

AptimaCombo 2-analys

För *in vitro*-diagnostiskt bruk.

Endast för USA-export.

Allmän information 2

 Avsedd användning 2

 Sammanfattning och förklaring av analysen 2

 Metodprinciper 3

 Varningar och försiktighetsåtgärder 4

 Krav på förvaring och hantering av reagens 7

 Provtagning och provförvaring 8

Testtolkning — QC-patientresultat 35

Begränsningar 38

Förväntade värden på DTS-system 41

Kliniska prestandaegenskaper för DTS-system 43

DTS-systemens analytiska prestandaegenskaper 65

Överensstämmelse avseende kliniska prover i Tigris DTS-system 69

Analytiska prestandaegenskaper för Tigris DTS-system 75

Panther-systemets analytiska prestandaegenskaper 78

Litteratur 81

DTS™ Systems

Tigris™ DTS™

DTS-system 10

 Tillhandahållna reagens och material 10

 Material som krävs men som införskaffas separat 11

 Valfri materiel 12

DTS-systemens analysmetod 12

 Metodanmärkningar 18

Tigris DTS-system 22

 Tillhandahållna reagens och material 22

 Material som krävs men som införskaffas separat 23

 Valfri materiel 24

Analysmetod för Tigris DTS-system 24

 Metodanmärkningar 27

Panther™

Panther-system 28

 Tillhandahållna reagens och material 28

 Material som krävs men som införskaffas separat 29

 Valfri materiel 30

Analysmetod för Panther-system 30

 Metodanmärkningar 33

Allmän information

Avsedd användning

Aptima Combo 2™-analysen är en probanalys för amplifiering av målnukleinsyra som använder sig av Target Capture för *in vitro* kvalitativ detektion och differentiering av ribosomal RNA (rRNA) från *Chlamydia trachomatis* (CT) och/eller *Neisseria gonorrhoeae* (GC) för att underlätta diagnos av urogenital sjukdom beroende på klamydia och/eller gonokocker med användning av Tigris DTS-systemet eller Panther-systemet eller med DTS-systemens semiautomatiska instrumentering enligt specifikation. Analysen kan användas för att analysera följande prover från symptomatiska individer: klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män; och urinprover från kvinnor och män. Analysen kan användas för att analysera följande prover från asymptomatiska individer: klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män; självtagna vaginala pinnprover¹; och urinprover från kvinnor och män. Analysen är också avsedd för analys av gynekologiska prover, från både symptomatiska och asymptomatiska patienter. Dessa cervikala prover som insamlats i PreservCyt™-lösningssampuller kan analyseras antingen före eller efter cytologibehandling. Analysering av prover efter cytologibehandling begränsas endast till prover behandlade med ThinPrep™ 2000-systemet.

¹Självtagna vaginala pinnprover är ett alternativ för screening av kvinnor när en gynekologisk undersökning inte är indicerad av andra skäl. Provtagningsatts för vaginala pinnprover är inte avsedda för hemanvändning.

Sammanfattning och förklaring av analysen

Infektioner med *Chlamydia trachomatis* (CT) och *Neisseria gonorrhoeae* (GC) är två av de vanligaste sexuellt överförda infektionerna i världen. Enbart i USA beräknas att 1 307 893 (426,0 fall per 100 000 individer) nya fall av CT och 309 341 (100,8 fall per 100 000 individer) nya fall av GC-infektioner rapporterades till smittskyddsmyndigheterna under 2010 (5).

Chlamydiae är icke-motila, gramnegativa, obligata intracellulära bakterier. CT-arten består av femton serovarer (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 och L3) som kan orsaka sjukdom hos människor (34). Serovarer D t.o.m. K orsakar majoriteten av genitala klamydiainfektioner hos män och kvinnor (26). *C. trachomatis* kan orsaka gonokockfri uretrit, epididymit, proctit, cervicit, akut salpingit och bäckeninflammation (Pelvic Inflammatory Disease, PID) (3, 15, 28, 29). *C. trachomatis*-infektioner är ofta asymptomatiska hos både män och kvinnor. Barn som föds av infekterade mödrar löper påtagligt högre risk att få inklusionskonjunktivit och klamydiapneumoni (1, 11, 27).

Historiskt sett har flera metoder för CT-detektion använts i kliniska laboratorier, inklusive cellodling, direkt fluorescensantikroppsanalys och enzymimmunanalys. Nyare metoder för CT-detektion innefattar direkta DNA-probanalys och nukleinsyreampliceringsanalyser (nucleic acid amplification test, NAAT) med DNA-probanalys. Cellodling ansågs förr vara standardmetoden för detektion av CT. Odling är ganska specifik, men vetenskapliga publikationer har visat att NAAT-DNA-probteknikerna har en högre klinisk sensitivitet än odling (2, 9, 17, 30). Beroende på den lägre kliniska sensitiviteten och varierande prestanda mellan laboratorier, har odlingsmetoden ersatts på många laboratorier av direkt-DNA-probanalys och NAAT.

N. gonorrhoeae är det kausativa agens för gonorré sjukdom. *N. gonorrhoeae* är icke-motila, gramnegativa diplokokker. De allra flesta gonorréinfektioner är okomplicerade infektioner i nedre genitalia, och de kan vara asymptomatiska. Om dessa infektioner inte behandlas i kvinnor kan de dock spridas och orsaka bäckeninflammation (PID). PID kan manifesteras som endometrit, salpingit, pelviperitonit och tuboovarialabscesser. En mindre procentandel

personer med gonokockinfektioner kan utveckla disseminerad gonokockinfektion (Disseminated Gonococcal Infection, DGI) (14, 20).

Normal diagnostisering av GC-infektion kräver isolering av organismen på selektiva medier eller observation av diplokokker i Gramfärgade utstryk (16). Odlingsmetoder kan ha god klinisk sensitivitet, men beror i högsta grad på korrekt provhantering. Olämplig provförvaring och provtransport kan resultera i förlust av organismviabilitet och kan ge falskt negativa resultat. Dessutom kan undermålig provtagningsteknik, giftiga provtagningsmaterial och tillväxthämning orsakad av komponenter i kroppssekret också resultera i falskt negativa resultat (7, 18). Vanligen använda icke-odlingsmetoder för GC-detektion inkluderar direkta DNA-probanalyser och nukleinsyreampliceringsanalyser (NAAT).

Första generationens NAAT-analyser för CT och GC har tekniska problem som har begränsat deras prestanda. Dessa problem innefattar besvärlig provbehandling och provhämning som kan ge falskt negativa resultat (6, 10, 13, 19, 25, 31, 32, 33). Aptima Combo 2-analysen är en andra generationens NAAT som använder teknikerna Target Capture, transkriptionsmedierad amplifiering (Transcription-Mediated Amplification, TMA™) och dubbel kinetisk analys (Dual Kinetic Assay, DKA) för att effektivisera provbehandling, amplifiera mål-rRNA respektive detektera amplikon. Studier som jämförde prestanda och provhämning av diverse amplifieringsystem har demonstrerat fördelarna med Target Capture-, TMA- och DKA-teknikerna (8, 12). Med Aptima Combo 2-analysen görs en kvalitativ detektion av CT- och/eller GC-rRNA i klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män, självtagna vaginala pinnprover, PreservCyt-vätskecytologiprover, och i urinprover från män och kvinnor, såväl symptomatiska som asymptomatiska individer.

Metodprinciper

I Aptima Combo 2-analysen kombineras metoderna Target Capture, TMA och DKA.

Prover tas och överförs till respektive provtransportrör. Transportlösningen i dessa rör löser ut rRNA-målen och skyddar dem från nedbrytning under förvaring. När Aptima Combo 2-analysen utförs i laboratoriet isoleras mål-rRNA-molekylerna från proverna med hjälp av infångningsoligomerer via Target Capture som använder magnetiska mikropartiklar. Infångningsoligomererna innehåller sekvenser som är komplement till specifika regioner hos målmolekylerna såväl som en sträng deoxiadenosinrester. En separat infångningsoligomer används för varje mål. I hybridiseringssteget binder de sekvensspecifika regionerna på infångningsoligomererna till specifika regioner på målmolekylerna. Komplexet infångningsoligomer:målmolekyl infångas sedan ur lösningen genom att temperaturen sänks till rumstemperatur. Denna temperatursänkning gör att hybridisering kan ske mellan deoxiadenosinregionen på infångningsoligomeren och de polydeoxitymidinmolekyler som är kovalent bundna till magnetpartiklarna. Mikropartiklarna, inklusive de infångade målmolekylerna som är bundna till dem, dras mot sidan av reaktionskärlet med hjälp av magneter, och supernatanten aspireras. Partiklarna tvättas för att avlägsna kvarvarande provmatris som kan innehålla amplifieringsreaktionshämmare. Efter att Target Capture-stegen avslutats är proverna klara fr amplifiering.

Målampliceringsanalyser är baserade på förmågan hos komplementära oligonukleotidprimrar till specifik bindning och medger enzymatisk amplifiering av målnukleinsyresträngarna. Aptima Combo 2-analysen replikerar en specifik region av 23S-rRNA från CT och en specifik region av 16S-rRNA från GC via DNA-intermediärer. En unik uppsättning primrar används för varje målmolekyl. Detektering av de rRNA-amplifierade produkternas sekvenser (amplikon) sker med hjälp av nukleinsyrehybridisering. Enkelsträngade kemiluminiserande DNA-prober, vilka är komplementära till en region på varje målamplicon, märks med olika

akridiniumestermolekyler. De märkta DNA-proberna kombineras med amplikonen till stabila RNA:DNA-hybrider. Selektionsreagenset urskiljar hybridiserad prob från ohybridiserad prob och eliminerar därmed signaler från ohybridiserad prob. Under detekteringssteget mäts det ljus som avges från de märkta RNA:DNA-hybriderna som foton signaler i en luminometer, och uttrycks i relativa ljusenheter (RLU). I DKA möjliggör skillnader i de kinetiska profilerna för CT- och GC-märkta prober differentieringen av signalen; kinetiska profiler härleds från mätningar av fotonproduktion under detektionens avläsningstid. Den kemiluminiscenta detektionsreaktion för CT-signalen har mycket snabb kinetik och den kinetiska typen "flasher". Den kemiluminiscenta detektionsreaktionen för GC-signalen är relativt långsammare och har den kinetiska typen "glower". Analysresultat bestäms med ett gränsvärde baserat på total-RLU och kinetisk kurvtyp.

Varningar och försiktighetsåtgärder

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

Laboratorierelaterade

- D. Analysen utvärderades inte i patientpopulationer med en låg prevalens av CT-sjukdom; därför har prestandan i miljöer med låg prevalens inte fastställts.
- E. Använd endast tillhandahållet eller specificerat laboratoriematerial för engångsbruk.
- F. Iaktta sedvanliga säkerhetsrutiner för laboratorier. Ät, drick och rök inte där du arbetar. Bär puderfria handskar för engångsbruk, skyddsglasögon och laboratorierockar vid hantering av prover och satsreagenser. Tvätta händerna ordentligt efter hantering av prover och satsreagenser.
- G. **Varning: Irriterande och frätande:** Undvik hud-, ögon och slemhinnekontakt med Auto Detect 1 och Auto Detect 2. Om dessa vätskor kommer i kontakt med huden eller ögonen ska de påverkade områdena tvättas med vatten. Vid spill av dessa vätskor ska spädning med vatten ske före avtorkning.
- H. Arbetsytor, pipetter och annan utrustning måste regelbundet dekontamineras med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning.

DTS-systemspecifika

- I. Ett separat ställe för DKA rekommenderas starkt för att minimera amplikonkontamination i analysen. Detta separata ställe ska vara på avstånd från de som används för reagensberedning, Target Capture och amplifiering.
- J. För att minska risken för att laboratorieutrymmet förorenas med amplikon ska arbetsområdet arrangeras för enkelriktat arbetsflöde: från reagensberedning t.o.m. DKA. Prover, utrustning och reagenser ska inte ställas tillbaka på det ställe där föregående

steg utfördes. Personal ska inte heller gå tillbaka till föregående arbetsområde utan att vidta lämpliga skyddsåtgärder mot kontamination.

Provrelaterade

K. Denna analys har enbart prövats med endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män, PreservCyt-vätskecytologiprover, vaginala pinnprover och urinprover från kvinnor och män. Prestandan med andra prover än de som specificerats under *Provtagning och provförvaring* har inte utvärderats.

Laboratorier kan validera annan provtagningsutrustning (21, 23).

Gynekologiska prover som tagits för beredning med ThinPrep 2000-systemet bör tas med provtagningsutrustning av borsttyp eller endocervikal borste/plastspatelkombination.

L. Förfalldatumen listade på provtagningsattsarna gäller för provtagningsinrättningen och inte analysinrättningen. Prover som tagits före provtagningsattsens utgångsdatum och som transporterats och förvarats i enlighet med bipacksedeln är giltiga för analys även om provrörets utgångsdatum har passerat.

M. PreservCyt-lösningen har validerats som ett alternativt medium för analysering med Aptima Combo 2-analys. PreservCyt-vätskecytologiprover som behandlats med ThinPrep 3000 Processor eller andra instrument har inte utvärderats för analys avseende *Chlamydia trachomatis* och *Neisseria gonorrhoeae* med Aptima Combo 2-analys.

N. Efter urintillsats i urintransportröret måste vätskenivån ligga mellan de två svarta indikatorstrecken på röretiketten. Annars måste provet underkännas.

O. Upprätthåll korrekta förvaringsförhållanden vid transport av prover för att säkerställa provernas kvalitet. Provernas stabilitet under andra transportförhållanden än de som rekommenderas har inte utvärderats.

P. Proverna kan vara smittförande. Använd allmänt vedertagna försiktighetsåtgärder vid utförande av dessa analyser. Metoder för hantering och kassering ska fastställas av laboratoriechefen. Endast personal med lämplig utbildning i hantering av smittförande material ska tillåtas tillämpa denna diagnostiska metod.

Q. Undvik korskontamination under provhanteringen. Prover kan innehålla extremt höga nivåer av organismer. Se till att provbehållare inte kommer i kontakt med varandra, och kassera använt material utan att förflytta det över öppna behållare. Byt ut handskar om de kommer i kontakt med prov.

R. Om laboratoriet erhåller ett transportrör för pinnprover utan pinne, med två pinnar, en rengöringspinne eller med en pinne som inte tillhandahållits av Hologic, måste provet kasseras. Innan ett pinntransportrör utan pinne kasseras, ska man kontrollera att det inte rör sig om ett Aptima provöverföringsrör, eftersom detta inte ska innehålla någon pinne.

S. Provtagning av PreservCyt-vätskecytologiprover ska ske enligt tillverkarens anvisningar. Alikvoter som därefter tas ut ur PreservCyt-ampullen för analys med Aptima Combo 2-analysen ska endast behandlas med Aptima provöverföringssats.

T. Om ett hål uppstår, kan vätska läcka ut ur Aptima transportrörslock under vissa förhållanden. Följ anvisningarna i tillämplig *Testmetod* för att förhindra att detta händer.

Analysrelaterade

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

DTS-systemspecifika

- Y. Spetsar med hydrofoba pluggar måste användas. Minst två repetitionspipetter måste avsättas för användning med denna analys: en som används vid Target Capture och amplifiering, och en som används vid DKA. Två mikropipetter måste avsättas för användning i denna analys: en som används för provöverföring och en som används för reagensberedning. Alla pipetter måste rengöras regelbundet enligt beskrivningen i *DTS-systemens analysmetod, Metodanmärkingar*.
- Z. Vid användning av repetitionspipetter för reagenstillsats får pipettspetsen inte komma i kontakt med röret, så att kontaminantöverföring från ett rör till ett annat undviks.
- AA. Ordentlig blandning krävs för att erhålla korrekta analysresultat. För fullständig information, se *DTS-systemens analysmetod, Metodanmärkingar*.
- AB. Separata vattenbad måste avsättas för Target Capture-, amplifierings- och DKA-stegen i analysen.
- AC. Förslutningskort ska deponeras i avfallsbehållaren omedelbart efter att de tagits bort från reaktionsrören. Använd alltid färsk förseglingskort: de ska aldrig återanvändas från ett tidigare steg. Förslutningskort ska sättas på ordentligt på alla reaktionsrör.

Krav på förvaring och hantering av reagens

- A. Följande reagenser är stabila vid förvaring vid 2 till 8 °C (kylda):
- Aptima Combo 2 amplifieringsreagens
 - Aptima Combo 2 enzymreagens
 - Aptima Combo 2 probreagens
 - Aptima Combo 2 Target Capture-reagens B
 - Aptima positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC
 - Aptima positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT
- B. Följande reagenser är stabila vid förvaring vid 2 till 30 °C:
- Aptima Combo 2 amplifieringsrekonstitutionslösning
 - Aptima Combo 2 enzymrekonstitutionslösning
 - Aptima Combo 2 probrekonstitutionslösning
 - Aptima Combo 2 selektionsreagens
- C. Följande reagenser är stabila vid förvaring vid 15 °C till 30 °C (rumstemperatur):
- Target Capture-reagens
 - Aptima tvättlösning
 - Aptima buffert för deaktiveringsvätska
 - Aptima oljereagens
- D. Target Capture-arbetsreagens (wTCR) är stabilt i 30 dagar vid förvaring vid 15 °C till 30 °C. Får ej förvaras i kylskåp.
- E. Efter rekonstitution är enzymreagens, amplifieringsreagens och probreagens stabila i 30 dagar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C.
- F. Kassera alla oanvända rekonstituerade reagenser och wTCR efter 30 dagar eller, om detta inträffar först, efter att huvudpartiets utgångsdatum passerats.
- G. Kontrollerna är stabila fram till det datum som anges på ampullerna.
- H. Reagenser som förvaras ombord i Tigris DTS-systemet är stabila ombord i 48 timmar.
- I. Reagenser som förvaras ombord i Panther-systemet är stabila ombord i 72 timmar.
- J. Probreagens och rekonstituerat probreagens är ljuskänsliga. Förvara reagenserna skyddade från ljus. Den specificerade rekonstituerade stabiliteten baseras på att rekonstituerat probreagens exponerades i 12 timmar för två glödlampor på 60 W på ett avstånd av 43 cm (17 tum) och en temperatur under 30 °C. Ljusexponering av det rekonstituerade provreagenset ska begränsas i enlighet med detta.
- K. Vid uppvärmning till rumstemperatur kan vissa kontrollrör vara grumliga eller innehålla fällningar. Grumlighet eller fällning i kontroller påverkar inte kontrollernas prestanda. Kontrollerna kan användas vare sig de är klara eller grumliga/har utfällningar. Om klara kontroller föredras, kan solubilisering påskyndas genom inkubering vid den övre gränsen av rumstemperaturintervallet (15 till 30 °C).
- L. Frys inte reagenserna.**

Provtagning och provförvaring

Aptima Combo 2-analysen är utformad för att detektera förekomsten av CT och GC i följande prover: endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män, vaginala pinnprover, PreservCyt-vätskecytologiprover, och urinprover från kvinnor och män. Prestanda med prover som tagits på annat sätt än med följande provtagningsset har inte utvärderats:

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

A. Provtagningsanvisningar:

Se tillämplig bipacksedel i provtagningssetet för provtagningsanvisningar.

B. Transport och förvaring av prover före analys:

1. Pinnprover:

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

2. Urinprover:

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

3. PreservCyt-vätskecytologiprover:

- a. PreservCyt-vätskecytologiprover avsedda för CT- och/eller GC-analys måste behandlas för cytologi och/eller överföras till ett Aptima provöverföringsrör inom 30 dagar efter provtagning vid förvaring vid 2 °C till 30 °C (se *Provstabilitetsstudier*).
- b. Om förfarandet för ThinPrep alikvotavlägsnande används, se tillägg i användarhandledningen för *ThinPrep 2000 Processor* eller *ThinPrep 3000 Processor* för anvisningar om alikvotavlägsnande. Överför 1 mL av den avlägsnade alikvoten till ett Aptima provöverföringsrör enligt anvisningarna i bipacksedeln för Aptima provöverföringsset.
- c. Om provet analyseras efter behandling med ThinPrep 2000 Processor, behandla PreservCyt-vätskecytologiprovet i enlighet med användarhandledningen för *ThinPrep 2000 Processor* och bipacksedeln för Aptima provöverföringsset. Överför 1 mL av den kvarvarande vätskan i PreservCyt-lösningssampullen till ett Aptima

provöverföringsrör enligt anvisningarna i bipacksedeln för Aptima provöverföringssats.

- d. När PreservCyt-vätskecytologiprov har överförts till Aptima-provöverföringsröret, måste provet analyseras med Aptima Combo 2-analysen inom 30 dagar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C eller inom 14 dagar vid förvaring vid 15 °C till 30 °C. Om längre förvaring krävs, ska frysning ske vid –20 °C till –70 °C i upp till 12 månader efter överföring (se *Provstabilitetsstudier*).

C. Provförvaring efter analys:

1. Prover som har analyserats måste förvaras stående i ett ställ.
2. Provtransportrören ska täckas med en ny, ren plastfilm eller foliebarriär.
3. Om analyserade prover behöver frysas eller fraktas, ska de genomträngliga locken tas av, och nya, ogenomträngliga lock sättas på transportrören. Om prover behöver fraktas för analys vid en annan inrättning, måste rekommenderade temperaturer upprätthållas. Innan locken tas av tidigare analyserade prover och prover med nya lock, måste transportrören centrifugeras i 5 minuter vid 420 relativ centrifugalkraft (Relative Centrifugal Force, RCF) för att pressa ned all vätska till botten av röret. **Undvik stänk och korskontamination.**

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

DTS-system

Reagenser för Aptima Combo 2-analys för CT och GC listas nedan för DTS-systemen. Reagens-ID-symboler anges även bredvid respektive reagensnamn.

Tillhandahållna reagens och material

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

Aptima Combo 2-analysats, 100 analyser (2 kartonger) (kat. nr. 301032)

Aptima Combo 2-kartong för förvaring i kylskåp (kartong 1 av 2)
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
A	Aptima Combo 2 amplifieringsreagens <i>Ej smittförande nukleinsyra torkad i buffrad lösning innehållande < 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
E	Aptima Combo 2 enzymreagens <i>Omvänt transkriptas och RNA-polymeras torkade i HEPES-buffrad lösning innehållande < 10 % bulkreagens.</i>	1 ampull
P	Aptima Combo 2 probreagens <i>Ej smittförande kemiluminiscens-DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
TCR-B	Aptima Combo 2 Target Capture-reagens B <i>Ej smittförande nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 0,35 mL
PCT/NGC	Aptima positiv kontroll, CT / negativ kontroll, GC <i>Ej smittförande CT-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL prov innehåller en uppskattad rRNA-ekvivalent på 1 CT IFU (5 fg/analys*).</i>	3 x 1,7 mL
PGC/NCT	Aptima positiv kontroll, GC / negativ kontroll, CT <i>Ej smittförande GC-nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % detergent. Varje 400 µL-prov innehåller en uppskattad rRNA-ekvivalent på 50 GC-celler (250 fg/analys*).</i>	3 x 1,7 mL

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

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

Symbol	Komponent	Antal
AR	Aptima Combo 2 amplifieringsrekonstitutionslösning <i>Vattenhaltig lösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 9,3 mL
ER	Aptima Combo 2 enzymrekonstitutionslösning <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 3,3 mL
PR	Aptima Combo 2 probrekonstitutionslösning <i>Succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 12,4 mL

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

Symbol	Komponent	Antal
S	Aptima Combo 2 selektionsreagens <i>600 mmol/L boratbuffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne.</i>	1 x 31 mL
	Rekonstitutionskragar	3
	Förslutningskort	1 förpackning

Aptima Combo 2-kartong för förvaring i rumstemperatur (kartong 2 av 2)
(förvaras vid 15 till 30 °C vid mottagandet)

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

Material som krävs men som införskaffas separat

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

	<u>Kat. nr.</u>
Leader HC+ luminometer	104747-01
Hologic Target Capture-system (TCS)	104555
Inkubatorer och vortexblandare:	
2 vortexblandare med flera rör	102160
3 cirkulationsvattenbad (62 °C ± 1 °C, 42 °C ± 1 °C, 62 °C ± 1 °C)	104586
3 avskiljare för vattenbad	104627
ELLER	
2 SB100 torrvarmebad/vortexblandare	105524
Ytterligare SB100-bad kan behövas för större analysvolym	
Aptima Auto Detect-sats	301048
2 eppendorf Repeater Plus-pipetter	105725
2 pipetter, 1 000 µL RAININ PR1000	901715
eppendorf-pipett, 20 µL till 200 µL	105726
Spetsar för repetitionpipett, 2,5 mL	21-381-329
Spetsar för repetitionpipett, 5,0 mL	21-381-330
Spetsar för repetitionpipett, 25,0 mL	21-381-115

	<u>Kat. nr.</u>
Spetsar, P1000-typ	105049
<i>spets med speciell diameter finns endast hos Hologic</i>	
Pipettspetsar 20 µL till 200 µL	705512 (Fisher)
Tiorörsenheter (Ten Tube Units, TTU)	TU0022
Tiospetskassetter (Ten Tip Cassettes, TTC)	104578
Aptima unisexpinnprovtagningssats för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män	301041
Aptima urinprovtagningssats för urinprover från män och kvinnor	301040
Aptima urinprovstransportrör för urinprover från män och kvinnor	105575
Aptima provtagningssatser för vaginala pinnprover	301162
Aptima multitest provtagningssats för pinnprover	PRD-03546
Aptima provöverföringssats	301154C
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Blekmedel, 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	—
Urinprovbehållare av standardtyp, utan konserveringsmedel	—
Plastbehållare med stort lock	—
Aptima genomträngliga lock	105668
Ogenomträngliga lock för utbyte	103036A

Valfri materiel

	<u>Kat. nr.</u>
Hologic blekmedelsförstärkare	302101
<i>för rutinemässig rengöring av arbetsytor och utrustning</i>	
Aptima kontrollsats	301110
Aptima analysvätskor	302002C
<i>(Aptima tvättlösning, Aptima buffert för deaktiveringsvätska och Aptima oljereagens)</i>	
STD färdighetspanel	102325
Spetsar, 1 000 µL ledande, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
TECAN Freedom EVO 100/4 innehåller	900932
<i>DTS 800-system Aptima Combo 2 Täckplatta</i>	<i>105200</i>
<i>Reagensbehållare (40 mL kvartsmodul)</i>	<i>104765</i>
<i>Delad reagensbehållare (19 mL x 2 kvartsmodul)</i>	<i>104763</i>

DTS-systemens analysmetod

A. Förberedelse av utrustning

1. Ställ in ett vattenbad på 62 °C ± 1 °C (för Target Capture och primerbindning), ett andra vattenbad på 42 °C ± 1 °C (för amplifiering) och ett tredje vattenbad på 62 °C ± 1 °C (för

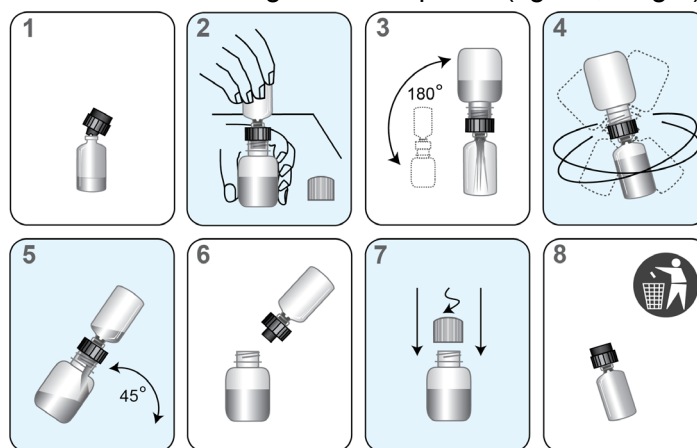
DKA). Om SB100® torrvarmebad/vortexblandare används, se *tillämpningsbladet för SB100 torrvarmebad/vortexblandare (SB100 tillämpningsblad)*.

2. Innan analysen startas, ska arbetsytor och pipetter torkas av med 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M) natriumhypokloritlösning. Låt natriumhypokloritlösningen vara i kontakt med ytorna och pipetterna i minst 1 minut och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck ytan på bänken där analysen ska utföras med rena, plastfodrade, absorberande laboratoriebänkskydd.
3. Sätt tillräckligt många tiospetskassetter i Target Capture-systemet (TCS). Se till att TCS-tvättflaskan är fylld med Aptima tvättlösning och att suggrenröret är anslutet till vakuumpumpen. (Se *användarhandledning för Target Capture-systemet [Target Capture System Operator's Manual]*).

B. Reagensrekonstitution

Anm. Reagensrekonstitution ska utföras innan provöverföringen påbörjas.

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



Figur 1. Rekonstitutionsförfarande för DTS-system

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

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

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

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

Volymen TCR (mL) = (antalet reaktioner + 5 extra reaktioner) x 0,1 mL

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

C. Target Capture

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

Förberedelse av ställ

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

- d. Om ett urinprov rör innehåller utfällningar, ska provet värmas upp vid 37 °C i upp till 5 minuter. Om utfällningen inte löses upp igen, måste man kontrollera att utfällningen inte hindrar överföring av provet.

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

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

Target Capture

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

11. Täck TTU:erna med förslutningskort och skaka stället försiktigt för hand. **Vortexblanda inte.** Inkubera stället vid 62 °C ± 1 °C i ett vattenbad i 30 ± 5 minuter.
12. Ta upp stället ur vattenbadet och sug upp vattnet på rörens undersida med ett absorberande material.
13. Se till att förslutningskortet sitter ordentligt. Byt om nödvändigt ut dem mot nya förslutningskort och slut TTU:erna ordentligt.
14. Vortexblanda stället i 60 sekunder med vortexblandaren för flera rör. Det finns närmare information i *Metodanmärkingar, Vortexblandning*. Påbörja vortexblandning inom 2 minuter efter att stället tagits upp ur vattenbadet.
15. Låt förslutningskortet sitta kvar och inkubera stället vid rumstemperatur i 30 ± 5 minuter.
16. Sätt stället på den magnetiska basen på TCS i 5 till 10 minuter.
17. Flöda dispenseringsstationens pumpledning genom att pumpa Aptima tvättlösning genom dispenseringsgrenröret. Pumpa tillräckligt med vätska genom systemet så att det inte finns några luftbubblor i ledningen och alla tio munstyckena levererar ett jämnt vätskeflöde.

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

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

D. Amplifiering

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

1. Tillsätt 75 µL rekonstituerat amplifieringsreagens i varje reaktionsrör med repetitionspipetten. Alla reaktionsblandningar i stället ska nu vara röda.
2. Tillsätt 200 µL oljereagens i varje reaktionsrör med repetitionspipetten.
3. Täck rören med ett förslutningskort och vortexblanda dem på vortexblandaren för flera rör.
4. Inkubera stället i ett vattenbad vid $62\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ i 10 ± 5 minuter.
5. Överför stället till ett vattenbad vid $42\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ och inkubera i 5 ± 2 minuter.
6. Med stället i vattenbadet avlägsnas förslutningskortet försiktigt och 25 µL rekonstituerat enzymreagens tillsätts med repetitionspipetten i vart och ett av reaktionsrören. Alla reaktionsblandningar skall nu vara orange.
7. Täck omedelbart rören med ett nytt förslutningskort, avlägsna stället från vattenbadet och blanda reaktionsrören genom att försiktigt skaka stället för hand.
8. Inkubera stället i ett vattenbad vid $42\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ i 60 ± 15 minuter.

E. Dubbel kinetisk analys (Dual Kinetic Assay, DKA)

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

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

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

1. Hybridisering

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

2. Selektion

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

3. Detektering

Detektion måste utföras vid 18 till 28 °C.

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

Anm. *Detta temperaturintervall är avgörande för analysens prestanda.*

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

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

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

Metodanmärkningar

A. Kontroller

För att arbeta på rätt sätt med Aptima-analysprogramvaran måste den positiva kontrollen, CT/den negativa kontrollen, GC vara i den första positionen i den första TTU:n. Denna etikett är rosa. Etiketttexten är "CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC". Den positiva kontrollen GC/den negativa kontrollen CT måste vara i den andra positionen i den första TTU:n. Denna kontrolletikett är blågrön. Etiketttexten är "CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT". Placering i felaktig position gör att analysomgången inte kan godkännas. Alla ytterligare kontroller måste föras in som patientprover och övervakas av operatören för accepterbarhet.

B. Pipettering av kontroller och prover

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

C. Reagenser

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

D. Temperatur

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

E. Tid

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

F. Vortexblandning

Korrekt vortexblandning är viktig för att Aptima Combo 2-analysen ska fungera korrekt. Vid tillräcklig vortexblandning roterar suspensionen så snabbt att lösningen stiger till den övre hälften av röret. Denna påverkan (vortexblandning) upprätthålls under en specificerad tid. För att vortexblanda reaktioner, ställs vortexblandaren för flera rör in på lägsta hastighet, stället säkras och blandaren slås på. Öka hastigheten långsamt tills vätskan är halvvägs uppe i röret. Vortexblanda i 10 sekunder, angiven tid eller tills färgen är enhetlig. Sänk sedan hastigheten till lägsta värdet innan vortexblandaren slås av och stället tas bort. Reaktionsblandningarna ska aldrig komma i kontakt med förslutningskorten.

G. Vattenbad

1. Vattennivån i ett vattenbad måste hållas vid 3,8 till 5,0 cm (1,5 till 2,0 tum) djup, mätt från den stödjande metallbrickan (i botten på vattenbadet) till vattenytan. Detta säkerställer korrekt värmeöverföring.

2. För att undvika korskontamination, ska vattenbadet vara avsatt för ett specifikt analyssteg.

H. Dekontaminering

1. Ytor och pipetter

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

2. TCS-suggrenör

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

3. TCS-avfallsbehållare

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

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

4. TCS-enheten

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

5. Ställ

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

I. Analyskontamination

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

J. Protokoll för kontaminationsövervakning av DTS-system på laboratorium

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

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

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

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

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

K. Felsökning

1. Låga positiva kontrollvärden kan orsakas av fel temperatur under olika analyssteg eller av att man låter selektionstiden i selektionssteget bli längre än den rekommenderade tiden.
2. Höga bakgrundsvärden kan förekomma om selektionstiden i selektionssteget förkortas, selektionstemperaturen inte är korrekt eller vid otillräcklig blandning efter tillsats av selektionsreagenset.

3. Om den positiva kontrollen, CT/den negativa kontrollen, GC är positiv eller osäker för GC, eller den positiva kontrollen, GC/den negativa kontrollen, CT är positiv eller osäker för CT så finns det mer information i *Metodanmärkingar, Analyskontamination*.

Tigris DTS-system

Reagenser för Aptima Combo 2-analys för CT och GC listas nedan för Tigris DTS-systemet. Reagens-ID-symboler anges även bredvid respektive reagensnamn.

Tillhandahållna reagens och material

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

Aptima Combo 2-analysats, 250 analyser (2 kartonger och 1 kontrollsats)
(kat. nr. 301130 och 301130B)

Aptima Combo 2-kartong för förvaring i kylskåp (Låda 1 av 2)
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
A	Aptima Combo 2 amplifieringsreagens <i>Ej smittförande nukleinsyra torkad i buffrad lösning innehållande < 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull
E	Aptima Combo 2 enzymreagens <i>Omvänt transkriptas och RNA-polymeras torkade i HEPES-buffrad lösning innehållande < 10 % bulkreagens.</i>	1 ampull
P	Aptima Combo 2 probreagens <i>Ej smittförande kemiluminiscens-DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull
TCR-B	Aptima Combo 2 Target Capture-reagens B <i>Ej smittförande nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 0,61 mL

Aptima Combo 2-kartong för förvaring i rumstemperatur (Låda 2 av 2)
(förvaras vid 15 till 30 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal
AR	Aptima Combo 2 amplifieringsrekonstitutionslösning <i>Vattenhaltig lösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 27,7 mL
ER	Aptima Combo 2 enzymrekonstitutionslösning <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 11,1 mL
PR	Aptima Combo 2 probrekonstitutionslösning <i>Succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 35,4 mL
S	Aptima Combo 2 selektionsreagens <i>600 mmol/L boratbuffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne.</i>	1 x 108 mL
TCR	Aptima Combo 2 Target Capture-reagens <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas och infångningsoligomerer.</i>	1 x 54 mL
	Rekonstitutionskragar	3
	Streckkodsblad för huvudparti	1 blad

**Aptima-kontrollsat
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagning)**

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

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

Material som krävs men som införskaffas separat

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

	<u>Kat. nr.</u>
Tigris DTS-system	105118
Aptima analysvätskesats <i>(Aptima tvättlösning, Aptima buffert för deaktiveringsvätska och Aptima oljereagens)</i>	302382
Aptima Auto Detect-sats	301048
Aptima sats med konserveringsmedel för systemvätska	302380
Spetsar, 1 000 µL ledande, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
Analysomgångssats för Tigris DTS-system	301191
<i>Flerrörsenheter (Multi-tube Units, MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>MTU/Spetsavfallspåse, sats</i>	<i>900907</i>
<i>MTU-avfallsdeflektorer</i>	<i>900931</i>
<i>MTU-avfallslock</i>	<i>105523</i>
Aptima provöverföringssats <i>för användning med prover i PreservCyt-lösning</i>	301154C
Aptima provtagningssatser för vaginala pinnprover	301162
Aptima multitest provtagningssats för pinnprover	PRD-03546
Aptima unisexpinnprovtagningssats för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män	301041
Aptima urinprovtagningssats för urinprover från män och kvinnor	301040
Aptima urinprovstransportrör för urinprover från män och kvinnor	105575
Blekmedel, 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	—
Vatten för Tigris DTS-system <i>se användarhandboken för Tigris DTS-system för specifikationer</i>	—
Engångshandskar	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078

	<u>Kat. nr.</u>
Aptima genomträngliga lock	105668
Ogenomträngliga lock för utbyte	103036A
Reservlock för satserna för 250 analyser	—
<i>Lösningar för amplifierings- och probreagensrekonstitution</i>	
	CL0041 (100 lock)
<i>Lösning för enzymreagensrekonstitution</i>	501616 (100 lock)
<i>TCR- och selektionsreagens</i>	CL0040 (100 lock)

Valfri materiel

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

Analysmetod för Tigris DTS-system

Anm. Se användarhandledningen för Tigris DTS-system för ytterligare metodinformation för Tigris DTS-system.

A. Förberedelse av arbetsområdet

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

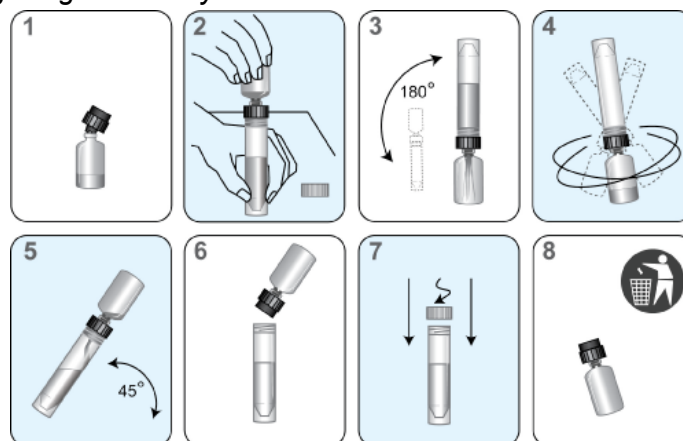
B. Reagensrekonstitution/beredning av en ny sats

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

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

- h. Vänta tills det frystorkade reagenset lösts upp och invertera sedan de hopmonterade flaskorna igen med en lutning på 45° för att minimera skumbildning (figur 2, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
- i. Avlägsna rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 2, steg 6).
- j. Sätt på locket igen på plastflaskan. Skriv in operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (figur 2, steg 7).
- k. Kassera både rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 2, steg 8).

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



Figur 2. Rekonstitutionsmetod för Tigris DTS- eller Panther-systemet

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

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

C. Beredning av reagens för tidigare rekonstituerade reagenser

1. Tidigare rekonstituerade prob-, amplifierings- och enzymreagenser måste uppnå rumstemperatur (15 till 30 °C) innan analysen påbörjas.

2. Om rekonstituerat probreagens innehåller en utfällning som inte återgår i lösning vid rumstemperatur ska den förslutna flaskan värmas upp vid en temperatur som inte överskrider 62 °C i 1 till 2 minuter. Efter detta uppvärmningssteg får probreagenset användas även om utfällning finns kvar. Blanda probreagens genom invertering, och var försiktigt så att skum inte bildas, före laddning i systemet.
3. Blanda varje reagens grundligt genom att försiktigt vända upp och ned innan det laddas i systemet. Undvik att skapa skum när reagenserna inverteras.
4. Toppfyll inte reagensflaskorna. Tigris DTS-system känner av och avvisar alla flaskor som toppfyllts.

D. Provhantering

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

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

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

E. Systemförberedelse

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

Metodanmärkingar

A. Kontroller

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

B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 till 30 °C.

C. Handskpuder

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

D. Protokoll över laboriekontaminationsövervakning för Tigris DTS-system

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

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

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

Om resultaten är CT- eller GC-positiva eller osäkra, se *Testtolkning — QC-patientresultat*. Det finns mer information om kontaminationsövervakning specifikt för Tigris DTS-system i *Tigris DTS System Operator's Manual (användarhandboken för Tigris DTS-system)*.

Panther-system

Reagenser för Aptima Combo 2-analys för CT och GC listas nedan för Panther-systemet. Reagens-ID-symboler anges även bredvid respektive reagensnamn.

Tillhandahållna reagens och material

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

Aptima Combo 2 analyssats

100 analyser (2 kartonger och 1 kontrollsats) (kat. nr 302923)

250 analyser (2 kartonger och 1 kontrollsats) (kat. nr 303094)

Aptima Combo 2 kartong för förvaring i kylskåp (kartong 1 av 2)
(förvaras vid 2 till 8 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal 250- analyssats	Antal 100- analyssats
A	Aptima Combo 2 amplifieringsreagens <i>Ej smittförande nukleinsyra torkad i buffrad lösning innehållande < 5 % bulkmedel.</i>	1 ampull	1 ampull
E	Aptima Combo 2 enzymreagens <i>Omvänt transkriptas och RNA-polymeras torkade i HEPES-buffrad lösning innehållande < 10 % bulkreagens.</i>	1 ampull	1 ampull
P	Aptima Combo 2 probreagens <i>Ej smittförande kemiluminiscens-DNA-prober torkade i succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 ampull	1 ampull
TCR-B	Aptima Combo 2 Target Capture-reagens B <i>Ej smittförande nukleinsyra i en buffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 0,61 mL	1 x 0,30 mL

Aptima Combo 2 kartong för förvaring i rumstemperatur (kartong 2 av 2)
(förvaras vid 15 till 30 °C vid mottagandet)

Symbol	Komponent	Antal 250- analyssats	Antal 100- analyssats
AR	Aptima Combo 2 amplifieringsrekonstitutionslösning <i>Vattenhaltig lösning innehållande konserveringsmedel.</i>	1 x 27,7 mL	1 x 11,9 mL
ER	Aptima Combo 2 enzymrekonstitutionslösning <i>HEPES-buffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne och glycerol.</i>	1 x 11,1 mL	1 x 6,3 mL
PR	Aptima Combo 2 probrekonstitutionslösning <i>Succinatbuffrad lösning innehållande < 5 % rengöringsmedel.</i>	1 x 35,4 mL	1 x 15,2 mL
S	Aptima Combo 2 selektionsreagens <i>600 mmol/L boratbuffrad lösning innehållande ett ytaktivt ämne.</i>	1 x 108 mL	1 x 43,0 mL
TCR	Aptima Combo 2 Target Capture-reagens <i>Buffrad saltlösning innehållande fast fas och infångningsoligomerer.</i>	1 x 54 mL	1 x 26,0 mL
	Rekonstitutionskragar	3	3
	Strekkodsblad för huvudparti	1 blad	1 blad

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

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

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

Material som krävs men som införskaffas separat

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

	Kat. nr.
Panther-system	303095
Aptima analysvätskesats (Aptima tvättlösning, Aptima buffert för deaktiveringsvätska och Aptima oljereagens)	303014 (1 000 analyser)

Aptima Auto Detect-sats	303013 (1 000 analyser)
Flerrörsenheter (MTU)	104772-02
Panther avfallspåse, sats	902731
Panther avfallskorg, lock	504405
Eller Panther analysomgångssats <i>innehåller MTU:er, avfallspåsar, skydd till avfallspåsar, ananalysvätskor och Auto Detect</i>	303096 (5 000 analyser)
Spetsar, 1 000 µL ledande, vätskeavkännande	10612513 (Tecan)
Aptima provöverföringssats <i>för användning med prover i PreservCyt-lösning</i>	301154C
Aptima provtagningssatser för vaginala pinnprover	301162
Aptima multitest provtagningssats för pinnprover	PRD-03546
Aptima unisexpinnprovtagningssats för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män	301041
Aptima urinprovtagningssats för urinprover från män och kvinnor	301040
Aptima urinprovstransportrör för urinprover från män och kvinnor	105575
Blekmedel, 5 till 7 % (0,7 till 1,0 M) natriumhypokloritlösning	—
Engångshandskar	—
SysCheck kalibreringsstandard	301078
Aptima genomträngliga lock	105668
Ogenomträngliga lock för utbyte	103036A
Reservlock för satserna för 250 analyser <i>Lösningar för amplifierings- och probreagensrekonstitution</i>	—
	CL0041 (100 lock)
<i>Lösning för enzymreagensrekonstitution</i>	501616 (100 lock)
<i>TCR och selektionsreagens</i>	CL0040 (100 lock)
Reservlock för satserna för 100 analyser <i>Lösningar för amplifierings-, enzym- och probreagensrekonstitution</i>	—
	CL0041 (100 lock)
<i>TCR- och selektionsreagens</i>	501604 (100 lock)

Valfri materiel

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

Analysmetod för Panther-system

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

A. Förberedelse av arbetsområdet

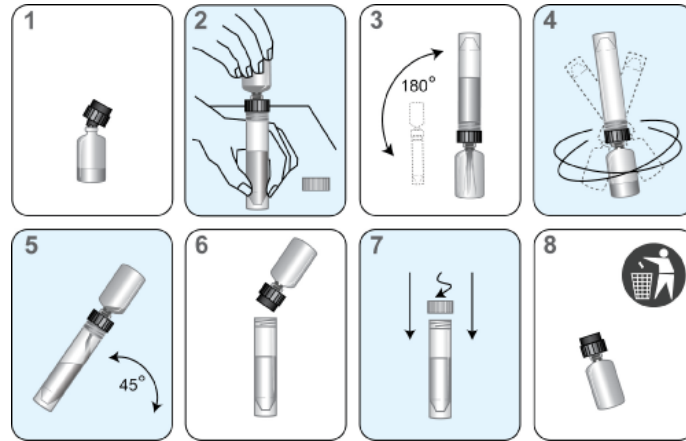
1. Rengör arbetsytorna där reagenser och prover kommer att beredas. Torka av arbetsytorna med natriumhypokloritlösning på 2,5 till 3,5 % (0,35 till 0,5 M). Låt natriumhypokloritlösningen vara i kontakt med ytorna i minst 1 minut och skölj sedan med vatten. Låt inte natriumhypokloritlösningen torka. Täck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

B. Reagensrekonstitution/beredning av en ny sats

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

1. För att rekonstituera amplifierings-, enzym- och probreagenser ska flaskorna med frystorkad reagens kombineras med rekonstitutionslösningen. Låt kylförvarade rekonstitutionslösningar uppnå rumstemperatur före användning.
 - a. Para ihop varje rekonstitutionslösning med motsvarande frystorkade reagens. Se till att rekonstitutionslösningens och reagensets etikettfärger stämmer överens innan rekonstitutionskragen fästs.
 - b. Kontrollera partinumret på huvudpartiets streckkodsblad så att korrekta reagenser paras ihop.
 - c. Öppna den frystorkade reagensampullen och sätt in rekonstitutionskragens skårade ände ordentligt i ampullöppningen (figur 3, steg 1).
 - d. Öppna motsvarande flaska med rekonstitutionslösning och lägg locket på en ren, täckt arbetsyta.
 - e. Håll flaskan med rekonstitutionslösning på bänken och sätt i rekonstitutionskragens andra ände ordentligt i flasköppningen (figur 3, steg 2).
 - f. Vänd långsamt på de hopmonterade flaskorna. Låt lösningen rinna ur flaskan ned i glasampullen (figur 3, steg 3).
 - g. Snurra försiktigt lösningen i flaskan så att den blandas. Undvik skumbildning när flaskan snurras (figur 3, steg 4).
 - h. Vänta tills det frystorkade reagenset lösts upp och vänd sedan de hopmonterade flaskorna igen med en lutning på 45° för att minimera skumbildning (figur 3, steg 5). Låt all vätska rinna tillbaka i plastflaskan.
 - i. Ta bort rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 3, steg 6).
 - j. Sätt på locket igen på plastflaskan. Skriv in operatörens initialer och rekonstitutionsdatum på etiketten (figur 3, steg 7).
 - k. Kassera både rekonstitutionskragen och glasampullen (figur 3, steg 8).

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



Figur 3. Rekonstitutionsmetod för Tigris DTS- eller Panther-systemet

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

Anm. Blanda noga genom att invertera alla reagenser innan de laddas i systemet. Undvik att skapa skum när reagenserna inverteras.

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

D. Provhantering

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

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

Anm. Upp till 3 separata alikvoter från varje provrör kan analyseras. Försök att pipettera mer än 3 alikvoter från provröret kan leda till behandlingsfel.

E. Systemförberedelse

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

Metodanmärkingar

A. Kontroller

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

- c. Den associerade analysreagenssatsen har passerat stabilitetsgränsen.
3. Varje Aptima kontrollrör kan analyseras en gång. Försök att pipettera mer än en gång från röret kan leda till behandlingsfel.

B. Temperatur

Rumstemperatur definieras som 15 till 30 °C.

C. Handskpunder

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

D. Protokoll över laborierkontaminationsövervakning för Panther-systemet

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

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

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

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

Testtolkning — QC-patientresultat

A. Analystolkning

Analystestresultat tolkas automatiskt av Aptima-analysprogramvaran med användning av Aptima Combo 2-protokollet, och visas som enskilda CT- och GC-analysresultat. Ett analysresultat kan vara negativt, osäkert, positivt, eller ogiltigt enligt kinetisk typ och total-RLU i detektionssteget (se nedan). Ett analysresultat kan vara ogiltigt beroende på en parameter utanför de normalt förväntade intervallen. Initialt osäkra och ogiltiga analysresultat ska medföra omanalys.

Kinetisk typ	Total-RLU (x1 000) för att ge CT-resultat		
	Negativt	Osäkert	Positivt
Endast CT	1 till < 25	25 till < 100	100 till < 4 500
CT och GC	1 till < 85	85 till < 250	250 till < 4 500
Obestämt CT	1 till < 85	85 till < 4 500	E. T.

Kinetisk typ	Total-RLU (x1 000) för att ge GC-resultat		
	Negativt	Osäkert	Positivt
Endast GC	1 till < 60	60 till < 150	150 till < 4 500
GC och CT	1 till < 85	85 till < 250	250 till < 4 500
Obestämt GC	1 till < 85	85 till < 4 500	E. T.

B. Kvalitetskontrollresultat och accepterbarhet

Den positiva kontrollen, CT/den negativa kontrollen, GC och den positiva kontrollen, GC/den negativa kontrollen, CT fungerar som kontroller för Target Capture-, amplifierings- och detektionsstegen i analysen. I enlighet med riktlinjer eller krav i gällande myndighetsföreskrifter eller utfärdade av ackrediteringsorganisationer kan ytterligare kontroller för cellysning och RNA-stabilisering inkluderas. Den positiva kontrollen, CT/den negativa kontrollen, GC tjänar som negativ kontroll för GC-testresultaten. Den positiva kontrollen, GC/den negativa kontrollen, CT tjänar som negativ kontroll för CT-testresultaten. Om så önskas kan en dubbel negativ kontroll som tillhandahålls av användaren läggas till för att övervaka analysbakgrunden. Korrekt beredning av prover bekräftas visuellt av närvaron av en enda Aptima provpinne i ett transportrör för pinnprover, en slutlig urinvolym mellan de svarta fyllinjerna på ett transportrör för urinprover eller närvaron av en pinne i Aptima transportrör för vätskecytologiprover.

De positiva kontrollerna måste ge följande analysresultat:

Kontroll	Total-RLU (x1 000)	CT-resultat	GC-resultat
Positiv kontroll, CT/ negativ kontroll, GC	≥ 100 och < 3 000	Positivt	Negativt
Positiv kontroll, GC/ negativ kontroll, CT	≥ 150 och < 3 000	Negativt	Positivt

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

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

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

C. Provberedningskontroll (valfri)

Den positiva kontrollen, CT/den negativa kontrollen, GC och den positiva kontrollen, GC/den negativa kontrollen, CT som medföljer satsen fungerar som kontroller för Target Capture-, amplifierings- och detektionsstegen i analysen och måste ingå i varje analysomgång. Om så önskas, kan kontroller för cellysning och RNA-stabilisering i tillämpliga transportmedier (PreservCyt-lösning, STM) analyseras i enlighet med kraven utfärdade av tillämpliga ackrediteringsorganisationer eller individuella laboratoriers rutiner. Kända positiva prover kan fungera som kontroller genom att de bereds och analyseras tillsammans med okända prover. Prover som används som beredningskontroller måste förvaras, hanteras och analyseras enligt bipacksedeln. Provberedningskontroller ska tolkas på samma sätt som beskrivs för patientprover. Se *Testtolkning — QC-patientresultat, Patientanalysresultat*.

D. Patientanalysresultat

1. Om kontrollerna i en analysomgång inte ger förväntade resultat, får analysresultaten för patientproverna i samma analysomgång inte rapporteras.
2. Resultat för pinnprover, PreservCyt-vätskecytologiprover och urinprover (se anmärkningar nedan)
 - a. Initiala resultat

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

b. Resultat av omanalys

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

Anm.

- Noggrant övervägande av prestandadata rekommenderas vid tolkning av Aptima Combo 2-analysresultat för asymptomatiska individer eller för alla individer i populationer med låg prevalens.
- Det första giltiga resultatet för varje analyt är det resultat som ska rapporteras.
- Ett negativt resultat utesluter inte förekomst av en CT- eller GC-infektion, eftersom resultaten är beroende av korrekt provtagning, frånvaro av hämmare och tillräcklig mängd rRNA för detektion. Analysresultat kan påverkas av felaktig provtagning, felaktig provförvaring, tekniska fel eller förväxling av prover.
- För alla metoder utan odling gäller att ett positivt prov som tagits från en patient efter terapeutisk behandling inte kan tolkas som en indikation på förekomsten av viabla CT eller GC.
- För alla urinalysmetoder gäller att ett negativt urinresultat för en kvinnlig patient där det finns en klinisk misstanke om en klamydia- eller gonokockinfektion inte utesluter förekomsten av CT eller GC i urogenitalkanalen. I sådana fall rekommenderas analys av ett endocervikalprov. Dessutom har ett negativt urinresultat för GC från en kvinna ett lägre negativt prediktivt värde än ett resultat från ett endocervikalt pinnprov.
- Analys av ett endocervikalprov rekommenderas för kvinnor vid klinisk misstanke om klamydia- eller gonokockinfektion. Om både ett Pap smear och ett endocervikalt pinnprov tas, måste PreservCyt-vätskecytologiprovet tas före det endocervikala pinnprovet.

Begränsningar

- A. Användning av denna analys förbehålls personal som har utbildning i förfarandet. Underlåtenhet att följa anvisningarna i denna bipacksedel kan ge felaktiga resultat.
- B. Pinnprover utvärderades i Aptima Combo 2-analys på DTS-systemen avseende interferens av blod, gynekologiska glidmedel och spermiedödande medel. Urinprover utvärderades avseende interferens av blod, allmänt använda vitaminer, mineraler och receptfria smärtstillande medel. Även blodinterferens utvärderades i Tigris DTS-systemet och Panther-systemet. Data visade inte någon analysstörning av dessa substanser.
- C. Effekterna av tamponganvändning, användning av intimdusch samt provtagningsvariabler har inte utvärderats med avseende på deras inverkan på detektion av CT eller GC.
- D. Närvaro av mukos i endocervikala prover interfererar inte med detektionen av CT eller GC i Aptima Combo 2-analysen. För att säkerställa att celler infekterade med CT fås med i provet ska dock cylinderepitelceller som täcker endocervix tas med. Om överflödigt mukos inte avlägsnas, är det inte säkert att dessa celler kommer med.
- E. Denna analys har testats med användning av endast följande prover:
- Klinikertagna endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män
 - Klinikertagna PreservCyt-vätskecytologiprover
 - Självtagna vaginala pinnprover
 - Självtagna urinprover från kvinnor och män
- Prestanda med prover som tagits på annat sätt än med följande provtagningsset har inte utvärderats:
- Aptima unisexpinnprovtagningsset för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män
 - Aptima urinprovtagningsset för urinprover från män och kvinnor
 - Aptima provtagningsset för vaginala pinnprover
 - Aptima multitest provtagningsset för pinnprover
 - Aptima provöverföringsset (för användning med gynekologiska prover som tagits i PreservCyt-lösning)
- F. Tagning av urinprover, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover är inte avsedd att ersätta cervixundersökningar och endocervikala prover för diagnos av urogenitala infektioner hos kvinnor. Patienter kan ha cervicit, uretrit, urinvägsinfektioner eller vaginala infektioner av andra orsaker eller samtidiga infektioner orsakade av andra agens.
- G. Aptima Combo 2-analys är inte avsedd för bedömning av misstänkta sexuella övergrepp eller andra rättsmedicinska indikationer. När det gäller patienter för vilka ett falskt positivt resultat kan ha negativ psykosocial påverkan rekommenderar CDC ny testning (4).
- H. Pålitliga resultat är beroende av korrekt provtagning. Eftersom transportsystemet som används för denna analys inte medger att man mikroskopiskt bekräftar att provet är korrekt taget, är det nödvändigt att kliniker utbildas i korrekt provtagningsteknik. Se bipacksedeln för tillämplig Hologic provtagningsset.
- I. Positiva eller negativa behandlingsresultat kan inte fastställas med Aptima Combo 2-analysen, eftersom nukleinsyra kan kvarstå efter lämplig antimikrobiell behandling.

- J. Resultat med Aptima Combo 2-analysen ska tolkas tillsammans med andra laboratorie- och kliniska data tillgängliga för klinikern.
- K. Ett negativt resultat utesluter inte infektion, eftersom resultat är beroende av korrekt provtagning. Analysresultaten kan påverkas av felaktig provtagning, tekniska fel, förväxling av prover eller målnivåer under analysens detektionsgräns.
- L. Aptima Combo 2-analysen ger kvalitativa resultat. Styrkan hos en positiv analysignal kan därför inte korreleras till antalet organismer i ett prov.
- M. I kliniska studier av vaginala pinnprover, endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover härleds prestandaegenskaper för detektion av CT och GC från populationer med hög prevalens. Positiva resultat i populationer med låg prevalens ska tolkas försiktigt eftersom sannolikheten för ett falskt positivt resultat kan vara högre än för ett sant positivt resultat.
- N. I kliniska studier av PreservCyt-vätskecytologiprover härleds prestanda för Aptima Combo 2-analysen för detektion av CT och GC primärt från populationer med låg prevalens. Positiva resultat i populationer med låg prevalens ska trots detta tolkas försiktigt eftersom sannolikheten för ett falskt positivt resultat kan vara högre än för ett sant positivt resultat.
- O. Prestandaegenskaper för Aptima provöverföringssats utvärderades inte för analysering av samma PreservCyt-vätskecytologiprov både före och efter ThinPrep cytologibehandling.
- P. PreservCyt- vätskecytologiprover behandlade med andra instrument än ThinPrep 2000 Processor har inte utvärderats för användning i Aptima-analyser.
- Q. Självtagna vaginala pinnprover är ett alternativ för screening av kvinnor när en gynekologisk undersökning inte är indicerad av andra skäl.
- R. Självtagna vaginala pinnprover ska endast användas vid hälso- och sjukvårdsinrättningar där hjälp/rådgivning finns tillgänglig för att förklara förfaranden och försiktighetsåtgärder.
- S. Aptima Combo 2-analysen har inte validerats för användning med vaginala pinnprover tagna av patienter i hemmet.
- T. Prestandan för vaginala pinnprover har inte utvärderats för gravida kvinnor.
- U. Prestandaegenskaper för endocervikala pinnprover, vaginala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover från kvinnor och PreservCyt- vätskecytologiprover har inte utvärderats hos ungdomar yngre än 16 år.
- V. Prestandan för Tigris DTS-systemet har inte utvärderats vid höjder över havet över 2 240 m (7 355 fot). Ytterligare volumetriska verifikationer och analys-specifika studier kommer att genomföras före, eller som en del av, installations- och acceptansprocessen i laboratorier över 2 240 meters (7 355 fot) höjd över havet.
- W. Prestandan för Panther-systemet har inte utvärderats vid höjder över havet över 2 000 m (6 561 fot).
- X. Det finns inga belegg för nedbrytning av nukleinsyror i PreservCyt-lösning. Om ett PreservCyt-vätskecytologiprov har liten mängd CT- och GC-cellulärt material, kan ojämn distribution av detta cellulära material förekomma. Dessutom resulterar den tillagda volymen PreservCyt-lösning i kraftigare utspädning av provmaterialet i jämförelse med direkt provtagning med Aptima pinntransportmedier. Dessa faktorer kan påverka möjligheten att detektera ett litet antal organismer i provet. Om negativa provresultat inte överensstämmer med den kliniska bilden kan ett nytt prov behöva tas.

Y. Kunder måste utföra oberoende validering av en LIS-överförings-process.

Förväntade värden på DTS-system**Prevalens**

Prevalensen av CT och/eller GC i patientpopulationer beror på riskfaktorer såsom ålder, kön, förekomst av symptom, kliniktyp och analysmetod. En sammanfattning av prevalensen för tre CT- och GC-sjukdomsresultat, fastställda med Aptima Combo 2-analysen, visas i tabell 1a, 1b och 1c för tre kliniska multicenterstudier per klinisk inrättning och totalt.

Prevalens för *C. trachomatis*- och/eller *N. gonorrhoeae*-sjukdom fastställd med Aptima Combo 2-analysresultat per klinisk inrättning

Tabell 1a: Endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män och urinprover

Inrätt- ning	Endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män % prevalens (antal positiva/antal analyserade)						Urinprov % prevalens (antal positiva/antal analyserade)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Alla	6,2	(173/2 773)	13,2	(367/2 773)	11,9	(331/2 773)	5,7	(167/2 918)	12,6	(367/2 918)	10,6	(308/2 918)

Tabell 1b: Självtagna vaginala pinnprover och klinikertagna vaginala pinnprover

Inrätt- ning	Självtagna vaginala pinnprover % prevalens (antal positiva/antal analyserade)						Klinikertagna vaginala pinnprover % prevalens (antal positiva/antal analyserade)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Alla	2,4	(34/1 434)	11,6	(167/1 434)	3,3	(48/1 434)	2,4	(35/1 457)	12,1	(177/1 457)	3,3	(48/1 457)

Tabell 1c: PreservCyt-vätskecytologiprover

Inrättning	PreservCyt-vätskecytologiprover % prevalens (antal positiva/antal analyserade)		
	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)
ALLA	0,4 (6/1 647)	5,6 (93/1 647)	0,6 (10/1 647)

Prevalensen för CT och GC beräknades med användning av Aptima Combo 2-analysresultaten för PreservCyt-vätskecytologiprover.

Positiva och negativa prediktiva värden för hypotetiska prevalenssiffror i Nordamerika

De uppskattade positiva och negativa prediktiva värdena (PPV och NPV) för olika prevalensfrekvenser med användning av Aptima Combo 2-analysen visas i Tabell 2 och 3 för CT respektive GC. Dessa beräkningar är baserade på hypotetiska prevalenssiffror och total sensitivitet och specificitet uppskattade enligt patientinfektionsstatus för två kliniska multicenterstudier. Total sensitivitet och specificitet för CT var 96,1 % respektive 98,0 % (Tabell 2). Total sensitivitet och specificitet för GC var 97,8 % respektive 99,2 % (Tabell 3). Faktiska PPV och NPV som beräknades med användning av data från de kliniska studierna visas i Tabell 6a och 10a (pinnprover och urinprover), Tabell 6b och 10b (vaginala pinnprover), och Tabell 6c och 10c (PreservCyt-vätskecytologiprover).

Tabell 2: Hypotetiska PPV och NPV för CT

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

Tabell 3: Hypotetiska PPV och NPV för GC

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

Kliniska prestandaegenskaper för DTS-system

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

Resultat av kliniska studier

Prestandaegenskaper för Aptima Combo 2-analysen i DTS-system fastställdes i tre kliniska multicenterstudier som utfördes i Nordamerika. I den första kliniska multicenterstudien utvärderades klinikertagna endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män och urinprover från män och kvinnor från 1 363 manliga och 1 569 kvinnliga försökspersoner som rekryterats vid sju geografiskt åtskilda kliniska inrättningar. I den andra kliniska multicenterstudien utvärderades självtagna och klinikertagna vaginala pinnprover från 1 464 kvinnliga försökspersoner som rekryterats vid åtta geografiskt åtskilda kliniska inrättningar. I den tredje kliniska multicenterstudien utvärderades PreservCyt-vätskecytologiprover från 1 647 försökspersoner som rekryterats vid sex kliniska inrättningar. I prestandaberäkningarna baserade på symptomstatus, klassificerades försökspersoner som symptomatiska om sådana symptom som flytning, dysuri och bäckensmärta rapporterades av försökspersonen. Försökspersoner klassificerades som asymptomatiska om de inte rapporterade några symptom.

Klinisk studie av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover

I den kliniska multicenterstudien av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover och urinprover rekryterades 2 932 symptomatiska och asymptomatiska manliga och kvinnliga försökspersoner som besökte kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar, OB/GYN och familjeplanering till studien. Så många som tre uretrapinnprover och ett urinprov togs från manliga försökspersoner och fyra endocervikala pinnprover och ett urinprov från kvinnliga försökspersoner. För män som lämnade ett uretrapinnprov innefattade analysen endast GC-odling. För män som lämnade tre pinnprover innefattade analysen GC-odling, Aptima Combo 2-analys och en kommersiell NAAT-analys för CT och GC. Analys av endocervikala pinnprover innefattade Aptima Combo 2-analysen, två kommersiella NAAT-analyser för CT, en kommersiell NAAT för GC samt GC-odling. Först togs pinnprovet för GC-odling och provtagningsföljden för resten av pinnproverna roterades för att minimera provtagningsbias. Urin analyserades med Aptima Combo 2-analysen, två kommersiella NAAT-analyser för CT samt en kommersiell amplifierad analys för GC. De kommersiella amplifieringsanalyserna användes som referensanalyser i denna kliniska studie av Aptima Combo 2-analysen.

Alla prestandaberäkningar baserades på det totala antalet resultat med Aptima Combo 2-analys för endocervikala och vaginala pinnprover och uretrapinnprover från män samt urinprover från män och kvinnor i jämförelse med en algoritm för patientinfektionsstatus för varje kön. I varje könsspecifik algoritm baserades beteckningen av en försöksperson som infekterad, ej infekterad eller osäker på de kombinerade resultaten av referens-NAAT-analysen av endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män och urinresultat. För statuset CT-infekterad betecknade två positiva resultat från referens-NAAT-analysen med alla kombinationer av pinnprov och urin att försökspersonen var infekterad. Om alla referensanalysresultat var negativa betecknades försökspersonen som ej infekterad. Om det bara fanns ett positivt resultat betecknades försökspersonen som osäker. För statuset GC-infekterad betecknade en positiv odling eller positiva resultat från pinnprov och urin med den amplifierade referensanalysen att försökspersonen var infekterad. En negativ odling och ett enstaka positivt resultat enligt den amplifierade referensanalysen gav ett osäkert status. Om alla referensanalysresultat var negativa betecknades försökspersonen som ej infekterad. I tabell 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c och 12 sammanfattas frekvensen för analysresultat fr de

två referens-NAAT-analyserna och Aptima Combo 2-analysen för försökspersoner i kliniska studier.

Aptima Combo 2-analysresultat från de klinikertagna endocervikala pinnproverna och uretrapinnproverna från män, samt från urinproverna från män och kvinnor, jämfördes med algoritmen för patientinfektionsstatus för bestämning av sensitivitet, specificitet och prediktiva värden. Totalt 15 661 CT- och 14 144 GC-analysresultat användes i dataanalysen. Sensitivitet och specificitet för CT enligt kön, provtyp och symptomstatus visas i Tabell 5a. Tabell 6a visar sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för Aptima Combo 2-analys för CT jämförda med patientinfektionsstatus för varje klinisk inrättning och totalt. Sensitivitet och specificitet för GC enligt kön, provtyp och symptomstatus visas i Tabell 9a. Tabell 10a visar GC-sensitivitet, -specificitet och prediktiva värden för Aptima Combo 2-analys jämförda med patientinfektionsstatus för varje klinisk inrättning och totalt. Prover som var positiva med Aptima Combo 2-analysen och med negativt patientinfektionsstatus (dvs. uppenbart falskt positiva) analyserades i Hologic alternativa amplifieringsanalyser avseende CT och GC. Dessa analyser amplifierar CT- och GC-sekvenser som skiljer sig från de som amplifieras i Aptima Combo 2-analysen. Analys gjordes per prov (dvs. inte nödvändigtvis på parvisa pinnprover och urinprover) och resultaten från de alternativa amplifieringsanalyserna användes inte för att ändra de ursprungliga patientkategorierna (Tabell 5a och 9a).

Endocervikala pinnprover utvärderades avseende påverkan av blod på CT- och GC-analysprestandan. Av de 2 454 proverna som utvärderades avseende CT-prestanda innehöll 234 (9,5 %) blod. Av de 2 829 proverna som utvärderades avseende GC-prestanda innehöll 247 (8,7 %) blod. Varken CT- eller GC-analysprestandan var statistiskt olika avseende prover som innehöll blod jämfört med prover utan blod. Det finns fler data om blodanalys i *Interfererande substanser*.

Prestandan för analysen med endocervikala pinnprover och urinprover från gravida kvinnor bedömdes i den kliniska studien. För CT var sensitiviteten för endocervikala pinnprover och urinprover 100 % (8/8) respektive 100 % (8/8). Specificiteten för endocervikala pinnprover och urinprover 95,8 % (23/24) respektive 100 % (24/24). För GC var sensitiviteten för endocervikala pinnprover och urinprover 100 % (8/8) respektive 100 % (8/8). Specificiteten för endocervikala pinnprover och urinprover 100 % (26/26) respektive 100 % (26/26).

Av de 11 406 resultaten från Aptima Combo 2- analysen i denna kliniska multicenterstudie var tre CT-resultat och nio GC-resultat osäkra vid upprepad analys och uteslöts från analysen. Ett prov var ogiltigt avseende både CT- och GC-resultat och uteslöts från studien.

Klinisk studie av vaginala pinnprover

Till den kliniska multicenterstudien av vaginala pinnprover rekryterades 1 464 kvinnliga försökspersoner, symptomatiska och asymptomatiska, som besökte kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar, OB/GYN, tonåringar och familjeplanering. Av de 646 asymptomatiska försökspersonerna i studien var två yngre än 16 år, 158 var mellan 16 och 20 år, 231 var mellan 21 och 25 år och 255 var äldre än 25 år. Av de 818 symptomatiska försökspersonerna i studien var 160 mellan 16 och 20 år, 324 var mellan 21 och 25 år och 334 var äldre än 25 år. Fem prover togs från varje kvalificerad försöksperson; ett urinprov, ett självtaget vaginalt pinnprov, ett klinikertaget vaginalt pinnprov och två randomiserade endocervikala pinnprover. Resultaten från Aptima Combo 2-analysen framställdes från de två vaginala pinnproven, ett av de endocervikala pinnproven och en alikvot av urinprovet. Det andra endocervikala pinnprovet och en andra alikvot av urinprovet analyserades med en annan kommersiell NAAT avseende CT och en annan kommersiell NAAT avseende GC. Endocervikala pinnprover och urinprover som analyserades i Aptima Combo 2-analysen och de andra kommersiella NAAT-analyserna användes som referens-NAAT-analyser för att

fastställa infektionsstatus för varje försöksperson i den kliniska studien av vaginala pinnprover. Provanalys utfördes antingen på den plats där försökspersonen hade registrerats i studien eller vid en extern analysinrättning.

Alla prestandaberäkningar baserades på det totala antalet resultat från Aptima Combo 2-analysen av självtagna och klinikertagna vaginala pinnprover jämfört med en algoritm för patientinfektionsstatus. Totalt användes 2 073 vaginala pinnprovresultat avseende CT och 2 073 avseende GC i dataanalysen. I algoritmen betecknades en försöksperson som infekterad eller inte infekterad av CT eller GC baserat på resultat från endocervikala pinnprover och urinprover från den kommersiella Aptima Combo 2-analysen och den andra kommersiella NAAT. Försökspersoner ansågs vara infekterade med CT eller GC om två av de fyra endocervikala pinnproverna och urinproverna var positiva med Aptima Combo 2-analysen och den andra referens-NAAT (ett positivt prov i varje NAAT). Försökspersoner ansågs ej infekterade om färre än två referens-NAAT-resultat var positiva. Tabell 7b och 11b sammanfattar antalet resultat från symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner betecknade som infekterade eller ej infekterade med CT eller GC enligt algoritmen för patientinfektionsstatus. För denna kliniska studie användes två kommersiella NAAT-analyser för bestämning av GC-infektionsstatus. Odling användes inte som referensanalys eftersom Aptima Combo 2-analysen redan hade utvärderats mot odling för andra provtyper (se *Klinisk studie av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover* för detaljer).

Sensitivitet och specificitet för CT enligt kön, provtyp och symptomstatus visas i Tabell 5b. Tabell 6b visar sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för CT med Aptima Combo 2-analys jämförda med patientinfektionsstatus för varje klinisk inrättning och totalt. Sensitivitet och specificitet för detektion av GC enligt kön, provtyp och symptomstatus visas i Tabell 9b. Tabell 9b visar sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för GC med Aptima Combo 2-analys jämförda med patientinfektionsstatus för varje klinisk inrättning och totalt. Prover som var positiva med Aptima Combo 2-analys och hade negativt patientinfektionsstatus (dvs. var uppenbart falskt positiva) analyserades i alternativa TMA-analyser av CT och GC; dessa alternativa TMA-analyser detekterar sekvenser som är unika jämfört med de som detekteras i Aptima Combo 2-analysen. Resultaten från de alternativa TMA-analyserna användes inte för att ändra de ursprungliga patientkategorierna (Tabell 5b och 9b).

Av de 1 464 rekryterade försökspersonerna hade 13 ett okänt CT-infektionsstatus och 14 hade ett okänt GC-infektionsstatus. Försökspersoner betecknades med okänd patientinfektionsstatus om infektionsstatus inte kunde fastställas konklusivt på grund av att resultat saknades. Dessa försökspersoners resultat ingick inte i några prestandaberäkningar. Av de 5 782 resultaten från Aptima Combo 2-analys av vaginala pinnprover från den kliniska multicenterstudien var det en liten procentandel (28, 0,5 %) av de vaginala pinnproverna som initialt analyserades som ogiltiga eller osäkra avseende CT eller GC.

Vid upprepad analys var endast tre CT-resultat och två GC-resultat osäkra och uteslöts från analysen. Inga prover var ogiltiga vid upprepad analys.

Klinisk studie av PreservCyt-vätskecytologiprover

En prospektiv klinisk multicenterstudie utfördes för att utvärdera användningen av PreservCyt-lösningen (en del av ThinPrep 2000-systemet) som ett alternativt medium för gynekologiska prover för detektion av CT och GC. Ettusensexhundrafyrtiosju (1 647) symptomatiska och asymptomatiska kvinnliga försökspersoner som besökt OB/GYN och kliniker för familjeplanering och folkhälsa, kvinnokliniker samt kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar utvärderades i den kliniska studien. Av de 1 647 tillgängliga försökspersonerna var 1 288 asymptomatiska och 359 symptomatiska. Försökspersoner rekryterades från inrättningar med en CT-prevalens från 3,2 till 14,0 % och en GC-prevalens från 0 till 5,0 %. Två prover togs från varje kvalificerad försöksperson: ett PreservCyt-vätskecytologiprover och

ett endocervikalt pinnprov. PreservCyt-vätskecytologiprover behandlades enligt anvisningarna i användarhandledningen för ThinPrep 2000 Processor och bipacksedeln för Aptima provöverföringssats. Efter behandlingen av PreservCyt-vätskecytologiprovet med ThinPrep 2000 Processor överfördes provet till Aptima provöverföringssats för analys med Aptima Combo 2-analys. PreservCyt-vätskecytologiproverna och de endocervikala pinnproverna analyserades med Aptima Combo 2-analysen.

Sensitivitet och specificitet för PreservCyt-vätskecytologiprover beräknades genom jämförelse av resultaten med en algoritm för patientinfektionsstatus. I algoritmen baserades beteckningen av en försöksperson som infekterad eller ej infekterad med CT eller GC på resultat från endocervikala pinnprover med två kommersiella NAAT-analyser (Tabellerna 7c och 11c). För CT ingick Aptima Combo 2-analysen och Aptima CT-analysen i referens-NAAT-analyserna. För GC ingick Aptima Combo 2-analysen och Aptima GC-analysen i referens-NAAT-analyserna. Det krävdes positiva resultat från båda referens-NAAT-analyserna för att fastställa att en patient var *infekterad*. Att en patient var *ej infekterad* fastställdes om resultaten från de två referens-NAAT-analyserna inte överensstämde eller var negativa.

Sensitivitet och specificitet för CT i PreservCyt-vätskecytologiprover som analyserats med Aptima Combo 2-analysen, per symptomstatus och totalt, visas i Tabell 5c. För CT var den totala sensitiviteten 96,7 % (87/90). För symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner var sensitiviteten 96,7 (29/30) respektive 96,7 % (58/60). Total specificitet för CT PreservCyt-vätskecytologiprover var 99,2 % (1 545/1 557). För symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner var specificiteten 98,5 (324/329) resp. 99,4 % (1 221/1 228). I Tabell 6c visas Aptima Combo 2-analysens sensitivitets- och specificitetsvärden för CT i PreservCyt-vätskecytologiprover per klinisk inrättning och totalt. För CT varierade sensitiviten mellan 92,9 och 100 %. Specificiteten varierade mellan 97,7 och 100 %.

Sensitivitet och specificitet för GC i PreservCyt-vätskecytologiprover som analyserats med Aptima Combo 2-analysen, per symptomstatus och totalt, visas i Tabell 9c. För GC var den totala sensitiviteten 92,3 % (12/13). För symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner var sensitiviteten 100 % (7/7) respektive 83,3 % (5/6). Total specificitet för GC i PreservCyt-vätskecytologiprover var 99,8 % (1 630/1 634). För symptomatiska och asymptomatiska försökspersoner var specificiteten 100 (352/352) resp. 99,7 % (1 278/1 282). I Tabell 10c visas Aptima Combo 2-analysens värden för sensitivitet och specificitet för GC i PreservCyt-vätskecytologiprover per klinisk inrättning och totalt. För GC varierade sensitiviteten mellan 80,0 och 100 %. Specificitet varierade mellan 99,0 och 100 %.

Distributionen av cervixprovtagninginstrument som använts i denna kliniska studie per klinisk inrättning sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Sammanfattning av cervixprovtagninginstrument som använts i studien av PreservCyt-vätskecytologiprover

Cervixprovtagninginstrument	Klinisk provtagninginrättning						Totalt
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/cervixborste	0	124	475	287	57	364	1 307
Instrument av borsttyp	100	0	0	0	240	0	340

Prestandatabeller för *Chlamydia trachomatis*Sensitivitet och specificitet för *C. trachomatis*

Tabell 5a: Aptima Combo 2-analysprover jämförda med patientinfektionsstatus

Prov	Symptom-status	N	TP	FP ^a	TN	FN	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	
Manliga	Pinnprov	Sympt	676	190	15 ^a	464	7	96,4 % (92,8–98,6)	96,9 % (94,9–98,2)
		Asympt	388	70	5 ^b	309	4	94,6 % (86,7–98,5)	98,4 % (96,3–99,5)
		Alla ¹	1 065	260	20 ^c	774	11	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)
	Urinprov	Sympt	694	199	8 ^d	484	3	98,5 % (95,7–99,7)	98,4 % (96,8–99,3)
		Asympt	400	77	4 ^e	316	3	96,3 % (89,4–99,2)	98,8 % (96,8–99,7)
		Alla ¹	1 095	276	12 ^f	801	6	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)
Kvinnliga	Pinnprov	Sympt	819	133	22 ^g	653	11	92,4 % (86,7–96,1)	96,7 % (95,1–97,9)
		Asympt	569	61	6 ^h	501	1	98,4 % (91,3–100)	98,8 % (97,4–99,6)
		Alla ²	1 389	195	28 ⁱ	1 154	12	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)
	Urinprov	Sympt	821	136	8 ^j	668	9	93,8 % (88,5–97,1)	98,8 % (97,7–99,5)
		Asympt	569	60	5 ^k	502	2	96,8 % (88,8–99,6)	99,0 % (97,7–99,7)
		Alla ²	1 391	197	13 ^l	1 170	11	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)
Totalt	Pinnprov	Sympt	1 495	323	37 ^m	1 117	18	94,7 % (91,8–96,8)	96,8 % (95,6–97,7)
		Asympt	957	131	11 ⁿ	810	5	96,3 % (91,6–98,8)	98,7 % (97,6–99,3)
		Alla ³	2 454	455	48 ^o	1 928	23	95,2 % (92,9–96,9)	97,6 % (96,8–98,2)
	Urinprov	Sympt	1 515	335	16 ^p	1 152	12	96,5 % (94,0–98,2)	98,6 % (97,8–99,2)
		Asympt	969	137	9 ^q	818	5	96,5 % (92,0–98,8)	98,9 % (97,9–99,5)
		Alla ³	2 486	473	25 ^r	1 971	17	96,5 % (94,5–98,0)	98,7 % (98,2–99,2)

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

¹Innefattar 1 manlig försöksperson för vilken symptom inte rapporterades.

²Innefattar 1 kvinnlig försöksperson för vilken symptom inte rapporterades.

³Innefattar 1 manlig och 1 kvinnlig försöksperson för vilka symptom inte rapporterades.

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

Tabell 5b: Aptima Combo 2-analys av vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus

Prov	Symtom-status	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	
Självtagna	Vaginala pinnprover	Asympt	628	60	18 ^a	549	1	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)
		Sympt	809	111	25 ^b	669	4	96,5 % (91,3–99,0)	96,4 % (94,7–97,7)
Klinikertagna	Vaginala pinnprover	Asympt	636	59	16 ^c	559	2	96,7 % (88,7–99,6)	97,2 % (95,5–98,4)
		Alla	1 445	170	41 ^d	1 228	6	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)

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

¹CT-resultat med alternativ TMA-amplifiering visar antal positiva resultat/antal analyserade prover: a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16, och d: 32/41.

Tabell 5c: Aptima Combo 2-analys av PreservCyt-vätskecytologiprover jämfört med patientinfektionsstatus

Symptom-status	AC2/CT PreservCyt-resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)
Asympt	Positivt	58	1	0	6	96,7 % (88,5 - 99,6)	99,4 % (98,8 - 99,8)
	Negativt	2	1	12	1 208		
	Totalt	60	2	12	1 214		
Sympt	Positivt	29	0	0	5	96,7 % (82,8 - 99,9)	98,5 % (96,5 - 99,5)
	Negativt	1	3	4	317		
	Totalt	30	3	4	322		
Alla	Positivt	87	1	0	11	96,7 % (90,6 - 99,3)	99,2 % (98,7 - 99,6)
	Negativt	3	4	16	1 525		
	Totalt	90	5	16	1 536		

+/+ = Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.
 +/- = Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.
 -/+ = Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.
 -/- = Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.

Prestanda för *C. trachomatis* per klinisk inrättning

Tabell 6a: Aptima Combo 2-analysprov jämfört med Patientinfektionsstatus

Prov	Inrätt- ning	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specifitet (95 % C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
Pinnprov	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5–99,9)	95,0 % (89,5–98,2)	85,4	99,1
	2	93	19	2	72	0	20,4	100 % (82,4–100)	97,3 % (90,6–99,7)	90,5	100
	3	248	76	5	165	2	31,5	97,4 % (91,0–99,7)	97,1 % (93,3–99,0)	93,8	98,8
	4	51	12	1	38	0	23,5	100 % (73,5–100)	97,4 % (86,5–99,9)	92,3	100
	5	138	24	0	113	1	18,1	96,0 % (79,6–99,9)	100 % (96,8–100)	100	99,1
	6	353	74	6	268	5	22,4	93,7 % (85,8–97,9)	97,8 % (95,3–99,2)	92,5	98,2
	7	25	20	0	3	2	88,0*	90,9 % (70,8–98,9)	100 % (29,2–100)	100	60,0
	Alla	1 065	260	20	774	11	25,4	95,9 % (92,9–98,0)	97,5 % (96,1–98,5)	92,9	98,6
Manliga	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5–99,9)	95,0 % (89,5–98,2)	85,4	99,1
	2	96	22	1	73	0	22,9	100 % (84,6–100)	98,6 % (92,7–100)	95,7	100
	3	249	78	2	169	0	31,3	100 % (95,4–100)	100 % (95,8–99,9)	97,5	100
	4	51	12	0	39	0	23,5	100 % (73,5–100)	98,8 % (91,0–100)	100	100
	5	162	31	2	129	0	19,1	100 % (88,8–100)	98,5 % (94,6–99,8)	93,9	100
	6	353	74	1	273	5	22,4	93,7 % (85,8–97,9)	99,6 % (98,0–100)	98,7	98,2
	7	27	24	0	3	0	88,9*	100 % (85,8–100)	100 % (29,2–100)	100	100
	Alla	1 095	276	12	801	6	25,8	97,9 % (95,4–99,2)	98,5 % (97,4–99,2)	95,8	99,3
Pinnprov	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3–99,3)	96,5 % (91,3–99,0)	89,5	98,2
	2	81	11	1	68	1	14,8	91,7 % (61,5–99,8)	98,6 % (92,2–100)	91,7	98,6
	3	184	51	13	114	6	31,0	89,5 % (78,5–96,0)	89,8 % (83,1–94,4)	79,7	95,0
	4	196	27	2	167	0	13,8	100 % (87,2–100)	98,8 % (95,8–99,9)	93,1	100
	5	370	27	1	341	1	7,6	96,4 % (81,7–99,9)	99,7 % (98,4–100)	96,4	99,7
	6	274	35	7	230	2	13,5	94,6 % (81,8–99,3)	97,0 % (94,0–98,8)	83,3	99,1
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2–100)	100 % (97,1–100)	100	100
	Alla	1 389	195	28	1 154	12	14,9	94,2 % (90,1–97,0)	97,6 % (96,6–98,4)	87,4	99,0
Kvinnliga	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3–99,3)	96,5 % (91,3–99,0)	89,5	98,2
	2	81	12	1	68	0	14,8	100 % (73,5–100)	98,6 % (92,2–100)	92,3	100
	3	185	54	3	125	3	30,8	94,7 % (85,4–98,9)	97,7 % (93,3–99,5)	94,7	97,7
	4	196	24	2	167	3	13,8	88,9 % (70,8–97,6)	98,8 % (95,8–99,9)	92,3	98,2
	5	369	28	2	338	1	7,9	96,6 % (82,2–99,9)	99,4 % (97,9–99,9)	93,3	99,7
	6	276	35	1	238	2	13,4	94,6 % (81,8–99,3)	99,6 % (97,7–100)	97,2	99,2
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2–100)	100 % (97,1–100)	100	100
	Alla	1 391	197	13	1 170	11	15,0	94,7 % (90,7–97,3)	98,9 % (98,1–99,4)	93,8	99,1

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

* Prevalens överskattad på grund av att initial provtagning begränsades till screening för symptomatiska försökspersoner.

Tabell 6b: Aptima Combo 2-analys av vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus

Prov	Inrättning	N	TP	FP	TN	FN	Prev. (%)	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Självtagna	Vaginala pinnprover	1	70	14	3	53	0	20,0	100 % (76,8–100)	94,6 % (85,1–98,9)	82,4	100
		2	45	13	3	29	0	28,9	100 % (75,3–100)	90,6 % (75,0–98,0)	81,3	100
		3	45	4	2	39	0	8,9	100 % (39,8–100)	95,1 % (83,5–99,4)	66,7	100
		4	152	6	3	142	1	4,6	85,7 % (42,1–99,6)	99,7 % (94,1–99,6)	66,7	99,3
		5	130	7	3	120	0	5,4	100 % (59,0–100)	97,6 % (93,0–99,5)	70,0	100
		6	75	8	2	65	0	10,7	100 % (63,1–100)	97,0 % (89,6–99,6)	80,0	100
		7	68	5	1	62	0	7,4	100 % (47,8–100)	98,4 % (91,5–100)	83,3	100
		8	43	3	1	39	0	7,0	100 % (29,2–100)	97,5 % (86,8–99,9)	75,0	100
		Alla	628	60	18	549	1	9,7	98,4 % (91,2–100)	96,8 % (95,0–98,1)	76,9	99,8
Kliniker- tagna	Vaginala pinnprover	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4 % (81,3–99,3)	95,3 % (91,2–97,8)	79,1	98,9
		2	196	50	5	139	2	26,5	96,2 % (86,8–99,5)	96,5 % (92,1–98,9)	90,9	98,6
		3	113	9	3	101	0	8,0	100 % (66,4–100)	97,1 % (91,8–99,4)	75,0	100
		4	262	19	11	231	1	7,6	95,0 % (75,1–99,9)	95,5 % (92,0–97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	2	184	0	6,5	100 % (75,3–100)	98,9 % (96,2–99,9)	86,7	100
		6	296	33	9	254	0	11,1	100 % (89,4–100)	96,6 % (93,6–98,4)	78,6	100
		7	102	9	1	91	1	9,8	90,0 % (55,5–99,7)	98,9 % (94,1–100)	90,0	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100 % (29,2–100)	97,9 % (88,7–99,9)	75,0	100
		Alla	1 445	170	41	1 228	6	12,2	96,6 % (92,7–98,7)	96,8 % (95,6–97,7)	80,6	99,5

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

Tabell 6c: Aptima Combo 2-analys av PreservCyt-vätskecytologiprover jämfört med patientinfektionsstatus

Inrättning	AC2/CT PreservCyt-resultat	+/+	+/-	-/+	-/-	Prev (%)	Sensitivitet (95 % KI)	Specificitet (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positivt	14	0	0	2	14,0	100 % (76,8 - 100)	97,7 % (91,9 - 99,7)	87,5	100
	Negativt	0	0	1	83					
	Totalt	14	0	1	85					
2	Positivt	4	0	0	0	3,2	100 % (39,8 - 100)	100 % (97,0 - 100)	100	100
	Negativt	0	0	2	118					
	Totalt	4	0	2	118					
3	Positivt	29	0	0	2	6,5	93,5 % (78,6 - 99,2)	99,5 % (98,4 - 99,9)	93,5	99,5
	Negativt	2	0	2	440					
	Totalt	31	0	2	442					
4	Positivt	8	1	0	4	2,8	100 % (63,1 - 100)	98,2 % (95,9 - 99,4)	61,5	100
	Negativt	0	2	1	271					
	Totalt	8	3	1	275					
5	Positivt	13	0	0	2	4,7	92,9 % (66,1 - 99,8)	99,3 % (97,5 - 99,9)	86,7	99,6
	Negativt	1	1	4	276					
	Totalt	14	1	4	278					
6	Positivt	19	0	0	1	5,2	100 % (82,4 - 100)	99,7 % (98,4 - 100)	95,0	100
	Negativt	0	1	6	337					
	Totalt	19	1	6	338					
Alla	Positivt	87	1	0	11	5,5	96,7 % (90,6 - 99,3)	99,2 % (98,7 - 99,6)	87,9	99,8
	Negativt	3	4	16	1 525					
	Totalt	90	5	16	1 536					

+/+ = Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.

+/- = Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.

-/+ = Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.

-/- = Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovsresultat med ACT-analys.

Analys av *Chlamydia trachomatis* för kvinnlig patients infektionsstatus

Tabell 7a: Endocervikala pinnprover och urinprover

Patientinfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt	Asympt
Infekterad	E.T.	E.T.	+	+	+	+	1	0
Infekterad	E.T.	+	E.T.	+	+	+	1	0
Infekterad	E.T.	+	+	+	-	+	0	1
Infekterad	-	+	E.T.	+	-	+	1	0
Infekterad	-	+	-	+	-	+	4	0
Infekterad	-	+	-	+	+	+	6	1
Infekterad	-	+	+	+	-	+	1	0
Infekterad	-	+	+	+	+	+	7	3
Infekterad	+	E.T.	+	+	+	+	1	0
Infekterad	+	-	E.T.	+	+	-	1	0
Infekterad	+	-	+	-	-	-	1	0
Infekterad	+	-	+	-	+	-	7	1
Infekterad	+	-	+	-	+	+	2	1
Infekterad	+	-	+	+	+	-	1	0
Infekterad	+	-	+	+	+	+	3	3
Infekterad	+	+	E.T.	+	+	+	6	2
Infekterad	+	+	-	E.T.	+	+	1	0
Infekterad	+	+	-	+	+	+	7	3
Infekterad	+	+	+	E.T.	+	+	1	0
Infekterad	+	+	+	-	+	+	2	2
Infekterad	+	+	+	+	-	-	1	0
Infekterad	+	+	+	+	-	+	1	1
Infekterad	+	+	+	+	+	E.T.	1	0
Infekterad	+	+	+	+	+	+	88	44
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	-	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	-	E.T.	2	1
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	648	497
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	18	4
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	4	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	+	4	2
Totalt							822	570

FU = Urinprover från kvinnor; FS = Endocervikala pinnprover från kvinnor.
 "E.T." betyder att prov ej erhöles eller ej är tillgängligt för analys.

Tabell 7b: Självtagna och klinikertagna vaginalt pinnprover

Patientinfektions- status	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Infekterad	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infekterad	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infekterad	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infekterad	+	+	+	+	E.T.	-	1	0	1
Infekterad	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infekterad	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infekterad	+	-	+	+	E.T.	+	1	0	1
Infekterad	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infekterad	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infekterad	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infekterad	-	E.T.	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infekterad	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infekterad	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infekterad	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infekterad	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infekterad	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infekterad	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Ej infekterad	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Ej infekterad	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Ej infekterad	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Ej infekterad	-	-	+	-	E.T.	+	1	0	1
Ej infekterad	-	-	+	-	E.T.	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Ej infekterad	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Ej infekterad	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	623	516	1 139
Ej infekterad	-	-	-	-	-	E.T.	0	2	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	+	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	-	11	8	19
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	E.T.	1	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	=	0	1	1
Ej infekterad	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Ej infekterad	-	E.T.	-	-	-	-	2	2	4
Ej infekterad	-	E.T.	-	-	E.T.	-	0	1	1
Ej infekterad	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Ej infekterad	-	=	-	-	-	E.T.	0	1	1
Ej infekterad	=	-	-	-	-	-	1	1	2

Tabell 7b: Självtagna och klinikertagna vaginalt pinnprover (forts)

Patientinfektions- status	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Ej infekterad	-	-	-	E.T.	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	E.T.	-	-	-	5	4	9
Ej infekterad	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Ej infekterad	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Totalt							811	640	1 451

FS = Endocervikala pinnprover från kvinnor; FU = Urinprover från kvinnor; PVS = Asymptomatiska, självtagna vaginala pinnprover; CVS = Klinikertagna vaginala pinnprover. "E.T." betyder att prov ej erhållits eller ej är tillgängligt för analys. Likhetsstecknet (=) representerar osäkert efter upprepad analys.

Tabell 7c: Resultat för patientinfektionsstatus vid klinisk studie av PreservCyt-vätskecytologioprover för *C. trachomatis*

Patientinfektions- status	Resultat av endocervikala pinnprover		Symtomstatus	
	AC2	ACT	Sympt	Asympt
Infekterad	+	+	30	60
Ej infekterad	-	+	4	12
Ej infekterad	+	-	3	2
Ej infekterad	-	-	322	1 214
Totalt			359	1 288

Analys av *C. trachomatis* för manlig patients infektionsstatus

Tabell 8: Analys av uretrapinnprover och urinprover för *C. trachomatis* för manlig patients infektionsstatus

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

MU = Urinprover från män; MS = Uretrapinnprover från män; "E.T." betyder att prov ej erhållits eller ej är tillgängligt för analys.

Prestandatabeller för *Neisseria gonorrhoeae*Sensitivitet och specificitet för *N. gonorrhoeae*

Tabell 9a: Aptima Combo 2-analysprover jämförda med patientinfektionsstatus

Prov	Symptom	N	TP	FP ^a	TN	FN	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	
Manliga	Pinnprov	Sympt	724	304	5 ^a	412	3	99,0 % (97,2–99,8)	98,8 % (97,2–99,6)
		Asympt	378	15	12 ^b	351	0	100 % (78,2–100)	96,7 % (94,3–98,3)
		Alla ¹	1 103	319	17 ^c	764	3	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)
	Urinprov	Sympt	750	311	1 ^d	433	5	98,4 % (96,3–99,5)	99,8 % (98,7–100)
		Asympt	383	13	2 ^e	368	0	100 % (75,3–100)	99,5 % (98,1–99,9)
		Alla ¹	1 134	324	3 ^f	802	5	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)
Kvinnliga	Pinnprov	Sympt	881	94	15 ^a	772	0	100 % (96,2–100)	98,1 % (96,9–98,9)
		Asympt	596	31	2 ^h	562	1	96,9 % (83,8–99,9)	99,6 % (98,7–100)
		Alla ²	1 479	126	17 ⁱ	1 335	1	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)
	Urinprov	Sympt	883	87	7 ^j	782	7	92,6 % (85,3–97,0)	99,1 % (98,2–99,6)
		Asympt	599	28	3 ^k	564	4	87,5 % (71,0–96,5)	99,5 % (98,5–99,9)
		Alla ²	1 484	116	10 ^l	1 347	11	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)
Totalt	Pinnprov	Sympt	1 605	398	20 ^m	1 184	3	99,3 % (97,8–99,8)	98,3 % (97,4–99,0)
		Asympt	974	46	14 ⁿ	913	1	97,9 % (88,7–99,9)	98,5 % (97,5–99,2)
		Alla ³	2 582	445	34 ^o	2 099	4	99,1 % (97,7–99,8)	98,4 % (97,8–98,9)
	Urinprov	Sympt	1 633	398	8 ^p	1 215	12	97,1 % (94,9–98,5)	99,3 % (98,7–99,7)
		Asympt	982	41	5 ^q	932	4	91,1 % (78,8–97,5)	99,5 % (98,8–99,8)
		Alla ³	2 618	440	13 ^r	2 149	16	96,5 % (94,4–98,0)	99,4 % (99,0–99,7)

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

¹Innefattar 1 manlig försöksperson för vilken symptom inte rapporterades.

²Innefattar 1 kvinna för vilken symptom inte rapporterades.

³Innefattar 1 man och 1 kvinna för vilka symptom inte rapporterades.

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

Tabell 9b: Aptima Combo 2-analys av vaginala pinnprover jämfört med patientinfektionsstatus

Prov	Symptom status	N	TP	FP ¹	TN	FN	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	
Självtagna	Vaginala pinnprover	Asympt	629	21	3 ^a	605	0	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)
Kliniker-tagna	Vaginala pinnprover	Sympt	807	51	7 ^b	747	2	96,2 % (87,0–99,5)	99,1 % (98,1–99,6)
		Asympt	637	21	4 ^c	611	1	95,5 % (77,2–99,9)	99,3 % (98,3–99,8)
		Alla	1 444	72	11 ^d	1 358	3	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)

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

¹GC-resultat med alternativ TMA-amplifiering visar antal positiva resultat/antal analyserade prover: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4, och d: 9/11.

Tabell 9c: Aptima Combo 2-analys av PreservCyt-vätskecytologiprover jämfört med patientinfektionsstatus

Symptom-status	AC2/GC PreservCyt-resultat					Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)
		+/+	+/-	-/+	-/-		
Asympt	Positivt	5	0	1 ¹	3	83,3 % (35,9 - 99,6)	99,7 % (99,2 - 99,9)
	Negativt	1	0	5	1 273		
	Totalt	6	0	6	1 276		
Sympt	Positivt	7	0	0	0	100 % (59,0 - 100)	100 % (99,0 - 100)
	Negativt	0	0	0	352		
	Totalt	7	0	0	352		
Alla	Positivt	12	0	1	3	92,3 % (64,0 - 99,8)	99,8 % (99,4 - 99,9)
	Negativt	1	0	5	1 625		
	Totalt	13	0	6	1 628		

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

+/+ = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

+/- = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

-/+ = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

-/- = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

Prestanda för *Neisseria gonorrhoeae* per klinisk inrättning

Tabell 10a: Aptima Combo 2-analysprover jämförda med patientinfektionsstatus

Prov	Inrättning	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Manliga	Pinnprov	1	159	56	1	101	1	35,8	98,2 % (90,6–100)	99,0 % (94,7–100)	98,2	99,0
		2	97	13	0	84	0	13,4	100 % (75,3–100)	100 % (95,7–100)	100	100
		3	264	71	6	187	0	26,9	100 % (94,9–100)	96,9 % (93,4–98,9)	92,2	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
		5	139	12	0	127	0	8,6	100 % (73,5–100)	100 % (97,1–100)	100	100
		6	336	94	10	231	1	28,3	98,9 % (94,3–100)	95,9 % (92,5–98,0)	90,4	99,6
		7	55	53	0	1	1	98,2*	98,1 % (90,1–100)	100 % (2,5–100)	100	50,0
		Alla	1 103	319	17	764	3	29,2	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)	94,9	99,6
Manliga	Urinprov	1	161	57	0	103	1	36,0	98,3 % (90,8–100)	100 % (96,5–100)	100	99,0
		2	104	19	0	85	0	18,3	100 % (82,4–100)	100 % (95,8–100)	100	100
		3	265	71	2	192	0	26,8	100 % (94,9–100)	99,0 % (96,3–99,9)	97,3	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
		5	160	14	0	146	0	8,8	100 % (76,8–100)	100 % (97,5–100)	100	100
		6	335	89	1	241	4	27,8	95,7 % (89,4–98,8)	99,6 % (97,7–100)	98,9	98,4
		7	56	54	0	2	0	96,4*	100 % (93,4–100)	100 % (15,8–100)	100	100
		Alla	1 134	324	3	802	5	29,0	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)	99,1	99,4
Kvinnliga	Pinnprov	1	196	30	2	164	0	15,3	100 % (88,4–100)	98,8 % (95,7–99,9)	93,8	100
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
		3	191	31	2	158	0	16,2	100 % (88,8–100)	98,8 % (95,6–99,8)	93,9	100
		4	215	7	0	208	0	3,3	100 % (59,0–100)	100 % (98,2–100)	100	100
		5	382	8	1	373	0	2,1	100 % (63,1–100)	99,7 % (98,5–100)	88,9	100
		6	278	36	8	234	0	12,9	100 % (90,3–100)	96,7 % (93,6–98,6)	81,8	100
		7	134	5	3	126	0	3,7	100 % (47,8–100)	97,7 % (93,4–99,5)	62,5	100
		Alla	1 479	126	17	1 335	1	8,6	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)	88,1	99,9
Kvinnliga	Urinprov	1	196	24	2	164	6	15,3	80,0 % (61,4–92,3)	98,8 % (95,7–99,9)	92,3	96,5
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
		3	191	30	2	158	1	16,2	96,8 % (83,3–99,9)	98,8 % (95,6–99,8)	93,8	99,4
		4	215	5	2	206	2	3,3	71,4 % (29,0–96,3)	99,0 % (96,6–99,9)	71,4	99,0
		5	383	8	0	375	0	2,1	100 % (63,1–100)	100 % (99,0–100)	100	100
		6	282	35	2	244	1	12,8	97,2 % (85,5–99,9)	99,2 % (97,1–99,9)	94,6	99,6
		7	134	5	1	128	0	3,7	100 % (47,8–100)	99,2 % (95,8–100)	83,3	100
		Alla	1 484	116	10	1 347	11	8,6	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)	92,1	99,2

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

* Prevalens överskattad på grund av att initial provtagning begränsades till screening för symptomatiska försökspersoner.

Tabell 10b: Vaginala pinnprover med Aptima Combo 2-analys jämfört med Patientinfektionsstatus

Prov	Inrättning	N	TP	FP	TN	FN	Prev (%)	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	PPV (%)	NPV (%)	
Självtagna	Vaginala pinnprover	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	E.T.	100 % (94,7 - 100)	E. T.	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	E.T.	100 % (91,8 - 100)	E. T.	100
		Alla	629	21	3	605	0	3,3	100 % (83,9 - 100)	99,5 % (98,6 - 99,9)	87,5	100
Klinikertagna	Vaginala pinnprover	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	E.T.	100 % (96,4 - 100)	E. T.	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 % (2,5 - 100)	100 % (92,7 - 100)	100	100
		Alla	1 444	72	11	1 358	3	5,2	96,0 % (88,8 - 99,2)	99,2 % (98,6 - 99,6)	86,7	99,8

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

Tabell 10c: Aptima Combo 2-analys av PreservCyt-vätskecytologiprover jämfört med patientinfektionsstatus

Inrättning	AC2/GC PreservCyt-resultat					Prev (%)	Sensitivitet (95 % C.I.)	Specificitet (95 % C.I.)	PPV (%)	NPV (%)
		+/+	+/-	-/+	-/-					
1	Positivt	5	0	0	0	5,0	100 % (47,8 - 100)	100 % (96,2 - 100)	100	100
	Negativt	0	0	0	95					
	Totalt	5	0	0	95					
2	Positivt	1	0	0	0	0,8	100 % (2,5 - 100)	100 % (97,0 - 100)	100	100
	Negativt	0	0	0	123					
	Totalt	1	0	0	123					
3	Positivt	4	0	0	0	1,1	80,0 % (28,4 - 99,5)	100 % (99,2 - 100)	100	99,8
	Negativt	1	0	0	470					
	Totalt	5	0	0	470					
4	Positivt	1	0	0	0	0,3	100 % (2,5 - 100)	100 % (98,7 - 100)	100	100
	Negativt	0	0	3	283					
	Totalt	1	0	3	283					
5	Positivt	0	0	0	3	0,0	E.T.	99,0 % (97,1 - 99,8)	0,0	100
	Negativt	0	0	0	294					
	Totalt	0	0	0	297					
6	Positivt	1	0	1 ¹	0	0,3	100 % (2,5 - 100)	99,7 % (98,5 - 100)	50,0	100
	Negativt	0	0	2	360					
	Totalt	1	0	3	360					
Alla	Positivt	12	0	1	3	0,8	92,3 % (64,0 - 99,8)	99,8 % (99,4 - 99,9)	75,0	99,9
	Negativt	1	0	5	1 625					
	Totalt	13	0	6	1 628					

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

+/+ = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

+/- = Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

-/+ = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Positivt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

-/- = Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AC2-analys/Negativt endocervikalt pinnprovresultat med AGC-analys.

Analys av *Neisseria gonorrhoeae* för kvinnlig patients infektionsstatus

Tabell 11a: Endocervikala pinnprover och urinprover

Patientinfektions- status	NAAT		Odling	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	FU	FS	FS	FU	FS	Sympt	Asympt
Infekterad	E.T.	+	+	+	+	1	1
Infekterad	-	-	+	-	-	0	1
Infekterad	-	+	+	-	+	5	2
Infekterad	-	+	+	+	+	9	2
Infekterad	+	E.T.	+	+	+	1	0
Infekterad	+	-	+	+	+	3	1
Infekterad	+	+	E.T.	+	+	0	1
Infekterad	+	+	-	+	+	11	2
Infekterad	+	+	+	-	+	2	1
Infekterad	+	+	+	+	+	62	21
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	2	3
Ej infekterad	-	-	-	-	-	768	559
Ej infekterad	-	-	-	-	+	12	2
Ej infekterad	-	-	-	+	-	4	3
Ej infekterad	-	-	-	+	+	3	0
Totalt						883	599

FU = Urinprover från kvinnor; **FS** = Endocervikala pinnprover från kvinnor.
"E.T." betyder att prov ej erhållits eller ej är tillgängligt för analys.

Tabell 11b: Analys av självtagna och klinikertagna vaginala pinnprover

Patient- infektions- status	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Totalt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt	Asympt	
Infekterad	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infekterad	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infekterad	+	+	+	+	E.T.	+	0	1	1
Infekterad	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infekterad	+	E.T.	+	+	+	+	1	0	1
Infekterad	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infekterad	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infekterad	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infekterad	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infekterad	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infekterad	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infekterad	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infekterad	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infekterad	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Ej infekterad	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Ej infekterad	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Ej infekterad	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Ej infekterad	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Ej infekterad	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Ej infekterad	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Ej infekterad	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Ej infekterad	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Ej infekterad	-	-	-	-	-	-	698	577	1 275
Ej infekterad	-	-	-	-	-	E.T.	0	2	2
Ej infekterad	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	-	15	9	24
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	E.T.	1	0	1
Ej infekterad	-	E.T.	-	-	-	-	2	2	4
Ej infekterad	-	E.T.	-	-	E.T.	-	0	1	1
Ej infekterad	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Ej infekterad	-	=	-	-	-	E.T.	0	1	1
Ej infekterad	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Ej infekterad	-	-	-	E.T.	-	-	0	1	1
Ej infekterad	-	-	E.T.	-	-	-	5	4	9
Ej infekterad	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Totalt							810	640	1 450

FS = Endocervikala pinnprover från kvinnor; FU = Urinprover från kvinnor; PVS = Asymptomatiska, självtagna vaginala pinnprover; CVS = Klinikertagna vaginala pinnprover; "E.T." betyder att prov ej erhållits eller ej är tillgängligt för analys. Likhetstecknet (=) representerar osäkert efter upprepad analys.

Analys av *N. gonorrhoeae* för kvinnlig patients infektionsstatus

Tabell 11c: Resultat för patientinfektionsstatus vid klinisk studie av PreservCyt-vätskecytologiprover för *N. gonorrhoeae*

Patientinfektions- status	Resultat av endocervikala pinnprover		Symptomstatus	
	AC2	AGC	Sympt	Asympt
Infekterad	+	+	7	6
Ej infekterad	=	+	0	1
Ej infekterad	-	+	0	5
Ej infekterad	-	-	352	1 276
Totalt			359	1 288

Analys av *N. gonorrhoeae* för manlig patients infektionsstatus

Tabell 12: Uretrapinnprover och urinprover

Patientinfektions- status	NAAT 1		Odling	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	MU	MS	MS	MU	MS	Sympt	Asympt
Infekterad	E.T.	+	+	+	+	1	0
Infekterad	-	E.T.	+	E.T.	+	0	1
Infekterad	-	E.T.	+	+	+	1	0
Infekterad	-	-	+	-	-	1	0
Infekterad	-	+	+	+	+	4	1
Infekterad	+	E.T.	+	E.T.	+	0	1
Infekterad	+	E.T.	+	+	E.T.	8	0
Infekterad	+	E.T.	+	+	-	1	0
Infekterad	+	E.T.	+	+	+	50	1
Infekterad	+	-	+	+	+	4	1
Infekterad	+	+	E.T.	+	+	1	0
Infekterad	+	+	-	+	+	11	1
Infekterad	+	+	+	-	-	1	0
Infekterad	+	+	+	-	+	3	0
Infekterad	+	+	+	+	E.T.	1	0
Infekterad	+	+	+	+	+	229	9
Ej infekterad	-	-	-	E.T.	-	0	1
Ej infekterad	-	-	-	E.T.	+	0	1
Ej infekterad	-	-	-	-	E.T.	17	9
Ej infekterad	-	-	-	-	-	411	349
Ej infekterad	-	-	-	-	+	5	10
Ej infekterad	-	-	-	+	-	1	1
Ej infekterad	-	-	-	+	+	0	1
Totalt						750	387

MU = Urinprover från män; MS = Uretrapinnprover från män; E.T. = Prov ej erhållet eller ej tillgängligt för analys.

Aptima-kontrollers RLU-distribution

RLU-distributionen för Aptima positiv kontroll, GC/negativ kontroll, CT och Aptima positiv kontroll, CT/negativ kontroll, GC, från alla Aptima Combo 2-analysomgångar utförda under studierna av de kliniska proverna presenteras i Tabell 13.

Tabell 13: Distribution av total-RLU för kontrollerna i Aptima Combo 2-analysen

Kontroll	Statistik	Total-RLU (x1 000)		
		Klinisk studie av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover	Klinisk studie av vaginala pinnprover	Klinisk studie av PreservCyt-vätskecytologiprover
Positiv kontroll, CT / Negativ kontroll, GC	Max.	1 572	1 996	1 747
	75 :e percentilen	1 160	1 279	1 264
	Median	1 063	1 135	1 165
	25 :e percentilen	996	933	1 024
	Min.	274	174	494
Positiv kontroll, GC / Negativ kontroll, CT	Max.	1 359	1 420	1 438
	75 :e percentilen	1 202	1 255	1 288
	Median	1 093	1 169	1 201
	25 :e percentilen	989	1 084	1 099
	Min.	167	249	166

Precisionsstudie

Precisionsanalys utfördes vid tre inrättningar för att erhålla mått på repeterbarhet och reproducerbarhet. Precisionsstudier utfördes som en del av den kliniska studien av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män och urinprover och den kliniska studien av PreservCyt-vätskecytologiprover. För den förra studien försågs varje inrättning med tre identiska paneler med 13 prover innehållande 0 till 500 fg av CT-rRNA, 0 till 25 000 fg av GC-rRNA eller kombinationer av både CT- och GC-rRNA. Analyser utfördes under tre dagar med olika partier av analysseter varje dag. Deskriptiv statistik för total-RLU, inom analysomgång, mellan analysomgångar och mellan inrättningar sammanfattas i Tabell 14a.

För den senare precisionsstudien etablerades reproducerbarhet med en panel med 12 komponenter som framställdes genom att PreservCyt-lösning tillsattes 0 till 2 000 fg/analys av CT och 0 till 5 000 fg/analys av GC-rRNA och alikvotering av 1,0 mL i provröret i Aptima provöverföringssats. Två (2) operatörer vid var och en av de tre inrättningarna utförde en analysomgång per dag på var och en av de tre dagarna, totalt tre giltiga analysomgångar per operatör. Analyserna utfördes med ett parti av analysseten. Resultaten av precisionsstudien sammanfattas i Tabell 14b.

För båda studierna etablerades reproducerbarhet genom att tillämpligt transportmedium (STM, PreservCyt-lösning) "spetsades" med rRNA. Reproducerbarhet vid analys av kliniska pinnprover, urin eller PreservCyt-vätskecytologiprover innehållande målorganismer har inte fastställts.

Tabell 14a: Transportmedium för pinnprov

Panelkomponent	N	Medel-RLU (x1 000)	Inom analysomgång		Mellan analysomgångar		Mellan inrättningar		
			SD (RLU)	VK (%)	SD (RLU)	VK (%)	SD (RLU)	VK (%)	
Hög	CT-pinnprov	54	1 055	76 588	7,3	83 711	7,9	150 332	14,2
	Dubbelt pinnprov*	54	2 338	93 449	4,0	90 317	3,9	142 898	6,1
	Dubbelt urinprov*	54	2 281	91 487	4,0	106 715	4,7	152 747	6,7
	GC-pinnprov	54	1 265	30 561	2,4	55 642	4,4	34 413	2,7
Mellan	CT-pinnprov	54	1 001	69 831	7,0	77 701	7,8	159 774	16,0
	Dubbelt pinnprov*	54	2 241	152 377	6,8	58 353	2,6	139 983	6,2
	GC-pinnprov	54	1 249	35 142	2,8	60 638	4,9	46 364	3,7
Låg	CT-pinnprov	54	1 013	61 795	6,1	90 906	9,0	131 207	13,0
	Dubbelt pinnprov*	54	2 085	286 034	13,7	161 764	7,8	58 837	2,8
	Dubbelt urinprov*	54	2 201	95 705	4,3	118 760	5,4	106 802	4,9
	GC-pinnprov	54	1 177	42 478	3,6	69 821	5,9	29 836	2,5
Negativt	Pinnprov	54	7	1 301	18,3	2 311	32,5	1 901	26,8
	Urinprov	54	7	861	12,0	2 299	32,1	1 994	27,9

* Dubbelt positiva panelkomponenter innehöll både CT- och GC-rRNA.

Tabell 14b: PreservCyt-lösning

Koncentration (fg/analys)		N	Överens- stämmelse	Medel- RLU (x1 000)	Inom analysomgång		Mellan analysomgångar		Mellan inrättningar		Mellan operatörer	
CT	GC				SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)	SD (x1 000)	VK (%)
0	0	162	97,5 %	9,7	31,6	E. T.	3,4	E. T.	6,4	E. T.	4,7	E. T.
0	5 000	54	96,3 %	1 296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2 000	0	54	100 %	1 140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2 000	5 000	54	100 %	2 345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100 %	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100 %	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1 000	2 500	54	100 %	2 294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1 %	1 911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5 000	54	100 %	2 136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2 000	250	54	96,3 %	2 044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU – relativa ljusenheter; SD = standardavvikelse; VK = variationskoefficient; E.T. representerar prover som ej är tillämpliga för negativa panelkomponenter.

Prover med ej överensstämmande och osäkra resultat innefattades i signalvariabilitetsanalysen.

För VK- och SD-värden som är lika med 0,0 är variabiliteten på grund av denna källa mycket liten i relation till andra källor till variation.

DTS-systemens analytiska prestandaegenskaper

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

Se *PANTHER-systemens analytiska prestandaegenskaper* avseende Panther-systemens specifika analytiska prestandaegenskaper.

Analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet (detektionsgränser) för *Chlamydia trachomatis* bestämdes genom direkt jämförelse mellan spädningar av CT-organismer i cellodling och i analysen. Den angivna analytiska sensitiviteten för analysen är en inklusionsbildande enhet (Inclusion-Forming Unit, IFU) per analys (7,25 IFU/pinnprov, 5,0 IFU/mL urinprov och 9,75 IFU/mL PreservCyt-vätskecytologiprov) för alla 15 CT-serovarerna (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 och L3). Spädningar på mindre än 1,0 IFU/analys för alla serovarer analyserades dock som positiva i Aptima Combo 2-analysen.

Analytisk sensitivitet för *Neisseria gonorrhoeae* fastställdes genom direkt jämförelse mellan spädningar av 57 olika kliniska isolat i odling och i Aptima Combo 2-analysen med pinnprover och urinprover och 20 kliniska isolat med PreservCyt-vätskecytologiprover. Den angivna analytiska sensitiviteten för analysen är 50 celler/analys (362 celler/pinnprov, 250 celler/mL urinprov och 488 celler/mL PreservCyt-vätskecytologiprov). Alla analyserade stammar var dock positiva vid mindre än 50 celler/analys.

Analytisk specificitet

Totalt 154 odlingsisolat utvärderades med Aptima Combo 2-analysen. Dessa isolat inkluderade 86 organismer som kan isoleras från urogenitalkanalerna och 68 ytterligare organismer som utgör ett fylogenetiskt tvärsnitt av organismer. De analyserade organismerna innefattade bakterier, svampar, jästsvampar, parasiter och virus. Alla organismer utom *C. psittaci*, *C. pneumoniae* och virus analyserades vid $1,0 \times 10^6$ celler/analys i transportmedium för både pinnprover och urinprover. Chlamydiae- och Neisseria-organismer analyserades i PreservCyt-lösningmedium. *C. psittaci* och *C. pneumoniae* analyserades vid $1,0 \times 10^5$ IFU/analys. Virus analyserades enligt följande: (a) herpes simplex-virus I och II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/analys, (b) humant papillomvirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA-kopior/analys och (c) cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ infekterade cellodlingsceller/analys. Endast CT- och GC-prover gav positiva resultat i Aptima Combo 2-analysen. Listan med analyserade organismer visas i tabell 15.

Tabell 15: Analytisk specificitet

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

"(n)" avser antalet analyserade stammar.

Alla analyserade organismer gav ett negativt resultat i Aptima Combo 2-analysen baserat på typ av kinetisk profil och RLU.

Interfererande substanser

Pinnprover och PreservCyt-vätskecytologioprover "spetsades" individuellt med följande interfererande substanser: 10 % blod, preventivgel, spermiedödande medel, fuktkräm, hemorrojdsalva, kroppsolja, puder, antifungal kräm, vaginala glidmedel, intimspray och leukocyter ($1,0 \times 10^6$ celler/mL). Urinprover "spetsades" individuellt med följande interfererande substanser: 30 % blod, urinanalyser, protein, glukos, ketoner, bilirubin, nitrat, urobilinogen, pH 4 (syrlig), pH 9 (alkalisk), leukocyter ($1,0 \times 10^6$ celler/mL), cellulärt skräp, vitaminer, mineraler, paracetamol, acetylsalicylsyra och ibuprofen. Alla analyserades avseende potentiell analysinterferens i frånvaro och närvaro av CT och GC vid den

beräknade rRNA-ekvivalenten på 1,0 CT IFU/analys (5 fg/analys) and 50 GC-celler/analys (250 fg/analys). Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism.

Ingen interferens observerades för någon av de analyserade substanserna. Inga amplifieringshämmare observerades i Aptima Combo 2-analysen.

Utbyte

Escherichia coli och *Gardnerella vaginalis* ($2,4 \times 10^5$ celler/analys) och *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* och *Staphylococcus epidermis* ($1,0 \times 10^8$ celler/analys) tillsattes till prover som innehöll rRNA-ekvivalenten på cirka 1,0 CT IFU (5 fg) och 50 GC-celler (250 fg). Dessa tillsatser interfererade inte med amplifiering och detektion av CT eller GC-rRNA med Aptima Combo 2-analys.

Provstabilitetsstudier

A. Endocervikala pinnprover

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för endocervikala pinnprover genererades med poolade negativa pinnprover. Fem poolade prover "spetsades" med CT och GC vid slutliga koncentrationer på 10 IFU respektive 100 CFU per reaktion. De "spetsade" proverna hölls vid -70 °C, -20 °C, 4 °C och 30 °C. Prover analyserades i duplikat dag 0, 20, 35, 60 och 90. Alla analysförhållanden var positiva för både CT och GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

B. PreservCyt-vätskecytologiprover

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för PreservCyt-vätskecytologiprover genererades med poolade negativa PreservCyt-vätskecytologiprover. Fyra poolade prover "spetsades" med CT och GC vid slutliga koncentrationer på 10 IFU respektive 100 CFU per reaktion. PreservCyt-vätskecytologiproverna placerades vid 30 °C under 7 dagar, varefter 1,0 mL av provet tillsattes i ett Aptima överföringsrör. De "spetsade" proverna hölls vid 4, 10 och 30 °C. Prover som förvarades vid 4 och 10 °C analyserades i duplikat dag 0, 6, 13, 26, 30 och 36. Prover som förvarades vid 30 °C analyserades i duplikat dag 0, 5, 8, 14 och 17. Fyra poolade, "spetsade" PreservCyt-vätskecytologiprover tillsattes i Aptima-överföringsrör och placerades vid 30 °C i 14 dagar innan de förvarades vid antingen -20 eller -70 °C. Prover som förvarades vid -20 och -70 °C analyserades i duplikat efter 0, 30, 60, 90 och 106 dagars förvaring. Alla analysförhållanden var positiva för både CT och GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

C. Vaginala pinnprover

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för vaginala pinnprover genererades med poolade negativa pinnprover. Femton vaginala pinnprovspooler "spetsades" med CT och GC vid slutliga koncentrationer på 1,0 IFU respektive 50 CFU per reaktion. De "spetsade" proverna hölls vid -70 °C, -20 °C, 4 °C och 30 °C. Prover analyserades med användning av en alikvot dag 0, 20, 36, 73 och 114. Alla analysförhållanden var positiva för både CT och GC vid alla tidpunkter och temperaturer.

D. Urinprover

Data som underlag till rekommenderade transport- och förvaringsförhållanden för urinprover genererades med negativa urinprover, tio från kvinnor och tio från män.

Urinproverna "spetsades" med CT och GC vid slutliga koncentrationer på 10 IFU respektive 100 CFU per reaktion. Två uppsättningar av de "spetsade" urinproverna hölls på 4 och 30 °C i 24 timmar innan de sattes till urintransportmedierna (UTM). De två uppsättningarna UTM-prover hölls sedan på 4 och 30 °C, och analyserades i triplikat dagarna 0, 1, 5, 20 och 35. Alla prover var positiva både avseende CT och GC när urinproverna hölls vid 4 °C före tillsatsen av UTM. När urinproverna hölls vid 30 °C före tillsatsen av UTM var samtliga prov positiva avseende CT och 95 % var positiva avseende GC vid dag 35. Samma prover analyserades efter 116 dagars förvaring vid -20 och -70 °C. Alla prover var positiva avseende både CT och GC under båda förvaringsförhållandena.

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

Data som underlag till rekommenderade förvaringsförhållanden vid -20 °C för endocervikala pinnprover, uretrapinnprover, vaginala pinnprover, urinprover från kvinnor, urinprover från män och PreservCyt-vätskecytologiprover genererades med 90 prover för varje typ med negativa resultat, där 30 prover "spetsades" med CT och GC vid 1,0 IFU respektive 50 CFU per reaktion; 30 prover "spetsades" vid 0,1 IFU respektive 5 CFU per reaktion; 30 prover spetsades inte. Proverna förvarades vid -20 °C och analyserades dag 0, 200 och 400. Alla "spetsade" prover uppfyllde acceptanskriteriet 95 % överensstämmelse med förväntade resultat.

Överensstämmelse avseende kliniska prover i Tigris DTS-system

Överensstämmelse i Tigris DTS-system

Överensstämmelse mellan Aptima Combo 2-analysresultat genererades i det helt automatiska Tigris DTS-systemet och de semiautomatiska DTS-systemen utvärderades genom analys av endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män, urin från män och kvinnor, vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover. Vart och ett av de kliniska proverna analyserades individuellt med Aptima Combo 2-analys i både Tigris DTS-system och DTS-systemen på GenProbe.

Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover – Endocervikala pinnprov, uretrapinnprov från män och urinprover från män och kvinnor

Manliga och kvinnliga försökspersoner som besökte kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar, akutmottagningar och kliniker för folkhälsa och familjeplanering rekryterades vid sju geografiskt åtskilda kliniska inrättningar med låg till hög prevalens för CT och GC. I studien av överensstämmelse mellan kliniska prover utvärderades överensstämmelse mellan de två systemen med användning av pinnprover och urinprover från 485 män och 576 försökspersoner. Av 1 991 analyserade prover fanns en liten procentandel som initialt var ogiltiga eller osäkra avseende CT eller GC i Tigris DTS-systemet (20, 1,0 %) och i DTS-systemen (14, 0,7 %). Vid upprepade analys fick två (2) kliniska prover osäkra GC-resultat i Tigris DTS-systemet och ingår inte i beräkningarna av ekvivalens. Total överensstämmelse i procent och positiva och negativa överensstämmelser i procent beräknades. Prover som gav ej överensstämmande resultat mellan DTS-systemen och Tigris DTS-systemet analyserades i alternativa TMA-amplifieringsanalyser avseende CT och GC, vilka är nukleinsyreamplifieringsanalyser (NAAT) som detekterar CT- eller GC-rRNA-sekvenser som skiljer sig från de som detekteras i Aptima Combo 2-analysen. Upprepade analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen utfördes även på prover som gav avvikande resultat i Tigris DTS-system och DTS-systemen.

I Tabell 16 och 17 visas de totala överensstämmelserna i procent för alla parvisa analysresultat som erhållits i Tigris DTS-systemet och DTS-systemen för pinnprover respektive urinprover. Totala överensstämmelser var 98,3 % för pinnprover och 99,2 % för urinprover. Se Tabell 5a och 9a avseende prestandauppskattningar för Aptima Combo 2-analys avseende endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män samt urinprover från kvinnor och män som analyserats i DTS-systemen. Kliniska prestandauppskattningar för Tigris DTS-system med endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män samt urinprover från män och kvinnor torde med hänsyn tagen till överensstämmelserönen vara liknande.

Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover – Vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover

Kvinnliga försökspersoner som besökte kliniker för sexuellt överförbara sjukdomar, folkhälsa och OB/GYN bidrog med vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover. De vaginala pinnproverna överfördes direkt till Hologic för analys medan PreservCyt-vätskecytologiprover behandlades på 2 cytopatologiska laboratorier innan de överfördes. Hos Hologic screenades de vaginala pinnproverna och PreservCyt-vätskecytologiprover först med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen. Prover med slutliga ogiltiga eller osäkra resultat i DTS-systemen valdes bort för vidare analys i Tigris DTS-systemet. Prover som var positiva med Aptima Combo 2-analys och en delgrupp av prover som var negativa med Aptima Combo 2-analys valdes ut för jämförande analys i Tigris DTS-systemet. Etthundrasjuttio (170) vaginala pinnprover och 170 PreservCyt-vätskecytologiprover från 181 kvinnliga

försökspersoner analyserades i båda systemen. De flesta proverna (110 vaginala pinnprov och 107 PreservCyt-vätskecytologiprover) som valdes ut för jämförande analys kom från symptomatiska kvinnor. Sjuttion (17) arbetslistor initierades: 13 (76,5 %) var giltiga och 4 (23,5 %) blev ogiltiga p.g.a. att instrumentet detekterade hög bakgrund vid luminometern. Instrumentet hade lösa Detect 1- och 2-kopplingar vilka kunde ha släppt in luft i slangarna eller gjort att fel mängder av detektionsreagenser injicerades. Dessa arbetslistor var giltiga när de analyserades igen. Av de 340 analyserade proven hade inget initiala ogiltiga eller osäkra analysresultat i Tigris DTS-systemet.

I Tabell 18 och 19 visas de totala överensstämmelserna i procent för CT- och GC-detektion för alla parvisa analysresultat som erhöles i Tigris DTS- och DTS-systemen för pinnprov respektive PreservCyt-vätskecytologiprover. Totala överensstämmelser var 98,2 % för vaginala pinnprov och 98,2 % för PreservCyt-vätskecytologiprover. Se tabell 5b, 5c, 9b och 9c avseende prestandauppskattningar för Aptima Combo 2-analys avseende vaginala pinnprov och PreservCyt-vätskecytologiprover som analyserats i DTS-systemen. Kliniska prestandauppskattningar för Tigris DTS-system med vaginala pinnprov och PreservCyt-vätskecytologiprover torde med hänsyn tagen till överensstämmelserönen vara liknande.

Studie av överensstämmelse för klinisk CT/CG-panel – Endocervikala pinnprov, uretrapinnprov från män samt urinprov från kvinnor och män

Studien av överensstämmelse för klinisk CT/CG-panel utvärderade ekvivalens mellan de två systemen med användning av 13 Hologic-preparerade kliniska CT/GC-paneler som innehöll 0 till 2 500 inklusionsbildande enheter (Inclusion Forming Units, IFU)/mL CT och/eller 0 till 125 000 kolonibildande enheter (Colony Forming Units, CFU)/mL GC. De kliniska CT/GC-panelerna skapades från pinnprov och urinprov som tagits från 222 manliga och 117 kvinnliga försökspersoner som fastställdes vara ej infekterade baserat på negativa resultat på pinn- och urinprov med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen. Var och en av de 13 CT/GC-panelerna bestod av 5 replikat av varje provtyp (endocervikalt pinnprov, uretrapinnprov från man, urinprov från kvinna, urinprov från man), totalt 20 replikat per panel.

I Tabell 20 visas överensstämmelserna i procent med förväntade CT- och GC-resultat för Tigris DTS-systemet och DTS-systemen för var och en av de 13 CT/GC-panelerna. Koncentrationerna varierade från 10-faldigt under till 1 000-faldigt över de analytiska kravgränserna för Aptima Combo 2-analysen på 1 IFU/analys för CT och 50 CFU/analys för GC. I Tabell 20 visas även den totala överensstämmelsen i procent (99,3 %) mellan CT/GC-panelresultaten från Tigris DTS-systemet och från DTS-systemen. Positiva och negativa överensstämmelser visas i Tabell 21 och 22 för CT- respektive GC-panelresultat. För pinnprovs- och urinpaneler var positiva överensstämmelser 100 % respektive 96,2 % för CT, och 100 % i båda fallen för GC. För pinnprov och urin var negativa överensstämmelser 100 % respektive 98,0 % för CT, och 100 % i båda fallen för GC. Tre av 5 urinpanelreplikater från kvinnor, vilka var en log under det analytiska sensitivetskravet för Aptima Combo 2-analysen på 1 IFU/analys för CT, var CT– i Tigris DTS-systemet. Ett av 5 urinpanelreplikater från kvinnor från en separat panel var CT– i DTS-systemen.

Tabell 16: Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover: Resultat från endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män¹

Tigris DTS-system	DTS-system				Totalt
	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
Totalt	31	120	69	798	1 018
Överensstämmelse i procent (95 % KI)	96,8 % (83,3-99,9)	90,0 % (83,2-94,7)	97,1 % (89,9-99,6)	99,7 % (99,1-100)	E. T.
Total överensstämmelse i procent (95 % KI): 98,3 % (97,3–99,0)					

+ betecknar Positiv, – betecknar Negativ, E.T. = ej tillämplig.

¹Data som ej visas: Två prover analyserades CT-/GC-osäkra i både Tigris DTS-systemet och DTS-systemen. Ett prov analyserades CT-/GC- i Tigris DTS-systemet, men CT-/GC-osäkert i DTS-systemen. Vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen var detta prov CT-/GC-. Provet analyserades även som GC- i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

²1/1 var CT+/GC+ vid ny analys i DTS-systemen och var CT+ i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

³11/12 analyserades igen. 11/11 var CT-/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen. 9/11 var CT- vid analys i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen och 2/11 var CT+.

⁴2/2 var CT-/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen och var GC- i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

⁵2/2 var CT-/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen och var CT- i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

Tabell 17: Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover: Resultat från urinprover från kvinnor och män

Tigris DTS-system	DTS-system				Totalt
	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
Totalt	32	108	53	777	970
Överensstämmelse i procent (95 % KI)	100 % (89,1-100)	92,6 % (85,9-96,7)	98,1 % (89,9-100)	99,9 % (99,3-100)	E. T.
Total överensstämmelse i procent (95 % KI): 99,2 % (98,1–99,5)					

+ betecknar Positiv, – betecknar Negativ, E.T. = ej tillämplig.

¹ 7/8 var CT-/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen och var CT- i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

1/8 var CT+/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen och var CT+ i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

² 1/1 var CT-/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen och var GC- i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

³ 1/1 var CT-/GC- vid ny analys med Aptima Combo 2-analys i DTS-systemen och var CT+ i den alternativa TMA-amplifieringsanalysen.

Tabell 18: Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover: Resultat från vaginala pinnprover

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

+ betecknar Positiv, – betecknar Negativ, E.T. = ej tillämplig.

Tabell 19: Studie av överensstämmelse mellan kliniska prover: Resultat från PreservCyt-vätskecytologiprover

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

+ betecknar Positiv, – betecknar Negativ, E.T. = ej tillämplig.

Tabell 20: Studie av överensstämmelse för klinisk CT/GC-panel: Överensstämmelse med förväntade CT- och GC-resultat för endocervikala pinnprover, uretrapinnprover från män samt urinpaneler från kvinnor och män

Panelkomponent CT/GC	Panelkomponent- koncentration ¹		Replikat	CT		GC	
	CT IFU/mL	GC CFU/mL		Tigris %Överens.	DTS %Överens.	Tigris %Överens.	DTS %Överens.
Låg/Låg	2,5	125	20	100	100	100	100
Låg/Hög	2,5	125 000	20	100	95 ³	100	100
Hög/Låg	2 500	125	20	100	100	100	100
Hög/Hög	2 500	125 000	20	100	100	100	100
Mycket låg/Neg	0,25 ²	0	20	85 ⁴	100	100	100
Låg/Neg	2,5	0	20	100	100	100	100
Medium/Neg	25	0	20	100	100	100	100
Hög/Neg	2 500	0	20	100	100	100	100
Neg/Mycket låg	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg/Låg	0	125	20	100	100	100	100
Neg/Medium	0	1 250	19	100	100	100	100
Neg/Hög	0	125 000	20	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	20	100	100	100	100
Total överensstämmelse i procent mellan Tigris och DTS (95 % KI): 99,3 % (98,3–99,8)							

IFU = inklusionsbildande enheter (Inclusion Forming Units), CFU = kolonibildande enheter (Colony Forming Units), Tigris %Överens. = överensstämmelse mellan Tigris DTS-systemet och förväntade resultat, DTS %Överens. = överensstämmelse mellan DTS-systemen och förväntade resultat.

¹Ett provrör innehåller cirka 2,9 mL transportmedium för pinnprover och 4,0 mL transportmedium/urinblandning för urinprover.

²CT-koncentrationen i denna kliniska CT/GC-panelkomponent är en log under det analytiska sensitivetskravet för Aptima Combo 2-analysen på 1 IFU/analys (7,25 IFU/pinnprov, 5 IFU/mL urin).

³Ett av 5 urinpanelreplikater från kvinnor var CT- i DTS-systemen.

⁴Tre av 5 urinpanelreplikater från kvinnor var CT- i Tigris DTS-systemet.

Tabell 21: Studie av överensstämmelse i klinisk CT/GC-panel: Resultat för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män samt urinpaneler för kvinnor och män

Prov	N	DTS+	DTS+	DTS–	DTS–	Positiv överensstämmelse (95 % KI)	Negativ överensstämmelse (95 % KI)
		Tigris+	Tigris–	Tigris+	Tigris–		
		N	N	N	N		
Pinnprov	129	80	0	0	49	100 (95,5-100)	100 (92,7-100)
Urinprov	130	76	3 ¹	1 ²	50	96,2 (89,3-99,2)	98,0 (89,6-100)

+ betecknar Positiv, – betecknar Negativ, KI = konfidensintervall.

¹Tre av 5 urinpanelreplikater från kvinnor, vilka var en logg under det analytiska sensitivetskravet för Aptima Combo 2-analysen på 1 IFU/analys för CT, var CT- i Tigris DTS-systemet.

²Ett av 5 urinpanelreplikater från kvinnor var CT- i DTS-systemen.

Tabell 22: Studie av överensstämmelse i klinisk CT/GC-panel: Resultat för endocervikala pinnprover och uretrapinnprover från män samt urinpaneler för kvinnor och män

Prov	N	DTS+	DTS+	DTS–	DTS–	Positiv överensstämmelse (95 % KI)	Negativ överensstämmelse (95 % KI)
		Tigris+	Tigris–	Tigris+	Tigris–		
		N	N	N	N		
Pinnprov	129	79	0	0	50	100 (95,4-100)	100 (92,9-100)
Urinprov	130	80	0	0	50	100 (95,5-100)	100 (92,9-100)

+ betecknar Positiv, – betecknar Negativ, KI = konfidensintervall, Tigris = Tigris DTS-systemet.

Precisionsstudie

Precisionen i Tigris DTS-systemet (dvs. reproducerbarheten) utvärderades vid en extern klinisk inrättning och av Hologic. Precisionen i Aptima Combo 2-analysen utvärderades i tre Tigris DTS-system, på två studieinrättningar, med två Aptima Combo 2-analyspartier och av fyra operatörer. Tabell 23 visar RLU-precisionsdata i form av medelvärde, standardavvikelse, variationskoefficient (VK) och procentuell överensstämmelse med förväntade resultat för beräkningar av variabiliteten mellan inrättningar, mellan operatörer, mellan partier, mellan analysomgångar och inom analysomgångar.

Vid den externa inrättningen utförde två operatörer tre arbetslistor (dvs. analysomgångar) per Aptima Combo 2-analysparti i ett Tigris DTS-system, och slutförde totalt 6 arbetslistor var. På Hologic utförde två operatörer tre arbetslistor per Aptima Combo 2-analysparti i vart och ett av två Tigris DTS-system, och slutförde totalt 12 arbetslistor var. Alltså slutfördes totalt 36 arbetslistor. Varje arbetslista bestod av sex identiska precisionspaneler med 12 komponenter vardera som innehöll 0 till 2 000 fg/analys av CT-rRNA och/eller 0 till 2 433 fg/analys av GC-rRNA. Varje arbetslista bestod av sex identiska precisionspaneler med 12 komponenter vardera som innehöll 0 till 2 000 fg/analys av CT-rRNA och/eller 0 till 5 000 fg/analys av GC-rRNA. Panelkomponenter som innehöll CT och GC placerades i kategorin med låga (5 eller 100 fg/analys), medium (1 000 fg/analys) eller höga (≥ 2 000 fg/analys) koncentrationer av CT och med låga (≤ 250 fg/analys), medium (ca 2 400 fg/analys) eller höga (5 000 fg/analys) koncentrationer av GC. Reproducerbarheten fastställdes genom att pinntransportmedium spetsades med rRNA. Reproducerbarhet vid analys av pinn- och urinprover innehållande målorganism har inte fastställts. Precision beräknades enligt NCCLS-riktlinjerna EP5-A (22).

Tabell 23: Precisionsdata för Tigris DTS-system

Konc.		Inom analysomgång			Mellan inrättningar		Mellan partier		Mellan operatörer		Mellan analysomgångar			
CT	GC	Medel-RLU N	% Överens.	SD (RLU x1 000)	VK (%)	SD (RLU x1 000)	VK (%)	SD (RLU x1 000)	VK (%)	SD (RLU x1 000)	VK (%)	SD (RLU x1 000)	VK (%)	
Neg	Neg	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg	Hög	215	1 216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Hög	Neg	216	1 266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Hög	Hög	210	2 445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg	Låg ¹	217	1 132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Låg 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
Mellan	Mellan	214	2 429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Låg ¹	Låg 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
Låg ¹	Hög	216	2 282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Hög	Låg 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 = standardavvikelse, %VK = procentuell variationskoefficient, %Överens. = procentuell överensstämmelse, Konc. = koncentration. Anm: Variabilitet beroende på vissa faktorer kan vara numeriskt negativ, vilket kan förekomma om variabiliteten beroende på dessa faktorer är mycket liten. När detta förekommer sätts variabiliteten, som härleds från standardavvikelse och % VK, på noll (0). Se godkända NCCLS-riktlinjer EP5-A(22).

¹Låga panelkomponenter "spetsades" vid de krävda analysenssensitiviteterna för analysen (5 fg CT rRNA/analys, 250 fg GC rRNA/analys, eller båda för den dubbelpositiva panelkomponenten). För CT är den analyserade målnivån ekvivalent med ca 36 fg/pinnprov och 25 fg/mL urin. För GC är den analyserade målnivån ekvivalent med ca 1 800 fg/pinnprov och 1 250 fg/mL urin. Baserat på genomstorlek och beräknad DNA:RNA-kvot/cell för varje organism, motsvarar 5 fg 1 IFU CT och 250 fg motsvarar 50 celler GC.

Analytiska prestandaegenskaper för Tigris DTS-system

Se *PANTHER-systemens analytiska prestandaegenskaper* avseende Panther-systemens specifika analytiska prestandaegenskaper.

Studie av analytisk sensitivitetsekvivalens

Spädningar av tre CT-serovarer (E, F, G) som associeras med urogenital sjukdom analyserades i tre Tigris DTS-systeminstrument och parallellt i DTS-systemen. CT-serovareorna späddes i pinntransportmedia och en pool av behandlade urinprover. Koncentrationer varierade från 3 IFU per analys till 0,1 IFU per analys, vilket är en log under kravet på analytisk sensitivitet för analysen av en IFU per analys (7,25 IFU/pinnprov, 5 IFU/mL urin). Procentuell positivitet mellan Tigris DTS- och DTS-systemen var ekvivalent med 95 % konfidens för alla tre serovareorna ned till analyskravsnivån. Även spädningar under nivån analyserades positiva på båda plattformarna. Totalt påvisades jämförbar sensitivitet vid en detektionsnivå på en IFU per analys mellan Tigris DTS- och DTS-systemen.

En sensitivitetspanel i poolen för vaginalprov och en sensitivitetspanel i poolen för efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover bereddes med CT 5 fg rRNA och 60 replikat analyserades i Tigris DTS-systemet. Procentuell positivitet (95 % KI) i Tigris DTS-systemet för vaginala pinnprov var 100 % (95,1–100) och för efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover var den 100 % (95,1–100).

Spädningar av tre kliniska GC-isolat analyserades i tre Tigris DTS-system och parallellt i DTS-systemen. GC-isolaten späddes i pinnprovstransportmedia och en pool av behandlade urinprover. Koncentrationer varierade från 150 celler per analys till 5 celler per analys, vilket är en log under det analytiska sensitivitetskravet för analysen på 50 celler/analys (362 celler/pinnprov, 250 celler/mL urin). Procentuell positivitet mellan Tigris DTS- och DTS-systemen var ekvivalent med 95 % konfidens för alla tre isolaten ned till analyskravsnivån. Även spädningar under nivån analyserades positiva på båda plattformarna. Totalt påvisades jämförbar sensitivitet vid en detektionsnivå på 50 celler per analys mellan Tigris DTS- och DTS-systemen.

En sensitivitetspanel i poolen för vaginalprover och en sensitivitetspanel i poolen för efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover bereddes med GC 250 fg rRNA och 60 replikat analyserades i Tigris DTS-systemet. Procentuell positivitet (95 % KI) i Tigris DTS-systemet för vaginala pinnprov var 100 % (95,1–100) och för efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover var den 100 % (95,1–100).

Klinisk panelstudie av CT/GC "spetsat" med rRNA — Vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover

Den kliniska panelstudien av CT/GC "spetsat" med rRNA utvärderade överensstämmelse mellan de två systemen med användning av två Hologic-beredda kliniska CT/GC-paneler "spetsade" med 0 till 5 000 fg rRNA/analys av CT och/eller 0 till 250 000 fg rRNA/analys av GC. De kliniska CT/GC-panelerna skapades av vaginala pinnprover och PreservCyt-vätskecytologiprover tagna från 309 kvinnliga försökspersoner vilkas prover hade negativa Aptima Combo 2-analysresultat i DTS-systemen när de analyserades hos Hologic. De negativa proverna poolades per provtyp, "spetsades" eller inte med CT- och/eller GC-rRNA och uppdelades i aliquoter som replikat av varje panelkomponent. Replikater av var och en av 13 panelkomponenter med olika "spetsade" rRNA-nivåer kombinerades till en klinisk panel för varje provtyp. Varje panel innehöll totalt 132 replikat.

Ett vaginalt pinnprovreplikater från panelkomponenten med mycket låg CT-koncentration (0,05 fg rRNA/analys) hade ett osäkert CT-resultat i DTS-systemen.

I Tabell 24 visas överensstämmelserna i procent för varje rRNA-nivå i panelerna för vaginala pinnprover respektive PreservCyt-vätskecytologiprover, med förväntade CT- och GC-resultat för Tigris DTS-systemet och för DTS-systemen. Koncentrationerna varierade från 1 log under till 3 log över 5 fg rRNA/analys för CT och 250 fg rRNA/analys för GC. I Tabell 24 visas även totala överensstämmelser i procent (99,2 % för panelen med vaginala pinnprover och 100 % för panelen med PreservCyt- vätskecytologiprover).

Tabell 24: Studie av överensstämmelse mellan kliniska CT/GC-paneler "spetsade" med rRNA
Överensstämmelse mellan förväntade CT- och GC-resultat för panelen med vaginala pinnprover och panelen med PreservCyt- vätskecytologiprover

Panel-komponent CT/GC	Koncentration (fg rRNA/ analys)		Replikat	Panel med vaginala pinnprover				Panel med PreservCyt- vätskecytologiprover			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris %	DTS %	Tigris %	DTS %	Tigris %	DTS %	Tigris %	DTS %
				Överens.	Överens.	Överens.	Överens.	Överens.	Överens.	Överens.	Överens.
Låg/Låg	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Låg/Hög	5	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hög/Låg	5 000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hög/Hög	5 000	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Mycket låg/ Neg	0,5	0	10	100	88,9 ¹	100	100	100	100	100	100
Låg/Neg	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Medium/Neg	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hög/Neg	5 000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Mycket låg	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Låg	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Medium	0	2 500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Hög	0	250 000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg/Neg	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				Total överensstämmelse i procent mellan Tigris och DTS (95 % KI): 99,2 % (95,8–100)				Total överensstämmelse i procent mellan Tigris och DTS (95 % KI): 100 % (97,2–100)			

DTS % Överens. = Överensstämmelse mellan DTS-systemen och förväntade resultat, Tigris % Överens. = Överensstämmelse mellan Tigris DTS-systemet och förväntade resultat.

¹ 1/10 replikat hade osäkra CT-resultat i DTS-systemen och uteslöts från denna analys. 8/9 överensstämde med förväntade resultat. 1/9 var CT- i DTS-systemen. CT-koncentrationen för denna panelkomponent är 1 log under 5 fg rRNA/analys.

Ekvivalensstudie av analytisk specificitet

För en nukleinsyreamplifieringsanalys bestäms analytisk specificitet med avseende på individuella organismer till övervägande del av analysens kemiska egenskaper (t.ex. oligonukleotidsekvenserna) snarare än av plattformen. Eftersom reagenserna för Aptima Combo 2-analysen är identiska för Tigris DTS-systemet och DTS-systemen konstruerades de analytiska specificitetsexperimenten i Tigris DTS-systemet så att det fokuserade på de svåraste odlingsisolaten. Dessa organismer inkluderade sådana som är kända för att korsreagera i andra amplifieringsanalyser. Tjugofyra (24) odlingsisolat valdes ut från panelen med organismer i Tabell 15, inklusive 3 organismer som är närmast släkt med CT och 17 organismer som är närmast släkt med GC. Alla analyserade organismer gav negativa resultat i Tigris DTS-system.

Ekvivalensstudie av interfererande substanser

Blod som ofta återfinns i urogenitala prover kan interferera i vissa amplifieringsanalyser. Helblod användes för att fastställa graden av blodinterferens i Tigris DTS-systemet och ekvivalens mellan Tigris DTS-systemet och DTS-systemen avseende detta möjliga interfererande ämne. Färskt blod tillsattes till pooler av kliniska pinnprover, vaginala pinnprover, efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover och urinprover och analyserades sedan avseende möjlig analysinterferens i frånvaro och närvaro av CT- och GC-mål. Den beräknade rRNA-ekvivalenten för en CT IFU/analys (5 fg/analys) och 50 GC celler/analys (250 fg/analys) användes eftersom dessa representerar analysens analytiska sensitivitet. Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism. Proverna analyserades i två Tigris DTS-systemen. Alla prover innehållande målnukleinsyra var positiva när de analyserades på nivån 10 % (vol/vol) blod i pinnprover, vaginala pinnprover, efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover samt 30 % (vol/vol) blod i urinprover. Alla prover som inte innehöll mål identifierades korrekt som negativa avseende både CT och GC. Dessa resultat är identiska med de som påvisades för DTS-systemen när de spetsades med samma kvantiteter blod.

Blod som tillsattes till pinnprover, vaginala pinnprover, efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover och urinprover vid nivåer som var mycket högre än vad som kan förväntas vid normal provtagning interfererade inte med resultaten i Tigris DTS-systemet.

Studier av kontaminantöverföring för Tigris DTS-systemet

För att etablera att Tigris DTS-systemet minimerar risken för falskt positiva resultat på grund av överföring av kontaminanter, utfördes en analysstudie under flera dagar med "spetsade" paneler i tre Tigris DTS-systemen. I studien användes 20 % GC-prover med höga målkoncentrationer innehållande $1,0 \times 10^9$ celler/reaktion, vilka placerades med slumpmässiga mellanrum bland 80 % negativa prover innehållande pinntransportmedier. I studien analyserades 1 372 prover med höga målkoncentrationer och 5 516 negativa prover med de tre Tigris DTS-systemen. Den totala kontaminantöverföringsfrekvensen, inklusive både falskt positiva och osäkra resultat var i medeltal 0,3 % (18/5 491). Totalt 25 negativa prover rapporterades som ogiltiga och exkluderades från beräkningen. En separat analys utfördes på en undergrupp av studiepopulationen; undergruppen bestod av de negativa prover som kom omedelbart efter ett positivt resultat i ett prov med hög målkoncentration. Kontaminantöverföringsfrekvensen för denna populationsdelgrupp, inklusive både falskt positiva och osäkra resultat, var i medeltal 1,1 % (12/1 097). För falskt positiva resultat för denna delgrupp varierade kontaminantöverföringsfrekvensen från 0 till 1,1 % för de tre Tigris DTS-systemen. För osäkra resultat i denna delgrupp varierade kontaminantöverföringsfrekvensen från 0 till 0,9 % för de tre Tigris DTS-systemen. Dessa resultat demonstrerar att överföring av kontaminanter är minimerad i Tigris DTS-system.

Panther-systemets analytiska prestandaegenskaper**Studie av överensstämmelse i "spetsad" klinisk panel**

Individuella negativa urinprover "spetsades" med CT-serovar G, GC eller en kombination av CT och GC för att skapa en panel med 120 CT-positiva, 120 GC-positiva och 120 dubbelpositiva panelkomponenter. CT-positiva panelkomponenter "spetsades" med organismer vid 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL eller 25 IFU/mL (0,5 fg/analys, 5 fg/analys eller 50 fg/analys). GC-positiva panelkomponenter "spetsades" med organismer vid 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL eller 1 250 CFU/mL (25 fg/analys, 250 fg/analys eller 2 500 fg/analys). Dubbelpositiva "spetsades" med CT-organismer vid 2,5 IFU/mL (5 fg/analys) och GC-organismer vid 2 500 000 CFU/mL (5 000 000 fg/analys) eller CT vid 25 IFU/mL (50 fg/analys) och GC vid 1 250 CFU/mL (2 500 fg/analys) eller CT vid 25 000 IFU/mL (50 000 fg/analys) och GC vid 125 CFU/mL (250 fg/analys) eller CT vid 2,5 IFU/mL (5 fg/analys) och GC vid 125 CFU/mL (250 fg/analys). Dessutom togs 120 CT- och GC-negativa urinprover. De positiva och negativa panelerna analyserades i tre Panther-system och tre Tigris DTS-system. Positiv överensstämmelse i procent mellan Panther- och Tigris DTS-systemet var 100 % med ett lägre 95 % konfidensintervall på 99,5 för CT och GC. Negativ överensstämmelse i procent mellan Panther-systemet och Tigris DTS-systemet var 99,9 % med ett lägre 95 % konfidensintervall på 99,5. Studiens resultat visas i tabell 25.

Tabell 25: Studie av överensstämmelse i "spetsad" klinisk panel: Överensstämmelse med förväntade CT- och GC-resultat

Panelkomponent	Koncentration (IFU eller CFU/mL)		Koncentration (fg/analys)		Replikat	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris %Överens.	Panther %Överens.	Tigris %Överens.	Panther %Överens.
CT/GC-paneler^{1,2}									
Låg/Låg	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Med/Med	25	1 250	50	2,500	90	100	100	100	100
Låg/Hög	2,5	2 500 000	5	5 000 000	90	100	100	100	100
Hög/Låg	25 000	125	50 000	250	90	100	100	100	100
GC-paneler^{2,3}									
Neg/Mycket låg	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg/Låg	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg/Medium	0	1 250	0	2 500	120	100	99,2	100	100
CT-paneler^{1,3}									
Mycket låg/Neg	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Låg/Neg	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Medium/Neg	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negativa paneler³									
Neg/Neg	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

*En panelkomponent tillverkades på fel sätt och uteslöts från analysen.

¹Total CT-positiv överensstämmelse i procent mellan Tigris DTS-systemet och Panther-systemet (95 % KI): 100 % (99,5–100).

²Total GC-positiv överensstämmelse i procent mellan Tigris DTS-systemet och Panther-systemet (95 % KI): 100 % (99,5–100).

³Total negativ överensstämmelse i procent mellan Tigris DTS-systemet och Panther-systemet (95 % KI): 99,9 % (99,5–100).

Studie av analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet för Aptima Combo 2-analysen prövades med tre representativa provmatriser. Dessa var urin som behandlats med urintransportmedium (Urine Transport Medium, UTM), lösning för PreservCyt-vätskecytologiprover spädd med pinnprovstransportmedium (Swab Transport Medium, STM) och STM. Pooler av dessa tre matriser "spetsades" med CT- och GC-rRNA vid följande koncentrationer vid RNA-

ekvivalenta koncentrationer 0,5 fg/analys, 5 fg/analys och 50 fg/analys (rRNA-ekvivalenter på 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL eller 25 IFU/mL) för CT eller 25 fg/analys, 250 fg/analys eller 2 500 fg/analys för GC (rRNA-ekvivalenter på 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL eller 1 250 CFU/mL). Beräkningen av rRNA-ekvivalenterna baserades på genomstorleken och den uppskattade DNA:RNA-kvoten per cell i varje organism. Dessa paneler analyserades i tre Panther-system med tre partier av reagenser i replikat om 96. Överensstämmelse med det förväntade resultatet beräknades. Överensstämmelse med förväntade resultat var 100 % (95 % KI 96,1–100 %) för alla urinpaneler, 100 % (95 % KI 96,0–100 %) för alla paneler med lösning för PreservCyt-vätskecytologiprover och 100 % (95 % KI 96,1–100 %) för alla STM-paneler. Den analytiska sensitiviteten för analysen är 2,5 IFU/mL för CT och 125 CFU/mL för GC.

Studie av reproducerbarhet

Precisionen för Aptima Combo 2-analysen utvärderades i tre Panther-system och med tre Aptima Combo 2-analyspartier över en period på 24 dagar. Paneler tillverkades genom att STM "spetsades" med CT- och/eller GC-rRNA vid koncentrationerna som visas i tabell 26. Operatörer utförde två analysomgångar per dag och körde varje panelkomponent i replikat om två per omgång. Överensstämmelsen med det förväntade resultatet beräknades och precision beräknades enligt NCCLS riktlinjer EP5-A2 (24). Det totala antalet replikat för varje panel var 96. I tabell 26 visas RLU-precisionsdata i form av medelvärde, standardavvikelse, variationskoefficient (VK) och procentuell överensstämmelse med förväntade resultat för beräkningar av variabiliteten mellan instrument, mellan partier, mellan analysomgångar och inom analysomgångar, liksom total variabilitet.

Tabell 26: Panther-systemets precision för Aptima Combo 2-analysen

Matris	CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)	N*	Medel- RLU (x1 000)	% Överens.	Mellan instrument		Mellan partier		Mellan analys- omgångar		Inom analys- omgång		Totalt	
						SD	VK	SD	VK	SD	VK	SD	VK	SD	VK
						(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)	(x1 000)	(%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1 226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1 249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1 268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1 081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1 266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1 250	96	1 309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2 456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2 500	96	2 509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1 000	2 500	96	2 496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
Urinprov	1 000	125	96	2 471	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	1 129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1 246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1 016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1 209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1 250	96	1 252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95	2 290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
PreservCyt	0,25	0	96	1 113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1 194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1 222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1 189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1 250	95	1 239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95	2 333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5

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

* Totalt antal replikat för varje panel = 96. I utvalda analysomgångar omtestades inte enskilda ogiltiga replikat.

Analytisk specificitet

Analytisk specificitet analyserades inte i Panther-systemet. Se *Analytiska prestandaegenskaper för Tigris DTS-system avseende Ekvivalensstudie av analytisk specificitet*.

Ekvivalensstudie av interfererande substanser

Blod som ofta återfinns i urogenitala prover kan interferera i vissa amplifieringsanalyser. Helblod användes för att fastställa graden av blodinterferens i Panther-systemet och avseende detta möjliga interfererande ämne. Färskt blod tillsattes till kliniska pooler av vaginala pinnprover, efterbehandlade PreservCyt-vätskecytologiprover eller urinprover och analyserades sedan avseende möjlig analysinterferens i frånvaro och närvaro av CT- och GC-mål. De beräknade rRNA-ekvivalenterna för en CT IFU/analys (5 fg/analys) och

50 GC celler/analys (250 fg/analys) användes som målkoncentrationer eftersom dessa representerar analysens analytiska sensitivitet. Prover analyserades i Panther-systemet. Alla prover innehållande målnukleinsyra var positiva när de analyserades på nivån 10 % (vol/vol) blod i pinnprover eller PreservCyt-vätskecytologiprover eller 30 % (vol/vol) blod i urinprover. Alla prover som inte innehöll mål identifierades korrekt som negativa avseende både CT och GC. Dessa resultat är identiska med de som påvisades för Tigris DTS-systemet när de "spetsades" med samma kvantiteter blod. Blod som tillsattes till pinnprover, PreservCyt och urinprover vid nivåer som var mycket högre än vad som kan förväntas vid normal provtagning interfererade inte med resultaten i Panther-systemet.

Studier av kontaminantöverföring för Panther-systemet

För att etablera att Panther-systemet minimerar risken för falskt positiva resultat på grund av överföring av kontaminanter, utfördes en analytisk studie med flera analysomgångar med "spetsade" paneler i tre Panther-system. Överföring av kontaminanter bedömdes med användning av ca 20 % GC-prover med hög titer utspridda mellan negativa prover. I analysomgångarna ingick kluster av högpositiva prover med kluster av negativa prover liksom enstaka högpositiva prover utspridda i ett visst mönster inom analysomgången. Prover med hög titer tillverkades med användning av STM "spetsat" med GC-rRNA för att ge en slutlig koncentration på 5×10^5 fg rRNA/reaktion (rRNA-ekvivalent på $2,5 \times 10^5$ CFU/mL). Analys utfördes med 5 analysomgångar i vart och ett av tre Panther-system med totalt 2 936 negativa prover. Den totala överföringsfrekvensen av kontaminanter var 0 % med ett 95 % konfidensintervall på 0–0,1 %. Fyra negativa prover rapporterades som ogiltiga och exkluderades från beräkningen.

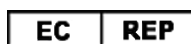
Litteratur

1. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* **296**:306-310.
2. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J. Clin. Microbiol.* **34**:2395-2400.
3. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **164**:1771-1781.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. **51** (RR-15).
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2011. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. November.
6. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol. Cell. Probes.* **11**:243-249.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
11. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* **95**:28-32.
12. **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.

13. **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.
14. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. *Ann. of Intern. Med.* **74**:979-993.
15. **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.
16. **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.
17. **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.
18. **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.
19. **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.
20. **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.
21. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory*. February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
22. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
23. **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.
24. **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).
25. **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.
26. **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.
27. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
28. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
29. **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.
30. **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.
31. **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.
32. **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.
33. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* **37**:74-80.
34. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* **57**:1040-1049.



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



EMERGO EUROPE
Molenstraat 15
2513 BH, Haag
Nederländerna

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

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

Besök www.hologic.com för ytterligare kontaktinformation.

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

eppendorf (stilliserat) och REPEATER är varumärken som tillhör Eppendorf AG.
TECAN och FREEDOM EVO är varumärken som tillhör Tecan Group AG.

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

© 2001-2016 Hologic, Inc. Med ensamrätt.

502183SV Rev. 003

2016-11