

REF **200300 NeuMoDx™ CT/NG Test Strip**
R only

VOORZICHTIG: Voor VS: uitsluitend bestemd voor export

IVD Voor *in-vitro* diagnostisch gebruik met het NeuMoDx 288 System en NeuMoDx 96 Molecular System

 Ga voor updates van bijsluiters naar: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 288 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600108

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 96 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600317

BEOOGD GEBRUIK

De NeuMoDx CT/NG Assay is, zoals uitgevoerd in het NeuMoDx 96 Molecular System en het NeuMoDx 288 Molecular System, een geautomatiseerde, kwalitatieve *in-vitro* nucleïnezuuramplificatietest voor de rechtstreekse detectie en differentiatie van DNA van *Chlamydia trachomatis* (CT) en/of DNA van *Neisseria gonorrhoeae* (NG) in urogenitale specimens. Bij de assay wordt gebruikgemaakt van realtime polymerasekettingreactie (Polymerase Chain Reaction; PCR) voor de detectie van *Chlamydia trachomatis*-DNA en *Neisseria gonorrhoeae*-DNA in vaginale uitstrijkjes die door een arts zijn afgenomen, vaginale uitstrijkjes die door de patiënt zelf zijn afgenomen (in een klinische omgeving) en endocervicale uitstrijkjes die alle zijn afgenomen met een wattenstaafje met polyester tip met een plastic applicator in universeel transportmedium (Universal Transport Medium, UTM-RT®, Copan Diagnostics, CA, VS, of BD™ Universal Viral Transport System, BD™ UVT, Becton, Dickinson and Company, MD, VS of een gelijkwaardig middel), cervicale specimens afgenomen in PreservCyt®-oplossing (Hologic®, Inc, MA, VS), en urine van mannen en vrouwen. De resultaten van de NeuMoDx CT/NG Assay kunnen worden gebruikt als hulpmiddel voor de diagnose van infecties met chlamydia en urogenitale gonokokken bij zowel symptomatische als asymptomatische personen.

SAMENVATTING EN UITLEG

Voor het testen van urine met de NeuMoDx CT/NG Assay is een urinemonster nodig dat is verzameld in een standaard opvangbeker zonder conserveermiddelen of toevoegingen. Ter voorbereiding op de test wordt er een aliquot deel van de urine overgebracht naar een secundair buisje dat compatibel is met het NeuMoDx System. Dit buisje wordt in speciale monsterdragers in het NeuMoDx System geplaatst om de verwerking in gang te zetten. Van elk monster wordt een aliquot van 550 µl gemengd met NeuMoDx Lysis Buffer 2. Het NeuMoDx System voert vervolgens automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor de extractie van het beoogde nucleïnezuur, het voorbereiden van het geïsoleerde DNA voor realtime PCR-amplificatie en, indien aanwezig, het amplificeren en detecteren van de amplificatiedoelwitten (gedeelten van de *beoogde* gensequenties van de CT- en NG-chromosomen en plasmiden).

Voor het testen van een uitstrijkje met de NeuMoDx CT/NG Assay moet er een endocervicaal uitstrijkje of een door een arts of de patiënt zelf afgenomen vaginaal uitstrijkje zijn afgenomen met een wattenstaafje met polyester tip met een plastic applicator in 3 ml universeel transportmedium (UTM-RT, UVT) of een gelijkwaardig middel. Het uitstrijkje kan rechtstreeks vanaf het primaire buisje met transportmedium worden getest of vanaf een aliquot dat in een secundair buisje is overgebracht dat compatibel is met het NeuMoDx System en dat met behulp van de juiste monsterdrager in het NeuMoDx System is geplaatst om de verwerking in gang te zetten. Als het monster bevroren is, wordt aangeraden om het ontdooide monster 5-10 minuten voor te verwarmen op 85 °C voordat u het gaat testen. Van elk uitstrijkje wordt een aliquot van 400 µl gemengd met NeuMoDx Lysis Buffer 2. Het NeuMoDx System voert vervolgens automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor de extractie van het beoogde nucleïnezuur, het voorbereiden van het geïsoleerde DNA voor realtime PCR-amplificatie en, indien aanwezig, het amplificeren en detecteren van de amplificatiedoelwitten (gedeelten van de *beoogde* gensequenties van de CT- en NG-chromosomen en plasmiden).

Om een cytologisch specimen te testen met behulp van de NeuMoDx CT/NG Assay, wordt een ThinPrep® Pap Test afgenomen door een arts conform de aanwijzingen van de fabrikant. Na de verwerking in een ThinPrep®-processor moet er een aliquot van de PreservCyt®-oplossing worden overgebracht naar een secundair buisje dat compatibel is met het NeuMoDx System. Dit buisje wordt in de geschikte monsterdrager in het NeuMoDx System geplaatst om de verwerking in gang te zetten. Het specimen dient op kamertemperatuur te zijn voordat het wordt verwerkt. Van elk monster wordt een aliquot van 550 µl PreservCyt-vloeistof gemengd met NeuMoDx Lysis Buffer 2. Het NeuMoDx System voert vervolgens automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor de extractie van het beoogde nucleïnezuur, het voorbereiden van het geïsoleerde DNA voor realtime PCR-amplificatie en, indien aanwezig, het amplificeren en detecteren van de amplificatiedoelwitten (gedeelten van de *beoogde* gensequenties van de CT- en NG-chromosomen en plasmiden).

De NeuMoDx CT/NG Assay omvat een DNA-monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control; SPC1) als hulpmiddel voor het opsporen van mogelijke remmers en fouten van het NeuMoDx System of van reagentia die tijdens de extractie- en het amplificatieprocessen kunnen optreden.

Chlamydia trachomatis- en *Neisseria gonorrhoeae*-infecties zijn wereldwijd twee van de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen. In de Verenigde Staten werd in 2016 meer dan 1,6 miljoen keer de diagnose chlamydia en 470.000 keer de diagnose gonorrhoe vastgesteld. Volgens het meest recente rapport van de Centra voor ziektebestrijding en -preventie (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) was dit het hoogste aantal ooit (CDC, 2017)¹.

Chlamydiae zijn niet-motiele, gramnegatieve en obligate intracellulaire bacteriën. De soort *Chlamydia trachomatis* bestaat uit vijftien serotypes (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 en L3) die ziektes kunnen veroorzaken bij mensen.² Serotypes D tot en met K zijn de hoofdoorzaak van genitale chlamydia-infecties bij mannen en vrouwen.² *C. trachomatis* kan niet-gonokokkale urethritis, epididymitis, proctitis, cervicitis, acute salpingitis en een bekkenontsteking (Pelvic Inflammatory Disease; PID) veroorzaken.³⁻⁶ Chlamydia-infecties verlopen bij zowel mannen als vrouwen vaak zonder symptomen. Kinderen van geïnfecteerde moeders lopen significant meer risico op het oplopen van conjunctivitis en longontsteking door chlamydia pneumoniae.^{7,8} Onbehandelde infecties kunnen leiden tot PID, een belangrijke oorzaak van onvruchtbaarheid, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en chronische bekkenpijn.⁵ Uit gegevens van gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep op het gebied van screening van chlamydia blijkt dat screeningprogramma's tot een vermindering van de incidentie van PID kunnen leiden.⁹⁻¹² Net als andere inflammatoire soa's, kan een chlamydia-infectie zorgen voor de overdracht van hiv.¹³ Bovendien kunnen zwangere vrouwen met een chlamydia-infectie deze infectie tijdens de bevalling overdragen op hun kind. Dit kan leiden tot ophthalmia neonatorum en uiteindelijk tot blindheid en longontsteking. Vanwege de hoge ziektelast en risico's die de infectie met zich meebrengt, adviseren de CDC om alle seksueel actieve vrouwen die jonger zijn dan 25 jaar en vrouwen van 25 jaar en ouder met een verhoogde kans op infectie (bijv. vrouwen met nieuwe of meerdere sekspartners) jaarlijks te screenen op chlamydia.¹⁴

Neisseria gonorrhoeae is de veroorzaker van gonorrhoe. *N. gonorrhoeae* zijn niet-motiele, gramnegatieve diplokokken. *N. gonorrhoeae*-infecties treden het meest op in de urinewegen. NG-infecties veroorzaken vaak een heviger ontstekingsreactie dan *C. trachomatis*, maar verlopen bij vrouwen tot het moment dat er complicaties zoals PID optreden meestal zonder symptomen.¹⁵ PID kan leiden tot onvruchtbaarheid door beschadigde eileiders, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en chronische bekkenpijn. Bij mannen veroorzaakt het merendeel van de urineweginfecties pijn in de urineweg tijdens het plassen of moeilijk plassen (meestal symptomatisch) en, minder gebruikelijk, epididymitis of gedissemineerde gonokokkale infectie.¹⁵ Bovendien geven epidemiologische en biologische studies sterke aanwijzingen dat gonokokkale infecties HIV kunnen overdragen.¹³ De CT/NG Assay gebruikt realtime PCR om een gebied van het meervoudige opaciteitsgen op het *Neisseria gonorrhoeae*-chromosoom te detecteren.

Oorspronkelijk was het kweken van *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* de 'gouden standaard' voor de detectie van CT/NG. Om ze te kunnen kweken, moeten de organismen tijdens transport en opslag echter levensvatbaar blijven. De kweekmethoden voor CT zijn lastig te standaardiseren, technisch veeleisend, duur, arbeidsintensief en relatief ongevoelig. Kweekmethoden die worden gebruikt voor de gangbare diagnose van NG-infecties kunnen een goede klinische gevoeligheid hebben, maar vereisen isolatie van het organisme op selectieve media en zijn zeer afhankelijk van een juiste hantering van het specimen. Verkeerde opslag of transport van het specimen kan leiden tot verminderde levensvatbaarheid van het organisme en vals-negatieve resultaten opleveren. Daarnaast kunnen slechte monstertechnieken, toxische afnamematerialen en de groeiremmende werking van bestanddelen van lichaamsvloeistoffen ook resulteren in vals-negatieve resultaten. Door deze nadelen zijn de kweekmethodes minder geschikt om als test voor routinescreening te dienen. Er zijn meerdere laboratoriumalternatieven voor kweekmethoden ontwikkeld, zoals de nucleïnezuuramplificatiemethode (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT), om chlamydia en gonorrhoe te detecteren. Sinds 2002 hebben verbeterde NAAT-technologieën in combinatie met minder gebruik van invasieve specimenafnamemethoden ertoe geleid dat NAAT-methoden aanzienlijk vaker worden gebruikt voor de diagnose van CT en NG. Nucleïnezuuramplificatie is op dit moment de enige aanbevolen niet-kweektestmethode voor routinematig laboratoriumgebruik in CT/NG door CDC sinds 2014.¹⁶ De CT/NG Assay gebruikt realtime PCR om twee afzonderlijke gebieden in *Chlamydia trachomatis* te detecteren: één gericht op het helicasegen aanwezig in de meervoudige cryptische plasmiden en één gericht op het buitenste membraan van het CT-chromosoom. De detectie van CT is zodoende niet beïnvloed door de recente mutatie vastgesteld in de 23S-regio van het CT-chromosoom, of door de verwijdering van de plasmiden in de nvCT vastgesteld in Zweden in 2006.

UITGANGSPUNT VAN DE PROCEDURE

Met de NeuMoDx CT/NG Assay worden de technologieën van DNA-extractie met die van amplificatie/detectie gecombineerd met behulp van realtime PCR. Specimens worden verzameld in standaard urineopvangbekers, afnamebuisjes voor uitstrijkjes (UTM-RT UVT of een gelijkwaardig middel) of PreservCyt®-vloeistof (een ThinPrep® Pap Test). Het NeuMoDx System zuigt automatisch een aliquot van het urinespecimen, uitstrijkje of cytologisch specimen op en mengt dit met NeuMoDx Lysis Buffer 2 en de in de NeuMoDx Extraction Plate opgenomen extractiereagentia om de verwerking in gang te zetten. Het NeuMoDx System automatiseert en integreert extractie en concentratie van DNA, bereiding van reagentia, nucleïnezuuramplificatie en detectie van de beoogde sequentie met behulp van realtime PCR. De geïntegreerde monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC1) dient als hulpmiddel voor het opsporen van zowel mogelijke remmers als fouten van het systeem, het proces of de reagentia. Zodra het specimen in het NeuMoDx System is geplaatst, zijn er geen handelingen meer nodig door een laborant.

De NeuMoDx Systems gebruiken een combinatie van hitte, lytisch enzym en extractiereagentia om cellyse en DNA-extractie uit te voeren en remmende stoffen te verwijderen. De vrijgekomen nucleïnezuren worden opgevangen door paramagnetische deeltjes. De deeltjes met de gebonden nucleïnezuren worden in de NeuMoDx Cartridge geplaatst, waar vervolgens de ongebonden bestanddelen die geen DNA zijn, worden weggewassen met het NeuMoDx Wash Reagent en het gebonden DNA wordt geëluëerd met het NeuMoDx Release Reagent. Het NeuMoDx System doordrenkt daarna de eigen NeuDry™-amplificatiereagentia met het geëluëerde DNA. Deze reagentia bevatten alle elementen die nodig zijn om de beoogde CT- en NG-doelen en een gedeelte van de SPC1-sequentie te amplificeren. Zo kunnen zowel de doel- als controle-DNA-sequenties tegelijkertijd worden geamplificeerd en gedetecteerd. Na reconstitutie van de gedroogde PCR-reagentia brengt het NeuMoDx System het bereide PCR-mengsel over naar één PCR-kamer (per specimen) van de NeuMoDx Cartridge. Amplificatie en detectie van de controle- en doel-DNA-sequenties (indien aanwezig) vinden plaats in de PCR-kamer. De NeuMoDx Cartridge, met inbegrip van de PCR-kamer, is zodanig ontworpen dat hij na realtime PCR het amplificaat vasthoudt, en zo het risico op contaminatie na amplificatie vrijwel elimineert.

De geamplificeerde doelen worden realtime gedetecteerd met behulp van hydrolyseprobeverbindingen (meestal aangeduid met TaqMan®-verbindingen) die gebruikmaken van fluorogene, amplificatiespecifieke oligonucleotideprobleemoleculen voor hun respectievelijke doelen. TaqMan-probes bestaan uit een fluorofoor die covalent is bevestigd aan het 5'-uiteinde van de oligonucleotideprobe en een quencher die is bevestigd aan het 3'-uiteinde. De fluorofoor en de quencher bevinden zich vlak bij elkaar op de intacte probe, waardoor het quenchermolecuul het fluoresceert dat wordt uitgestraald door de fluorofoor dooft door middel van Förster-resonantie-energieoverdracht (Förster Resonance Energy Transfer; FRET).

TaqMan-probes zijn bedoeld om uit te hybridiseren binnen een DNA-gebied dat is geamplificeerd door een specifieke set primers. Terwijl de Taq-DNA-polymerase de primer verlengt en de nieuwe streng synthetiseert, degradeert de activiteit van de 5'- tot 3'-exonuclease van de Taq-DNA-polymerase de probe die aan de template is gehybridiseerd. Door de degradatie geeft de probe de fluorofoor vrij en wordt de nabijheid met de quencher verbroken, waardoor het dovende effect door middel van FRET wordt doorbroken en de fluorofoor kan worden gedetecteerd. Het resulterende fluorescente signaal dat wordt gedetecteerd in de thermocycler van het NeuMoDx System is recht evenredig aan de vrijgekomen fluorofoor.

Er wordt een TaqMan-probe gebruikt die gemerkt is met een fluorofoor (Bekrachtiging: 490 nm en emissie: 521 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde voor het detecteren van NG-DNA en er wordt een TaqMan-probe gebruikt die gemerkt is met een fluorofoor (Bekrachtiging: 590 nm en emissie: 610 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde voor het detecteren van CT-DNA. Voor de detectie van de monsterverwerkingscontrole is de TaqMan-probe gemerkt met een andere fluorescerende kleurstof (Bekrachtiging: 535 nm en emissie: 556 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde. Het NeuMoDx System meet het fluorescentiesignaal dat aan het einde van elke amplificatiecyclus wordt uitgezonden door de TaqMan-probes. Wanneer de amplificatie is voltooid, analyseert het NeuMoDx System de gegevens en geeft het systeem een definitieve kwalitatieve uitslag (POSITIVE [POSITIEF], NEGATIEF [NEGATIEF], INDETERMINATE [ONBEPAALD], UNRESOLVED [ONBEKEND], NO RESULT [GEEN RESULTAAT]).



REAGENTIA/VERBRUIKSARTIKELN

Meegeleverde materialen

REF	Inhoud	Eenheden per verpakking	Tests per eenheid	Tests per verpakking
200300	NeuMoDx CT/NG Test Strip <i>Gedroogde realtime PCR-reagentia met specifieke TaqMan-probes en -primers voor CT/NG met specifieke TaqMan-probes en -primers voor monsterverwerkingscontroles.</i>	6	16	96

Materialen die benodigd zijn, maar niet worden meegeleverd (afzonderlijk verkrijgbaar via NeuMoDx)

REF	Inhoud
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Gedroogde paramagnetische deeltjes, lytisch enzym en monsterverwerkingscontroles</i>
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Hamilton® CO-RE/CO-RE II Tips (300 µl) met filters
235905	Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (1000 µl) met filters

Wattenstaafjes en transportmedia (niet meegeleverd)

Monstertype	Aanbevolen medium	Aanbevolen afnamehulpmiddel
Vaginaal of endocervicaal uitstrijkje	3 ml Universal Transport Medium (Copan UTM-RT)	Flexible Minitip Nylon® Flocked Swab (Copan)
	3 ml Universal Viral Transport System (BD UVT)	Flexible Minitip Flocked Swab (BD)
Cytologisch specimen	Pap-specimen in PreservCyt®-oplossingsvloeistof	Combinatie van cervixborstel of endocervicale borstel/kunststof spatel

Benodigde, maar niet meegeleverde instrumentatieapparatuur

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] of NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]



WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- De NeuMoDx CT/NG Test Strip is uitsluitend geschikt voor *in-vitro* diagnostisch gebruik met NeuMoDx Systems.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet na de vermelde uiterste gebruiksdatum.
- Gebruik de reagentia niet als de verzegeling is verbroken of als de verpakking bij aankomst is beschadigd.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet als de beschermhoes bij levering is geopend of beschadigd.
- Gebruik geen urine die in opvangbekers met conserveermiddelen is verzameld. De NeuMoDx CT/NG Assay is niet gevalideerd voor gebruik met conserveermiddelen.
- Uitstrijkjes moeten worden afgenomen met behulp van een polyester wattenstaafje met een plastic applicator. Verwijder vóór het testen het uitstrijkje uit transportmedia. De NeuMoDx CT/NG Assay is niet gevalideerd voor gebruik met andere soorten wattenstaafjes.
- Neem uitstrijkjes alleen af in UTM-RT, UVT of een gelijkwaardig middel. De NeuMoDx CT/NG Assay is niet gevalideerd voor gebruik met andere transportmiddelen.
- Cytologische specimina moeten worden afgenomen door een arts en conform de aanwijzingen voor het afnemen van de ThinPrep® Pap Test. ThinPrep® Pap Tests worden afgenomen in PreservCyt®-vloeistof.
- Neem cytologische specimina alleen af in PreservCyt®-vloeistof. De NeuMoDx CT/NG Assay is niet gevalideerd voor gebruik met andere cytologische conserveermiddelen.
- Cytologische specimina moeten op kamertemperatuur zijn voordat deze worden getest in NeuMoDx System. Voor specimina die bij een temperatuur van 4 °C worden bewaard met een aliquot van 1 ml in een dochterbuisje, wordt een incubatieperiode van 30 minuten op kamertemperatuur aangeraden. Voor volle ThinPrep-containers (ong. 20 ml PreservCyt) die bij een temperatuur van 4 °C worden bewaard, wordt een incubatieperiode van 40 minuten op kamertemperatuur aangeraden.
- Het minimale specimenvolume is afhankelijk van de grootte van het buisje en de specimenbuisjesdrager volgens de onderstaande specificaties:
 - **Specimenbuisjesdrager (32 buisjes):** ≥ 700 µl specimen is nodig bij gebruik van secundaire buisjes die geschikt zijn voor de specimenbuisjesdrager voor 32 buisjes; een kleiner volume kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
 - **Specimenbuisjesdrager (24 buisjes):** ≥ 2 ml specimen is nodig bij het gebruik van primaire buisjes, of ≥ 1,1 ml specimen is nodig bij gebruik van secundaire buisjes die geschikt zijn voor de specimenbuisjesdrager voor 24 buisjes. Een volume onder het opgegeven minimum kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
 - **Specimenbuisjesdrager met laag volume (32 buisjes):** ≥ 650 µl urine of cytologisch specimen of een uitstrijkje van ≥ 550 µl is nodig bij het gebruik van secundaire buisjes die geschikt zijn voor de specimenbuisjesdrager met laag volume (32 buisjes). Een volume onder het opgegeven minimum kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
- Het uitvoeren van een CT/NG-test met behulp van een NeuMoDx CT/NG Test Strip bij urinespecimina of uitstrijkjes van meer dan 7 dagen oud kan leiden tot ongeldige of foutieve resultaten.
- Het uitvoeren van een CT/NG-test bij een cytologisch specimen van meer dan 30 dagen oud dat is bewaard bij 2-30 °C, kan leiden tot ongeldige of foutieve resultaten (zie de aanbeveling van de fabrikant van de ThinPrep® Pap Test).
- Voorkom besmetting van reagentia met microben en deoxyribonucleasen (DNase). U kunt het best steriele, DNase-vrije wegwerppipetten gebruiken. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet.
- Hanteer of demonteer na het amplificatieproces geen NeuMoDx Cartridges om besmetting te voorkomen. Haal onder geen enkele omstandigheid NeuMoDx Cartridges uit de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval. De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om besmetting te voorkomen.
- Let goed op dat de NeuMoDx CT/NG Test Strip, de benodigde verbruiksartikelen en reagentia voor de test, de persoonlijke beschermingsmiddelen zoals handschoenen en laboratoriumjas en het NeuMoDx System niet worden verontreinigd wanneer er in het laboratorium ook PCR-tests met open buisjes worden uitgevoerd.
- Draag schone, poedervrije handschoenen van nitril bij het hanteren van NeuMoDx-reagentia en -verbruiksartikelen. Let goed op dat u de bovenkant van de NeuMoDx Cartridge, de folielaag van de NeuMoDx CT/NG Test Strip of de NeuMoDx Extraction Plate of de bovenkant van de NeuMoDx Lysis Buffer 2 niet aanraakt; pak de verbruiksartikelen en reagentia alleen bij de zijkanalen vast.
- Voor elk reagens worden veiligheidsinformatiebladen (Safety Data Sheets; SDS) geleverd (zoals van toepassing) op www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Was uw handen grondig na het uitvoeren van de test.
- Pipetteer niet met de mond. In ruimten waar specimina of kitreagentia worden verwerkt, mag niet worden gerookt, gegeten of gedronken.

- Behandel specimens altijd alsof ze infectieus zijn en volg procedures voor veilig werken in het laboratorium, zoals beschreven in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ en in CLSI-document M29-A3.¹⁸
- Voer ongebruikte reagentia en afval af in overeenstemming met nationale, federale, provinciale en lokale regelgeving.
- Niet hergebruiken.

OPSLAG, HANTERING EN STABILITEIT VAN HET PRODUCT

- De NeuMoDx CT/NG Test Strips blijven in de primaire verpakking tot en met de vermelde uiterste gebruiksdatum op het productetiket stabiel bij 15-28 °C.
- Gebruik verbruiksartikelen en reagentia niet als de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Gebruik testproducten niet als de binnen- of buitenverpakking zichtbaar is beschadigd.
- Wanneer de NeuMoDx CT/NG Test Strip geladen is, kan de strip maximaal 14 dagen op het NeuMoDx System blijven. De resterende houdbaarheid van geladen teststrips wordt door de software bijgehouden en direct aan de gebruiker gemeld. Het systeem vraagt de gebruiker om teststrips die na de toegestane periode worden gebruikt te verwijderen.

AFNAME, TRANSPORT EN OPSLAG VAN SPECIMENS

- De NeuMoDx CT/NG Test Strip is getest met onverdunde urinespecimens van mannen en vrouwen, met door een arts en door een patiënt zelf afgenomen vaginale uitstrijkjes, endocervicale uitstrijkjes en PreservCyt-vloeistof van ThinPrep Pap Tests. Uitstrijkjes moeten worden afgenomen met behulp van een wattenstaafje met polyester tip met een plastic applicator (UTM-RT, UVT, of een gelijkwaardig product). ThinPrep Pap Tests moeten worden afgenomen conform de aanbeveling van de fabrikant. De werking bij andere dan de vermelde soorten specimens is niet beoordeeld.
- Bewaar afgenomen urinemonsters tijdens transport bij 2-8 °C.
- Bewaar afgenomen uitstrijkjes tijdens transport op de temperatuur die volgens de uitstrijkset wordt aanbevolen.
- Bewaar urinespecimens en uitstrijkjes voorafgaand aan het testen maximaal 7 dagen bij 2-8 °C en maximaal 24 uur op kamertemperatuur.
- Cytologische specimens mogen maximaal 30 dagen worden bewaard bij een temperatuur van 2-30 °C en moeten worden gebruikt conform de aanbeveling van de fabrikant (Hologic, Inc, MA, VS).

GEBRUIKSHANDLEIDING

Specimenafname/-transport

1. Eerstestraalsurine (aanbevolen door de CDC¹⁶) moet worden opgevangen in urineopvangbekers zonder conserveermiddelen. Laat de patiënt proberen om ten minste 1 uur voorafgaand aan de specimenafname de urine op te houden.
2. Door een arts of de patiënt zelf afgenomen vaginale uitstrijkjes en endocervicale uitstrijkjes moeten worden afgenomen conform de instructies die voor het afnamehulpmiddel gelden.
3. Cytologische specimens moeten worden afgenomen door een arts conform de aanwijzingen die voor de afnameset ThinPrep[®] Pap Test gelden.
4. Uitstrijkjes en/of urinespecimens die niet binnen 24 uur worden getest, kunnen maximaal 7 dagen worden opgeslagen bij 2-8 °C voordat ze worden getest. Cytologische specimens mogen maximaal 30 dagen worden bewaard bij een temperatuur van 2-30 °C conform de aanbeveling van de fabrikant (Hologic, Inc, MA, VS).

Testvoorbereiding – Urinespecimen

1. Breng het barcodelabel voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System.
2. Zwenk het urinespecimen in de opvangbeker voorzichtig, zodat de inhoud gelijkmatig wordt verdeeld.
3. Breng met een andere pipet of pipettip voor elk specimen een aliquot van het urinespecimen over naar het specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System en voorzien is van een barcode.

Testvoorbereiding – Uitstrijkjes

1. Breng het barcodelabel voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System. Het primaire afnamebuisje voor uitstrijkjes kan worden gelabeld en direct op de specimenbuisjesdrager voor 24 buisjes worden geplaatst. U kunt ook een aliquot van het uitstrijkjesmedium naar een tweede buisje overbrengen om in het NeuMoDx System te verwerken.
2. Draai het uitstrijkje in de opvangbeker kort rond, zodat de inhoud gelijkmatig wordt verdeeld.
3. Als u het uitstrijkje in het primaire buisje test, plaatst u het buisje met barcode in een specimenbuisjesdrager voor 24 buisjes in het NeuMoDx System. Zorg er daarbij voor dat de dop is verwijderd.
4. Als u een secundair buisje gebruikt, brengt u een aliquot van het uitstrijkje over naar een specimenbuisje dat voorzien is van een barcode en dat compatibel is met het NeuMoDx System.

Testvoorbereiding – Cytologisch specimen

1. Breng het barcodelabel voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System.
2. Zwenk voorzichtig de PreservCyt-vloeistof voor een uniforme distributie. De NeuMoDx CT/NG Assay is alleen gevalideerd met naverwerkte cytologische specimen in ThinPrep®-vloeistof.
3. Breng met een andere pipet of pipettip voor elk specimen een aliquot van de PreservCyt over naar het specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System en voorzien is van een barcode.

Bediening van het NeuMoDx System

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288 en NeuMoDx 96 Molecular System (O/N 40600108 en 40600317) voor gedetailleerde instructies.

1. Laad de testopdracht op het NeuMoDx System aan de hand van de gewenste workflow voor het specimentype (Urine, Transport Medium [Transportmedium] of Cytology [Cytologisch]) en het gewenste type specimenbuisje. Indien niet gedefinieerd in de testopdracht, wordt het specimentype **Urine** in een **Secondary Tube** (Secundair buisje) als standaard gebruikt.
2. Plaats NeuMoDx CT/NG Test Strip(s) in een of meer NeuMoDx Test Strip Carrier(s) en plaats deze met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
3. Plaats de benodigde verbruiksartikelen in de betreffende dragers van het NeuMoDx System als de software van het NeuMoDx System dat aangeeft. Laad de dragers voor verbruiksartikelen vervolgens met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
4. Vervang het NeuMoDx Wash Reagent en het NeuMoDx Release Reagent en leeg het primerafval en de container voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 288), de bak voor tipafval (alleen NeuMoDx 96) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 96) als u de instructie hiervoor krijgt op het scherm van het NeuMoDx System.
5. Laad de specimenbuisjes in een toepasselijke specimenbuisjesdrager en controleer of alle dopjes van de specimenbuisjes zijn verwijderd.
6. Plaats de specimenbuisjesdrager in het autoladerrek en plaats de drager met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System. Vervolgens wordt er begonnen met de verwerking van de geplaatste specimen voor de vastgestelde test(s).

BEPERKINGEN

- De NeuMoDx CT/NG Test Strip kan alleen worden gebruikt in NeuMoDx Systems.
- De prestaties van de NeuMoDx CT/NG Test Strip zijn vastgesteld met urinespecimens van mannen en vrouwen, met door een arts en door een patiënt zelf afgenomen vaginale uitstrijkjes, endocervicale uitstrijkjes en met cytologische specimen in PreservCyt-vloeistof. Het gebruik van de NeuMoDx CT/NG Test Strip met andere klinische bronnen is niet beoordeeld en de prestatiekenmerken voor andere soorten specimen zijn onbekend.
- Omdat detectie van CT en NG afhankelijk is van het aantal organismen dat in het monster aanwezig is, is de betrouwbaarheid van de resultaten afhankelijk van de manier waarop specimen worden afgenomen, gehanteerd en opgeslagen.
- Foutieve testresultaten kunnen worden veroorzaakt door onjuiste afname, hantering of opslag van specimen, technische fouten of het door elkaar halen van monsters. Bovendien kunnen vals-negatieve resultaten voorkomen wanneer het aantal organismen in het specimen lager is dan de analytische gevoeligheid van de test.
- Testen mag alleen worden gedaan door medewerkers die zijn getraind in het gebruik van het NeuMoDx System.
- Als de monsterverwerkingscontrole niet amplificiert en het resultaat van de NeuMoDx CT/NG Test Negative (Negatief) is, wordt er een ongeldig resultaat (Indeterminate [Onbepaald] of Unresolved [Onbekend]) gerapporteerd en moet de test worden herhaald.
- Een positief testresultaat is niet altijd een indicatie voor de aanwezigheid van levende organismen. Het duidt wel op de vermoedelijke aanwezigheid van DNA van CT en/of NG.
- Omdat er geen stammen/isolaten van NG bekend zijn waarop het *opaciteitsgen* ontbreekt, kan de aanwezigheid van een dergelijke stam leiden tot een foutief resultaat wanneer de NeuMoDx CT/NG Test Strip wordt gebruikt.
- De NeuMoDx CT/NG Test bevat zowel genomische als plasmide (cryptische plasmide) doelen voor CT, zodat alle stammen nauwkeurig worden gedetecteerd. Het resultaat kan echter foutief zijn als er CT-stammen/-isolaten zijn waarin een cryptische plasmide en het porine-eiwitgen niet beide in het genoom aanwezig zijn.
- Mutaties in bindingsgebieden van primers/probes kunnen invloed hebben op de detectie bij gebruik van de NeuMoDx CT/NG Assay.
- De resultaten van de NeuMoDx CT/NG Test moeten door de arts worden beschouwd als aanvulling op klinische observaties en overige beschikbare informatie. De test is niet bedoeld om dragers van CT- en/of NG-DNA te onderscheiden van mensen met chlamydia en/of gonorrhoe.
- Testresultaten kunnen worden beïnvloed door gelijktijdige behandeling met antibiotica, omdat CT- en NG-DNA nog steeds kan worden gedetecteerd na antimicrobiële behandeling.
- Gebruik de goede laboratoriumpraktijken, zoals het aantrekken van nieuwe handschoenen bij het hanteren van specimen van verschillende patiënten, om besmetting van specimen te voorkomen.

RESULTATEN

NeuMoDx Molecular Systems

Beschikbare resultaten kunnen worden bekeken of afgedrukt vanuit het tabblad 'Results' (Resultaten) in het venster Results (Resultaten) op het aanraakscherm van het NeuMoDx System. De resultaten van de NeuMoDx CT/NG Assay worden automatisch gegenereerd door de software van het NeuMoDx System, dat gebruikmaakt van het beslissingsalgoritme en de resultaatverwerkingsparameters die in het NeuMoDx CT/NG-assaydefinitiebestand (Assay Definition File; ADF) worden vermeld. Een testresultaat kan worden gerapporteerd als Positief (Positief), Negatief (Negatief), Indeterminate (Onbepaald; IND), No Result (Geen resultaat) of Unresolved (Onbekend; UNR) op basis van de amplificatiestatus van het doel en de monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control; SPC1).

De criteria voor een positieve of negatieve uitslag zijn in het NeuMoDx System CT/NG-assaydefinitiebestand (Assay Definition File; ADF) gespecificeerd. Dit bestand is door NeuMoDx op het systeem geïnstalleerd. Resultaten worden gerapporteerd op basis van het ADF-beslissingsalgoritme, volgens het overzicht in de onderstaande *tabel 1*.

Tabel 1. Overzicht van beslissingsalgoritme NeuMoDx CT/NG Test

RESULTAAT	CT- en/of NG-DOELEN	PROCESCONTROLE (SAMPLE PROCESS CONTROL; SPC1)
Positive (Positief)	Amplified (Geamplificeerd)	N/A (N.v.t.)
Negative (Negatief)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Amplified (Geamplificeerd)
Indeterminate (Onbepaald)†	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Niet geamplificeerd, Systeemfout gedetecteerd, Monsterverwerking voltooid)	
No Result* (Geen Resultaat)†	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Niet geamplificeerd, Systeemfout gedetecteerd, Monsterverwerking afgebroken)	
Unresolved (Onbekend)†	Not amplified, No System Error Detected (Niet geamplificeerd, Geen systeemfout gedetecteerd)	

*Melding No Result (Geen resultaat) wordt alleen weergegeven in NeuMoDx System-softwareversie 1.8 en hoger

†Het NeuMoDx System is uitgerust met een functie voor automatische Rerun (Opnieuw uitvoeren)/Repeat (Herhalen) die de eindgebruiker kan gebruiken om ervoor te zorgen dat een IND (Onbepaald)/UNR (Onbekend)/NR (Geen resultaat) resultaat automatisch opnieuw wordt verwerkt om vertragingen in de resultaatrapportage zoveel mogelijk te beperken.

Ongeldige resultaten

Als een NeuMoDx CT/NG Assay die met het NeuMoDx System is uitgevoerd geen geldig resultaat oplevert, wordt dit gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald; IND), No Result (Geen resultaat; NR), Unresolved (Onbekend; UNR), afhankelijk van de fout die is opgetreden.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) als er een fout wordt gedetecteerd bij het NeuMoDx System tijdens de verwerking van het monster. Wanneer een IND-resultaat wordt gerapporteerd, wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Unresolved (Onbekend) als er geen doel is gedetecteerd en er geen amplificatie van de monsterverwerkingscontrole heeft plaatsgevonden. Dit wijst mogelijk op een reagensdefect of de aanwezigheid van remmers.

Indien een NeuMoDx CT/NG Assay uitgevoerd in het NeuMoDx System geen geldig resultaat produceert en de monsterverwerking voortijdig wordt afgebroken, wordt dit gemeld als No Result (Geen resultaat; NR).

OPMERKING: Als u een ongeldig resultaat hebt gekregen (IND/UNR/NR), kunt u een optionele stap toepassen en het monster 5-10 minuten op 85 °C verwarmen *voordat* u de assay opnieuw uitvoert.

Kwaliteitscontrole

Lokale regelgeving stelt meestal dat het laboratorium verantwoordelijk is voor controleprocedures om de nauwkeurigheid en precisie van het gehele analyseproces te bewaken. Ook moet zij het aantal, type en de frequentie van testcontrolemiddelen vaststellen met behulp van geverifieerde werkingsspecificaties voor een niet-gemodificeerd, goedgekeurd testsysteem.

1. Externe (gebruikergedefinieerde) controlematerialen worden niet door NeuMoDx Molecular, Inc. geleverd. Het laboratorium moet zelf geschikte controles selecteren en valideren. Met de NeuMoDx Software (versie 1.8 of nieuwer) kunnen meerdere specimentypes worden toegewezen aan dezelfde set controles. Een andere mogelijkheid is om een nieuwe set controles te definiëren voor ieder specimentype. De External Controls (Externe controles) moeten geschikt zijn voor hetzelfde minimumvolume als dat van klinische monsters op basis van de grootte van de buisjes-/specimendrager zoals hierboven vermeld. De gebruiker kan de specifieke barcodes van de positieve en negatieve controle en de matrix bepalen.

2. Aanbevolen: 10 µl AcroMetrix™ CT/NG Positive Control (Thermo Fisher Scientific REF 967146) verdund in 1 ml CT/NG-negatieve urine of een in de handel verkrijgbare controle voor de chemische samenstelling van urine als de urinematrixcontrole, in 1 ml UTM-RT als de uitstrijkmatrixcontrole of 1 ml PreservCyt als de cytologische matrixcontrole met behulp van de specimenbuisjesdrager voor 32 buisjes. Voor het verwerken van controles plaatst u de gelabelde controles in een specimenbuisjesdrager en plaatst u de drager vanuit het autoladerrek in het NeuMoDx System met behulp van het aanraakscherm. Het NeuMoDx System herkent de barcodes en start met de verwerking van de controles, tenzij de juiste reagentia of verbruiksartikelen die benodigd zijn voor de test, niet geladen zijn.
3. Elke NeuMoDx CT/NG Test Strip bevat primers en een probe die specifiek zijn voor monsterverwerkingscontrole 1 (Sample Process Control; SPC1). Dankzij deze monsterverwerkingscontrole kan het NeuMoDx System de effectiviteit van de DNA-extractie en het PCR-amplificatieproces controleren.
4. Een Positieve (positief) testresultaat dat wordt gerapporteerd voor een negatieve-controlemonster duidt op besmetting van het specimen. Raadpleeg de *Gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288/96 Molecular System* voor advies over probleemoplossing.
5. Een negatief resultaat dat wordt gerapporteerd voor een positieve-controlemonster kan op een probleem met reagentia of het NeuMoDx System wijzen. Raadpleeg de *Gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288/96 Molecular System* voor advies over probleemoplossing.

PRESTATIEKENMERKEN

Klinische prestaties bij urinespecimens

De klinische prestatiekenmerken van de NeuMoDx CT/NG Assay zijn vastgesteld door middel van een intern, retrospectief, methodevergelijkend onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van overgebleven urinespecimens uit drie (3) geografisch gespreide laboratoria.

De overgebleven urinespecimens werden geanonimiseerd en in klinische laboratoria voorzien van een uniek identificatienummer en er werd een vertrouwelijke lijst opgesteld waarin de patiënt-ID werd gekoppeld aan de geanonimiseerde monsters die voor onderzoeksdoeleinden werden getest. In totaal werden er 388 vooraf geselecteerde specimens afkomstig uit drie klinische laboratoria getest. Van de 388 monsters werden door de klinische laboratoria 90 monsters aangeduid als CT-positief en 53 monsters als NG-positief. Sommige specimens waren positief voor zowel CT als NG, wat duidt op een dubbele of gelijktijdige infectie. De teststatus van deze monsters is achtergehouden voor de laborant, om een 'enkel-blind onderzoek' te kunnen uitvoeren. Voor de methodevergelijkinganalyse zijn gerapporteerde resultaten gebruikt van de specifieke FDA-goedgekeurde en CE-gemarkeerde, legaal in de handel gebrachte moleculaire instrumenten die door de laboratoria standaard werden ingezet voor het testen van zorgstandaarden.

Uit de resultaten van de NeuMoDx CT/NG Test bleek een klinische gevoeligheid van 96,7% voor het CT-doelmateriaal en 98,1% voor het NG-doelmateriaal; beide met een betrouwbaarheidsinterval van 95%. Voor zowel CT als NG werd een klinische specificiteit vastgesteld van 99,7%, opnieuw bij 95% BI. De onder- en bovengrenzen van het betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% worden hieronder weergegeven in *tabel 2A* en *2B*. Ze zijn berekend met behulp van de Wilson-procedure met continuïteitscorrectie.

Tabel 2A.

Overzicht klinische prestaties bij urine: NeuMoDx 288
NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *C. trachomatis*

CT (urinespecimens)		FDA/CE Referentietestresultaat		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx CT/NG Test	POS	87	1	88
	NEG	3	297	300
	Totaal	90	298	388
Klinische gevoeligheid (CT) = 96,7% (89,9-99,1)				
Klinische specificiteit (CT) = 99,7% (97,8-99,9)				

Tabel 2B.

Overzicht klinische prestaties bij urine: NeuMoDx 288
NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *N. gonorrhoeae*

NG (urinespecimens)		FDA/CE Referentietestresultaat		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx CT/NG Test	POS	51	1	52
	NEG	1	335	336
	Totaal	52	336	388
Klinische gevoeligheid (NG) = 98,1% (88,4-99,9)				
Klinische specificiteit (NG) = 99,7% (98,1-99,9)				

Met een kleiner aantal resterende klinische urinemonsters zijn aanvullende tests uitgevoerd op het NeuMoDx 96 Molecular System. Net zoals bij de vorige tests die met het NeuMoDx 288 Molecular System waren uitgevoerd, werden de resultaten van het NeuMoDx 96 Molecular System vergeleken met de resultaten van de FDA-goedgekeurde en CE-gemarkeerde assays die door bronlaboratoria werden gebruikt voor tests naar de zorgstandaard. De 208 geldige resultaten zijn samengevat met een 95% BI in *tabel 2C* hieronder.

Tabel 2C. Overzicht klinische prestaties bij urine: NeuMoDx 96
NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae*

Overzicht prestaties	
(NeuMoDx CT/NG Assay met het NeuMoDx 96 Molecular System vergeleken met het testresultaat ter FDA-/CE-referentie)	
CT	NG
Gevoeligheid: 92,8% (83,2-97,3)	Gevoeligheid: 92,8% (83,2-97,3)
Specificiteit: 99,3% (95,4-99,9)	Specificiteit: 99,3% (95,4-99,9)

Vanwege de populatie, de prestaties van de NeuMoDx CT/NG Assay met het NeuMoDx 288 Molecular System en het kleinere aantal klinische monsters dat met de NeuMoDx 96 is getest, is de verwachte klinische gevoeligheid een waarde binnen het tweezijdige 95% BI van (86,9%-100%) voor CT en (90,6%-100%) voor NG. De verwachte klinische specificiteit voor beide doelen is een waarde binnen het tweezijdige 95% BI van (98,6%-100%). De klinische prestaties van de NeuMoDx CT/NG Assay bevonden zich, zoals aangetoond met de aanvullende tests die met het NeuMoDx 96 Molecular System zijn uitgevoerd, binnen de verwachte waarden die in de bovenstaande tabel zijn weergegeven.

Klinische prestaties bij uitstrijkjes

De klinische prestaties van de NeuMoDx CT/NG Assay voor het testen van uitstrijkjes die in UVT-buisjes zijn afgenomen, zijn geverifieerd aan de hand van een intern verificatieonderzoek met een combinatie van prospectief afgenomen klinische speciemens en overgebleven klinische speciemens uit twee (2) geografisch gespreide laboratoria. De positieve kunstmatige monsters werden samen met andere klinische speciemens gebruikt vanwege de relatief lage prevalentie van CT- en NG-doelen in uitstrijkjes.

De prospectieve en overgebleven uitstrijkjes werden geanonimiseerd en in de externe klinische laboratoria waar ze vandaan kwamen, voorzien van een uniek identificatienummer. Er werd een vertrouwelijke koppeling gelegd (geblindeerd voor NeuMoDx) tussen de patiënt-ID en de geanonimiseerde speciemens die voor onderzoeksdoeleinden werden getest. In totaal werden er 110 vaginale uitstrijkjes en 121 endocervicale uitstrijkjes afkomstig uit twee klinische laboratoria getest. Van alle uitstrijkjes werden er 38 vastgesteld als CT-positief en 9 als NG-positief. Daarnaast werden 48 vaginale en 48 endocervicale uitstrijkjes, die door een prescreening CT- en NG-*negatief* bleken te zijn, verrijkt om de kunstmatige monsters te maken (vanwege de lage prevalentie van CT en NG), zodat er in totaal 96 extra positieve speciemens waren. Al deze positieve monsters waren alleen CT-positief, alleen NG-positief of zowel CT- als NG-positief. Voor de methodevergelijkinganalyse zijn gerapporteerde resultaten gebruikt van de specifieke FDA-goedgekeurde en CE-gemarkeerde, legaal in de handel gebrachte moleculaire instrumenten door de laboratoria of *verwachte* resultaten van de kunstmatige monsters.

De resultaten van het klinische methodevergelijkend onderzoek leverden een geschatte klinische gevoeligheid van 100% en klinische specificiteit van 99,6% voor het CT-doel op, en een geschatte klinische gevoeligheid van 100% en klinische specificiteit van 98,7% voor het NG-doel. Bovendien hadden de klinische gevoeligheid en klinische specificiteit van de twee soorten uitstrijkjes een sterke gelijkheid. De resultaten van de test van de endocervicale uitstrijkmatrix leverden een geschatte klinische gevoeligheid van 100% en klinische specificiteit van 99,2% voor het CT-doel op, en een geschatte klinische gevoeligheid van 100% en klinische specificiteit van 99,1% voor het NG-doel. De resultaten van de test van de vaginale uitstrijkmatrix leverden een geschatte klinische gevoeligheid van 100% en klinische specificiteit van 100% voor het CT-doel op, en een geschatte klinische gevoeligheid van 100% en klinische specificiteit van 98,1% voor het NG-doel. De onder- en bovengrenzen van het betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% worden hieronder weergegeven in *tabel 3A* en *3B*. Ze zijn berekend met behulp van de Wilson-procedure met continuïteitscorrectie.

Tabel 3A. Overzicht klinische prestaties bij uitstrijkjes (endocervicaal en vaginaal): NeuMoDx 288 en 96 Molecular Systems,
NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *C. trachomatis*

CT (uitstrijkjes)		FDA/CE		
		Referentietestresultaat		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx CT/NG Test	POS	62	1	63
	NEG	0	263	263
	Totaal	62	264	326
Klinische gevoeligheid (CT) = 100% (92,7-100)				
Klinische specificiteit (CT) = 99,6% (97,6-100)				

Tabel 3B. Overzicht klinische prestaties bij uitstrijkjes (endocervicaal en vaginaal): NeuMoDx 288 en 96 Molecular Systems, NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *N. gonorrhoeae*

NG (uitstrijkjes)		FDA/CE Referentietestresultaat		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx CT/NG Test	POS	103	3	106
	NEG	0	220	220
	Totaal	103	223	326
Klinische gevoeligheid (NG) = 100% (95,5-100)				
Klinische specificiteit (NG) = 98,7% (95,8-99,7)				

Klinische prestaties bij cytologische specimens

De klinische prestatiekenmerken van de NeuMoDx CT/NG Assay zijn vastgesteld door middel van een intern, retrospectief, methodevergelijkend onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van overgebleven cytologische specimens in PreservCyt-vloeistof afkomstig van één klinisch laboratorium.

De overgebleven cytologische specimens werden geanonimiseerd en in klinische laboratoria voorzien van een uniek identificatienummer en er werd een vertrouwelijke lijst opgesteld waarin de patiënt-ID werd gekoppeld aan de geanonimiseerde specimens die voor onderzoeksdoeleinden werden getest. In totaal werden er 83 vooraf gescreeende specimens afkomstig uit het klinische laboratorium getest. Dertig extra NG-positieve monsters werden kunstmatig gemaakt uit overgebleven negatieve monsters, zodat er in totaal 113 monsters zijn getest. Van de 113 beoordeelde monsters werden door het klinisch laboratorium 30 monsters aangeduid als CT-positief en 33 monsters als NG-positief (waarvan 30 kunstmatig waren). Er zijn geen specimens positief getest op zowel CT als NG. De teststatus van deze monsters is achtergehouden voor de laborant, om een 'enkel-blind onderzoek' te kunnen uitvoeren. Voor de methodevergelijkinganalyse zijn gerapporteerde resultaten gebruikt van de specifieke FDA-goedgekeurde en CE-gemarkeerde, legaal in de handel gebrachte moleculaire instrumenten die door de laboratoria standaard werden ingezet voor het testen van zorgstandaarden.

Uit de resultaten van de NeuMoDx CT/NG test bleek een klinische gevoeligheid van 100% voor het CT-doelmateriaal en 97,0% voor het NG-doelmateriaal; beide met een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95%. Voor zowel CT als NG werd een klinische specificiteit vastgesteld van 100%, opnieuw bij 95% BI. De onder- en bovengrenzen van het betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% worden hieronder weergegeven in tabel 4A en 4B. Ze zijn berekend met behulp van de Wilson-procedure zonder continuïteitscorrectie.

Tabel 4A. Overzicht klinische prestaties voor cytologische specimens: NeuMoDx 288 en 96 Molecular Systems NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *C. trachomatis*

CT (Cytologische specimens)		FDA/CE Referentietestresultaat		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx CT/NG Test	POS	30	0	30
	NEG	0	53	53
	Totaal	30	53	83
Klinische gevoeligheid (CT) = 100% (88,7-100)				
Klinische specificiteit (CT) = 100% (93,2-100)				

Tabel 4B. Overzicht klinische prestaties voor cytologische specimens: NeuMoDx 288 en 96 Molecular Systems NeuMoDx CT/NG Test Strip, detectie van *N. gonorrhoeae*

NG (Cytologische specimens)		FDA/CE Referentietestresultaat		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx CT/NG Test	POS	32	0	32
	NEG	1	80	81
	Totaal	33	80	113
Klinische gevoeligheid (NG) = 97,0% (84,7-99,5)				
Klinische specificiteit (NG) = 100% (95,4-100)				

Analytische gevoeligheid - urinespecimens

De detectielimiet van de NeuMoDx CT/NG Assay is bepaald met klinisch negatieve urine, verrijkt met AcroMetrix CT-controle (serotype D) of AcroMetrix NG-controle in concentraties die in de onderstaande tabellen staan vermeld. De tests werden uitgevoerd met 10 replica's per concentratie, op drie dagen en met twee NeuMoDx 288 Molecular Systems. Er werden reagentia van 3 partijen gebruikt (20 replica's per partij, 60 in totaal). De detectiepercentages zijn weergegeven in de *tabellen 5A en 5B*. Voor CT werd een LoD vastgesteld van 4,5 EB/ml; de LoD van NG was 0,22 cellen/ml op basis van een probitanalyse. Met een kleiner aantal monsters werden er aanvullende tests uitgevoerd met het NeuMoDx 96 Molecular System. Op basis van een probitanalyse werd een LoD van 7 EB/ml voor CT en 0,3 cellen/ml voor NG vastgesteld.

Bij de NeuMoDx CT/NG Assay werd een detectielimiet vastgesteld van 6 EB/ml voor CT en 5 cellen/ml voor NG op basis van de resultaten van het interferentie-onderzoek dat verderop aan bod komt.

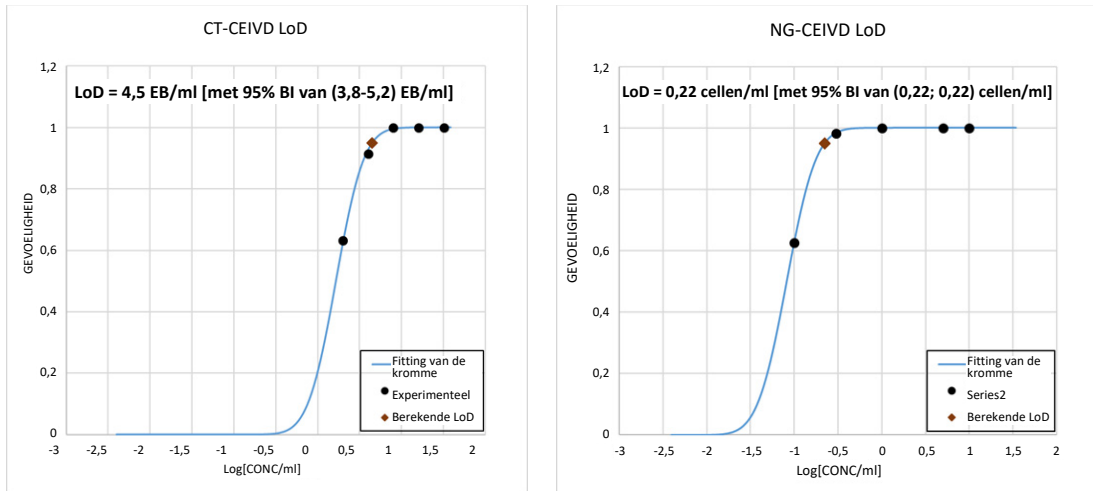
Tabel 5A. Positieve detectiepercentages van CT in urine, gebruikt voor LoD-onderzoek van de NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (EB/ml)	n	# Positief	% Positief	LoD (probit)
32	60	60	100%	4,5 EB/ml
16	60	60	100%	
8	60	60	100%	
4	59	54	91,5%	
2	60	38	63,3%	
0	60	0	0%	

Tabel 5B. Positieve detectiepercentages van NG in urine, gebruikt voor LoD-onderzoek van de NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (cellen/ml)	n	# Positief	% Positief	LoD (probit)
10	58	58	100%	0,22 cellen/ml
5	60	60	100%	
1	60	60	100%	
0,3	59	58	98,3%	
0,1	59	37	63,8%	
0	59	0	0%	

Uit een probitanalyse van de gegevens in de bovenstaande tabellen bleek een LoD van het CT-doelmateriaal van 4,5 EB/ml en een LoD van het NG-doelmateriaal van 0,22 cellen/ml [*afbeelding 1*].



Afbeelding 1. Probitanalyse voor het vaststellen van de LoD van de NeuMoDx CT/NG Assay met behulp van NeuMoDx CT/NG Test Strips.

Analytische gevoeligheid - uitstrijkjes

De detectielimiet van de NeuMoDx CT/NG Assay is bepaald met klinisch negatieve endocervicale en vaginale uitstrijkjes, verrijkt met AcroMetrix CT-controle (serotype D) of AcroMetrix NG-controle in concentraties die in de onderstaande tabellen staan vermeld. Aan de hand van de trefpercentagemethode werden de resultaten geanalyseerd. De concentratie waarbij er sprake is van een detectie van minstens 95% werd tevens geaccepteerd als de detectielimiet bij uitstrijkjes. De detectiepercentages zijn weergegeven in de *tabellen 6A en 6B*. Voor CT werd een LoD vastgesteld van 20 EB/ml; de LoD van NG was 5 cellen/ml op basis van een detectiepercentage van $\geq 95\%$. De tests werden op zowel het NeuMoDx 288 Molecular System als het NeuMoDx 96 Molecular System uitgevoerd.

Tabel 6A. Positieve detectiepercentages van CT in uitstrijkje, gebruikt voor LoD-onderzoek van de NeuMoDx CT/NG Assay

CT (EB/ml)	n	# Positief	% Positief	LoD (trefpercentage)
Vaginaal uitstrijkje				20 EB/ml
30	48	48	100%	
20	48	48	100%	
0	0	48	0%	
Endocervicaal uitstrijkje				
30	48	48	100%	
20	48	48	100%	
0	0	48	0%	

Tabel 6B. Positieve detectiepercentages van NG in uitstrijkjes, gebruikt voor LoD-onderzoek van de NeuMoDx CT/NG Assay

NG (cellen/ml)	n	# Positief	% Positief	LoD (trefpercentage)
Vaginaal uitstrijkje				5 cellen/ml
9	48	48	100%	
5	48	47	98%	
0	0	48	0%	
Endocervicaal uitstrijkje				
9	48	48	100%	
5	48	48	100%	
0	0	48	0%	

Analytische gevoeligheid - cytologische specimens

De detectielimiet van de NeuMoDx CT/NG Assay is bepaald met klinisch negatieve PreservCyt, verrijkt met AcroMetrix CT-controle (serotype D) of AcroMetrix NG-controle in concentraties die in de onderstaande tabellen staan vermeld. Aan de hand van de trefpercentagemethode werden de resultaten geanalyseerd. De concentratie waarbij er sprake is van een detectie van minstens 95%, werd geaccepteerd als de detectielimiet. De detectiepercentages zijn weergegeven in de *tabellen 7A en 7B*. Voor CT werd een LoD vastgesteld van 15 EB/ml; de LoD van NG was 5 cellen/ml op basis van een detectiepercentage van $\geq 95\%$. De tests werden op zowel het NeuMoDx 288 Molecular System als het NeuMoDx 96 Molecular System uitgevoerd.

Tabel 7A. Positieve detectiepercentages van CT in cytologische specimens, gebruikt voor LoD-onderzoek van de NeuMoDx CT/NG Assay

CT (EB/ml)	n	# Positief	% Positief	LoD (trefpercentage)
15	40	40	100%	15 EB/ml
0	40	0	0%	

Tabel 7B. Positieve detectiepercentages van NG in cytologische specimens, gebruikt voor LoD-onderzoek van de NeuMoDx CT/NG Assay

NG (cellen/ml)	n	# Positief	% Positief	LoD (trefpercentage)
5	40	40	100%	5 cellen/ml
0	40	0	0%	

Detectie van varianten

De analytische gevoeligheid van de NeuMoDx CT/NG Assay werd verder aangetoond bij 14 verschillende CT-serotypes en 11 klinische NG-isolaten. De tests werden uitgevoerd met de CT-serotypes en NG-isolaten die hieronder zijn vermeld in *tabel 8*. Voorafgaand aan de tests werden negatieve urinespecimens verrijkt met CT- of NG-doelmateriaal bij een LoD van $\sim 1X$ of $\sim 2X$. Ten minste 95% werd gedetecteerd bij niveaus die dichtbij LoD lagen en van zowel CT- als NG-varianten werd 100% gedetecteerd bij niveaus van bijna $2X$ -LoD, wat aantoont dat er geen significant verschil is in detectie van relevante CT-serotypes en een representatieve groep NG-isolaten.

Tabel 8. Geteste CT/NG-serotypes

CT-serotype	Detectiepercentage (%)		NG klinisch isolaat [ATCC #]	Detectiepercentage (%)	
	6 EB/ml	12 EB/ml		0,25 cellen/ml	0,5 cellen/ml
A	N.v.t.	100	49981	100	100
B		100	31426	100	100
Ba		100	31407	100	100
C		100	27633	N.v.t.	100
LGV I		100	9793		100
LGV II		100	43070		100
LGV III		100	51109		100
E		100	100		35542
F	95	100	35541		100
G	95	100	49498		100
H	100	100	49926	100	
I	95	100			
J	100	100			
K	100	100			

Analytische specificiteit

In totaal werden er 113 kweekisolaten of DNA van organismen die mogelijk samenleven met of fylogenetisch gelijk zijn aan CT of NG beoordeeld op eventuele kruisreactiviteit met tests met de NeuMoDx CT/NG Test Strip. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 5 tot 6 organismen en getest bij een hoge concentratie. Van de meeste organismen werd circa 1×10^6 CFU/ml toegevoegd aan CT/NG-negatief urine, behalve van een aantal organismen die afkomstig waren van commerciële bronnen. Hiervan werd een groot aantal kopieën DNA (10 ng/ml) toegevoegd aan CT/NG-negatief urine. Tijdens dit onderzoek werd bij geen enkel pathogeen kruisreactiviteit waargenomen. In *tabel 9* op de volgende pagina staat een lijst met alle geteste organismen.

Tabel 9. Lijst van pathogenen die zijn gebruikt om de analytische specificiteit aan te tonen

Bacteriën	Bacteriën	Bacteriën
<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Peptostreptococcus productus</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Kingella dentrificans</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mutans</i> , Serogroup A
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup A	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup B	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup C	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup D	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup Y	<i>Streptomyces griseus</i>
<i>Dermia gummosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , Serogroup W135	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Neisseria cinerea</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Elizabethkingia miricola</i>	<i>Neisseria elongata</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	Virussen
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria sicca</i>	Cytomegalovirus
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria subflava</i>	Herpes-simplexvirus I
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria perflava</i>	Herpes-simplexvirus II
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>	Humaan papillomavirus 16

Interfererende stoffen - commensale organismen

De NeuMoDx CT/NG Test Strip is getest op interferentie in de nabijheid van organismen die niet tot de doelsoort behoren (en gelijktijdig voorkomen in het urogenitale kanaal). Hiervoor werden de resultaten van de NeuMoDx CT/NG Assay met het NeuMoDx 288 Molecular System beoordeeld bij lage CT- en NG-concentraties. Voor dit onderzoek werd dezelfde groep van 113 organismen [tabel 9] gebruikt als voor het beoordelen van de kruisreactiviteit. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 5 tot 6 organismen in CT/NG-negatieve urinespecimens en verrijkt met 18 EB/ml CT-gezuiverde elementaire lichamen en 0,75 cellen/ml cellulaire controle van NG. Bij geen van de commensale organismen werd interferentie waargenomen, behalve dat de detectie van lage niveaus NG-doelmateriaal (3X LoD) werd verstoord bij de aanwezigheid van hoge niveaus CT-doelmateriaal ($> 1,0 \times 10^6$ EB/ml). In dit geval werd de detectie van NG bij concentraties van minder dan 20X-LoD (~ 5 cellen/ml) verstoord door een grote hoeveelheid CT. Om die reden is de detectielimiet in de aanwezigheid van een grote hoeveelheid CT 5 cellen/ml.

Interfererende stoffen: endogene en exogene stoffen die werden aangetroffen in klinische urinespecimens met CT/NG

Urinespecimens werden afzonderlijk verrijkt met de volgende mogelijk interfererende stoffen [tabel 10]: bloed (7%), urineanalyten, proteïne, glucose, urobilinogeen, pH 4 (zuur), pH 9 (alkalisch), leukocyten ($1,0 \times 10^6$ cellen/ml). Alle stoffen werden getest op mogelijke interferentie in de afwezigheid en aanwezigheid van CT en NG (bij 3X- en 10X-LoD). Bij geen van de geteste stoffen werd interferentie waargenomen.

Tabel 10. Exogene en endogene interfererende stoffen in urinespecimens

	Interfererende stof
Endogeen	Bilirubine, ~ 10 mg/dl
	Glucose, 1000 mg/dl
	pH 4
	pH 9
	Proteïne (albumine), 50 mg/ml
	Bloed, 7%
	Leukocyten (PBMC), 1E6 cellen/ml
Exogeen	*Talkpoeder, 0,1%

** In eerste instantie amplificeerden 2 van de 3 NG-monsters die waren getest bij 3X-LoD niet in de aanwezigheid van talkpoeder, maar bij een tweede test waren de resultaten naar verwachting.*

Interfererende stoffen: endogene en exogene stoffen die werden aangetroffen in klinische uitstrijkjes met CT/NG

De volgende mogelijk interfererende stoffen werden afzonderlijk toegevoegd aan klinische endocervicale en vaginale uitstrijkjes [tabel 11]: bloed (10%), mucinen, PBMC's ($1,0 \times 10^5$ cellen/ml), progesteron, Monistat® 1, Vagisil® hydraterende crème, K-Y™ Jelly Personal Lubricant, Yeast-Gard Advanced™ Douche en sperma. Alle stoffen werden getest op mogelijke interferentie in de aanwezigheid van CT en NG (bij 3X- en 10X-LoD). Bij geen van de stoffen werd bij de hieronder vermelde concentraties interferentie waargenomen.

Tabel 11. In uitstrijkjes geteste exogene en endogene interfererende stoffen

	Interfererende stof
Endogeen	Bloed, 10%
	*Mucinen, ~ 13,5 mg/ml
	PBMC's, 1E5 cellen/ml
Exogeen	Progesteron, ~ 7 mg/ml
	Monistat 1, ~ 22 mg/ml
	Vagisil Moisturizer, ~ 7 mg/ml
	K-Y Jelly Personal Lubricant, ~ 43 mg/ml
	Yeast-Gard Advanced Douche, ~ 32 mg/ml
	Sperma, ~ 13,5 mg/ml

** Mucinen gedoseerd vanaf een voorraad van 0,8%*

Interfererende stoffen: endogene en exogene stoffen die werden aangetroffen in klinische cytologische specimens met CT/NG

De volgende mogelijk interfererende stoffen werden afzonderlijk toegevoegd aan klinische PreservCyt-specimens [tabel 12]: bloed (10%), mucinen, PBMC's ($1,0 \times 10^5$ cellen/ml), Yeast Gard Advanced Douche, sperma, progesteron, Vagisil Anti-Itch Cream, Clotrimazole Vaginal Cream, Preparation H® Cream, Monistat 1, Abreva® Cold Sore Cream, Vagisil Moisturizer, K-Y J Jelly Personal Lubricant, Delfen Contraceptive Foam en Metronidazole Vaginal Cream. Alle stoffen werden getest op mogelijke interferentie in de aanwezigheid van CT en NG bij 10X-LoD. Bij geen van de stoffen werd bij de hieronder vermelde concentraties interferentie waargenomen.

Tabel 12. Exogene en endogene interfererende stoffen in cytologische specimens

	Interfererende stof
Endogeen	Bloed, 10% v/v
	Mucinen, 0,25% w/v
	PBMC's, 1E5 cellen/ml
Exogeen	Yeast Gard Douche, 5% v/v
	Sperma, 5% v/v
	Progesteron, 5,6 mg/ml
	Vagisil Anti Itch Cream, 4,2 mg/ml
	Clotrimazole Vaginal Cream, 5,6 mg/ml
	Preparation H, 10,9 mg/ml
	Monistat 1, 5,6 mg/ml
	Abreva Cold Sore Cream, 7 mg/ml
	Vagisil hydraterende crème, 5,6 mg/ml
	K-Y Jelly Personal Lubricant, 11,8 mg/ml
	Delfen Contraceptive Foam, 5,6 mg/ml
	Metronidazole Vaginal Cream, 18 mg/ml

Binnen-laboratoriumprecisie

De binnen-laboratoriumprecisie van de NeuMoDx CT/NG Assay is geverifieerd aan de hand van een gecontroleerd testschema gedurende 12 niet-opvolgende dagen met behulp van drie verschillende instrumenten en meerdere laboranten. In elk instrument (NeuMoDx 288 Molecular System) werden twee sets monsters per dag verwerkt door verschillende laboranten met reagentia uit twee verschillende partijen die over meerdere instrumenten werden verdeeld. Per set monsters werden drie replica's getest voor elk van de vijf afzonderlijke niveaus (True Negative, [Echt-negatief], Low Negative, [Laag-negatief], Moderate Negative, [Matig-negatief], Low Positive and [Laag-positief] en Moderate Positive, [Matig-positief]), in totaal 15 specimens per set per systeem. De specimens werden bereid met behulp van gegroepeerde, gescreende, gezonde donorurinespecimens. In totaal zijn er 72 sets monsters (1080 tests) geanalyseerd voor deze studie. De resultaten worden weergegeven in tabel 13-15.

Tabel 13. Overzicht binnen-laboratoriumprecisie

Monster	Geteste niveaus		Replica's/ set	Monsters/dag (verdeeld over 3 systemen)	Monsters/ 12 dagen in totaal
	<i>Chlamydia trachomatis</i> EB/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> cellen/ml			
Moderate Positive (Matig-positief; MP) <i>8X LOD</i>	48	2,0	3	18	216
Low Positive (Laag-positief; LP) <i>2,5X-LoD</i>	15	0,625	3	18	216
Moderate Negative (Matig-negatief; MN) <i>1:10</i> <i>verduunning van 1X-LoD</i>	0,6	0,025	3	18	216
Low Negative (Laag-negatief; LN) <i>1:100 verduunning van 1X-LoD</i>	0,06	0,0025	3	18	216
True/Blank Negative (Waar-/blanco-negatief; TN) <i>0 doelmateriaal</i>	0	0	3	18	216
Totaal aantal geteste monsters				90	1080

Tabel 14A. CT-doelmateriaal: Kwalitatieve resultaten van de studie naar binnen-laboratoriumprecisie (bij meerdere instrumenten)

Monster	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	Totaal
	Percentage positief	Percentage positief	Percentage positief	Percentage positief
MP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
LP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
MN	19,4% (14/72)	25% (18/72)	26,4% (19/72)	23,6% (51/216)
LN	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)	1,4% (3/216)
TN	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/216)

Tabel 14B. NG-doelmateriaal: Kwalitatieve resultaten van de studie naar binnen-laboratoriumprecisie (bij meerdere instrumenten)

Monster	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	Totaal
	Percentage positief	Percentage positief	Percentage positief	Percentage positief
MP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
LP	100% (72/72)	100% (72/72)	98,6% (71/72)	100% (216/216)
MN	20,8% (15/72)	23,6% (17/72)	16,7% (12/72)	20,3% (44/216)
LN	0% (0/72)	2,8% (2/72)	0% (0/72)	0,9% (2/216)
TN	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/72)	0% (0/216)

Tabel 15A. CT-doelmateriaal: Analyse kwantitatieve parameters van de studie naar binnen-laboratoriumprecisie (bij meerdere instrumenten)

Monster	Instrument 1			Instrument 2			Instrument 3			Totaal		
	Gem. CT	Std.afw .	% CV*	Gem. CT	Std.afw .	% CV	Gem. CT	Std.afw .	% CV	Gem. CT	Std.afw .	% CV*
MP	31,23	0,67	2,1%	31,34	0,44	1,4%	31,28	0,69	2,2%	31,28	0,61	2,0%
LP	32,52	0,62	1,9%	32,34	0,53	1,6%	32,52	0,68	2,1%	32,46	0,62	1,9%
MN	N.v.t											
LN												
TN												

Tabel 15B. NG-doelmateriaal: Analyse kwantitatieve parameters van de studie naar binnen-laboratoriumprecisie (bij meerdere instrumenten)

Monster	Instrument 1			Instrument 2			Instrument 3			Totaal		
	Gem. CT	Std.afw .	% CV*	Gem. CT	Std.afw .	% CV	Gem. CT	Std.afw .	% CV	Gem. CT	Std.afw .	% CV*
MP	30,76	0,31	1,0%	30,83	0,30	1,0%	30,91	0,31	1,0%	30,83	0,31	1,0%
LP	31,86	0,42	1,3%	31,85	0,43	1,4%	31,95	0,65	2,0%	31,89	0,51	1,6%
MN	N.v.t											
LN												
TN												

Versleping en kruisbesmetting

Er is onderzoek gedaan naar mogelijke versleping en kruisbesmetting van monsters met het NeuMoDx 288 Molecular System met behulp van de NeuMoDx CT/NG Test Strip voor zowel de urine- als de cytologische matrices. Beide onderzoeken zijn in twee delen uitgevoerd. Tijdens het eerste deel van de onderzoeken werd beoordeeld welk effect de afwisseling met specimens die grote hoeveelheden CT- en NG-doelmateriaal bevatten, had op CT- en NG-negatieve specimens. De positieve en negatieve specimens werden zodanig in het NeuMoDx System geladen dat elk negatief specimen zich naast een hoog-positief specimen bevond. Tijdens het tweede deel van dit onderzoek werden alle negatieve specimens verwerkt direct nadat alle specimen met een hoge CT- en NG-concentratie verwerkt waren. Er werd geen besmetting waargenomen bij negatieve specimens die gelijktijdig met hoogpositieve specimens waren verwerkt, of bij negatieve specimens die na specimen met een hoge CT- en NG-concentratie waren verwerkt. Dit toont aan dat er geen versleping en/of kruisbesmetting heeft plaatsgevonden. Er werden aanvullende tests uitgevoerd met het NeuMoDx 96 Molecular System waarmee de resultaten werden bevestigd, aangezien er geen bewijs van versleping of kruisbesmetting was.

Equivalentie vers versus bevroren specimen

Er zijn tests uitgevoerd om de matrixequivalentie van het specimen aan te tonen tussen verse en bevroren onverdunde urinemonsters, vaginale en endocervicale uitstrijkjes. Er zijn klinische urinemonsters en verkennende vaginale en endocervicaal uitstrijkjes verkregen en gescreend voor CT en NG. Negatieve specimens werden verrijkt met CT-elementaire lichamen en NG-cellen bij 2X LoD (urine) en 3X LoD (uitstrijkje) van de NeuMoDx CT/NG Assay. Elk monster werd vervolgens gelijk verdeeld in twee aliquots. Eén aliquot werd meteen getest en de andere na één cyclus van invriezen/ontdooien bij -20 °C. De resultaten van de verse ten opzichte van de bevroren specimen van de urine en het uitstrijkje werden vergeleken op equivalentie door regressieanalyse. Uit de gegevens blijkt dat er een uitstekende equivalentie bestaat tussen verse en bevroren urine en verse en bevroren uitstrijkjes.

Effectiviteit van controle

De effectiviteit van de monsterverwerkingscontrole die in de NeuMoDx CT/NG Test Strip is opgenomen voor het opsporen van procesfouten of remmers die de prestaties van de NeuMoDx CT/NG Test beïnvloeden, werd beoordeeld met het NeuMoDx 288 Molecular System. De geteste omstandigheden zijn representatief voor kritische procedurefouten die kunnen optreden tijdens de verwerking van monsters en *mogelijk niet worden gedetecteerd* door de ingebouwde sensoren die de werking van het NeuMoDx System controleren. De effectiviteit van de controle werd beoordeeld door het simuleren van een storing tijdens verschillende procedurestappen van monsterverwerking om een mogelijke systeemfout te simuleren, en door specimen te verrijken met een bekende remmer om te beoordelen welk beperkend effect een inefficiënte remmer heeft op detectie door de monsterverwerkingscontrole (zie *tabel 16*). In gevallen waarbij de verwerkingsfouten geen nadelig effect hadden op de werking van de monsterverwerkingscontrole (NO WASH [GEEN WASH]/NO WASH BLOWOUT [GEEN WASH-LEK]), werd de test herhaald met specimen met een lage CT- en NG-concentratie (tegen de LoD) om te controleren of de procedurefout ook GEEN nadelig effect had op de detectie van CT- of NG-doelmateriaal. *Tabel 16* bevat een overzicht van de resultaten van de verificatietest voor effectiviteit van de controle.

Tabel 16. Gegevensoverzicht van effectiviteit van de controle

Conditie	Verwacht resultaat	Waargenomen resultaat
Normal Processing (Normale verwerking)	Negative (Negatief)	Negative (Negatief)
Normal Processing + Inhibitor (Normale verwerking + remmer)	Unresolved (Onbekend)	Unresolved (Onbekend)
No Wash Reagent (Geen Wash-reagens)	Unresolved (Onbepaald) of Negative (Negatief)	Negative (Negatief)
No Wash Blowout (Geen Wash-lek)	Unresolved (Onbepaald) of Negative (Negatief)	Negative (Negatief)
No Release Reagent (Geen Release-reagens)	Indeterminate (Onbepaald)	Indeterminate (Onbepaald)
No PCR Master Mix Reagents (Geen PCR Master Mix-reagentia)	Indeterminate (Onbepaald)	Indeterminate (Onbepaald)

Monsterstabiliteit van urinespecimens in het instrument

CT- en NG-negatief urinespecimens werden verrijkt met 2 concentraties CT- en NG-doelmateriaal en met een gelijk aantal negatieve specimens verwerkt met behulp van de NeuMoDx CT/NG Assay. Aan het einde van de verwerking werden alle positieve en negatieve specimenbuisjes gedurende 24 uur achtergelaten op de systeemwerktafel. 4 uur, 8 uur en 24 uur nadat de specimenbuisjes waren achtergelaten op de systeemwerktafel werden aanvullende testen uitgevoerd. Het verwachte resultaat op alle tijdpunten was POSITIVE (POSITIEF) (voor het betreffende doel) voor alle urinespecimens die waren verrijkt met CT- of NG-doelmateriaal en NEGATIVE (NEGATIEF) (voor beide doelen) voor urinespecimens die niet waren verrijkt met doelmateriaal. De resultaten waren op alle tijdpunten, inclusief het tijdpunt van 24 uur, volledig in overeenstemming met de verwachte resultaten. Voor de NeuMoDx CT/NG Assay is hiermee aangetoond dat de monsters 24 uur stabiel waren in het instrument. De resultaten zijn hieronder samengevat in *tabel 17*.

Tabel 17. Gegevensoverzicht monsterstabiliteit van urinespecimens in het instrument

Stabiliteit van urinespecimens in het instrument		T ₀	4 uur	8 uur	24 uur
		% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming
NG-positief ATCC-31426	10 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
	20 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positief ATCC_VR-879	10 EB/ml	100%	100%	100%	100%
	20 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negatief		100%	100%	100%	100%

Stabiliteit van monsters van uitstrijkjes in het instrument

Een CT- en NG-negatief endocervicaal en vaginaal specimen werd verrijkt met 2 concentraties CT- en NG-doelmateriaal en met een gelijk aantal negatieve specimens verwerkt met behulp van de NeuMoDx CT/NG Assay. Aan het einde van de verwerking werden alle positieve en negatieve specimenbuisjes gedurende 24 uur achtergelaten op de systeemwerktafel. 4 uur, 8 uur en 24 uur nadat de specimenbuisjes waren achtergelaten op de systeemwerktafel werden aanvullende testen uitgevoerd. Het verwachte resultaat op alle tijdpunten was POSITIVE (POSITIEF) (voor het betreffende doel) voor alle uitstrijkjes die met CT- of NG-doelmateriaal waren verrijkt en NEGATIVE (NEGATIEF) (voor beide doelen) voor uitstrijkjes die niet met doelmateriaal waren verrijkt. De resultaten waren op alle tijdpunten, inclusief het tijdpunt van 24 uur, volledig in overeenstemming met de verwachte resultaten. Voor de NeuMoDx CT/NG Assay is hiermee aangetoond dat de monsters 24 uur stabiel waren in het instrument. De resultaten zijn hieronder samengevat in *tabel 18A* en *18B* hieronder.

Tabel 18A. Overzicht van stabiliteitsgegevens van endocervicale uitstrijkjes in het instrument

Stabiliteit van endocervicale uitstrijkjes in het instrument		T ₀	4 uur	8 uur	24 uur
		% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming
NG-positief ATCC-31426	15 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
	50 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positief ATCC_VR-879	60 EB/ml	100%	100%	100%	100%
	200 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negatief		100%	100%	100%	100%

Tabel 18B. Overzicht van stabiliteitsgegevens van vaginale uitstrijkjes in het instrument

Stabiliteit van vaginale uitstrijkjes in het instrument		T ₀	4 uur	8 uur	24 uur
		% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming
NG-positief ATCC-31426	15 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
	50 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positief ATCC_VR-879	60 EB/ml	100%	100%	100%	100%
	200 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negatief		100%	100%	100%	100%

Monsterstabiliteit van cytologische specimens in het instrument

CT- en NG-negatief cytologische specimens werden verrijkt met afzonderlijk doelmateriaal bij 3x-LoD voor ieder doel (45 EB/ml voor CT en 15 cellen/ml voor NG, AcroMetrix), met een gelijk aantal negatieve specimens verwerkt met behulp van de NeuMoDx CT/NG Assay. Aan het einde van de verwerking werden alle positieve en negatieve specimenbuisjes gedurende 24 uur achtergelaten op de systeemwerktafel. 4 uur, 8 uur en 24 uur nadat de specimenbuisjes waren achtergelaten op de systeemwerktafel werden aanvullende testen uitgevoerd. Het verwachte resultaat op alle tijdpunten was POSITIVE (POSITIEF) (voor het betreffende doel) voor alle cytologische specimens die met CT- of NG-doelmateriaal waren verrijkt en NEGATIVE (NEGATIEF) (voor beide doelen) voor cytologische specimens die niet met doelmateriaal waren verrijkt. De resultaten waren op alle tijdpunten, inclusief het tijdpunt van 24 uur, volledig in overeenstemming met de verwachte resultaten. Voor de NeuMoDx CT/NG Assay is hiermee aangetoond dat de monsters 24 uur stabiel waren in het instrument. De resultaten zijn hieronder samengevat in *tabel 19*.

Tabel 19. Overzicht van stabiliteitsgegevens van endocervicale uitstrijkjes in het instrument

Stabiliteit van specimens in het instrument, cytologische specimens		T ₀	4 uur	8 uur	24 uur
		% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming	% overeenstemming
NG-positief	15 cellen/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positief	45 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negatief		100%	100%	100%	100%














LITERATUUR

1. The CDC Annual Sexually Transmitted Disease Surveillance Report. <https://www.cdc.gov/std/stats16/exordium.htm>
2. 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.
3. Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit. 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771-1781.
4. 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.
5. 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.
6. Schachter, J. 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
7. Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh. 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *Journal of Pediatrics* 95:28-32.
8. Schachter, J., and M. Grossman. 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
9. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Eng J Med.* 1996;334(21):1362–1366.
10. Low N, Bender N, Nartey L, et al. Effectiveness of chlamydia screening: systematic review. *Int J Epidemiol.* 2009;38(2):435–448.
11. Aghaizu A, Adams EJ, Turner K, et al. What is the cost of pelvic inflammatory disease and how much could be prevented by screening for *Chlamydia trachomatis*? Cost analysis of the Prevention Of Pelvic Infection (POPI) trial. *Sex Transm Infect.* 2011;87(4):312–317.
12. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, et al. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010; 340: c1642.
13. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999; 75(1): 3–17.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(RR-3): 1–137. Erratum in: *MMWR* 2015; 64(33): <https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm>
15. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling FF, Stamm WE, et al., eds. *Sexually transmitted diseases*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007:627–45.
16. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — Center for Disease Control and Prevention, *MMWR*, March 14, 2014.
17. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014

HANDELSMERKEN

NeuMoDx™ en NeuDry™ zijn handelsmerken van NeuMoDx Molecular, Inc.
 Abreva® is een gedeponieerd handelsmerk van GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.
 AcroMetrix™ is een handelsmerk van Thermo Fisher Scientific.
 BD™ en BD™ UVT zijn handelsmerken van Becton, Dickinson and Company.
 cobas® is een gedeponieerd handelsmerk van Roche Diagnostics Operations, Inc.
 Hamilton® is een gedeponieerd handelsmerk van Hamilton Company.
 Hologic® is een gedeponieerd handelsmerk van Hologic, Inc. en/of haar dochtermaatschappijen.
 K-Y™ is een handelsmerk van Reckitt Benckiser (Brands) Limited.
 Monistat® 1 is een gedeponieerd handelsmerk van Insight Pharmaceuticals.
 Preparation H® is een gedeponieerd handelsmerk van WHITEHALL PHARMACAL COMPANY.
 TaqMan® is een gedeponieerd handelsmerk van Roche Molecular Systems, Inc.
 UTM® is een handelsmerk van Copan Italia S.P.A.
 Vagisil® is een gedeponieerd handelsmerk van Combe Incorporated.
 Yeast-Gard Advanced™ Douche is een handelsmerk van Lake Consumer Products, Inc. ¶

LIJST MET SYMBOLEN

R only	Gebruik uitsluitend op voorschrift		Temperatuurbeperring
	Fabrikant		Niet hergebruiken
	In-vitrodiagnostisch medisch hulpmiddel		Inhoud voldoende voor <n> tests
	Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap		Raadpleeg de gebruikshandleiding
	Catalogusnummer		Voorzichtig
	Batchcode		Biologische risico's
	Uiterste gebruiksdatum		CE-markering



NeuMoDx Molecular, Inc.
 1250 Eisenhower Place
 Ann Arbor, MI 48108, VS

Sponsor (AUS):
 QIAGEN Pty Ltd
 Level 2 Chadstone Place
 1341 Dandenong Rd
 Chadstone VIC 3148
 Australië



Emergo Europe B.V.
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Nederland



Technische ondersteuning/alertheidsmeldingen: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents