakban.
- c. Ha a vizeletminta-csőben lévő folyadékszint nem a címkén lévő két fekete jelzővonal között van, a mintát el kell utasítani. Ne szűrje át a túltöltött csövet.
- d. Ha a vizeletminta csöve csapadékot tartalmaz, melegítse a mintát 37 °C-on legfeljebb 5 percig. Ha a csapadék nem megy vissza az oldatba, vizuálisan győződjön meg arról, hogy a csapadék nem akadályozza a minta szállítását.

Megjegyzés: A 4a–c lépés figyelmen kívül hagyása esetén kiömölhet a mintacső kupakjában maradt folyadék.

Megjegyzés: Minden egyes mintacsőből akár 4 különálló alikvot is tesztelhető. Ha 4-nél több alikvotot próbál pipettázni a mintacsőből, az feldolgozási hibákhoz vezethet.

E. A rendszer előkészítése

1. Állítsa be a rendszert a *Panther System kezelői kézikönyv* és a *Megjegyzések az eljáráshoz* utasításai szerint. Ügyeljen arra, hogy megfelelő méretű reagensállványokat és TCR adaptereket használjanak.
2. Töltse be a mintákat.

Megjegyzések az eljáráshoz

A. Kontrollok

1. A Panther Aptima vizsgálat szoftverrel való megfelelő működéshez egy pár kontroll szükséges. A pozitív kontroll, CT / negatív kontroll, GC és a pozitív kontroll, GC / negatív kontroll CT csövek a Panther rendszer bármelyik állványpozíciójába vagy bármelyik mintabeviteli sorába betölthetők. A betegminta pipettázása akkor kezdődik, ha az alábbi két feltétel egyike teljesül:
 - a. A rendszer jelenleg egy kontrollpár feldolgozását végzi.
 - b. A kontrollok érvényes eredményei regisztrálásra kerülnek a rendszerben.
2. Miután a kontrollcsövek pipettázása és feldolgozása megtörtént egy adott reagenskészlethez, a betegminták akár 24 órán belül is futtathatók a kapcsolódó készlettel, **kivéve, ha:**
 - a. A kontroll eredményei érvénytelenek.
 - b. A kapcsolódó vizsgálati reagenskészletet eltávolítják a rendszerből.
 - c. A kapcsolódó vizsgálati reagenskészlet meghaladta a stabilitási határértékeket.
3. Minden Aptima kontrollcső egyszer tesztelhető. Ha egynél több alikvotot próbál pipettázni a csőből, az feldolgozási hibákhoz vezethet.

B. Hőmérséklet

A szobahőmérséklet definíció szerint 15 °C és 30 °C között van.

C. Púderes kesztyűk

Mint más reagensrendszerek esetében, az egyes típusú kesztyűkön található túlzott mennyiségű púder a felnyitott csövek kontaminációjához vezethet. Púdermentes kesztyűk használata javasolt.

D. Laboratóriumi szennyeződés-ellenőrzési protokoll a Panther rendszerhez)

Számos laboratórium-specifikus tényező járulhat hozzá a szennyeződéshez, beleértve a tesztelési mennyiséget, a munkafolyamatokat, a betegségek prevalenciáját és különböző egyéb laboratóriumi tevékenységeket. Ezeket a tényezőket figyelembe kell venni, amikor a szennyeződés ellenőrzési gyakoriságát megállapítják. A szennyeződés ellenőrzésének időközzeit az egyes laboratóriumok gyakorlatai és eljárásai alapján kell meghatározni.

A laboratóriumi szennyeződés ellenőrzésére a következő eljárás végezhető el az Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit készlettel endocervikális és férfi húgycsőmintákhoz:

1. Címkézzé fel a mintaszállító csöveket a vizsgálandó területeknek megfelelő számokkal.
2. Vegye ki a mintavevő pálca (kék szárú, zöld nyomtatású pálca) a csomagolásából, nedvesítse meg a tampont a mintaszállító közegben, és körkörös mozdulatokkal törölje át a kijelölt területet.
3. Azonnal helyezze a pálcát a szállítócsőbe.
4. Óvatosan törje meg a pálca szárát a törővonalnál; ügyeljen arra, hogy a tartalom ne fröccsenjen ki.
5. Zárja vissza szorosan a mintaszállító csövet.
6. Ismétlje meg a 2–5. lépést minden egyes területre, ahonnan kenetmintát kell venni.

Ha a CT- vagy GC-eredmény pozitív vagy nem egyértelmű, lásd: *Teszt értelmezése – QC betegeredmények*. További Panther rendszer-specifikus szennyeződés-ellenőrzési információkért forduljon a Hologic műszaki ügyfélszolgálatához.

Teszt értelmezése – QC betegeredmények

A. A teszt értelmezése

a vizsgálat teszteredményeket az Aptima vizsgálat szoftver automatikusan értelmezi az Aptima Combo 2 protokollt használva, és egyedi CT és GC teszteredményként jeleníti meg. A teszteredmény lehet negatív, kétértelmű, pozitív vagy érvénytelen, a kinetikai típus és a teljes RLU érték alapján a kimutatási lépésben (lásd alább). A teszteredmény érvénytelen lehet a normális elvárt tartományon kívüli paraméterek miatt. A kezdeti kétértelmű és érvénytelen teszteredményeket újra kell tesztelni.

Kinetikus típus	Teljes RLU (x1000) a CT-eredmény megadásához		
	Negatív	Nem egyértelmű	Pozitív
Csak CT	1 – < 25	25 – < 100	100 – < 4 500
CT és GC	1 – < 85	85 – < 250	250 – < 4 500
CT meghatározatlan	1 – < 85	85 – < 4 500	N.a.

Kinetikus típus	Teljes RLU (x1000) a GC-eredmény megadásához		
	Negatív	Nem egyértelmű	Pozitív
Csak GC	1 – < 60	60 – < 150	150 – < 4 500
GC és CT	1 – < 85	85 – < 250	250 – < 4 500
GC meghatározatlan	1 – < 85	85 – < 4 500	N.a.

B. Minőségellenőrzési eredmények és elfogadhatóság

A pozitív kontroll, CT / negatív kontroll, GC és a pozitív kontroll, GC / negatív kontroll CT kontrollként szolgálnak a vizsgálat célmolekula-megkötő, amplifikációs és detektálási lépéseihez. A helyi, állami és/vagy szövetségi előírások vagy akkreditáló szervezetek irányelveinek vagy követelményeinek megfelelően a sejtlízis és az RNS-stabilizáció további kontrolljait is be lehet vonni. A pozitív kontroll, CT / negatív kontroll, GC a GC vizsgálati eredmények negatív kontrolljaként szolgál. A pozitív kontroll, GC / negatív kontroll, CT a CT vizsgálati eredmények negatív kontrolljaként szolgál. Kívánt esetben a felhasználó által biztosított kettős negatív kontrollt is hozzá lehet adni a vizsgálat háttérének ellenőrzésére. A vizsgálati minták helyes előkészítését vizuálisan igazolja, ha egyetlen Aptima mintavevő pálca van a kenetmintát szállító csőben, ha a vizeletmintát szállító csőben a vizelet végső mennyisége a fekete töltővonalak között van, vagy ha a PreservCyt Solution folyékony Pap-minták esetében nincs pálca az Aptima mintaátviteli csőben.

A pozitív kontrolloknak a következő teszteredményeket kell produkálniuk:

Kontroll	Teljes RLU (x1000)	CT eredmény	GC eredmény
Pozitív kontroll, CT/ Negatív kontroll, GC	≥ 100 és < 3 000	Pozitív	Negatív
Pozitív kontroll, GC/ Negatív kontroll, CT	≥ 150 és < 3 000	Negatív	Pozitív

1. Az Aptima vizsgálat szoftver automatikusan értékeli a kontrollokat a fenti kritériumok szerint, és a futás állapotát (Run Status) PASS-ként (megfelelőként) jelenti, ha a futásellenőrzési kritériumok teljesülnek, és FAIL-ként (nem megfelelőként, ha a futásellenőrzési kritériumok nem teljesülnek).

2. Ha a Run Status (futás állapota) FAIL (nem megfelelő), akkor ugyanabban a futtatásban az összes teszteredmény érvénytelen, és nem szabad közölni.
3. Minden laboratóriumnak megfelelő ellenőrzési eljárásokat kell végrehajtania a CLIA-előírások (493.1256 szakasz) követelményeinek teljesítése érdekében.
4. A Tigris DTS rendszer egyik paramétere lehetővé teszi, hogy minden telephely meghatározzon egy „kontrolltartó” gyakoriságot, amelynek segítségével a munkalistán belül meghatározott időközönként további kontroll sorozatok helyezhetők el. Ha ez a paraméter meg van adva, akkor a Tigris DTS rendszer megköveteli, hogy a meghatározott számú minta után egy sor kontrollt helyezzenek el a kontrolltartóba. A Tigris DTS rendszer a fenti kritériumok szerint automatikusan értékeli a munkalistán szereplő minden egyes kontrollt, és az érintett kontrolltartó(k)ban lévő összes mintát érvényteleníti, ha a kontroll kritériumok nem teljesülnek. A további részletekért lásd: *Tigris DTS System kezelői kézikönyv*.
5. A negatív kontrollok nem feltétlenül hatékonyak a véletlenszerű átvitel ellenőrzésében. Lásd a *A Tigris DTS System analitikai teljesítménye* című fejezetben a Tigris DTS rendszerben az átvitel ellenőrzésének bemutatására elvégzett, magas célértékű analitikai átvitel vizsgálat eredményeit. Lásd a *A Panther System analitikai teljesítménye* című fejezetben a Panther rendszerben az átvitel ellenőrzésének bemutatására elvégzett, magas célértékű analitikai átvitel vizsgálat eredményeit.

C. Mintaelőkészítés ellenőrzése (opcionális)

A készletben található pozitív kontroll, CT / negatív kontroll, GC és a Positive Control, GC / negatív kontroll, CT a vizsgálat célmolekula-megkötő, amplifikációs és detektálási lépéseinek kontrolljaként szolgálnak, és minden egyes vizsgálati futtatásban szerepelniük kell. Kívánt esetben a megfelelő transzportközegekben (PreservCyt Solution, STM) a sejtlízis és az RNS-stabilizáció kontrolljai a megfelelő akkreditáló szervezetek követelményeinek vagy az egyéni laboratóriumi eljárásoknak megfelelően vizsgálhatók. Az ismert pozitív minták kontrollként szolgálhatnak azáltal, hogy ismeretlen mintákkal együtt készítik el és tesztelik őket. Az előkészítő kontrollként használt mintákat a használati utasításnak megfelelően kell tárolni, kezelni és tesztelni. A mintaelőkészítési kontrollokat ugyanúgy kell értelmezni, mint a betegvizsgálati minták esetében leírva szerepel. Lásd: *Teszt értelmezése – QC betegeredmények, Beteg teszteredményei*.

D. Beteg teszteredményei

1. Ha valamelyik menetben a kontrollok nem a várt eredményt adják, az ugyanabban a futtatásban a betegmintákon végzett vizsgálatok eredményeit nem szabad közölni.
2. Kenet, PreservCyt Solution, folyékony Pap és vizeletminta eredmények. (Lásd a Megjegyzéseket alább.)
 - a. Kezdeti eredmények

CT Poz	Pozitív a CT rRNS-re.
CT Neg	A CT rRNS-re vélhetően negatív.
CT egyenért.	A mintát újra kell tesztelni.
GC Poz	Pozitív a GC rRNS-re.
GC Neg	A GC rRNS-re vélhetően negatív.
GC egyenért.	A mintát újra kell tesztelni.
Érvénytelen	A mintát újra kell tesztelni.

b. Újratesztelési eredmények

CT Poz	Pozitív a CT rRNS-re.
CT Neg	A CT rRNS-re vélhetően negatív.
CT egyenért.	Meghatározhatatlan, új mintát kell gyűjteni.
GC Poz	Pozitív a GC rRNS-re.
GC Neg	A GC rRNS-re vélhetően negatív.
GC egyenért.	Meghatározhatatlan, új mintát kell gyűjteni.
Érvénytelen	Meghatározhatatlan, új mintát kell gyűjteni.

Megjegyzések:

- A tünetmentes egyének vagy az alacsony prevalenciájú populációkban lévő egyének esetében az Aptima Combo 2 vizsgálat eredményeinek értelmezéséhez ajánlott a teljesítményadatok gondos mérlegelése.
- Minden egyes analit esetében az első érvényes eredmény az, amelyet közölni kell.
- A negatív eredmény nem zárja ki a CT- vagy GC-fertőzés jelenlétét, mivel az eredmények a megfelelő mintagyűjtéstől, az inhibitorok hiányától és a kimutatáshoz elegendő rRNS-től függenek. A teszteredményeket befolyásolhatja a nem megfelelő mintavétel, a minta nem megfelelő tárolása, technikai hiba vagy a minták összekeverése.
- Mint minden nem tenyésztési módszer esetében, a terápiás kezelést követően a betegből nyert pozitív minta nem értelmezhető úgy, hogy az életképes CT vagy GC jelenlétét jelzi.
- Mint minden vizeletvizsgálati módszerre igaz, a negatív vizeleteredmény egy olyan női beteg esetében, akinél klinikailag felmerül a chlamydia- vagy gonococcusfertőzés gyanúja, nem zárja ki a CT vagy GC jelenlétét az urogenitális traktusban.
- Hüvelyi kenetminta-vétel ajánlott olyan női betegeknek, akiknél orvosi gyanú merül fel chlamydia- vagy gonococcusfertőzésre (29, 40).
- Ha Pap- és endocervikális kenetmintát is vesznek, a PreservCyt Solution folyékony Pap-mintát az endocervikális kenetmintát megelőzően kell venni.

Korlátozások

- A. Ezt a vizsgálatot csak az eljárásra kiképzett személyzet használhatja. A használati utasításban szereplő utasítások be nem tartása hibás eredményeket eredményezhet.
- B. A kenetmintákat az Aptima Combo 2 Assay alkalmazásával a DTS rendszerben értékelték a vér, a nőgyógyászati síkosítók és a spermicidek által okozott interferencia szempontjából. A vizeletmintákat a vér, az általánosan használt vitaminok, ásványi anyagok és a vény nélkül kapható fájdalomcsillapítók interferenciája szempontjából vizsgálták. A vérinterferenciát a Tigris DTS rendszeren és a Panther rendszeren értékelték. A Panther rendszerben a kenetmintákat a herpesz elleni gyógyszerek, ajakbalzsamok, köhögéscsillapítók, fogkrém, szájavíz, aranyérkenőcs, hashajtó, hasmenés elleni gyógyszerek, savlekötők és széklet interferenciája szempontjából is értékelték. Az adatok szerint ezek az anyagok nem befolyásolták a vizsgálatot.
- C. A tamponhasználat, az intimzuhany és a mintagyűjtési változók hatását nem vizsgálták a CT vagy GC kimutatására gyakorolt hatásuk szempontjából.
- D. A nyálka jelenléte az endocervikális mintákban nem befolyásolja a CT vagy GC kimutatását az Aptima Combo 2 vizsgálattal. A CT-vel fertőzött sejtek begyűjtésének biztosítása érdekében azonban az endocervixet bélelő oszlopos hámsejtekből kell mintát venni. Ha a felesleges nyálkát nem távolítják el, e sejtek mintavétele nem biztosított.
- E. Ezt a vizsgálatot csak a következő minták alkalmazásával tesztelték:
- Az orvos által levett endocervikális, hüvelyi, férfi húgycső-, torok- és rektális kenetminták
 - Az orvos által levett PreservCyt Solution folyékony Pap minták
 - A beteg által levett hüvelyi, torok és rektális kenetminták
 - A beteg által levett női és férfi vizeletminták
- A következő mintagyűjtő készletekkel levett mintáktól eltérő minták esetében nem értékelték a teljesítményt:
- Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit endocervikális és férfi húgycső kenetmintákhoz
 - Aptima Urine Collection Kit férfi és női vizeletmintákhoz
 - Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit
 - Aptima Specimen Transfer Kit (PreservCyt oldatba levett nőgyógyászati mintákhoz)
- F. A vizelet-, hüvelyi kenet- és PreservCyt Solution oldatos Pap mintavétel nem arra szolgál, hogy helyettesítse a cervikális vizsgálatokat és az endocervikális mintákat a női urogenitális fertőzések diagnosztizálásában. A betegek esetében előfordulhat cervicitis, urethritis, illetve húgyúti fertőzések vagy hüvelyi fertőzések állhatnak fenn más okokból vagy más szerekkel egyidejűleg fellépő fertőzések miatt.
- G. Az Aptima Combo 2 Assay nem alkalmas szexuális visszaélés gyanújának értékelésére vagy egyéb orvosi-jogi javallatokra. Azoknak a betegeknek, akiknél a hamis pozitív eredménynek kedvezőtlen pszichoszociális hatása lehet, a CDC újbóli vizsgálatot javasol (8).
- H. A megbízható eredmények a megfelelő mintavétel függvényei. Mivel az ehhez a vizsgálathoz használt szállítórendszer nem teszi lehetővé a minta megfelelőségének mikroszkópos értékelését, az orvosok képzése szükséges a megfelelő mintavételi technikákról. Olvassa el a megfelelő Hologic mintavevő készlet használati utasítását.
- I. A terápiás kudarc vagy siker nem határozható meg az Aptima Combo 2 Assay segítségével, mivel a nukleinsav a megfelelő antimikrobiális terápiát követően is megmaradhat.

- J. Az Aptima Combo 2 vizsgálat eredményeit az orvos rendelkezésére álló egyéb laboratóriumi és klinikai adatokkal együtt kell értelmezni.
- K. A negatív eredmény nem zárja ki a lehetséges fertőzést, mivel az eredmények a megfelelő mintavételtől függenek. A teszteredményeket befolyásolhatja a nem megfelelő mintavétel, technikai hiba, a minta összekeveredése vagy a vizsgálat kimutatási határértékei alatti célértékek.
- L. Az Aptima Combo 2 vizsgálat kvalitatív eredményt ad. Ebből következően nem lehet összefüggést megállapítani a pozitív vizsgálat jel nagysága és a mintában lévő organizmusok száma között.
- M. A hüvelyi kenet, endocervikális kenet, férfi húgycső- és vizeletminta klinikai vizsgálatok esetében a CT és GC kimutatására vonatkozó teljesítményt magas prevalenciájú populációkból származtatják. Az alacsony prevalenciájú populációkban a pozitív eredményeket óvatosan kell értelmezni annak tudatában, hogy a hamis pozitív eredmény valószínűsége nagyobb lehet, mint a valódi pozitív.
- N. A PreservCyt Solution (oldat) folyékony PAP-minta klinikai vizsgálatok esetében az Aptima Combo 2 vizsgálat teljesítménye a CT és GC kimutatására elsősorban alacsony prevalenciájú populációkból származik. Mindazonáltal, az alacsony prevalenciájú populációkban a pozitív eredményeket óvatosan kell értelmezni annak tudatában, hogy a hamis pozitív eredmény valószínűsége nagyobb lehet, mint a valódi pozitív.
- O. Az Aptima Specimen Transfer készlet teljesítményét nem értékelték ugyanazon PreservCyt Solution folyékony Pap minta tesztelésére a ThinPrep Pap feldolgozás előtt és után.
- P. A ThinPrep 2000 vagy ThinPrep 5000 processzoroktól eltérő eszközökkel feldolgozott PreservCyt Solution folyékony Pap mintákat nem értékelték az Aptima vizsgálatokban való felhasználásra.
- Q. A betegek által levett hüvelyi kenetminták lehetőséget nyújtanak a nők szűrésére, ha a kismencedei vizsgálat egyébként nem javallt.
- R. A betegektől levett hüvelyi, torok- és rektális kenetminták alkalmazása olyan egészségügyi intézményekre korlátozódik, ahol megfelelő támogatás/tanácsadás áll rendelkezésre az eljárások és óvintézkedések elmagyarázására.
- S. Az Aptima Combo 2 vizsgálatot nem validálták a betegek által otthon levett mintákkal való használatra.
- T. Az Aptima Combo 2 vizsgálat teljesítményét 14 évesnél fiatalabb serdülőknél nem értékelték.
- U. A Tigris DTS rendszer teljesítményét 2240 m (7355 láb) feletti magasságban nem határozták meg. A 2240 m (7355 láb) magasság feletti laboratóriumokban a beépítési és átvételi eljárás előtt vagy annak részeként további térfogatellenőrzéseket és vizsgálat-specifikus vizsgálatokat kell végezni.
- V. A Panther rendszer teljesítményét 2000 m (6561 láb) feletti magasságban nem értékelték.

- W. Nincs bizonyíték a nukleinsavak lebomlására a PreservCyt Solution oldatban. Ha a PreservCyt Solution folyékony Pap minta kis számú CT és GC sejtanyagot tartalmaz, előfordulhat e sejtanyag egyenetlen eloszlása. Az Aptima Swab Transport Media szállítóközeg segítségével történő közvetlen mintavételhez képest a PreservCyt Solution további mennyisége a mintaanyag nagyobb hígulását eredményezi. Ezek a tényezők befolyásolhatják a kis számú organizmusok kimutatásának képességét a begyűjtött anyagban. Ha a minta negatív eredményei nem egyeztethetők össze a klinikai benyomással, új minta vételére lehet szükség.
- X. Az ügyfeleknek önállóan kell hitelesíteniük a LIS-átviteli folyamatot.

Aptima Combo 2 várt értékek

Megjegyzés: Az alábbi eredményeket az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti változatával, a DTS rendszerek használatával állították elő.

Prevalencia

A CT és/vagy GC betegség előfordulása a betegpopulációkban olyan kockázati tényezőktől függ, mint az életkor, a nemi hovatartozás, a tünetek jelenléte, a klinikai ellátás típusa és a vizsgálati módszer. Az Aptima Combo 2 Assay is által meghatározott három CT és GC betegség kimenetelének előfordulási gyakoriságát az 1a. táblázat1b, és1c mutatja be három multicentrikus klinikai vizsgálatra vonatkozóan, klinikai helyszínenként és összességében.

A *C. trachomatis* és/vagy *N. gonorrhoeae* betegség prevalenciája az Aptima Combo 2 vizsgálat eredményei alapján klinikai helyenként

1a. táblázat: Endocervikális és férfi húgycsőminták és vizeletminták

Helyszín	Endocervikális és férfi húgycsőminta %Prevalencia (pozitív sz./tesztelt sz.)						Vizelet %Prevalencia (pozitív sz./tesztelt sz.)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Összesen	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

1b. táblázat: A beteg által levett és az orvos által levett hüvelyi kenetminták

Helyszín	A beteg által levett hüvelyi kenet %Prevalencia (pozitív sz./tesztelt sz.)						Az orvos által levett hüvelyi kenet %Prevalencia (pozitív sz./tesztelt sz.)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Összesen	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

1c. táblázat: PreservCyt Solution folyékony Pap minta

Helyszín	PreservCyt Solution folyékony Pap %Prevalencia (pozitív sz./tesztelt sz.)		
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+
1	3,0 (3/100)	13,0 (13/100)	2,0 (2/100)
2	0 (0/124)	3,2 (4/124)	0,8 (1/124)
3	0,4 (2/475)	6,1 (29/475)	0,4 (2/475)
4	0,4 (1/287)	4,2 (12/287)	0 (0/287)
5	0 (0/297)	5,1 (15/297)	1,0 (3/297)
6	0 (0/364)	5,5 (20/364)	0,6 (2/364)
ÖSSZESEN	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

A CT- és GC-prevalenciát a PreservCyt Solution folyékony Pap-minta Aptima Combo 2 vizsgálati eredményei alapján számították ki.

Pozitív és negatív prediktív értékek a hipotetikus prevalencia-arányok esetében Észak-Amerikában

A becsült pozitív és negatív prediktív értékeket (PPV és NPV) az Aptima Combo 2 Assay használatával a különböző prevalencia-arányokra vonatkozóan a 2. táblázat és 3. táblázat mutatja a CT és GC esetében. Ezek a számítások egy hipotetikus prevalencián és a betegek fertőzöttségi állapotából számított általános érzékenységen és specifitáson alapulnak két multicentrikus klinikai vizsgálat esetében. A CT-re vonatkozó általános érzékenység és specifitás 96,1%, illetve 98,0% volt (2. táblázat). A GC-re vonatkozó általános érzékenység és specifitás 97,8%, illetve 99,2% volt (3. táblázat). A klinikai vizsgálati adatok alapján kiszámított tényleges PPV-t és NPV-t a 6a. táblázat és 10a. táblázat (kenet- és vizeletminták), 6b. táblázat és 10b. táblázat (hüvelyi kenetminták) és 6c. táblázat és 10c. táblázat (PreservCyt Solution folyékony PAP-minták) mutatja.

2. táblázat: Hipotetikus PPV és NPV a CT esetében

Prevalencia-arány (%)	Érzékenység (%)	Specifitás (%)	Pozitív prediktív érték (%)	Negatív prediktív érték (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

3. táblázat: Hipotetikus PPV és NPV a GC esetében

Prevalencia-arány (%)	Érzékenység (%)	Specifitás (%)	Pozitív prediktív érték (%)	Negatív prediktív érték (%)
1	97,8	99,2	55,3	100,0
2	97,8	99,2	71,4	100,0
5	97,8	99,2	86,6	99,9
10	97,8	99,2	93,2	99,7
15	97,8	99,2	95,6	99,6
20	97,8	99,2	96,8	99,4
25	97,8	99,2	97,6	99,2
30	97,8	99,2	98,1	99,0

Aptima Combo 2 klinikai teljesítmény

Megjegyzés: Az alábbi eredményeket az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti változatával, a DTS rendszerek használatával állították elő.

A Tigris DTS rendszerrel kapcsolatos klinikai teljesítményt lásd az *Aptima Combo 2 analitikai teljesítmény* című fejezetet követő *Tigris DTS System klinikai minták egyezése* című fejezetben.

Klinikai vizsgálat eredményei

Az Aptima Combo 2 teszt teljesítményét a DTS rendszereken három, Észak-Amerikában végzett multicentrikus klinikai vizsgálatban állapították meg. Az első multicentrikus klinikai vizsgálatban az orvosok által levett endocervikális és férfi húgycső-, valamint férfi és női vizeletminták kerültek értékelésre 1363 férfi és 1569 női alanytól, akiket hét, földrajzilag különböző klinikai helyszínen vettek fel a vizsgálatba. A második multicentrikus klinikai vizsgálatban a betegek és az orvosok által levett hüvelyi kenetmintákat vizsgálták 1464 női alanytól, akiket nyolc, földrajzilag különböző klinikai helyszínen vettek fel a vizsgálatba. A harmadik multicentrikus klinikai vizsgálatban a PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákat vizsgálták 1647 alanytól, akiket hat klinikai helyszínen vettek fel a vizsgálatba. A tüneti státuszon alapuló teljesítményszámítások során a vizsgálati alanyok akkor minősültek tünetesnek, ha a vizsgálati alany olyan tünetekről számolt be, mint a folyás, a vizeelési zavar és a kismencedei fájdalom. Az alanyokat tünetmentesnek minősítették, ha nem jelentettek tüneteket.

Endocervikális kenet, férfi húgycső- és vizeletminta klinikai vizsgálat

Az endocervikális kenet, húgycső- és vizeletminta többközpontú klinikai vizsgálatba 2932 tünetes és tünetmentes férfi és női alanyt vontak be, akik nemi betegségeket kezelő, szülészeti-nőgyógyászati és családtervezési klinikákon jártak. A férfi alanyoktól három húgycsőmintát és egy vizeletmintát, a női alanyoktól pedig négy endocervikális kenetmintát és egy vizeletmintát vettek. Az egy húgycsőmintát adó férfiak esetében a vizsgálat csak GC-tenyésztést tartalmazott. A három kenetmintát adó férfiak esetében a vizsgálat magában foglalta a GC tenyésztést, az Aptima Combo 2 vizsgálatot, valamint egy kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-ot a CT és GC vizsgálatára. Az endocervikális kenetek vizsgálata magában foglalta az Aptima Combo 2 vizsgálatot, két kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-ot a CT-re, egy kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-ot a GC-re, valamint GC-tenyésztést. A GC tenyésztési kenetet vették le először, és a többi kenet levételi sorrendjét rotálták a gyűjtési torzítás minimalizálása érdekében. A vizeletet az Aptima Combo 2 vizsgálatot, két kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-tal vizsgálták a CT-re, és egy kereskedelmi forgalomban kapható amplifikált vizsgálatot a GC-re. A kereskedelmi forgalomban kapható amplifikációs vizsgálatokat használták referencia vizsgálatként ebben az Aptima Combo 2 klinikai vizsgálatban.

Valamennyi teljesítményszámítás az Aptima Combo 2 vizsgálat endocervikális és férfi húgycső-, valamint férfi és női vizeletminták teljes számán alapult, összehasonlítva az egyes nemekre vonatkozó, a beteg fertőzött állapotára vonatkozó algoritmussal. Minden nemspecifikus algoritmusban az alany fertőzöttnek, nem fertőzöttnek vagy nem meggyőzőnek minősítése a referencia NAAT endocervikális és férfi húgycső- és vizeletminta eredményeinek kombinált eredményein alapult. A CT-fertőzöttségi állapot esetében bármely két pozitív referencia NAAT-eredmény a kenet és a vizelet bármely kombinációjával fertőzöttnek minősítette az alanyt. Ha az összes referencia vizsgálat eredménye negatív volt, az alanyt nem fertőzöttnek minősítették. Ha csak egy pozitív eredmény volt, a vizsgálatot eredménytelennek minősítették. A GC-fertőzöttségi állapot esetében a pozitív tenyésztés vagy az amplifikált referenciaméréssel kapott pozitív kenet- és vizeletvizsgálati eredmények a vizsgálati alanyt fertőzöttnek minősítették.

Egy negatív tenyésztés és egyetlen pozitív eredmény az amplifikált referenciaméréssel vezetett az eredménytelenség megállapításához. Ha az összes referencia vizsgálat eredménye negatív volt, az alanyt nem fertőzöttnek minősítették. A 7a.táblázat, 7b,7c,8,11a,11b,11c, és12. táblázat összefoglalja a vizsgálati eredmények gyakoriságát a két referencia NAAT és az Aptima Combo 2 vizsgálat esetében a klinikai vizsgálati alanyok vonatkozásában.

Az orvos által levett endocervikális és férfi húgycső-, valamint férfi és női vizeletminták Aptima Combo 2 vizsgálati eredményeit összehasonlították a beteg fertőzött állapotára vonatkozó algoritmussal az érzékenység, a specificitás és a prediktív értékek meghatározása céljából. Az adatelemzés során összesen 15 661 CT és 14 144 GC vizsgálati eredményt használtak fel. A CT érzékenységét és specificitását nemi hovatartozás, mintatípus és tüneti státusz szerint a 5a. táblázat mutatja be. A 6a. táblázat az Aptima Combo 2 vizsgálat érzékenységét, specificitását és a CT-re vonatkozó prediktív értékeket mutatja a beteg fertőzöttségi állapotával összehasonlítva az egyes klinikai helyszínek szerint és összességében. A GC kimutatásának érzékenységét és specificitását nemi hovatartozás, mintatípus és tüneti státusz szerint a 9a. táblázat mutatja be. A 10a. táblázat táblázat az Aptima Combo 2 teszt GC-re vonatkozó érzékenységét, specificitását és prediktív értékeit mutatja a beteg fertőzöttségi állapotával összehasonlítva az egyes klinikai helyszínek szerint és összességében. Az Aptima Combo 2 vizsgálat szempontjából pozitív és a fertőzött beteg státuszát tekintve negatív (azaz látszólag hamisan pozitív) mintákat a Hologic alternatív amplifikációs vizsgálatával tesztelték a CT és a GC szempontjából. Ezek a vizsgálatok olyan CT és GC szekvenciákat amplifikálnak, amelyek eltérnek az Aptima Combo 2 vizsgálatban amplifikált szekvenciáktól. A vizsgálatokat mintánként végezték (azaz nem feltétlenül párosított kenet- és vizeletmintákon), és az alternatív amplifikációs vizsgálatok eredményeit nem használták fel az eredeti betegbesorolások megváltoztatására (5a. táblázat és 9a. táblázat).

Az endocervikális kenetmintákat a vérnek a CT- és GC-tesztek teljesítményére gyakorolt hatása szempontjából értékelték. A CT-teljesítmény szempontjából értékelt 2454 mintából 234 (9,5%) volt véres. A GC-teljesítmény szempontjából értékelt 2829 mintából 247 (8,7%) volt véres. Sem a CT, sem a GC vizsgálat teljesítménye nem különbözött statisztikailag a véres minták esetében a nem véres mintákhoz képest. A vérvizsgálatra vonatkozó további adatok a *Interferáló anyagok* című részben találhatóak.

A klinikai vizsgálatban a vizsgálat teljesítményét terhes nők endocervikális kenet- és vizeletmintáival vizsgálták. A CT esetében az endocervikális kenet- és a vizeletminták érzékenysége 100% (8/8), illetve 100% (8/8) volt. Az endocervikális kenet- és vizeletminták specificitása 95,8% (23/24), illetve 100% (24/24) volt. A GC esetében az endocervikális kenet- és a vizeletminták érzékenysége 100% (8/8), illetve 100% (8/8) volt. Az endocervikális kenet- és vizeletminták specificitása 100% (26/26), illetve 100% (26/26) volt.

A multicentrikus klinikai vizsgálat 11 406 Aptima Combo 2 vizsgálati eredménye közül három CT-eredmény és kilenc GC-eredmény nem volt egyértelmű az ismételt vizsgálat során, ezért ezeket kizárták az elemzésből. Egy minta mind a CT-, mind a GC-eredmények tekintetében érvénytelen volt, ezért kizárták a vizsgálatból.

Hüvelyi kenetminta klinikai vizsgálat

A hüvelyi kenetmintát érintő multicentrikus klinikai vizsgálatba 1464 tünetes és tünetmentes női alanyt vontak be, akik nemi betegségeket kezelő, szülészeti-nőgyógyászati, tinédzsereket kezelő és családtervezési klinikákon vettek részt a klinikai vizsgálatban. A vizsgálatba bevont 646 tünetmentes alany közül kettő 16 évnél fiatalabb, 158 16 és 20 év közötti, 231 21 és 25 év közötti, 255 pedig 25 évnél idősebb volt. A vizsgálatba bevont 818 tüneteket mutató alany közül 160 16 és 20 év közötti, 324 21 és 25 év közötti, 334 pedig 25 évnél idősebb volt. Minden alkalmas alanytól öt mintát vettek; egy vizeletmintát, egy beteg által levett hüvelyi kenetmintát, egy orvos által levett hüvelyi és két randomizált endocervikális kenetmintát. Az Aptima Combo 2 vizsgálat eredményei a két hüvelyi, az egyik endocervikális kenetmintából

és a vizeletminta egy alikvotjából készültek. A második endocervikális kenetet és a vizeletmintából vett második alikvotot egy másik, a kereskedelemben kapható NAAT-tal vizsgálták CT-re és egy másik, a kereskedelemben kapható NAAT-tal GC-re. Az Aptima Combo 2 vizsgálattal tesztelt endocervikális kenet- és vizeletmintákat és a többi kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-ot referencia NAAT-ként használták a hüvelyi kenetminták klinikai vizsgálatában részt vevő minden egyes alany fertőzött állapotának meghatározásához. A minták vizsgálatát vagy a vizsgálati alanyok felvételének helyszínén, vagy egy külső vizsgálóhelyen végezték el.

Minden teljesítményszámítás az Aptima Combo 2 vizsgálattal a betegek és az orvosok által levett hüvelyi kenetek eredményeinek teljes számán alapult, összehasonlítva a beteg fertőzött állapotára vonatkozó algoritmussal. Az adatelemzés során összesen 2073 CT és 2073 GC hüvelyi kenetvizsgálati eredményt használtak fel. Az algoritmusban az alany CT-vel vagy GC-vel fertőzöttnek vagy nem fertőzöttnek minősítése a kereskedelmi forgalomban kapható Aptima Combo 2 teszt és a másik kereskedelmi forgalomban kapható NAAT teszt endocervikális kenet- és vizeletminta eredményein alapult. Az alanyokat akkor tekintették CT-vel vagy GC-vel fertőzöttnek, ha a négy endocervikális kenet- és vizeletminta közül kettő pozitív volt az Aptima Combo 2 tesztben és a másik referencia NAAT tesztben (egy minta mindegyik NAAT tesztben pozitív volt). Az alanyokat nem fertőzöttnek tekintették, ha kevesebb mint két referencia NAAT-eredmény volt pozitív. A 7b. táblázat és 11b. táblázat összefoglalja a CT-vel vagy GC-vel fertőzöttnek vagy nem fertőzöttnek minősített tünetes és tünetmentes alanyok eredményeinek számát a beteg fertőzöttségi állapotra vonatkozó algoritmusa szerint. Ebben a klinikai vizsgálatban két, kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-ot használtak a GC-fertőzöttségi állapot meghatározására. A tenyésztést nem használták referenciatesztként, mivel az Aptima Combo 2 vizsgálatot már értékelték a tenyésztéssel szemben más mintatípusok esetében (a részletekért lásd: *Endocervikális kenet, férfi húgycső- és vizeletminta klinikai vizsgálat*).

A CT érzékenységét és specificitását nemi hovatartozás, mintatípus és tüneti státusz szerint a 5b. táblázat mutatja be. A 6b. táblázat az Aptima Combo2 vizsgálat érzékenységét, specificitását és a CT-re vonatkozó prediktív értékeket mutatja a beteg fertőzöttségi állapotával összehasonlítva az egyes klinikai helyszínek szerint és összességében. A GC kimutatásának érzékenységét és specificitását nemi hovatartozás, mintatípus és tüneti státusz szerint a 9b. táblázat mutatja be. A 9b. táblázat táblázat az Aptima Combo 2 teszt GC-re vonatkozó érzékenységét, specificitását és prediktív értékeit mutatja a beteg fertőzöttségi állapotával összehasonlítva az egyes klinikai helyszínek szerint és összességében. Az Aptima Combo 2 vizsgálaton pozitív és a fertőzött beteg státusza szerint negatív (azaz nyilvánvalóan hamis pozitív) mintákat CT-re és GC-re vonatkozó alternatív TMA vizsgálatokkal tesztelték; ezek az alternatív TMA vizsgálatok olyan szekvenciákat céloznak, amelyek különböznek az Aptima Combo 2 vizsgálat által célzott szekvenciáktól. Az alternatív TMA-vizsgálatok eredményeit nem használták fel az eredeti betegbesorolások megváltoztatására (5b. táblázat és 9b. táblázat).

A vizsgálatba felvett 1464 alany közül 13 alany volt ismeretlen CT-fertőzött státusszal, 14 pedig ismeretlen GC-fertőzött státusszal. Az alanyokat ismeretlen fertőzött státusszal jelölték, ha olyan eredmények hiányoztak, amelyek megakadályozták a fertőzöttségi állapot végleges meghatározását. Ezeknek az alanyoknak az eredményeit nem vették figyelembe a teljesítményszámításokban. A többközpontú klinikai vizsgálatból származó 5 782 Aptima Combo 2 hüvelyi kenetvizsgálat eredményei közül a hüvelyi kenetminták egy kis százaléka (28, 0,5%) eredetileg érvénytelen vagy nem egyértelmű CT-re vagy GC-re vonatkozó tesztet mutatott. A megismételt vizsgálat során csak három CT- és két GC-eredmény volt nem egyértelmű, és ezeket kizárták az elemzésből. Az ismételt vizsgálat során egyetlen minta sem volt érvénytelen.

PreservCyt Solution folyékony PAP-minta klinikai vizsgálata

Egy prospektív, többközpontú klinikai vizsgálatot végeztek a PreservCyt Solution (a ThinPrep 2000 System egyik összetevője), mint a nőgyógyászati minták alternatív közegének a CT és GC kimutatására történő alkalmazása értékelésére. A klinikai vizsgálatban ezerhatszáznegyvenhét (1647) tünetes és tünetmentes női alanyt értékelték, akik szülészeti-nőgyógyászati, családtervezési, közegészségügyi, nőgyógyászati és nemi betegségeket gyógyító klinikákra jártak. A rendelkezésre álló 1647 alanyból 1288 volt tünetmentes és 359 tünetes. Az alanyokat olyan helyekről vették fel, ahol a CT prevalenciája 3,2% és 14,0% között, a GC prevalenciája pedig 0% és 5,0% között volt. Minden jogosult alanytól két mintát vettek le: egy PreservCyt Solution folyékony Pap-mintát és egy endocervikális kenetet. A PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákat a ThinPrep 2000 Processor kezelői kézikönyvének és az Aptima Specimen Transfer Kit használati utasításának megfelelően dolgozták fel. Miután a PreservCyt Solution folyékony Pap mintát feldolgozták a ThinPrep 2000 Processorral, a mintát átvitték az Aptima Specimen Transfer Kit készletbe az Aptima Combo 2 vizsgálattal történő vizsgálathoz. A PreservCyt Solution folyékony Pap-mintákat és az endocervikális kenetmintákat az Aptima Combo 2 vizsgálattal tesztelték.

A PreservCyt Solution folyékony PAP-minták érzékenységét és specifitását az eredményeknek a beteg fertőzöttségi állapotára vonatkozó algoritmussal való összehasonlításával számították ki. Az algoritmusban az alany CT-vel vagy GC-vel fertőzöttnek vagy nem fertőzöttnek való minősítése a két kereskedelmi forgalomban kapható NAAT-ból vett endocervikális kenetminták eredményein alapult (7c. táblázat és 11c. táblázat). A CT esetében a referencia NAAT-ok közé tartozott az Aptima Combo 2 és az Aptima CT vizsgálat. A GC esetében a referencia NAAT-ok közé tartozott az Aptima Combo 2 és az Aptima GC vizsgálat. A *fertőzött* beteg megállapításához mindkét referencia NAAT pozitív eredményére volt szükség. *Nem fertőzött* betegnek minősült az alany, ha a két referencia NAAT eredménye nem egyezett vagy negatív volt.

Az Aptima Combo 2 teszttel vizsgált PreservCyt Solution folyékony Pap-minták CT-re vonatkozó érzékenységét és specifitását tüneti státuszonként és összességében az 5c. táblázat mutatja be. A CT esetében az általános érzékenység 96,7% volt (87/90). A tünetes és tünetmentes alanyok esetében az érzékenység 96,7% (29/30), illetve 96,7% (58/60) volt. A CT PreservCyt Solution folyékony Pap-minták általános specifitása 99,2% volt (1545/1557). A tünetes és tünetmentes alanyok esetében a specifitás 98,5% (324/329), illetve 99,4% (1221/1228) volt. A 6c. táblázat táblázat mutatja az Aptima Combo 2 vizsgálat érzékenységi és specifitási értékeit a CT-re vonatkozóan a PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákban klinikai helyszínenként és összességében. A CT esetében az érzékenység 92,9% és 100% között volt. A specifitás 97,7% és 100% között volt.

Az Aptima Combo 2 teszttel vizsgált PreservCyt Solution folyékony Pap-minták GC-re vonatkozó érzékenységét és specifitását tüneti státuszonként és összességében a 9c. táblázat mutatja be. A GC esetében az általános érzékenység 92,3% volt (12/13). A tünetes és tünetmentes alanyok esetében az érzékenység 100% (7/7), illetve 83,3% (5/6) volt. A GC PreservCyt Solution folyékony Pap-minták általános specifitása 99,8% volt (1630/1634). A tünetes és tünetmentes alanyok esetében a specifitás 100% (352/352), illetve 99,7% (1278/1282) volt. A 10c. táblázat táblázat mutatja az Aptima Combo 2 vizsgálat érzékenységi és specifitási értékeit a GC-re vonatkozóan a PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákban klinikai helyszínenként és összességében. A GC esetében az érzékenység 80,0% és 100% között volt. A specifitás 99,0% és 100% között volt.

Az ebben a klinikai vizsgálatban használt méhnyak mintavételi eszközök klinikai helyszín szerinti megoszlását a 4.táblázat foglalja össze.

4. táblázat: A PreservCyt Solution folyékony Pap minta vizsgálatban használt cervikális mintavételi eszközök összefoglalása

Cervikális mintavételi eszköz	Klinikai mintavételi helyszín						Összesen
	1	2	3	4	5	6	
Spatula/Citokefe	0	124	475	287	57	364	1307
Seprű típusú eszköz	100	0	0	0	240	0	340

Chlamydia trachomatis Teljesítménytáblázatok

C. trachomatis Érzékenység és specificitás

5a. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálat minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Vizsgálati minta	Tünetek Állapot	N	TP	FP ^a	TN	FN	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specificitás (95%-os C.I.)	
Férfi	kenet	Tünetes	676	190	15 ^a	464	7	96,4% (92,8–98,6)	96,9% (94,9–98,2)
		Tünetmentes	388	70	5 ^b	309	4	94,6% (86,7–98,5)	98,4% (96,3–99,5)
		Összesen ¹	1065	260	20 ^c	774	11	95,9% (92,9–98,0)	97,5% (96,1–98,5)
	Vizelet	Tünetes	694	199	8 ^d	484	3	98,5% (95,7–99,7)	98,4% (96,8–99,3)
		Tünetmentes	400	77	4 ^e	316	3	96,3% (89,4–99,2)	98,8% (96,8–99,7)
		Összesen ¹	1095	276	12 ^f	801	6	97,9% (95,4–99,2)	98,5% (97,4–99,2)
Női	kenet	Tünetes	819	133	22 ^g	653	11	92,4% (86,7–96,1)	96,7% (95,1–97,9)
		Tünetmentes	569	61	6 ^h	501	1	98,4% (91,3–100)	98,8% (97,4–99,6)
		Összesen ²	1389	195	28 ⁱ	1154	12	94,2% (90,1–97,0)	97,6% (96,6–98,4)
	Vizelet	Tünetes	821	136	8 ^j	668	9	93,8% (88,5–97,1)	98,8% (97,7–99,5)
		Tünetmentes	569	60	5 ^k	502	2	96,8% (88,8–99,6)	99,0% (97,7–99,7)
		Összesen ²	1391	197	13 ^l	1170	11	94,7% (90,7–97,3)	98,9% (98,1–99,4)
Összes	kenet	Tünetes	1495	323	37 ^m	1117	18	94,7% (91,8–96,8)	96,8% (95,6–97,7)
		Tünetmentes	957	131	11 ⁿ	810	5	96,3% (91,6–98,8)	98,7% (97,6–99,3)
		Összesen ³	2454	455	48 ^o	1928	23	95,2% (92,9–96,9)	97,6% (96,8–98,2)
	Vizelet	Tünetes	1515	335	16 ^p	1152	12	96,5% (94,0–98,2)	98,6% (97,8–99,2)
		Tünetmentes	969	137	9 ^q	818	5	96,5% (92,0–98,8)	98,9% (97,9–99,5)
		Összesen ³	2486	473	25 ^r	1971	17	96,5% (94,5–98,0)	98,7% (98,2–99,2)

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

¹ Ide tartozik 1 férfi alany, akinek a tüneteit nem jelentették.

² Ide tartozik 1 női alany, akinek a tüneteit nem jelentették.

³ Ide tartozik 1 férfi és 1 nő alany, akinek a tüneteit nem jelentették.

⁴ CT Alternatív TMA eredmények: pozitív eredmények sz./vizsgált minták sz.: a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4; f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13; m: 29/36; n: 7/11; o: 36/47; p: 6/16; q: 1/9, és r: 7/25.

5b. táblázat: Aptima Combo 2 Assay hüvelyi kenetminták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Vizsgálati minta	Tüneti állapot	N	TP	FP ¹	TN	FN	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifititás (95%-os C.I.)
Beteg által levett hüvelyi kenet	Tünetmentes	628	60	18 ^a	549	1	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)
	Tünetes	809	111	25 ^b	669	4	96,5% (91,3–99,0)	96,4% (94,7–97,7)
Orvos által levett hüvelyi kenet	Tünetmentes	636	59	16 ^c	559	2	96,7% (88,7–99,6)	97,2% (95,5–98,4)
	Összesen	1445	170	41 ^d	1228	6	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

¹CT TMA alternatív amplifikációs eredmények: pozitív eredmények sz./vizsgált minták sz.: a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16, és d: 32/41.

5c. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálat PreservCyt minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Tünet Állapot	AC2/CT PreservCyt Eredmény	+/+	+/-	-/+	-/-	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifititás (95%-os C.I.)
Tünetmentes	Pozitív	58	1	0	6	96,7% (88,5–99,6)	99,4% (98,8–99,8)
	Negatív	2	1	12	1208		
	Összesen	60	2	12	1214		
Tünetes	Pozitív	29	0	0	5	96,7% (82,8–99,9)	98,5% (96,5–99,5)
	Negatív	1	3	4	317		
	Összesen	30	3	4	322		
Összesen	Pozitív	87	1	0	11	96,7% (90,6–99,3)	99,2% (98,7–99,6)
	Negatív	3	4	16	1525		
	Összesen	90	5	16	1536		

+/+ = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

+/- = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

-/+ = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

-/- = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

C. trachomatis Teljesítmény klinikai helyenként**6a. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálat minta kontra a beteg fertőzöttségi állapota**

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

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

* A prevalenciát túlbecsülték, mivel a kezdeti gyűjtés a tüneteket mutató alanyok szűrésére korlátozódott.

6b. táblázat: Aptima Combo 2 Assay hüvelyi kenetminták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Vizsgálati minta	Helyszín	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifitás (95%-os C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Beteg által levett	hüvelyi kenet	1	70	14	3	53	0	20,0	100% (76,8–100)	94,6% (85,1–98,9)	82,4	100
		2	45	13	3	29	0	28,9	100% (75,3–100)	90,6% (75,0–98,0)	81,3	100
		3	45	4	2	39	0	8,9	100% (39,8–100)	95,1% (83,5–99,4)	66,7	100
		4	152	6	3	142	1	4,6	85,7% (42,1–99,6)	99,7% (94,1–99,6)	66,7	99,3
		5	130	7	3	120	0	5,4	100% (59,0–100)	97,6% (93,0–99,5)	70,0	100
		6	75	8	2	65	0	10,7	100% (63,1–100)	97,0% (89,6–99,6)	80,0	100
		7	68	5	1	62	0	7,4	100% (47,8–100)	98,4% (91,5–100)	83,3	100
		8	43	3	1	39	0	7,0	100% (29,2–100)	97,5% (86,8–99,9)	75,0	100
		ÖSSZESEN	628	60	18	549	1	9,7	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)	76,9	99,8
Orvos által levett	hüvelyi kenet	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4% (81,3–99,3)	95,3% (91,2–97,8)	79,1	98,9
		2	196	50	5	139	2	26,5	96,2% (86,8–99,5)	96,5% (92,1–98,9)	90,9	98,6
		3	113	9	3	101	0	8,0	100% (66,4–100)	97,1% (91,8–99,4)	75,0	100
		4	262	19	11	231	1	7,6	95,0% (75,1–99,9)	95,5% (92,0–97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	2	184	0	6,5	100% (75,3–100)	98,9% (96,2–99,9)	86,7	100
		6	296	33	9	254	0	11,1	100% (89,4–100)	96,6% (93,6–98,4)	78,6	100
		7	102	9	1	91	1	9,8	90,0% (55,5–99,7)	98,9% (94,1–100)	90,0	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100% (29,2–100)	97,9% (88,7–99,9)	75,0	100
		ÖSSZESEN	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)	80,6	99,5

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

6c. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálat PreservCyt minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Helyszín	AC2/CT PreservCyt Eredmény	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specificitás (95%-os C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitív	14	0	0	2	14,0	100% (76,8–100)	97,7% (91,9–99,7)	87,5	100
	Negatív	0	0	1	83					
	Összesen	14	0	1	85					
2	Pozitív	4	0	0	0	3,2	100% (39,8–100)	100% (97,0–100)	100	100
	Negatív	0	0	2	118					
	Összesen	4	0	2	118					
3	Pozitív	29	0	0	2	6,5	93,5% (78,6–99,2)	99,5% (98,4–99,9)	93,5	99,5
	Negatív	2	0	2	440					
	Összesen	31	0	2	442					
4	Pozitív	8	1	0	4	2,8	100% (63,1–100)	98,2% (95,9–99,4)	61,5	100
	Negatív	0	2	1	271					
	Összesen	8	3	1	275					
5	Pozitív	13	0	0	2	4,7	92,9% (66,1–99,8)	99,3% (97,5–99,9)	86,7	99,6
	Negatív	1	1	4	276					
	Összesen	14	1	4	278					
6	Pozitív	19	0	0	1	5,2	100% (82,4–100)	99,7% (98,4–100)	95,0	100
	Negatív	0	1	6	337					
	Összesen	19	1	6	338					
Összesen	Pozitív	87	1	0	11	5,5	96,7% (90,6–99,3)	99,2% (98,7–99,6)	87,9	99,8
	Negatív	3	4	16	1525					
	Összesen	90	5	16	1536					

+/+ = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

+/- = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

-/+ = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

-/- = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az ACT vizsgálatban.

Chlamydia trachomatis Elemzés a női beteg fertőzött állapotára vonatkozóan**7a. táblázat: Endocervikális kenet- és vizeletminta**

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 vizsgálat		Tüneti állapot	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Tünetes	Tünetmentes
Fertőzött	NA	NA	+	+	+	+	1	0
Fertőzött	NA	+	NA	+	+	+	1	0
Fertőzött	NA	+	+	+	-	+	0	1
Fertőzött	-	+	NA	+	-	+	1	0
Fertőzött	-	+	-	+	-	+	4	0
Fertőzött	-	+	-	+	+	+	6	1
Fertőzött	-	+	+	+	-	+	1	0
Fertőzött	-	+	+	+	+	+	7	3
Fertőzött	+	NA	+	+	+	+	1	0
Fertőzött	+	-	NA	+	+	-	1	0
Fertőzött	+	-	+	-	-	-	1	0
Fertőzött	+	-	+	-	+	-	7	1
Fertőzött	+	-	+	-	+	+	2	1
Fertőzött	+	-	+	+	+	-	1	0
Fertőzött	+	-	+	+	+	+	3	3
Fertőzött	+	+	NA	+	+	+	6	2
Fertőzött	+	+	-	NA	+	+	1	0
Fertőzött	+	+	-	+	+	+	7	3
Fertőzött	+	+	+	NA	+	+	1	0
Fertőzött	+	+	+	-	+	+	2	2
Fertőzött	+	+	+	+	-	-	1	0
Fertőzött	+	+	+	+	-	+	1	1
Fertőzött	+	+	+	+	+	NA	1	0
Fertőzött	+	+	+	+	+	+	88	44
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	-	1	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	NA	2	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	-	648	497
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	+	18	4
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	-	4	3
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	+	4	2
Összesen							822	570

FU = női vizelet; **FS** = női endocervikális kenet.

Az „NA” azt jelenti, hogy a mintát nem vették le, vagy nem állt rendelkezésre a vizsgálathoz.

7b. táblázat: A beteg és az orvos által levett hüvelyi kenetminták

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 vizsgálat		Tüneti állapot		Összesen
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Tünetes	Tünetmentes	
Fertőzött	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Fertőzött	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Fertőzött	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Fertőzött	+	+	+	+	NA	-	1	0	1
Fertőzött	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Fertőzött	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Fertőzött	+	-	+	+	NA	+	1	0	1
Fertőzött	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Fertőzött	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Fertőzött	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Fertőzött	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Fertőzött	-	NA	+	+	+	+	1	0	1
Fertőzött	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Fertőzött	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Fertőzött	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Fertőzött	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Fertőzött	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Fertőzött	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Fertőzött	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Nem fertőzött	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Nem fertőzött	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Nem fertőzött	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Nem fertőzött	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Nem fertőzött	-	-	+	-	NA	+	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	+	-	NA	-	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Nem fertőzött	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Nem fertőzött	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Nem fertőzött	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	+	0	1	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	-	11	8	19
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	=	0	1	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Nem fertőzött	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nem fertőzött	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nem fertőzött	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Nem fertőzött	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nem fertőzött	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nem fertőzött	-	-	-	NA	-	-	0	1	1

7b. táblázat: A beteg és az orvos által levett hüvelyi kenetminták (folytatás)

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 vizsgálat		Tüneti állapot		Összesen
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Tünetes	Tünetmentes	
Nem fertőzött	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nem fertőzött	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Összesen							811	640	1451

FS = Női endocervikális kenet; FU = Női vizelet; PVS = Tünetmentes, beteg által levett hüvelyi kenet; CVS = Orvos által levett hüvelyi kenet. Az „NA” azt jelenti, hogy a mintát nem vették le, vagy nem állt rendelkezésre a vizsgálathoz. Az egyenlőségjel (=) az ismétlődő vizsgálat során kapott nem egyértelmű eredményt jelzi.

7c. táblázat: PreservCyt Solution folyékony Pap mintából a klinikai vizsgálat során a beteg fertőzött állapotának eredményei a C. trachomatis tekintetében

Beteg fertőzöttségi állapota	Endocervikális kenet eredmény		Tüneti állapot	
	AC2	ACT	Tünetes	Tünetmentes
Fertőzött	+	+	30	60
Nem fertőzött	-	+	4	12
Nem fertőzött	+	-	3	2
Nem fertőzött	-	-	322	1214
Összesen			359	1288

C. trachomatis Elemzés a férfi beteg fertőzött állapotára vonatkozóan**8. táblázat: Húgycső- és vizeletminta elemzése a férfi beteg fertőzöttségi állapotának megállapításához**

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2 vizsgálat		Tüneti állapot	
	MU	MS	MU	MU	MS	Tünetes	Tünetmentes
Fertőzött	NA	+	+	+	+	2	0
Fertőzött	-	+	+	+	+	10	4
Fertőzött	+	NA	+	+	NA	4	6
Fertőzött	+	NA	+	+	-	2	0
Fertőzött	+	NA	+	+	+	21	1
Fertőzött	+	-	+	+	-	3	3
Fertőzött	+	-	+	+	+	4	3
Fertőzött	+	+	NA	-	+	1	0
Fertőzött	+	+	NA	+	+	8	2
Fertőzött	+	+	-	+	+	12	4
Fertőzött	+	+	+	-	-	1	0
Fertőzött	+	+	+	-	+	1	3
Fertőzött	+	+	+	+	NA	1	0
Fertőzött	+	+	+	+	-	1	1
Fertőzött	+	+	+	+	+	131	53
Nem fertőzött	-	-	-	NA	-	0	2
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	13	8
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	461	303
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	10	5
Nem fertőzött	-	-	-	+	-	3	4
Nem fertőzött	-	-	-	+	+	5	0
Összesen						694	402

MU = férfi vizelet; MS = férfi húgycsőminta.

Az "NA" azt jelenti, hogy a mintát nem vették le, vagy nem állt rendelkezésre a vizsgálathoz.

Neisseria gonorrhoeae teljesítménytáblázatok

N. gonorrhoeae Érzékenység és specifitás

9a. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálati minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Vizsgálati minta	Tünetek	N	TP	FP ^a	TN	FN	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifitás (95%-os C.I.)	
Férfi	kenet	Tünetes	724	304	5 ^a	412	3	99,0% (97,2–99,8)	98,8% (97,2–99,6)
		Tünetmentes	378	15	12 ^b	351	0	100% (78,2–100)	96,7% (94,3–98,3)
		Összesen ¹	1103	319	17 ^c	764	3	99,1% (97,3–99,8)	97,8% (96,5–98,7)
	Vizelet	Tünetes	750	311	1 ^d	433	5	98,4% (96,3–99,5)	99,8% (98,7–100)
		Tünetmentes	383	13	2 ^e	368	0	100% (75,3–100)	99,5% (98,1–99,9)
		Összesen ¹	1134	324	3 ^f	802	5	98,5% (96,5–99,5)	99,6% (98,9–99,9)
Női	kenet	Tünetes	881	94	15 ^g	772	0	100% (96,2–100)	98,1% (96,9–98,9)
		Tünetmentes	596	31	2 ^h	562	1	96,9% (83,8–99,9)	99,6% (98,7–100)
		Összesen ²	1479	126	17 ⁱ	1335	1	99,2% (95,7–100)	98,7% (98,0–99,3)
	Vizelet	Tünetes	883	87	7 ^j	782	7	92,6% (85,3–97,0)	99,1% (98,2–99,6)
		Tünetmentes	599	28	3 ^k	564	4	87,5% (71,0–96,5)	99,5% (98,5–99,9)
		Összesen ²	1484	116	10 ^l	1347	11	91,3% (85,0–95,6)	99,3% (98,6–99,6)
Összesen	kenet	Tünetes	1605	398	20 ^m	1184	3	99,3% (97,8–99,8)	98,3% (97,4–99,0)
		Tünetmentes	974	46	14 ⁿ	913	1	97,9% (88,7–99,9)	98,5% (97,5–99,2)
		Összesen ³	2582	445	34 ^o	2099	4	99,1% (97,7–99,8)	98,4% (97,8–98,9)
	Vizelet	Tünetes	1633	398	8 ^p	1215	12	97,1% (94,9–98,5)	99,3% (98,7–99,7)
		Tünetmentes	982	41	5 ^q	932	4	91,1% (78,8–97,5)	99,5% (98,8–99,8)
		Összesen ³	2618	440	13 ^r	2149	16	96,5% (94,4–98,0)	99,4% (99,0–99,7)

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

¹ Ide tartozik 1 férfi alany, akinek a tüneteit nem jelentették.

² Ide tartozik 1 nő, akinek a tüneteit nem jelentették.

³ Ide tartozik 1 férfi és 1 nő, akinek a tüneteit nem jelentették.

⁴ GC Alternatív TMA eredmények: pozitív eredmények sz./vizsgált minták sz.: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4, és r: 6/12.

9b. táblázat: Aptima Combo 2 Assay hüvelyi kenetminták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Vizsgálati minta	Tünet Állapot	N	TP	FP ¹	TN	FN	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifitás (95%-os C.I.)
Beteg által levett hüvelyi kenet	Tünetmentes	629	21	3 ^a	605	0	100% (83,9–100)	99,5% (98,6–99,9)
	Tünetes	807	51	7 ^b	747	2	96,2% (87,0–99,5)	99,1% (98,1–99,6)
Orvos által levett hüvelyi kenet	Tünetmentes	637	21	4 ^c	611	1	95,5% (77,2–99,9)	99,3% (98,3–99,8)
	Összesen	1444	72	11 ^d	1358	3	96,0% (88,8–99,2)	99,2% (98,6–99,6)

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

¹ GC TMA alternatív amplifikációs eredmények: pozitív eredmények sz./vizsgált minták sz.: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4, és d: 9/11.

9c. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálat PreservCyt minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Tünet Állapot	AC2/GC PreservCyt Eredmény	+/+	+/-	-/+	-/-	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifitás (95%-os C.I.)
Tünetmentes	Pozitív	5	0	1 ¹	3	83,3% (35,9–99,6)	99,7% (99,2–99,9)
	Negatív	1	0	5	1273		
	Összesen	6	0	6	1276		
Tünetes	Pozitív	7	0	0	0	100% (59,0–100)	100% (99,0–100)
	Negatív	0	0	0	352		
	Összesen	7	0	0	352		
Összesen	Pozitív	12	0	1	3	92,3% (64,0–99,8)	99,8% (99,4–99,9)
	Negatív	1	0	5	1625		
	Összesen	13	0	6	1628		

¹ Egy minta eredménye nem egyezett: Nem egyértelmű endocervikális kenetminta eredmény az Aptima Combo 2 vizsgálatban/Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az APTIMA GC vizsgálatban.

+/+ = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

+/- = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

-/+ = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

-/- = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

Neisseria gonorrhoeae Teljesítmény klinikai helyenként**10a. táblázat: Aptima Combo 2 Assay vizsgálati minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota**

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

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

* A prevalenciát túlbecsülték, mivel a kezdeti gyűjtés a tüneteket mutató alanyok szűrésére korlátozódott.

10b. táblázat: Aptima Combo 2 Assay hüvelyi kenetminták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Vizsgálati minta	Helyszín	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specifitás (95%-os C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
Beteg által levett hüvelyi kenet	1	70	5	1	65	0	7,1	100% (47,8–100)	98,5 (91,7–100)	83,3	100
	2	46	7	0	39	0	15,2	100% (59,0–100)	100% (91,0–100)	100	100
	3	45	2	0	43	0	4,4	100% (15,8–100)	100% (91,8–100)	100	100
	4	152	1	0	151	0	0,7	100% (2,5–100)	100% (97,6–100)	100	100
	5	130	1	0	129	0	0,8	100% (2,5–100)	100% (97,2–100)	100	100
	6	75	5	2	68	0	6,7	100% (47,8–100)	97,1 (90,1–99,7)	71,4	100
	7	68	0	0	68	0	0,0	N.a.	100% (94,7–100)	N.a.	100
	8	43	0	0	43	0	0,0	N.a.	100% (91,8–100)	N.a.	100
	ÖSSZESEN	629	21	3	605	0	3,3	100% (83,9–100)	99,5 (98,6–99,9)	87,5	100
Orvos által levett hüvelyi kenet	1	227	12	3	212	0	5,3	100% (73,5–100)	98,6% (96,0–99,7)	80,0	100
	2	196	31	2	163	0	15,8	100% (88,8–100)	98,8% (95,7–99,9)	93,9	100
	3	113	3	0	109	1	3,5	75,0% (19,4–99,4)	100% (96,7–100)	100	99,1
	4	262	5	2	255	0	1,9	100% (47,8–100)	99,2% (97,2–99,9)	71,4	100
	5	198	2	0	196	0	1,0	100% (15,8–100)	100% (98,1–100)	100	100
	6	296	18	4	272	2	6,8	90,0% (68,3–98,8)	98,6% (96,3–99,6)	81,8	99,3
	7	102	0	0	102	0	0,0	N.a.	100% (96,4–100)	N.a.	100
	8	50	1	0	49	0	2,0	100% (2,5–100)	100% (92,7–100)	100	100
	ÖSSZESEN	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0% (88,8–99,2)	99,2% (98,6–99,6)	86,7	99,8

TP = valódi pozitív; FP = hamis pozitív; TN = valódi negatív; FN = hamis negatív.

10c. táblázat: Aptima Combo 2 vizsgálat PreservCyt minták kontra a beteg fertőzöttségi állapota

Helyszín	AC2/GC PreservCyt Eredmény	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Érzékenység (95%-os C.I.)	Specificitás (95%-os C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
1	Pozitív	5	0	0	0	5,0	100% (47,8–100)	100% (96,2–100)	100	100
	Negatív	0	0	0	95					
	Összesen	5	0	0	95					
2	Pozitív	1	0	0	0	0,8	100% (2,5–100)	100% (97,0–100)	100	100
	Negatív	0	0	0	123					
	Összesen	1	0	0	123					
3	Pozitív	4	0	0	0	1,1	80,0% (28,4–99,5)	100% (99,2–100)	100	99,8
	Negatív	1	0	0	470					
	Összesen	5	0	0	470					
4	Pozitív	1	0	0	0	0,3	100% (2,5–100)	100% (98,7–100)	100	100
	Negatív	0	0	3	283					
	Összesen	1	0	3	283					
5	Pozitív	0	0	0	3	0,0	N.a.	99,0% (97,1–99,8)	0,0	100
	Negatív	0	0	0	294					
	Összesen	0	0	0	297					
6	Pozitív	1	0	1 ¹	0	0,3	100% (2,5–100)	99,7% (98,5–100)	50,0	100
	Negatív	0	0	2	360					
	Összesen	1	0	3	360					
Összesen	Pozitív	12	0	1	3	0,8	92,3% (64,0–99,8)	99,8% (99,4–99,9)	75,0	99,9
	Negatív	1	0	5	1625					
	Összesen	13	0	6	1628					

¹ Egy minta eredménye nem egyezett: Nem egyértelmű endocervikális kenetminta eredmény az Aptima Combo 2 vizsgálatban/ Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az APTIMA GC vizsgálatban.

+/+ = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

+/- = Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

-/+ = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Pozitív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

-/- = Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AC2 vizsgálatban / Negatív endocervikális kenetminta eredmény az AGC vizsgálatban.

Neisseria gonorrhoeaeElemzés a női beteg fertőzöttségi állapotára vonatkozóan**11a. táblázat: Endocervikális kenet- és vizeletminta**

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT		Kultúra	Aptima Combo 2 Assay		Tüneti állapot	
	FU	FS	FS	FU	FS	Tünetes	Tünetmentes
Fertőzött	NA	+	+	+	+	1	1
Fertőzött	-	-	+	-	-	0	1
Fertőzött	-	+	+	-	+	5	2
Fertőzött	-	+	+	+	+	9	2
Fertőzött	+	NA	+	+	+	1	0
Fertőzött	+	-	+	+	+	3	1
Fertőzött	+	+	NA	+	+	0	1
Fertőzött	+	+	-	+	+	11	2
Fertőzött	+	+	+	-	+	2	1
Fertőzött	+	+	+	+	+	62	21
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	2	3
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	768	559
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	12	2
Nem fertőzött	-	-	-	+	-	4	3
Nem fertőzött	-	-	-	+	+	3	0
Összesen						883	599

FU = női vizelet; FS = női endocervikális kenet.

Az „NA” azt jelenti, hogy a mintát nem vették le, vagy nem állt rendelkezésre a vizsgálathoz.

11b. táblázat: A beteg és az orvos által levett hüvelyi kenetminta elemzése

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Tüneti állapot		Összesen
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Tünetes	Tünetmentes	
Fertőzött	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Fertőzött	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Fertőzött	+	+	+	+	NA	+	0	1	1
Fertőzött	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Fertőzött	+	NA	+	+	+	+	1	0	1
Fertőzött	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Fertőzött	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Fertőzött	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Fertőzött	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Fertőzött	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Fertőzött	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Fertőzött	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Fertőzött	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Fertőzött	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Nem fertőzött	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Nem fertőzött	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Nem fertőzött	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Nem fertőzött	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Nem fertőzött	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Nem fertőzött	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	-	15	9	24
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nem fertőzött	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nem fertőzött	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nem fertőzött	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Nem fertőzött	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nem fertőzött	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nem fertőzött	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Nem fertőzött	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nem fertőzött	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Összesen							810	640	1450

FS = Női endocervikális kenet; **FU** = Női vizelet; **PVS** = Tünetmentes, beteg által levett hüvelyi kenet; **CVS** = Orvos által levett hüvelyi kenet; „NA” a vizsgálathoz nem kapott vagy rendelkezésre nem álló mintát jelenti. Az egyenlőségjel (=) az ismétlődő vizsgálat során kapott nem egyértelmű eredményt jelzi.

N. gonorrhoeaeElemzés a női beteg fertőzöttségi állapotára vonatkozóan
11c. táblázat: PreservCyt Solution folyékony Pap mintából a klinikai vizsgálat során a beteg fertőzöttségi állapotának eredményei az *N. gonorrhoeae* tekintetében

Beteg fertőzöttségi állapota	Endocervikális kenet eredmény		Tüneti állapot	
	AC2	AGC	Tünetes	Tünetmentes
Fertőzött	+	+	7	6
Nem fertőzött	=	+	0	1
Nem fertőzött	-	+	0	5
Nem fertőzött	-	-	352	1276
Összesen			359	1288

N. gonorrhoeae Elemzés a férfi beteg fertőzöttségi állapotára vonatkozóan

12. táblázat: Urethrális kenet- és vizeletminta

Beteg fertőzöttségi állapota	NAAT 1		Kultúra	Aptima Combo 2 Assay		Tüneti állapot	
	MU	MS	MS	MU	MS	Tünetes	Tünetmentes
Fertőzött	NA	+	+	+	+	1	0
Fertőzött	-	NA	+	NA	+	0	1
Fertőzött	-	NA	+	+	+	1	0
Fertőzött	-	-	+	-	-	1	0
Fertőzött	-	+	+	+	+	4	1
Fertőzött	+	NA	+	NA	+	0	1
Fertőzött	+	NA	+	+	NA	8	0
Fertőzött	+	NA	+	+	-	1	0
Fertőzött	+	NA	+	+	+	50	1
Fertőzött	+	-	+	+	+	4	1
Fertőzött	+	+	NA	+	+	1	0
Fertőzött	+	+	-	+	+	11	1
Fertőzött	+	+	+	-	-	1	0
Fertőzött	+	+	+	-	+	3	0
Fertőzött	+	+	+	+	NA	1	0
Fertőzött	+	+	+	+	+	229	9
Nem fertőzött	-	-	-	NA	-	0	1
Nem fertőzött	-	-	-	NA	+	0	1
Nem fertőzött	-	-	-	-	NA	17	9
Nem fertőzött	-	-	-	-	-	411	349
Nem fertőzött	-	-	-	-	+	5	10
Nem fertőzött	-	-	-	+	-	1	1
Nem fertőzött	-	-	-	+	+	0	1
Összesen						750	387

MU = férfi vizelet; **MS** = férfi húgycsőminta; **NA** = nem kapott vagy vizsgálatra nem rendelkezésre álló minta.

Az Aptima kontrollok RLU eloszlása

Az RLU-k eloszlását az Aptima pozitív kontroll, GC / negatív kontroll, CT és az Aptima pozitív kontroll, CT / negatív kontroll, GC esetében a klinikai minták vizsgálata során elvégzett összes Aptima Combo 2 vizsgálat futtatásból a 13. táblázat mutatja be.

13. táblázat: Az Aptima Combo 2 Assay kontrollok teljes RLU-értékének eloszlása

Kontroll	Statisztika	Teljes RLU x 1000		
		Endocervikális kenet, férfi húgycsőminta és vizeletminta klinikai vizsgálat	Hüvelyi kenetminta klinikai vizsgálat	PreservCyt Solution folyékony PAP-minta klinikai vizsgálata
Pozitív kontroll, CT / Negatív kontroll, GC	Maximum	1572	1996	1747
	75. percentilis	1160	1279	1264
	Medián	1063	1135	1165
	25. percentilis	996	933	1024
	Minimum	274	174	494
Pozitív kontroll, GC / Negatív kontroll, CT	Maximum	1359	1420	1438
	75. percentilis	1202	1255	1288
	Medián	1093	1169	1201
	25. percentilis	989	1084	1099
	Minimum	167	249	166

Pontossági vizsgálat

A pontossági vizsgálatokat három helyszínen végezték el az ismételhetőség és a reprodukálhatóság mérése érdekében. Pontossági vizsgálatokat végeztek az endocervikális kenet, a férfi húgycsőminta és a vizeletminta klinikai vizsgálat, valamint a PreservCyt Solution folyékony Pap minta klinikai vizsgálat részeként. Az előbbi vizsgálatához minden helyszínen három azonos, 13 mintából álló panelt kapott, amelyek 0–500 fg CT rRNS-t, 0–25 000 fg GC rRNS-t vagy CT és GC rRNS kombinációkat tartalmaztak. A vizsgálatokat három napon keresztül végezték, minden nap más-más vizsgálat készlettel használva. Az összesített RLU-t, a futáson belüli, a futások közötti és a helyszínek közötti leíró statisztikákat a 14a. táblázat foglalja össze.

Az utóbbi precizitási vizsgálatához a reprodukálhatóságot egy 12 tagú panellel állapították meg, amelyet a PreservCyt Solution 0–2000 fg/vizsgálat CT-vel és 0–5000 fg/vizsgálat GC rRNS-sel való adalékolásával és 1,0 mL alikvótálásával az Aptima Specimen Transfer Kit gyűjtőcsőben hoztak létre. Mindhárom helyszínen két (2) kezelő végzett naponta egy-egy futtatást mindhárom napon, összesen három érvényes futtatást kezelőnként. A vizsgálatokat egy vizsgálat készlettel felhasználásával végezték. A precíziós vizsgálat eredményeit a 14b. táblázat foglalja össze.

Mindkét vizsgálat esetében a reprodukálhatóságot a megfelelő transzportközeg (STM, PreservCyt Solution) rRNS-sel való adalékolásával állapították meg. Nem határozták meg a reprodukálhatóságot a célorganizmust tartalmazó tampon, vizelet vagy PreservCyt Solution folyékony Pap klinikai minták vizsgálatakor.

14a. táblázat: Kenet szállítóközeg

Paneltag	N	Átlagos RLU (x1000)	Futtatáson belül		Futtatások között		Vizsgálati helyszínek között		
			SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	SD (RLU)	CV (%)	
Magas	CT kenet	54	1 055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Kettős kenet*	54	2 338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Kettős vizelet*	54	2 281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
Közepes	GC kenet	54	1 265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
	CT kenet	54	1 001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Kettős kenet*	54	2 241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
Alacsony	GC kenet	54	1 249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
	CT kenet	54	1 013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Kettős kenet*	54	2 085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
	Kettős vizelet*	54	2 201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
Negatív	GC kenet	54	1 177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
	kenet	54	7	1 301	18,3	2 311	32,5	1 901	26,8
	Vizelet	54	7	861	12,0	2 299	32,1	1 994	27,9

* A kettős pozitív panel tagjai CT és GC rRNS-t is tartalmaztak.

14b. táblázat: PreservCyt oldat

Koncentráció (fg/vizsgálat)		N	Egyezés	Átlagos RLU (x1000)	Futtatáson belül		Futtatások között		Vizsgálati helyszínek között		Kezelők között	
CT	GC				SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
0	0	162	97,5%	9,7	31,6	N.a.	3,4	N.a.	6,4	N.a.	4,7	N.a.
0	5 000	54	96,3%	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2 000	0	54	100%	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2 000	5 000	54	100%	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100%	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100%	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1 000	2 500	54	100%	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1%	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5 000	54	100%	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2 000	250	54	96,3%	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU - relatív fényegységek; SD = standard deviáció; CV = variációs koefficiens; Az N/A a negatív paneltagok esetében nem alkalmazható mintát jelenti.

Az ellentmondásos és nem egyértelmű eredményekkel rendelkező mintákat bevonták a jelváltozékonysági elemzésbe.

A 0,0-val egyenlő CV és SD értékek esetén az ebből a forrásból eredő változékonyság nagyon kicsi a többi változékonysági forráshoz képest.

Aptima Combo 2 analitikai teljesítmény

Megjegyzés: Az alábbi eredményeket az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti változatával, a DTS rendszerek használatával állították elő.

A Tigris DTS rendszerspecifikus analitikai teljesítményt lásd a *Tigris DTS System analitikai teljesítménye* című részben, a *Tigris DTS System klinikai minták egyezése* című részt követően.

A Panther rendszerspecifikus analitikai teljesítményével kapcsolatban lásd: *Panther System analitikai teljesítménye*.

Analitikai érzékenység

A *Chlamydia trachomatis* analitikai érzékenységét (kimutatási határértékek) a CT-organizmusok sejt kultúrában és a vizsgálatban kapott hígításainak közvetlen összehasonlításával határozták meg. A vizsgálatra vonatkozó analitikai érzékenységi követelmény a 15 CT szerovar (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 és L3) mindegyikére (7,25 IFU/tampon, 5,0 IFU/mL vizelet, 9,75 IFU/mL PreservCyt Solution folyékony Pap vizsgálatonként egy zárványképző egység (IFU). Az Aptima Combo2 vizsgálatban azonban az összes szerovar 1,0 IFU/vizsgálat alatti hígításai pozitívnak bizonyultak.

A *Neisseria gonorrhoeae* analitikai érzékenységét 57 különböző klinikai izolátum kultúrában és az Aptima Combo 2 vizsgálatban tampon- és vizeletmintákkal, valamint 20 klinikai izolátum és PreservCyt Solution folyékony Pap minták hígításainak közvetlen összehasonlításával határozták meg. a vizsgálat analitikai érzékenységére vonatkozó követelmény 50 sejt/vizsgálat (362 sejt/tampon, 250 sejt/mL vizelet, 488 sejt/mL PreservCyt Solution folyékony Pap). Azonban minden vizsgált törzs pozitív volt 50 sejt/vizsgálat alatt.

Analitikai specificitás

Két vizsgálatban összesen 198 organizmust értékelték az Aptima Combo 2 vizsgálat segítségével. Egy kezdeti vizsgálat 154 tenyésztett izolátumot tartalmazott, amelyek 86 olyan organizmust tartalmaztak, amelyek az urogenitális traktusból izolálhatók, valamint 68 további organizmust, amelyek a szervezetek filogenetikai keresztmetszetét képviselik. Egy további, extragenitális mintákra vonatkozó vizsgálat 44 olyan mikrobát tartalmazott, amelyek az extragenitális tamponokon megtalálhatók. A vizsgált organizmusok között voltak baktériumok, gombák, élesztőgombák, paraziták és vírusok.

A kezdeti vizsgálatban a *C. psittaci*, a *C. pneumoniae*, és a vírusok kivételével minden szervezetet $1,0 \times 10^6$ sejt/vizsgálat mennyiségben vizsgáltak mind a tampon, mind a vizeletszállító közegben. A Chlamydia és Neisseria organizmusokat PreservCyt oldatos közegben vizsgálták. A *C. psittaci*-t és a *C. pneumoniae*-t $1,0 \times 10^5$ IFU/vizsgálat mennyiségben vizsgálták. A vírusokat a következőképpen vizsgálták: a) herpes simplex I. és II. vírus: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/vizsgálat, (b) humán papilloma vírus 16: $2,9 \times 10^5$ DNA másolat/vizsgálat and (c) citomegalovírus: $4,8 \times 10^5$ fertőzött sejt kultúra sejt/vizsgálat.

A második vizsgálatban minden szervezetet STM-ben vizsgáltak. Minden nem vírusos izolátumot $1,0 \times 10^6$ CFU/mL koncentrációban vizsgáltak, kivéve a *Bacteriodes oralis*, a *Fusobacterium necrophorum* és a *Peptostreptococcus micros* mintákat, amelyeket $1,0 \times 10^6$ RNS-másolat/mL koncentrációban tesztelték A vírusokat $1,0 \times 10^5$ TCID₅₀/mL koncentrációban vizsgálták, kivéve a Norovirus II. csoportját: $1,0 \times 10^6$ TCID₅₀/mL, 68-as típusú enterovírus: $1,0 \times 10^4$ TCID₅₀/mL és az influenza vírusokat, amelyeket $2,0 \times 10^3$ TCID₅₀/mL értéken vizsgáltak. Csak a CT- és GC-minták adtak pozitív eredményt az Aptima Combo 2 vizsgálatban. Az első vizsgálatban vizsgált organizmusok listáját a 15. táblázat, a másodikban vizsgáltakét pedig a 16. táblázat tartalmazza.

15. táblázat: Analitikai specificitás

Organizmus	Organizmus	Organizmus
<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 lwoffii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria mucosa</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 vírus I	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Herpes simplex vírus II	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Humán papilloma vírus 16	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Bifidobacterium brevi</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus jensonii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i> (2)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup A (A szerocsoport)	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalovírus	<i>N. meningitidis</i> Serogroup B (B szerocsoport)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup C (C szerocsoport) (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Dermia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup D (D szerocsoport)	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup Y (Y szerocsoport)	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogroup W135 (W135 szerocsoport)	<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 flavescens</i> (9)	

"(n)" a vizsgált törzsek számát jelenti.

A kinetikai profil típusa és az RLU alapján minden vizsgált organizmus negatív eredményt adott az Aptima Combo 2 vizsgálatban.

16. táblázat: Keresztreaktivitású mikroorganizmusok torok- és végbélminták esetében

Organizmus	Organizmus	Organizmus
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumo vírus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epstein-Barr vírus	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Légzőszervi szinciciális vírus
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Hepatitis B vírus	<i>Shigella flexneri</i>
Koronavírus	Hepatitis C vírus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Humán influenzavírus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Humán influenzavírus B	<i>Streptococcus anginosus group</i>
Coxsackie vírus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

Interferáló anyagok

A következő zavaró anyagokat egyenként adalékolták a Swab és PreservCyt Solution folyékony Pap mintákba: 10% vér, fogamzásgátló zselé, spermicid, hidratáló, aranyér-érzéstelenítő, testolaj, púder, gombaellenes krém, hüvelyi síkosító, női spray és leukociták ($1,0 \times 10^6$ sejt/mL). A vizeletmintákba a következő interferáló anyagokat adalékolták: 30% vér, vizelet analitik, fehérje, glükóz, ketonok, bilirubin, nitrát, urobilinogén, pH 4 (savas), pH 9 (lúgos), leukociták ($1,0 \times 10^6$ sejt/mL), sejttöredékek, vitaminok, ásványi anyagok, paracetamol, aszpirin és ibuprofen. Mindegyiket tesztelték a lehetséges vizsgálat interferencia szempontjából CT és GC hiányában és jelenlétében, 1,0 CT IFU/vizsgálat (5 fg/vizsgálat) és 50 GC sejt/vizsgálat (250 fg/vizsgálat) becsült rRNS-egyenértékkel. Az rRNS-egyenértékeket a genom mérete és a becsült DNS:RNS arány/mindegyik organizmus sejtje képlet alapján számították ki.

A vizsgált anyagok egyikével sem észleltek interferenciát. Az Aptima Combo 2 vizsgálatban nem figyeltek meg amplifikációgátlókat.

Helyreállítás

Escherichia coli és *Gardnerella vaginalis* ($2,4 \times 10^5$ sejt/vizsgálat), valamint *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* és *Staphylococcus epidermis* ($1,0 \times 10^8$ sejt/vizsgálat) sejteket adtak olyan mintákhoz, amelyek körülbelül 1,0 CT IFU (5 fg) és 50 GC sejtek (250 fg) rRNS-egyenértékét tartalmazzák. Ezek az adalékok nem befolyásolták a CT vagy GC rRNS amplifikációját és kimutatását az Aptima Combo 2 vizsgálat segítségével.

Minta stabilitási vizsgálatok**A. Endocervikális kenetminták**

Az endocervikális kenetminták ajánlott szállítási és tárolási körülményeit alátámasztó adatokat összevont negatív kenetmintákból állították elő. Öt egyesített mintát CT-vel és GC-vel adalékoltak, reakciónként 10 IFU, illetve 100 CFU végső koncentrációban. A adalékolt mintákat $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -on, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on, $4\text{ }^\circ\text{C}$ -on és $30\text{ }^\circ\text{C}$ -on tárolták. A mintákat két példányban tesztelték a 0., 20., 35., 60. és 90. napon. Minden vizsgálati körülmény pozitív volt mind a CT, mind a GC esetében minden időpontban és hőmérsékleten.

B. PreservCyt Solution folyékony Pap minták

A PreservCyt Solution folyékony Pap minták ajánlott szállítási és tárolási körülményeit alátámasztó adatokat összevont negatív PreservCyt Solution folyékony Pap mintákkal állították elő. Négy egyesített mintát CT-vel és GC-vel adalékoltak, reakciónként 10 IFU, illetve 100 CFU végső koncentrációban. A PreservCyt Solution folyékony Pap mintákat 7 napra 30 °C hőmérsékletű helyre helyezték, majd 1,0 mL mintát adtak hozzá egy Aptima mintaátviteli csöbe. A adalékolt mintákat 4 °C-on, 10 °C-on és 30 °C-on tárolták. A 4 °C-on és 10 °C-on tárolt mintákat két példányban vizsgálták a 0., 6., 13., 26., 30. és 36. napon. A 30 °C-on tárolt mintákat két példányban vizsgálták a 0., 5., 8., 14. és 17. napon. Négy adalékolt PreservCyt Solution folyékony Pap mintakészletet adtak Aptima mintaátviteli csövekbe, és 14 napra 30 °C hőmérsékletű helyre helyezték, mielőtt -20 °C-on vagy -70 °C-on tárolták volna. A -20 °C-os és a -70 °C-os mintákat 0, 30, 60, 90 és 106 napos tárolás után két példányban vizsgálták. Minden vizsgálati körülmény pozitív volt mind a CT, mind a GC esetében minden időpontban és hőmérsékleten.

C. Hüvelyi kenetminták

A hüvelyi kenetminták ajánlott szállítási és tárolási körülményeit alátámasztó adatokat összevont negatív kenetmintákból állították elő. Tizenöt hüvelyi kenetminta-készletet adalékoltak CT-vel és GC-vel, reakciónként 1,0 IFU, illetve 50 CFU végső koncentrációban. A spiccelt mintákat -70 °C-on, -20 °C-on, 4 °C-on és 30 °C-on tárolták. A mintákat egy-egy alikvot felhasználásával vizsgálták a 0., 20., 36., 73. és 114. napon. Minden vizsgálati körülmény pozitív volt mind a CT, mind a GC esetében minden időpontban és hőmérsékleten.

D. Vizeletminták

A vizeletminták ajánlott szállítási és tárolási körülményeit alátámasztó adatok tíz női és tíz férfi negatív vizeletmintával készültek. A vizeletmintákat CT-vel és GC-vel adalékoltak, reakciónként 10 IFU, illetve 100 CFU végső koncentrációban. A adalékolt vizeletminták két sorozatát 24 órán át 4 °C-on és 30 °C-on tárolták, mielőtt a vizeletszállító közeghez (UTM) adták volna. A két UTM-mintasorozatot ezután 4 °C-on és 30 °C-on tárolták, és három példányban vizsgáltuk a 0., 1., 5., 20. és 35. napon. Minden minta pozitív volt mind a CT, mind a GC tekintetében, amikor a vizeletmintákat 4 °C-on tárolták az UTM hozzáadása előtt. Amikor a vizeletmintákat az UTM hozzáadása előtt 30 °C-on tárolták, a 35. napon az összes minta pozitív volt CT-re és a minták 95%-a GC-re. Ugyanezeket a mintákat 116 napos -20 °C-on és -70 °C-on történő tárolás után is vizsgálták. Mindkét tárolási körülmény között minden minta pozitív volt a CT és GC tekintetében.

E. További fagyasztott (-20 °C-on) minták stabilitási vizsgálata

Az endocervikális kenet, húgycsőkenet, hüvelyi kenet, női vizelet, férfi vizelet és PreservCyt Solution folyékony Pap-minták -20 °C-on történő ajánlott tárolási feltételét alátámasztó adatok előállításához minden típusból 90 negatív eredményű mintát használtak, amelyek közül 30 mintát CT-vel és GC-vel adalékoltak reakciónként 1,0 IFU és 50 CFU értéken; 30 mintát reakciónként 0,1 IFU és 5 CFU értéken adalékoltak; 30 mintát pedig nem adalékoltak. A mintákat -20 °C-on tárolták, és a 0., 200. és 400. napon vizsgálták. Valamennyi adalékolt minta megfelelt a várt eredményekkel való 95%-os egyezés elfogadási kritériumának.

Tigris DTS System klinikai minták egyezése

Tigris DTS System rendszerrel kapcsolatos egyezés

A teljesen automatizált Tigris DTS rendszerrel és a féla automatizált DTS rendszerekkel előállított Aptima Combo 2 Assay eredmények közötti egyezést az endocervikális kenet, férfi húgycső kenet, női és férfi vizelet, hüvelyi kenet és PreservCyt Solution folyékony Pap minták vizsgálatával értékelték. A klinikai minták mindegyikét egyenként tesztelték az Aptima Combo 2 Assay vizsgálatával mind a Tigris DTS rendszeren, mind a Hologic DTS rendszerein.

Klinikai mintaegyezési vizsgálat – endocervikális kenet, férfi húgycsőminták, valamint női és férfi vizeletminták)

A nemi betegségeket kezelő, a sürgősségi ellátást biztosító, a közegészségügyi és a családtervezési klinikákat látogató férfi és női alanyokat hét, földrajzilag különböző klinikai helyszínen vették fel a vizsgálatba, ahol a CT és a GC prevalenciája alacsony vagy magas volt. A klinikai minták egyezésének vizsgálata 485 férfi és 576 női alanyból származó kenet- és vizeletminták felhasználásával értékelte a két rendszer közötti egyezést. A vizsgált 1 991 mintából kis százalékban (20, 1,0%) a Tigris DTS rendszerben és a DTS Systems esetében (14, 0,7%) kezdetben érvénytelen vagy nem egyértelmű CT- vagy GC-eredményt mutattak ki. Az ismételt vizsgálat során két (2) klinikai minta esetében a Tigris DTS rendszeren nem egyértelmű GC eredmények születtek, amelyek nem szerepelnek az egyenértékűségi számításokban. A teljes százalékos egyetértést, valamint a pozitív és negatív egyetértések százalékos arányát számították ki. A DTS rendszerek és a Tigris DTS rendszer között eltérő eredményeket adó mintákat a CT és GC alternatív TMA amplifikációs tesztekkel vizsgálták, amelyek az Aptima Combo 2 Assay által célzott CT vagy GC rRNS szekvenciáktól eltérő CT vagy GC rRNS szekvenciákat célzó nukleinsav amplifikációs tesztek (NAAT). Az Aptima Combo 2 Assay ismételt tesztelését a DTS Systems segítségével olyan mintákon is elvégezték, amelyek a Tigris DTS rendszer és a DTS rendszer eredményei között eltérést mutattak.

A 17. táblázat és 18. táblázat a Tigris DTS-rendszerrel és a DTS-rendszerrel kapott összes párosított vizsgálati eredmény százalékos egyezését mutatja a kenetminták és a vizeletminták esetében. Az általános egyezés 98,3% volt a kenetminták és 99,2% a vizeletminták esetében. Lásd a 5a. táblázat és 9a. táblázat szerint az Aptima Combo 2 teljesítménybecsléseit a DTS rendszerekkel vizsgált endocervikális kenet, férfi húgycső kenet, valamint női és férfi vizeletminták esetében. A Tigris DTS rendszer klinikai teljesítményére vonatkozó becslések az endocervikális kenet, a férfi húgycső kenet, valamint a női és férfi vizeletminták esetében várhatóan hasonlóak lesznek, tekintettel az egyetértési eredményekre.

Klinikai mintaegyezési vizsgálat – Hüvelyi kenet és PreservCyt Solution folyékony Pap minták

A nemi betegségek kezelésével foglalkozó, a közegészségügyi és a szülészeti és nőgyógyászati klinikákon részt vevő női alanyok hüvelyi kenetmintákat és PreservCyt Solution folyékony Pap mintákat adtak. A hüvelyi kenetmintákat közvetlenül a Hologic részére továbbították vizsgálatra, míg a PreservCyt Solution folyékony Pap mintákat 2 citopatológiai laboratóriumban dolgozták fel a továbbítás előtt. A Hologic-nál a hüvelyi tampon és a PreservCyt Solution folyékony Pap mintákat először az Aptima Combo 2 vizsgálatával tesztelték a DTS rendszereken. A véglegesen érvénytelen vagy nem egyértelmű DTS-eredményekkel rendelkező mintákat nem választották ki a Tigris DTS rendszerrel történő további vizsgálatra. Az Aptima Combo 2 vizsgálat pozitív mintáit és az Aptima Combo 2 vizsgálat negatív mintáinak egy részhalmazát választották ki a Tigris DTS rendszerrel történő összehasonlító vizsgálatra. Százhetven (170) hüvelyi kenet és 170 PreservCyt Solution folyékony PAP-mintát

vizsgáltak 181 női alanytól mindkét rendszerrel. Az összehasonlító vizsgálatra kiválasztott minták többsége (110 hüvelyi kenet és 107 PreservCyt Solution folyékony Pap minta) tünetes nőktől származott. Tizenhét (17) munkalistát indítottak: 13 (76,5%) érvényes volt, 4 (23,5%) pedig érvénytelennek bizonyult, mivel a műszer magas háttérrel észlelt a luminométeren. A műszerben meglazultak a Detect 1 és 2 csatlakozók, amelyek lehetővé tették a levegő bejutását a vezetékbe vagy az érzékelő reagensek nem megfelelő mennyiségének befecskendezését. Ezek a munkalisták az újratesteléskor érvényesek voltak. A 340 vizsgált minta közül egyiknek sem volt érvénytelen vagy nem egyértelmű vizsgálati eredménye a Tigris DTS rendszeren.

A 19. táblázat és 20. táblázat a Tigris DTS és DTS rendszerekkel a hüvelyi kenet és a PreservCyt Solution folyékony Pap minták esetében kapott összes párosított teszteredmény CT és GC kimutatására vonatkozó általános százalékos egyezéseket mutatja. Az általános egyezés 98,2% volt a hüvelyi kenetminták és 98,2% a PreservCyt Solution folyékony Pap minták esetében. Lásd a 5b. táblázat 5c, 9b, és 9c. táblázat adatait a DTS rendszereken vizsgált hüvelyi kenet és PreservCyt Solution folyékony PAP mintákra vonatkozó Aptima Combo 2 vizsgálati teljesítménybecslésekről. A Tigris DTS rendszer klinikai teljesítményére vonatkozó becslések a hüvelyi kenet és a PreservCyt Solution folyékony PAP minták esetében várhatóan hasonlóak lesznek, tekintettel az egyezési eredményekre.

CT/GC klinikai panel egyezési vizsgálat – endocervikális kenet, férfi húgycsőminták, valamint női és férfi vizeletminták

A CT/GC klinikai panel egyezési vizsgálat a két rendszer egyenértékűségét 13, a Hologic által készített CT/GC klinikai panel segítségével értékelte, amelyek 0 és 2500 Inclusion Forming Unit (zárványképző egység, IFU)/mL CT-t és/vagy 0 és 125 000 Colony Forming Unit (kolóniaképző egység, CFU)/mL GC-t tartalmaztak. A CT/GC klinikai paneleket olyan 222 férfi és 117 női alanytól levett kenet- és vizeletmintákból állították össze, akiket a DTS Systems negatív Aptima Combo 2 Assay kenet- és vizeletminta eredményei alapján nem fertőzöttnek minősítettek. A 13 CT/GC panelek mindegyike minden egyes mintatípusból (endocervikális kenet, férfi húgycsőminta, női vizelet, férfi vizelet) 5 ismétlésből állt, összesen 20 ismétlésből panelenként.

A 21. táblázat a Tigris DTS-rendszer és a DTS-rendszerek esetében a várt CT- és GC-eredményekkel való százalékos egyezést mutatja a 13 CT/GC-panel mindegyikére vonatkozóan. A koncentrációk az Aptima Combo 2 vizsgálat analitikai vizsgálati határértékek 10-szeresétől az 1000-szereséig terjedtek a CT esetében 1 IFU/vizsgálat és a GC esetében 50 CFU/vizsgálat határértékek felett. A 21. táblázatszintén mutatja a Tigris DTS rendszer és a DTS rendszer CT/GC panel eredményei közötti általános százalékos egyezést (99,3%). A pozitív és negatív egyezéseket a 22. táblázat és 23 mutatja be a CT és GC panel eredményei esetében. A kenet- és vizeletpanelek esetében a pozitív egyezés a CT esetében 100%, illetve 96,2%, a GC esetében pedig egyaránt 100% volt. A CT esetében a kenet- és a vizelet negatív egyezése 100%-os, illetve 98,0%-os volt, a GC esetében pedig egyaránt 100%-os. A Tigris rendszerben az 5 női vizelet panel ismétlésből három, amely egy logaritmussal az Aptima Combo 2 analitikai érzékenységi követelménye (1 IFU/vizsgálat) alatt volt a CT-re vonatkozóan, CT-nek bizonyult. Egy különálló panelből származó 5 női vizelet panel ismétlés közül egy volt CT-értékű a DTS rendszereken.

17. táblázat: Klinikai minta egyezési vizsgálat: Endocervikális kenet és férfi húgycsőminta eredmények¹

Tigris DTS System	DTS Systems				Összesen
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	30	0	0	0	30
CT+/GC-	0	108	0	2 ⁵	110
CT-/GC+	1 ²	0	67	0	68
CT-/GC-	0	12 ³	2 ⁴	796	810
Összesen	31	120	69	798	1018
Százalékos egyezés (95%-os C.I.)	96,8% (83,3–99,9)	90,0% (83,2–94,7)	97,1% (89,9–99,6)	99,7% (99,1–100)	n/a
Teljes százalékos egyezés (95%-os C.I.): 98,3% (97,3–99,0)					

+ jelentése pozitív, - jelentése negatív, n/a = nem alkalmazható.

¹Az adatok nem láthatóak: Két példány CT-/GC-tesztje a Tigris- és a DTS Systems esetében egyaránt egyértelmű volt. Egy példány a Tigris DTS rendszerrel CT-/GC- értéket adott, de a DTS Systems mellett a CT-/GC tesztek nem voltak egyértelműek. A DTS Systems rendszeren Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal történő újbóli tesztelések ez a minta CT-/GC-nek bizonyult. A minta GC- nek bizonyult az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban is.

²1/1 CT+/GC+ volt, amikor a DTS Systems segítségével újvizsgálták, és CT+ volt az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban.

³11/12 esetben ismételt vizsgálatot végeztek. 11/11 CT-/GC- eredmény születt az Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal történő ismételt teszt során a DTS Systems alkalmazásával. Az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban tesztelve 9/11 CT-, 2/11 pedig CT+ volt.

⁴2/2 CT-/GC- volt, amikor a DTS Systems Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal újratestelték, és GC- volt az alternatív TMA amplifikációs vizsgálatban.

⁵2/2 CT-/GC- volt, amikor a DTS Systems Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal újratestelték, és CT-nek bizonyult az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban.

18. táblázat: Klinikai minta egyezési vizsgálat: Női és férfi vizeletminta eredmények

Tigris DTS System	DTS Systems				Összesen
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	32	0	0	0	32
CT+/GC-	0	100	0	1 ³	101
CT-/GC+	0	0	52	0	52
CT-/GC-	0	8 ¹	1 ²	776	785
Összesen	32	108	53	777	970
Százalékos egyezés (95%-os C.I.)	100% (89,1–100)	92,6% (85,9–96,7)	98,1% (89,9–100)	99,9% (99,3–100)	n/a
Teljes százalékos egyezés (95%-os C.I.): 99,2% (98,1–99,5)					

+ jelentése pozitív, - jelentése negatív, n/a = nem alkalmazható.

¹7/8 CT-/GC- volt, amikor a DTS Systems Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal újratestelték, és CT-nek bizonyult az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban.

¹8 CT+/GC- volt, amikor a DTS Systems Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal újratestelték, és CT+ volt az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban.

² 1/1 CT-/GC- volt, amikor a DTS Systems Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal újratestelték, és GC- volt az alternatív TMA amplifikációs vizsgálatban.

³1/1 CT-/GC- volt, amikor a DTS Systems Aptima Combo 2 Assay vizsgálattal újratestelték, és CT+ volt az alternatív TMA-amplifikációs vizsgálatban.

19. táblázat: Klinikai minta egyezési vizsgálat: Hüvelyi kenetminta eredmények

Tigris DTS System	DTS Systems				Összesen
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Összesen	26	44	25	75	170
Százalékos egyezés (95%-os C.I.)	100% (86,8–100)	100% (92,0–100)	96,0% (79,6–99,9)	97,3% (90,7–99,7)	n/a
Teljes százalékos egyezés (95%-os CI): 98,2% (94,9–99,6)					

+ jelentése pozitív, - jelentése negatív, n/a = nem alkalmazható.

20. táblázat: Klinikai minta egyezési vizsgálat: PreservCyt oldat folyékony Pap minta eredmények

Tigris DTS System	DTS Systems				Összesen
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	26	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	1	45
CT-/GC+	0	0	24	0	24
CT-/GC-	0	1	1	73	75
Összesen	26	45	25	74	170
Százalékos egyezés (95%-os C.I.)	100% (86,8–100)	97,8% (88,2–99,9)	96,0% (79,6–99,9)	98,6% (92,7–100)	n/a
Teljes százalékos egyezés (95%-os CI): 98,2% (94,9–99,6)					

+ jelentése pozitív, - jelentése negatív, n/a = nem alkalmazható.

21. táblázat: CT/ GC Klinikai minta egyezési vizsgálat: Egyezés a várt CT és GC eredményekkel az endocervikális kenet, a férfi húgycsőminta, valamint a női és férfi vizelet panelek esetében

Paneltag CT/GC	Paneltag koncentrációja ¹			CT		GC	
	CT IFU/mL	GC CFU/mL	Ismétlések	Tigris	DTS	Tigris	DTS
				%Egyezés	%Egyezés	%Egyezés	%Egyezés
Alacsony/Alacsony	2,5	125	20	100	100	100	100
Alacsony/Magas	2,5	125 000	20	100	95 ³	100	100
Magas/Alacsony	2 500	125	20	100	100	100	100
Magas/Magas	2 500	125 000	20	100	100	100	100
Nagyon alacsony/Neg	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Alacsony/Neg	2,5	0	20	100	100	100	100
Közepes/Neg	25	0	20	100	100	100	100
Magas/Neg	2 500	0	20	100	100	100	100
Neg/Nagyon alacsony	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg/Alacsony	0	125	20	100	100	100	100
Neg/Közepes	0	1 250	19	100	100	100	100
Neg/Magas	0	125 000	20	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	20	100	100	100	100

A Tigris és a DTS közötti teljes százalékos egyezés (95%-os C.I.): 99,3% (98,3–99,8)

IFU = zárványképző egységek, CFU = kolóniaképző egységek, Tigris %Agrmt = Egyezés a Tigris és a várt eredmények között, DTS %Agrmt = Egyezés a DTS és a várt eredmények között.

¹A gyűjtőcső kb. 2,9 mL szállítóközeget tartalmaz kenetminták esetében és 4,0 mL szállítóközeget/vizelet keveréket vizeletminták esetében.

²A CT koncentrációja ebben a CT/GC klinikai paneltagban egy log értékkel van az Aptima Combo 2 vizsgálat 1 IFU/vizsgálat (7,25 IFU/tampon, 5 IFU/mL vizelet) analitikai érzékenységre vonatkozó követelménye alatt.

³Az 5 női vizeletpanel ismétlésből egy volt CT- a DTS rendszerben.

⁴Az 5 női vizeletpanel ismétlésből három volt CT- a Tigris rendszerben.

22. táblázat: CT/ GC Klinikai minta egyezési vizsgálat: CT-eredmények az endocervikális és férfi urethrális kenet-, valamint a női és férfi vizeletpanelekre vonatkozóan

Vizsgálati minta	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Pozitív egyezés (95%-os C.I.)	Negatív egyezés (95%-os C.I.)
kenet	129	80	0	0	49	100 (95,5–100)	100 (92,7–100)
Vizelet	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3–99,2)	98,0 (89,6–100)

+ jelentése pozitív, - jelentése negatív, C.I. = konfidenciaintervallum).

¹A Tigris rendszerben az 5 női vizeletpanel ismétlésből három, amely egy logaritmussal az Aptima Combo 2 Assay 1 IFU/vizsgálat analitikai érzékenységi követelménye alatt voltak a CT-re vonatkozóan, CT-nek bizonyult.

²Az 5 női vizeletpanel ismétlésből egy volt CT- a DTS rendszerben.

23. táblázat: CT/ GC Klinikai minta egyezési vizsgálat: GC-eredmények az endocervikális és férfi urethrális kenet-, valamint a női és férfi vizeletpanelekre vonatkozóan

Vizsgálati minta	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Pozitív egyezés (95%-os C.I.)	Negatív egyezés (95%-os C.I.)
kenet	129	79	0	0	50	100 (95,4–100)	100 (92,9–100)
Vizelet	130	80	0	0	50	100 (95,5–100)	100 (92,9–100)

+ jelentése pozitív, - jelentése negatív, C.I. = konfidenciaintervallum, Tigris = Tigris DTS.

Pontossági vizsgálat

A Tigris DTS rendszer pontosságát (azaz a reprodukálhatóságot) egy külső klinikai helyszínen és a Hologic-nál értékelték. Az Aptima Combo 2 vizsgálat pontosságát három Tigris DTS rendszerben, két vizsgálati helyszínen, két Aptima Combo 2 vizsgálati készlet tételben és négy kezelővel értékelték. A 24. táblázat bemutatja a pontossági RLU-adatokat az átlag, a standard deviáció, a variációs együttható (CV) és a várt eredményekkel való százalékos egyezés tekintetében a helyszínek közötti, a kezelők közötti, a tételek közötti, a futtatások közötti és a futásokon belüli változékonyság számításaihoz.

A külső helyszínen két operátor Aptima Combo 2 vizsgálat készlet tételenként három munkalistát (azaz futtatást) végzett egy Tigris DTS rendszeren, összesen 6 munkalista elvégzésével. A Hologic-nál két kezelő Aptima Combo 2 Assay készlet tételenként három munkalistát végzett két Tigris DTS rendszeren, összesen 12 munkalistát teljesítve. Így összesen 36 munkalista készült el. Mindegyik munkalista hat azonos, 12 tagú pontossági panelből állt, amelyek 0–2 000 fg/vizsgálat CT rRNS-t és/vagy 0–2 433 fg/vizsgálat GC rRNS-t tartalmaztak. Mindegyik munkalista hat azonos, 12 tagú pontossági panelből állt, amelyek 0–2 000 fg/vizsgálat CT rRNS-t és/vagy 0–5 000 fg/vizsgálat GC rRNS-t tartalmaztak. A CT-t és GC-t tartalmazó paneltagokat alacsony (5 vagy 100 fg/vizsgálat), közepes (1000 fg/vizsgálat) vagy magas (≥ 2000 fg/vizsgálat) CT-koncentrációjúnak, illetve alacsony (≤ 250 fg/vizsgálat), közepes (kb. 2400 fg/vizsgálat) vagy magas (5000 fg/vizsgálat) GC-koncentrációjúnak minősítették. A reprodukálhatóságot rRNS-t tartalmazó kenetszállító közeg adalékolásával állapították meg. Nem határozták meg a reprodukálhatóságot a célorganizmust tartalmazó tampon and vizeletminták vizsgálatakor. A pontosságot az NCCLS EP5-A Guidelines (irányelvek) szerint becsülték (35).

24. táblázat: A Tigris DTS System pontossági adatai

Konc.				Futtatáson belül		Vizsgálati helyszínek között		Tételek között		Kezelők között		Futtatások között		
CT	GC	N	Átlag RLU (x1000)	% Egyez és	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)	SD (RLU x1000)	CV (%)
Neg	Neg	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg	Magas	215	1 216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Magas	Neg	216	1 266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Magas	Magas	210	2 445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg	Alacsony ¹	217	1 132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Alacsony ¹	Neg	214	1 053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Közepes	Közepes	214	2 429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Alacsony ¹	Alacsony ¹	216	2 112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Alacsony ¹	Magas	216	2 282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Magas	Alacsony ¹	215	2 318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SD = standard deviáció, %CV = százalékos variációs koefficiens, % Agrmt. = százalékos egyezés, Conc. = koncentráció.

Megjegyzés: Az egyes tényezőkből eredő változékonyság számszerűen negatív lehet, ami akkor fordulhat elő, ha az e tényezőkből eredő változékonyság nagyon kicsi. Ilyenkor a standard deviációval és a %CV-vel mért változékonyságot 0-ra állítják be. Lásd: NCCLS Approved Guidelines EP5-A (Az NCCLS által jóváhagyott EP5-irányelvek) (35).

¹A paneltagokat a vizsgálat szükséges analitikai érzékenységénél (5 fg CT rRNS/vizsgálat, 250 fg GC rRNS/vizsgálat, vagy mindkettő a kettős pozitív paneltag esetében) adalékolták. A CT esetében a vizsgált célszint körülbelül 36 fg/tampon és 25 fg/mL vizelet értéknek felel meg. A GC esetében a vizsgált célszint körülbelül 1800 fg/tampon és 1250 fg/mL vizelet értéknek felel meg. A genom mérete és az egyes organizmusok becsült DNS:RNS/sejt aránya alapján 5 fg 1 IFU CT-nek, 250 fg pedig 50 sejt GC-nek felel meg.

A Tigris DTS System analitikai teljesítménye

A Panther rendszerspecifikus analitikai teljesítményével kapcsolatban lásd: *Panther System analitikai teljesítménye*.

Analitikai érzékenységi egyenértékűségi vizsgálat

Az urogenitális megbetegedésekkel összefüggésbe hozható három CT-szerovar (E, F, G) hígításait három Tigris DTS rendszerű eszközön és párhuzamosan a DTS rendszereken vizsgálták. A CT-szerovaroakat tamponszállító közegben és a feldolgozott vizeletminták egy készletében hígították. A koncentrációk 3 zárványképző egységtől (Inclusion-Forming Units, IFU) vizsgálatonként 0,1 IFU/vizsgálat értékig terjedtek, ami egy log értékkel van a vizsgálat analitikai érzékenységre vonatkozó, vizsgálatonként egy IFU/vizsgálat (7,25 IFU/tampon, 5 IFU/mL vizelet) érték alatt. A Tigris DTS és a DTS Systems közötti százalékos pozitívítás mindhárom szerovar esetében az analitikai követelmény szintjéig 95%-os megbízhatósággal volt egyenértékű. Az adott szint alatti hígítások szintén pozitívnak bizonyultak mindkét platformon. Összességében a Tigris DTS és a DTS rendszerek összehasonlítható érzékenységet mutattak ki a vizsgálatonként egy IFU kimutatási szinten.

Egy érzékenységi panelt a hüvelyi mintakészletben és egy érzékenységi panelt az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony PAP-mintakészletben CT 5 fg rRNS-sel készítettek, és 60 ismétléssel tesztelték a Tigris DTS rendszeren. A Tigris DTS rendszer százalékos pozitívítása (95%-os CI) a hüvelyi kenetminták esetében 100% (95,1–100), az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony Pap-minta esetében pedig 100% (95,1–100) volt.

A *Chlamydia trachomatis* finn változatának (FI-nvCT) analitikai érzékenységet negatív vizeletminták, negatív ThinPrep-minták és szimulált kenetmátrix-minták *in vitro* transzkriptumának hígításainak vizsgálatával határozták meg. A Tigris DTS rendszeren minden hígításból harminc ismétlést teszteltek az Aptima Combo 2 teszt frissített változatának három reagenstételével, összesen 90 ismétléssel mintatípusonként. Az analitikai érzékenységet vizelet, ThinPrep és szimulált kenetmátrix mintákban egy IFU-nál kevesebbnek határozták meg vizsgálatonként. Az Aptima Combo 2 vizsgálat frissített változatának kimutatási képességeit több CT-változatban is megerősítették.

Három GC klinikai izolátum hígításait három Tigris DTS rendszeren és párhuzamosan a DTS rendszereken vizsgálták. A GC-izolátumokat tamponszállító közegben és a feldolgozott vizeletminták egy készletében hígították. A koncentrációk 150 sejt/vizsgálat és 5 sejt/vizsgálat között mozogtak, ami egy log értékkel van a vizsgálat analitikai érzékenységre vonatkozó, 50 sejt/vizsgálat követelményhez képest (362 sejt/tampon, 250 sejt/mL vizelet). A Tigris DTS és a DTS rendszerek közötti százalékos pozitívítás mindhárom izolátum esetében az analitikai követelmény szintjéig 95%-os megbízhatósággal volt egyenértékű. Az adott szint alatti hígítások szintén pozitívnak bizonyultak mindkét platformon. Összességében a Tigris DTS és a DTS rendszerek összehasonlítható érzékenységet mutattak ki 50 sejt/vizsgálat kimutatási szint mellett.

Egy érzékenységi panelt a hüvelyi mintakészletben és egy érzékenységi panelt az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony PAP-mintakészletben GC 250 fg rRNS-sel készítettek, és 60 ismétléssel tesztelték a Tigris DTS rendszeren. A Tigris DTS rendszer százalékos pozitívítása (95%-os CI) a hüvelyi kenetminták esetében 100% (95,1–100), az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony Pap-minta esetében pedig 100% (95,1–100) volt.

CT/GC rRNS adalékolt klinikai panel vizsgálat – hüvelyi kenet és PreservCyt Solution folyékony PAP-minták

A CT/GC rRNS-sel adalékolt klinikai panelvizsgálat a két rendszer közötti egyezést értékelte két, a Hologic által készített CT/GC klinikai panel segítségével, amelyeket 0–5000 fg rRNS/vizsgálat CT-vel és/vagy 0–250 000 fg rRNS/vizsgálat GC-vel adalékoltak. A CT/GC klinikai paneleket 309 olyan női alanytól levett hüvelyi kenet és PreservCyt Solution folyékony Pap-mintákból hozták létre, akiknek a mintái a Hologicnál végzett vizsgálat során negatív Aptima Combo 2 Assay eredményeket mutattak a DTS rendszereken. A negatív mintákat mintatípusonként összevonták, CT és/vagy GC rRNS-sel adalékolták vagy nem adalékolták, és alikvotálták az egyes paneltagok ismétléseként. A különböző adalékolt rRNS-szintekkel rendelkező 13 paneltag mindegyikének ismétléseit kombinálták, hogy minden egyes mintatípusra egy klinikai panelt hozzanak létre. Minden panel összesen 132 ismétlést tartalmazott.

A nagyon alacsony CT-koncentrációjú paneltag (0,05 fg rRNS/vizsgálat) egyik hüvelyi kenetmintájának ismétlése a DTS-rendszereken nem egyértelmű CT-eredményt mutatott.

A 25. táblázat a hüvelyi tampon és a PreservCyt Solution (oldat) folyékony Pap-panelek rRNS-szintjeinek százalékos egyezését mutatja a Tigris DTS-rendszer és a DTS-rendszerek várható CT- és GC-eredményeivel. A koncentrációk a CT esetében az 5 fg rRNS/vizsgálat és a GC esetében a 250 fg rRNS/vizsgálat alatti 1 og és a nevezett értékek feletti 3 log felett ingadoztak. A 25. táblázat az általános százalékos egyezéseket is mutatja (99,2% a hüvelyi kenet panel esetében és 100% a PreservCyt Solution folyékony Pap panel esetében).

25. táblázat: CT/GC rRNS adalékolt klinikai panel-egyezési vizsgálat: Egyezés a várt CT és GC eredményekkel a hüvelyi kenet panel és a PreservCyt Solution Liquid Pap Panel esetében

Paneltag CT/GC	Koncentráció (fg rRNS/ vizsgálat)		Ismétlések	Hüvelyi kenet panel				PreservCyt oldat folyékony Pap panel			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris %Egyezés	DTS %Egyezés	Tigris %Egyezés	DTS %Egyezés	Tigris %Egyezés	DTS %Egyezés	Tigris %Egyezés	DTS %Egyezés
Alacsony/ Alacsony	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Alacsony/Magas	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Magas/Alacsony	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Magas/Magas	5000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Nagyon alacsony/Neg	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Alacsony/Neg	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Közepes/Neg	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Magas/Neg	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Nagyon alacsony	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Alacsony	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Közepes	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Magas	0	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				A Tigris és a DTS közötti teljes százalékos egyezés (95%-os CI): 99,2% (95,8–100)				A Tigris és a DTS közötti teljes százalékos egyezés (95%-os CI): 100% (97,2–100)			

DTS % Agrmt = Egyezés a DTS és a várt eredmények között, Tigris % Agrmt = Egyezés a Tigris DTS és a várt eredmények között.

¹ 1/10 ismétlésnél a DTS-rendszerek CT-eredményei nem voltak egyértelműek, ezért azt kizárták az elemzésből. 8/9 egyezett a várt eredményekkel. 1/9 CT- volt a DTS rendszereken. E paneltag CT-koncentrációja 1 log értékkel az 5 fg rRNS/vizsgálat alatt van.

Analitikai specificitási egyenértékűségi vizsgálat

Egy nukleinsav-amplifikációs vizsgálat esetében az egyes organizmusokra vonatkozó analitikai specificitást nagyrészt a vizsgálat kémiai jellemzői (pl. oligonukleotid-szekvenciák) határozzák meg, nem pedig a platform. Mivel az Aptima Combo 2 Assay reagensek a Tigris DTS rendszer és a DTS rendszerek között azonosak, a Tigris DTS rendszeren végzett analitikai specificitási kísérleteket úgy tervezték, hogy a legnagyobb kihívást jelentő tenyésztett izolátumokra összpontosítsanak. Ezek közé az organizmusok közé tartoztak azok is, amelyekről ismert, hogy más amplifikációs próbákban keresztreagálnak. Huszonnégy (24) tenyésztett izolátumot választottak ki a 15. táblázat szerinti organizmusokból, köztük 3 olyat, amely a legközelebbi rokonságban áll a CT-vel, és 17 olyat, amely a legközelebbi rokonságban áll a GC-vel. A Tigris DTS rendszerben valamennyi tesztelt organizmus negatív eredményt mutatott.

Interferáló anyagok egyenértékűségi vizsgálata

Az urogenitális mintákban általában megtalálható vér zavarhatja az amplifikációs vizsgálatokat. Teljes vért használtak annak megállapítására, hogy a vér milyen mértékben zavarja a Tigris DTS rendszert, valamint a Tigris DTS rendszer és a DTS rendszerek közötti egyenértékűség meghatározására e potenciális zavaró tényező tekintetében. Friss vért adtak a klinikai kenethez, a hüvelyi kenethez, az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony Pap- és vizeletmintákhoz, majd CT és GC célmolekula hiányában és jelenlétében tesztelték a lehetséges vizsgálat interferencia szempontjából. Az egy CT IFU/vizsgálat (5 fg/vizsgálat) és 50 GC sejt/vizsgálat (250 fg/vizsgálat) becsült rRNS-egyenértékét használták, mivel ezek képviselik a vizsgálat analitikai érzékenységét. Az rRNS-egyenértékeket a genom mérete és a becsült DNS:RNS arány/mindegyik organizmus sejtje képlet alapján számították ki. A mintákat két Tigris DTS rendszeren vizsgálták. Minden célnukleinsavat tartalmazó minta pozitív volt, amikor 10% (térfogat/térfogat) vérszintű kenetmintákat, hüvelyi kenetmintákat, feldolgozott PreservCyt Solution folyékony PAP-mintákat és 30% (térfogat/térfogat) vizeleti vérmintákat vizsgáltak. Minden olyan mintát, amely nem tartalmazott célt, helyesen azonosítottak negatívnak mind a CT, mind a GC tekintetében. Ezek az eredmények megegyeznek a DTS-rendszerek esetében kimutatott eredményekkel, amikor ugyanolyan mennyiségű vérral adalékolták őket.

A kenethez, a hüvelyi kenethez, az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony Pap-mintákhoz és a vizeletmintákhoz hozzáadott vér a normál mintavétel során várhatóan jóval magasabb koncentrációban sem befolyásolta a Tigris DTS rendszer eredményeit.

A Tigris DTS System rendszerre vonatkozó átviteli vizsgálatok

Annak megállapítása érdekében, hogy a Tigris DTS rendszer minimalizálja az átvitelből eredő hamis pozitív eredmények kockázatát, egy többnapos analitikai vizsgálatra került sor három Tigris DTS rendszerrel, adalékolt panelek felhasználásával. A vizsgálatban 20%-os, $1,0 \times 10^9$ sejt/reakció tartalmú, sok célt tartalmazó GC-mintákat használtak, amelyeket véletlenszerűen osztottak el a 80%-os negatív minták között, mely utóbbiak tamponszállító közeget tartalmaztak. A vizsgálat során a három Tigris DTS-rendszerben 1 372 sok céllal rendelkező mintát és 5 516 negatív mintát vizsgáltak. A teljes átviteli arány, beleértve a hamis pozitív és a kétes eredményeket is, átlagosan 0,3% volt (18/5491). Összesen 25 negatív mintát jelentettek érvénytelennek, és azokat kizárták a számításból. Külön elemzést végeztek a vizsgálati populáció egy olyan negatív mintákból álló részhalmazán, amelyek közvetlenül a sok céllal rendelkező pozitív mintákat követték. Az átviteli arány a populáció ezen alcsoportjában, beleértve a hamis pozitív és a kétes eredményeket is, átlagosan 1,1% volt (12/1097). Az ebben az alcsoportban a hamis pozitív eredmények esetében az átviteli arány 0% és 1,1% között mozgott a három Tigris DTS rendszerben. Az ebben az alcsoportban a kétes eredmények esetében az átviteli arány 0% és 0,9% között mozgott a három Tigris DTS rendszerben. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a Tigris DTS-rendszeren minimálisra csökkent az átviteli szennyeződés.

A Panther System analitikai teljesítménye

Adalékolt klinikai panel-egyezési vizsgálat

Az egyes negatív vizeletmintákat CT G, GC szerovarral vagy a CT és GC kombinációjával adalékolták, hogy létrehozzanak egy 120 CT pozitív, 120 GC pozitív és 120 kettős pozitív tagból álló panelt. A CT pozitív paneltagokat 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL vagy 25 IFU/mL (0,5 fg/vizsgálat, 5 fg/vizsgálat vagy 50 fg/vizsgálat) koncentrációban adalékolták az organizmusokkal. A GC pozitív paneltagokat 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL vagy 1 250 CFU/mL (25 fg/vizsgálat, 250 fg/vizsgálat vagy 2 500 fg/vizsgálat) koncentrációban adalékolták az organizmusokkal. A kettős pozitívokat CT-organizmusokkal adalékolták 2,5 IFU/mL (5 fg/vizsgálat) és GC organizmusokkal 2 500 000 CFU/mL (5 000 000 fg/vizsgálat) mellett, vagy CT-vel 25 IFU/mL (50 fg/vizsgálat) mellett és GC-vel 1250 CFU/mL (2500 fg/vizsgálat) mellett vagy CT-vel 25 000 IFU/mL (50 000 fg/vizsgálat) mellett és GC-vel 125 CFU/mL (250 fg/vizsgálat) mellett vagy CT-vel 2,5 IFU/mL (5 fg/vizsgálat) mellett, végül GC-vel 125 CFU/mL (250 fg/vizsgálat) mellett. Ezenkívül 120 CT és GC negatív vizeletmintát gyűjtöttek. A pozitív és negatív paneleket három Panther és három Tigris DTS rendszeren tesztelték. A Panther rendszer és a Tigris DTS rendszer közötti pozitív százalékos egyezés 100%-os volt, a CT és GC esetében 99,5 értékű alsó 95%-os konfidenciaintervallummal. A Panther rendszerek és a Tigris DTS-rendszerek közötti negatív százalékos egyezés 99,9% volt, az alsó 95%-os konfidenciaintervallum 99,5 volt. A vizsgálat eredményeit a 26. táblázat szemlélteti

26. táblázat: Adalékolt klinikai panel-egyezési vizsgálat: Egyezés a várt CT és GC eredményekkel

Paneltag	Koncentráció (IFU vagy CFU/mL)		Koncentráció (fg/vizsgálat)		Ismétlések	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris %Egyezés	Panther %Egyezés	Tigris %Egyezés	Panther %Egyezés
CT/GC panelek^{1,2}									
Alacsony/Alacsony	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Közepes/Közepes	25	1 250	50	2 500	90	100	100	100	100
Alacsony/Magas	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Magas/Alacsony	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
GC panelek^{2,3}									
Neg/Nagyon alacsony	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg/Alacsony	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg/Közepes	0	1 250	0	2 500	120	100	99,2	100	100
CT panelek^{1,3}									
Nagyon alacsony/Neg	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Alacsony/Neg	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Közepes/Neg	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negatív panelek³									
Neg/Neg	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

*Egy paneltagot hibásan gyártottak le, és kizárták az elemzésből.

¹A teljes CT pozitív százalékos egyezés a Tigris és a Panther között (95%-os CI): 100% (99,5–100).

²A teljes GC pozitív százalékos egyezés a Tigris és a Panther között (95%-os CI): 100% (99,5–100).

³Teljes negatív százalékos egyezés a Tigris és a Panther között (95%-os CI): 99,9% (99,5–100).

A klinikai panelegyezési vizsgálat az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti és frissített változata közötti egyenértékűséget értékelte 20 előkészített CT/GC klinikai panel segítségével, amelyek 0–2 500 IFU/mL vad típusú CT-t, 0–500 IFU/mL FI-nvCT-t és 0–125 000 CFU/mL GC-t tartalmaztak vizeletmintákban. Mind a 20 panelt háromszorosan, napi két futtatással

tesztelték három Panther rendszeren, két kezelővel, három tétel reagenssel, hat napon keresztül. A 27. táblázat a várt CT- és GC-eredményekkel való százalékos egyezést mutatja az Aptima Combo 2 vizsgálat két változatára vonatkozóan.

27. táblázat: Eredeti és frissített változatú Aptima Combo 2 vizsgálat CT/GC klinikai panel egyezésének vizsgálata

Paneltag koncentrációja			CT				GC			
CT IFU/mL	FI-nvCT IFU/mL*	GC CFU/mL	Eredeti AC2 Várt eredmény	Eredeti AC2% Egyezés	Frissített AC2 Várt eredmény	Frissített AC2% egyezés	Eredeti AC2 Várt eredmény	Eredeti AC2% Egyezés	Frissített AC2 Várt eredmény	Frissített AC2% egyezés
0	0	0	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0	12,5	Neg	100%	Neg	100%	Poz	100%	Poz	100%
0	0	125	Neg	100%	Neg	100%	Poz	100%	Poz	100%
0	0	1 250	Neg	100%	Neg	100%	Poz	100%	Poz	100%
0	0	125 000	Neg	100%	Neg	100%	Poz	100%	Poz	100%
0,25	0	0	Poz	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	0	Poz	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
25	0	0	Poz	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
2 500	0	0	Poz	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,02	0	Neg	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,05	0	Neg	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
0	0,2	0	Neg	98,2%	Poz	100%	Neg	99,1%	Neg	100%
0	500	0	Neg	100%	Poz	100%	Neg	100%	Neg	100%
2,5	0	125	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%
25	0	1 250	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%
2 500	0	125	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%
2,5	0	125 000	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%
0	500	125	Neg	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%
0	0,05	125 000	Neg	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%
2 500	500	125	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%	Poz	100%

* Az IFU-egyenértékeket a genom mérete és a becsült DNS:RNS arány/mindegyik organizmus sejtje képlet alapján számították ki.

Analitikai érzékenységi vizsgálat

Az Aptima Combo 2 analitikai érzékenységét három reprezentatív mintamátrixon tesztelték. Ezek vizeletet tartalmaztak vizeletszállító közeggel (UTM), PreservCyt Liquid Pap Solution folyadékkal hígított Swab Transport Medium közeggel (STM) és STM-mel feldolgozva. A CT és GC rRNS-t e három mátrixból álló készletekbe adalékolták a következő koncentrációkban a megfelelő RNS-ekvivalens koncentrációk mellett: 0,5 fg/vizsgálat, 5 fg/vizsgálat és 50 fg/vizsgálat (0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL vagy 25 IFU/mL rRNS egyenértékek) a CT esetében, illetve 25 fg/vizsgálat, 250 fg/vizsgálat vagy 2500 fg/vizsgálat a GC esetében (12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL vagy 1250 CFU/mL rRNS-egyenértékek). Az rRNS-egyenértékeket a genom mérete és a becsült DNS:RNS arány/mindegyik organizmus sejtje képlet alapján számították ki. Ezeket a paneleket három Panther rendszeren tesztelték három tétel reagenssel, 96 ismétlésben. A várt eredménnyel való egyezést kiszámították. A várt eredményekkel való egyezés 100% (95%-os CI 96,1–100%) volt az összes vizeletpanel esetében, 100% (95%-os CI 96,0–100%) az összes PreservCyt Solution folyékony Pap-oldat panel, és 100% (95%-os CI 96,1–100%) az összes STM panel esetében. A vizsgálat analitikai érzékenysége 2,5 IFU/mL a CT és 125 CFU/mL a GC esetében.

A FI-nvCT analitikai érzékenységét negatív vizeletminták, negatív ThinPrep-minták és szimulált kenetmátrix-minták *in vitro* transzkriptumának hígításainak vizsgálatával határozták meg. A Panther rendszeren minden hígításból harminc ismétlést teszteltek az Aptima Combo 2 teszt

frissített változatának három reagenstételével, összesen 90 ismétléssel mintatípusonként. Az analitikai érzékenységet vizelet, ThinPrep és szimulált kenetmátrix mintákban egy IFU-nál kevesebbnek határozták meg vizsgálatonként. Az Aptima Combo 2 vizsgálat frissített változatának kimutatási képességeit több CT-változatban is megerősítették.

Reprodukálhatósági vizsgálat

Az Aptima Combo 2 vizsgálat pontosságát három Panther rendszeren és három Aptima Combo 2 vizsgálat készlet-tételen értékelték 24 napon keresztül. A paneleket a CT és/vagy GC rNS STM-be történő adalékolásával készítették a 28. táblázatban bemutatott koncentrációkban. A kezelők naponta két futtatást végeztek minden egyes paneltagot futtatásonként két-két ismétlésben. A várt eredménnyel való egyezést kiszámították, és a pontosságot az NCCLS EP5-A2 irányelvek szerint becsülték meg (37). Az ismétlések száma minden panel esetében 96 volt. A 28. táblázat a precíziós RLU-adatokat mutatja be az átlag, a standard deviáció, a variációs együttható (CV), a várt eredményekkel való százalékos egyezés, valamint a műszerek közötti, a tételek közötti, a futtatások közötti és a futtatáson belüli változékonyság, valamint a teljes változékonyság számításai tekintetében.

28. táblázat: A Panther pontossága az Aptima Combo 2 Assay esetében

Mátrix	CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)	N*	Átlag RLU (x1000)	%Egye zés	Műszerek között		Tételek között		Futtatások között		Futtatáson belül		Összesen	
						SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)	SD (x1000)	CV (%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96	1309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96	2509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1000	2500	96	2496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
Vizelet	1000	125	96	2471	100	83,63	3,4	9,36	0,4	0	0	52,35	2,1	99,1	4
	0	0	94	6	100	0,2	3,2	0,66	10,8	0,36	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95	863	100	70,73	8,2	165,65	19,2	47,97	5,6	132,27	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95	1129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96	1252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
PreservCyt	2,5	125	95	2290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96	1113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1250	95	1239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
2,5	125	95	2333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5	

Megjegyzés: Az egyes tényezőkből eredő változékonyság számszerűen negatív lehet, ami akkor fordulhat elő, ha az e tényezőkből eredő változékonyság nagyon kicsi. Ilyenkor SD=0 és CV=0%.

* Az ismétlések száma minden panel esetében 96 volt. A kiválasztott futtatások során az egyes érvénytelen ismétléseket nem vizsgálták újra.

Analitikai specificitási vizsgálat

Az Aptima Combo 2 vizsgálat frissített változatának analitikai specificitását a 15. táblázat és 16. táblázat által felsorolt mikroorganizmusok egy részhalmazának felhasználásával értékelték. A 86 vizsgált mikroorganizmus elsősorban vírus-, baktérium- és élesztőtörzsekből állt. A vizsgált mikroorganizmusok egyike sem volt hatással az Aptima Combo 2 vizsgálat frissített változatának teljesítményére vagy analitikai specificitására.

Interferáló anyagok egyenértékűségi vizsgálata

Az urogenitális mintákban általában megtalálható vér zavarhatja az amplifikációs vizsgálatokat. Teljes vért használtak annak megállapítására, hogy a vér milyen mértékben zavarja a Panther rendszert e potenciális zavaró anyag tekintetében. Friss vért adtak a hüvelyi kenetminták, az utólagosan feldolgozott PreservCyt Solution folyékony Pap-minták vagy vizeletminták klinikai készletéhez, majd CT és GC célmolekula jelenlétében és hiányában tesztelték a vizsgálat lehetséges interferenciáját. Az egy CT IFU/vizsgálat (5fg/vizsgálat) és 50GC sejt/vizsgálat (250fg/vizsgálat) becsült rRNS-egyenértékét használták célkoncentrációként, mivel ezek képviselik a vizsgálat analitikai érzékenységét. A mintákat a Panther rendszerrel tesztelték. Minden célnukleinsavat tartalmazó minta pozitív volt, ha a vizsgálat során 10%-os (térfogat/térfogat) vérszintet értek el a kenet- vagy PreservCyt Solution folyékony Pap mintákban, vagy 30%-os (térfogat/térfogat) vérszintet a vizeletmintákban. Minden olyan mintát, amely nem tartalmazott célt, helyesen azonosítottak negatívnak mind a CT, mind a GC tekintetében. Ezek az eredmények megegyeznek a Tigris DTS rendszer esetében kimutatott eredményekkel, amikor ugyanolyan mennyiségű vérral adalékolták őket. A kenet-, PreservCyt- és vizeletmintákhoz hozzáadott vér a normál mintavétel során várhatónál jóval nagyobb mennyiségben sem befolyásolta a Panther rendszer eredményeit.

A Panther rendszerre vonatkozó átviteli vizsgálatok

Annak megállapítása érdekében, hogy a Panther rendszer minimalizálja az átvitelből eredő hamis pozitív eredmények kockázatát, egy többszöri analitikai vizsgálatra került sor három Panther rendszerrel, adalékolt panelek felhasználásával. Az átvitelt a negatív minták között diszpergált, körülbelül 20%-os magas titerű GC-minták segítségével vizsgálták. A futtatások magas pozitív minták csoportjait tartalmaztak negatív minták csoportjaival, valamint a futtatáson belül meghatározott mintázatban diszpergált magas pozitív mintákat Magas titerű mintákat készítettek az STM-be kevert GC rRNS felhasználásával, hogy 5×10^5 fg rRNS/reakció ($2,5 \times 10^5$ CFU/mL rRNS-ekvivalens) végső koncentrációt kapjanak. A vizsgálatot három Panther rendszeren, összesen 2 936 negatív mintával, 5 futtatással végezték el. A teljes átviteli arány 0%, a 95%-os konfidenciaintervallum 0-0,1% volt. Négy negatív mintát jelentettek érvénytelennek, és azokat kizárták a számításból.

Klinikai minta egyezési vizsgálat

Az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti és frissített változata közötti klinikai mintaegyezést *Chlamydia trachomatis* (CT) és/vagy *Neisseria gonorrhoeae* (GC) szűrésen részt vevő betegektől levett maradvány kenetminták felhasználásával értékelték. Minden egyes mintából egy-egy ismétlést tesztelték az Aptima Combo 2 vizsgálat eredeti és frissített változatával is a Panther rendszeren. A 29. táblázat és 30. táblázat a CT és GC pozitív, negatív és általános százalékos egyezését mutatja a 325 vizsgált minta esetében.

29. táblázat: Chlamydia trachomatis klinikai minta egyezési vizsgálat

Eredeti verzió, AC2 Assay		
	CT pozitív	CT negatív
Frissített verzió, AC2 Assay	49	3
	CT pozitív	CT negatív
	0	273

Pozitív százalékos egyezés (95%-os C.I.): 100% (92,7%–100%)
 Negatív százalékos egyezés (95%-os C.I.): 98,9% (96,9%–99,6%)
 Teljes százalékos egyezés (95%-os C.I.): 99,1% (97,3%–99,7%)

30. táblázat: Neisseria gonorrhoeae klinikai minta egyezési vizsgálat

Eredeti verzió, AC2 Assay		
	GC pozitív	GC negatív
Frissített verzió, AC2 Assay	47	1
	GC pozitív	GC negatív
	0	275

Pozitív százalékos egyezés (95%-os C.I.): 100% (92,4%–100%)
 Negatív százalékos egyezés (95%-os C.I.): 99,6% (98,0%–99,9%)
 Teljes százalékos egyezés (95%-os C.I.): 99,7% (98,3%–99,9%)

Két olyan mintát, amelyek GC-eredménye nem egyértelmű, kizártak ebből az elemzésből.

Extragenitális mintatípusok (torok- és rektális kenetminták)**Összefoglalás**

Az alábbiakban közölt analitikai és klinikai adatok együttesen alátámasztják az Aptima Combo 2 vizsgálat használatát a *Chlamydia trachomatis* (CT) és/vagy *Neisseria gonorrhoeae* (GC) riboszomális RNS-ének (rRNS) minőségi kimutatására és differenciálására szolgáló torok- és rektális kenetminták vizsgálatára a chlamydia trachomatis és/vagy gonococcus betegségek diagnózisának elősegítése érdekében.

Analitikai érzékenységi vizsgálat

Az Aptima Combo 2 vizsgálattal az extragenitális kenetek 95%-os kimutatási határát a torok és a végbél rektális esetében határozták meg. Két CT-szerovart (E és G) és két klinikai GC-izolátumot adalékoltak ezekbe a kenetekbe. A paneleket két Panther rendszeren tesztelték egy reagenstétel felhasználásával, legalább 20 ismétlésben, nyolc napon keresztül.

A 95%-os kimutatási határ a torokkenetek esetében 0,005 IFU/mL (95%-os CI 0,003-0,020) a CT és 0,10 CFU/mL (95%-os CI 0,09-0,13) a GC esetében. A 95%-os kimutatási határ a rektális kenetek esetében 0,007 IFU/mL (95%-os CI 0,005-0,023) a CT és 0,10 CFU/mL (95%-os CI 0,09-0,12) a GC esetében.

Klinikai teljesítményadatok

A klinikai teljesítményre vonatkozó adatokat 15 tudományos szakirodalmi cikkből (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 31, 34, 38, 39, 48, 49, 52, 53) értékelték, amelyek mindegyike beszámolt az Aptima Combo 2 vizsgálat használatáról extragenitális minták teszteléséről.

A CT torkot érintő kenetminták esetében a vizsgálatok 100%-os pontbecslésekről számoltak be az érzékenység és 100%-osokról a specificitás tekintetében (38). A CT-rektális kenetminták esetében a tanulmányok 71% és 100% közötti érzékenységi pontbecslésekről és 95,6% és 100% közötti specificitási pontbecslésekről számoltak be (1, 2, 3, 13, 34, 38).

A GC torok kenetminták esetében a tanulmányok 88,2% és 100% közötti érzékenységi pontbecslésekről és 87,8% és 100% közötti specifitási pontbecslésekről számoltak be (2, 38). A GC-rektális kenetminták esetében a tanulmányok 75% és 100% közötti érzékenységi pontbecslésekről és 87,9% és 100% közötti specifitási pontbecslésekről számoltak be (3, 13, 21, 34, 38, 48).

Mikroorganizmusok keresztreaktivitása

A torok- és rektális kenetekben keresztreaktivitás szempontjából vizsgált mikroorganizmusok listájáért lásd 16. táblázat.

Potenciálisan interferáló anyagok

A következő interferáló anyagokat, amelyek az extragenitális keneteken előfordulhatnak, egyenként az STM-be adalékolták: ajakherpesz elleni gyógyszer, ajakbalzsam, aranyérkenőcs, emberi ürülék, köhögéscsillapító, fogkrém, szájvíz, hashajtó kúp, hasmenés elleni gyógyszer és savlekötő. Mindegyiket CT és GC hiányában és jelenlétében a mintatípus 95%-os kimutatási határának 3X-a mellett vizsgálták a lehetséges interferencia szempontjából. A CT-vel és GC-vel adalékolt minták legalább 95%-os pozitivitást mutattak az anyagok jelenlétében. A CT-vel vagy GC-vel nem adalékolt anyagok nem adtak pozitív eredményt sem a CT, sem a GC tekintetében.

A minta kezelése és stabilitása

Az extragenitális kenetminták ajánlott tárolási körülményeit alátámasztó adatokat összevont negatív kenetmintákból állították elő. A torok- és végbélmintákat CT-vel és GC-vel adalékolták, a 95%-os kimutatási határérték kétszeresének megfelelő koncentrációban, kenetminta-típusonként. Az adalékolt mintákat -70 °C-on, -20 °C-on, 4 °C-on és 30 °C-on tárolták. A mintákat a 0, 8., 15., 23., 36. és 60. napon tesztelték. Minden vizsgálati körülmény legalább 95%-osan pozitív volt mind a CT, mind a GC esetében minden időpontban és hőmérsékleten.

Irodalomjegyzék

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Jul 83(4):327-9. Epub 2007 May 2.
2. **Alexander S et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. Sex Transm Infect. Nov 84(6):488-92.
3. **Bachmann LH et al.** 2010. Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* Rectal Infections. J. Clin. Microbiol. 48(5):1827.
4. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. NEJM 296:306-310.
5. **Berger R, Alexander E, Harnisch J et al.** 1979. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 121(6), 750-754.
6. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J. Clin. Microbiol. 34:2395-2400.
7. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164:1771-1781.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. 51 (RR-15).
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. DOI: 10,15620/cdc.79370.
10. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower vizsgálat sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. Mol. Cell. Probes. 11:243-249.
11. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. J. Clin. Microbiol. 33:3111-3114.
12. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the Aptima Combo 2 Assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. 41:778-782.
13. **Cosentino LA et al.** 2012. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. J Clin Microbiol. Jun 50(6): 2005-2008.
14. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. J. Clin. Microbiol. 36:391-394.
15. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. 37:386-390.
16. **Freeman AH et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. Sex Transm Dis. Nov 38(11):1036-1039.
17. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics 95:28-32.
18. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. J. Clin. Microbiol. 41:304-309.
19. **Geiger R et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Int J STD AIDS. August.
20. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. J. Clin. Microbiol. 35:2628-2633.
21. **Harryman L et al.** 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. Sex Transm Infect. Feb 88(1):27-31.
22. **Hokynar K, et al.** The Finnish New Variant of Chlamydia trachomatis with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. Microorganisms 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/htm>.
23. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. 74:979-993.
24. **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.
25. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. In K. Holmes et al. (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
26. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol. 31:1209-1212.

27. **Johansen TB, et al.** The 'Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
28. **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.
29. **Lanjouw E, et al.** *Int J STD AIDS.* 2015. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/Chlamydia2015.pdf>.
30. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* 36:3122-3126.
31. **Mahto M., Mallinson H.** 2012. Response to 'Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extragenital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect.* Apr; 88(3):211.
32. **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.
33. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory.* February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
34. **Moncada J et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-62.
35. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
36. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
37. **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).
38. **Ota KV et al.** 2009. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Hologic Aptima Combo 2 Assay and culture. *Sex Transm Infect.* Jun 85(3):182-6.
39. **Papp JR et al.** 2007. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Nov 59(3):259-264. Epub 2007 Jul 26.
40. **Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
41. **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.
42. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
43. **Roberts DJ, et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
44. **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.
45. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
46. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
47. **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.
48. **Schachter J et al.** 2008. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Jul 35(7):637-642.
49. **Sexton ME et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract.* Feb 62(2):70-78.
50. **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.
51. **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.
52. **Turner AN et al.** HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhoeae in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a Midwestern US city. *Sex Transm Dis.* Jun 40(6):433-438.
53. **Turra M et al.** 2015. Detection and Confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* Infections in Genital and Extragenital Samples using Aptima Assays on the Panther™ Instrument. *Microbiol Pathol.* 1(2): 018.
54. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.

55. **Unemo M, et al.** Letter to the editor: Chlamydia trachomatis samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. Euro Surveill. 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
56. **Unemo M, et al.** Finnish new variant of Chlamydia trachomatis escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. Euro Surveill. 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
57. **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.
58. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J. Clin. Microbiol. **3**:74-80.
59. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Műszaki támogatás: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

További elérhetőségekért látogasson el a
www.hologic.com oldalra.

A Hologic, az Aptima, az Aptima Combo 2, a DTS, a Leader, a Panther, a PreservCyt, a ThinPrep és a Tigris a Hologic, Inc. és/vagy leányvállalatainak védjegyei az Amerikai Egyesült Államokban és/vagy más országokban.

Az eppendorf (stilizált) és a REPEATER az Eppendorf AG védjegyei.
A TECAN és a FREEDOM EVO a Tecan Group AG. védjegyei.

A jelen használati utasításban esetlegesen megjelenő minden további védjegy a mindenkori tulajdonosok tulajdonát képezi.

Ezt a terméket egy vagy több, a www.hologic.com/patents címen felsorolt egyesült államokbeli szabadalom védheti.

© 2001-2020 Hologic, Inc. Minden jog fenntartva.

AW-19693-2801 Rev. 001
2020-04