

REF 200300 NeuMoDx™ CT/NG Test Strip -testiliuska

R only

HUOMIO: Vain vietäväksi Yhdysvaltojen ulkopuolelle

IVD Tarkoitettu NeuMoDx 288- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmillä tehtävää *in vitro* -diagnostiikkaa varten.

 Selostepäivitykset ovat osoitteessa: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Lisätietoja on NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600108

Lisätietoja on NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600317

KÄYTTÖTARKOITUS

NeuMoDx CT/NG Assay -määritys, jota käytetään NeuMoDx 96 Molecular System- ja NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä, on automaattinen, kvantitatiivinen nukleiinihapon *in vitro* -amplifikaatiotesti *Chlamydia trachomatis* (CT)- ja/tai *Neisseria gonorrhoeae* (NG) -bakteerin DNA:n suoraan tunnistamiseen ja erottamiseen urogenitaalisista näytteistä. Määritys hyödyntää reaaliaikaista polymeerasiketjureaktiota (PCR) *Chlamydia trachomatis*- ja *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerien DNA:n tunnistamisessa kliinikon ottamista vaginaalisista näytteistä, itse (kliinisessä ympäristössä) otetuista vaginaalisista näytteistä ja endoservikaalisista näytteistä, jotka on kaikki otettu polyesterikarkisella näytetikulla, jossa on muoviapplikaattori, yleiseen kuljetusaineeseen (Universal Transport Medium, UTM-RT®, Copan Diagnostics, CA, USA tai BD™ Universal Viral Transport System, BD™ UVT, Becton, Dickinson and Company, MD, USA tai vastaava), servikaalisista näytteistä, jotka on otettu PreservCyt®-liuokseen (Hologic®, Inc, MA, USA), ja miesten ja naisten virtsasta. NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen tuloksia voidaan käyttää apuna urogenitaalisen klamydia- ja gonokokki-infektion diagnosoinnissa sekä oireettomilla että oireilevilla henkilöillä.

YHTEENVETO JA SELITYKSET

NeuMoDx CT/NG Assay -määritykseen tarvitaan virtsanäyte, joka on kerätty tavalliseen näyteastiaan ilman säilytys- ja lisäaineita. Testin valmisteluvaiheessa virtsan alikvootti annostellaan NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan toisioputkeen ja asetetaan NeuMoDx System -järjestelmän näytelineeseen, jotta käsittely voidaan aloittaa. Jokaista näytettä varten 550 µl virtsan alikvoottia sekoitetaan NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskurin kanssa. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa kaikki vaiheet automaattisesti: se eristää kohdenukleiinihapon, tekee eristetyn DNA:n valmistelut reaaliaikaisen PCR:n monistusvaihetta varten sekä monistaa ja tunnistaa monistuskohteet, jos niitä on näytteessä (CT:n ja NG:n kromosomien ja plasmidien *kohteena olevat* geenisekvenssien osat).

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen mukaista testausta varten endoservikaalinen limakalvonäyte tai lääkärin ottama tai potilaan itse ottama vaginaalinen limakalvonäyte on kerättävä polyesterikarkisella ja muovivartisella näytepuikolla ja asetettava 3 ml:aan Universal Transport Medium -kuljetusainetta (UTM-RT, UVT) tai vastaavaa. Limakalvonäyte voidaan testata suoraan alkuperäisessä yleistä kuljetusainetta sisältävässä putkessa tai käsittely aloitetaan siirtämällä näytteen alikvootti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan toisioputkeen ja tämä edelleen NeuMoDx System -järjestelmän näytelineeseen. Jos näyte on pakastettu, sulatettu näyte on suositeltavaa esilämmittää ennen testausta 85 °C:ssa 5–10 minuutin ajan. Kustakin kuljetusaineesta olevasta näytteestä sekoitetaan 400 µl:n alikvootti NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuriin, ja NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa automaattisesti kaikki vaiheet: se eristää kohdenukleiinihapon, valmistele eristetyn DNA:n reaaliaikaisen PCR:n monistusvaihetta varten sekä monistaa ja tunnistaa monistuskohteet, jos niitä on näytteessä (CT:n ja NG:n kromosomien ja plasmidien *kohteena olevat* geenisekvenssien osat).

Jos NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä halutaan testata irtosolunäyte, lääkäri kerää ThinPrep® Pap Test -testin valmistajan antamien ohjeiden mukaisesti. ThinPrep® Processor -prosessorilla käsittelyn jälkeen PreservCyt®-liuoksen alikvootti annostellaan NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan toisioputkeen ja asetetaan sopivaan NeuMoDx System -järjestelmän näytelineeseen, jotta käsittely voidaan aloittaa. Näytteen on oltava huoneenlämpöinen ennen kuin käsittely voidaan aloittaa. Jokaista näytettä varten 550 µl PreservCyt-liuoksen alikvoottia sekoitetaan NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskurin kanssa. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa kaikki vaiheet automaattisesti: se eristää kohdenukleiinihapon, tekee eristetyn DNA:n valmistelut reaaliaikaisen PCR:n monistusvaihetta varten sekä monistaa ja tunnistaa monistuskohteet, jos niitä on näytteessä (CT:n ja NG:n kromosomien ja plasmidien *kohteena olevat* geenisekvenssien osat).

NeuMoDx CT/NG Assay -määritys sisältää DNA-näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 1, SPC1), jolla valvotaan mahdollisia estäviä aineita sekä eristämisen ja monistamisprosessien aikaisia NeuMoDx System -järjestelmän ja reagenssien toimintahäiriöitä.

Chlamydia trachomatis- ja *Neisseria gonorrhoeae* -infektiot ovat maailman yleisimpiä sukupuoliteitse tarttuvia infektioita. Yhdysvalloissa diagnosoitiin vuonna 2016 yli 1,6 miljoonaa uutta klamydiatapausta ja 470 000 tippuritapausta. Yhdysvaltojen tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskusten (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tuoreen tutkimuksen mukaan määrät olivat suurempia kuin koskaan aiemmin (CDC, 2017).¹

Chlamydia-bakteerit ovat liikkumattomia, gramnegatiivisia, obligatorisia intrasellulaarisia bakteereja. *Chlamydia trachomatis* -lajiin kuuluu viisitoista serovaria (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 ja L3), jotka voivat aiheuttaa tauteja ihmisillä.² Serovarit D–K ovat sukuelinten klamydiainfektioiden merkittäviä aiheuttajia naisilla ja miehillä.² *C. trachomatis* voi aiheuttaa muun kuin gonokokin aiheuttaman virtsaputkitulehduksen, lisäkiestulehduksen, peräsuolitulehduksen, kohdunkaulan tulehduksen, akuutin munajohdintulehduksen ja sisäsynnyntulehduksen (Pelvic Inflammatory Disease, PID).^{3–6} Klamydiainfektiot ovat usein oireettomia sekä naisilla että miehillä. Jos äidillä on infektio, syntyneellä lapsella on merkittävästi kohonnut inkluusiokonjunktiviitin ja klamydiakauhukokoumeen riski.^{7,8} Hoitamattomasta infektiosta voi seurata sisäsynnyntulehdus, joka on merkittävä hedelmättömyyden, kohdunulkaisen raskauden ja kroonisen lantiokivun aiheuttaja.⁵ Klamydiaseulonnan satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset osoittavat, että seulontaohjelmilla voidaan vähentää sisäsynnyntulehduksen ilmaantuvuutta.^{9–12} Kuten muutkin tulehdukselliset sukupuolitaudit, klamydiainfektio voi edesauttaa HIV-infektion tarttumista.¹³ Jos raskaana olevalla naisella on klamydiainfektio, se voi tarttua lapsen synnytyksen aikana ja aiheuttaa vastasyntyneen silmätulehduksen, josta voi seurata sokeutuminen ja keuhkokuume. Suuren tautitakaan ja infektiioon liittyvien riskien takia CDC suosittelee vuosittaista klamydiaseulontaa kaikille alle 25-vuotiaille seksuaalisesti aktiivisille naisille ja ≥ 25-vuotiaille naisille, joilla on suurentunut infektoriski (esimerkiksi naiset, joilla on uusi seksikumppani tai useita seksikumppaneita).¹⁴

Neisseria gonorrhoeae aiheuttaa tippuria. *N. gonorrhoeae* -bakteerit ovat liikkumattomia, gramnegatiivisia diplokokkeja. *N. gonorrhoeae* -infektiota esiintyy yleisimmin urogenitaalisella alueella. NG-infektiot aiheuttavat usein voimakkaamman tulehdusvasteen kuin *C. trachomatis*, mutta ne ovat yleensä naisilla oireettomia, kunnes komplikaatioita, esimerkiksi sisäsynnytintulehdus, ilmenee.¹⁵ Sisäsynnytintulehdus voi olla hedelmättömyyden, kohdunulkoinen raskauden ja kroonisen lantiokivun taustalla. Miehillä useimmat virtsaputken infektiot aiheuttavat uretriittia, johon liittyy kipua virtsatessa tai virtsaamisvaivoja ja eritettä peniksestä (tähän liittyy yleensä oireita) ja harvemmin lisäkeivestulehdus tai laajalle levinnyt gonokokki-infektio.¹⁵ Epidemiologisista ja biologisista tutkimuksista on myös saatu vankkaa näyttöä siitä, että gonokokki-infektiot edesauttavat HIV-infektion tarttumista.¹³ CT/NG Assay -määrityksessä käytetään reaaliaikaista PCR:ää monikopioisen opasiteettigeenin alueen tunnistamiseen *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin kromosomista.

Aiemmin *C. trachomatis*- ja *N. gonorrhoeae* -viljelyt olivat tavanomaisia menetelmiä CT:n/NG:n tunnistamiseen. Viljelymenetelmät kuitenkin edellyttävät organismien elinkelpoisuutta, jotta ne säilyvät kuljetuksen ja säilytyksen ajan. CT:n viljelymenetelmiä on vaikea standardoida. Ne ovat teknisesti vaativia, kalliita, työläitä ja suhteellisen epäherkkiä. NG-infektion diagnosointia varten käytettävillä viljelymenetelmillä voi olla hyvä kliininen herkkyyks, mutta niissä tarvitaan organismin eristämistä selektiivisellä kasvualustalla ja ne ovat hyvin riippuvaisia näytteiden oikeanlaisesta käsittelystä. Näytteiden väärä säilytys ja kuljetus voivat heikentää organismin elinkelpoisuutta ja aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia. Huono näytteenottotekniikka, myrkylliset näytteenottomateriaalit ja kasvua estävät eritteiden osat voivat myös aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia. Näiden haittojen takia viljelymenetelmät eivät sovellu erityisen hyvin seulontojen rutiinitesteiksi. Klamydian ja tippurin tunnistamiseksi on kehitetty monia muuhun kuin viljelyyn perustuvia laboratoriotekniikoita, kuten nukleiinihappojen monistustestiin (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) perustuvia menetelmiä. Vuodesta 2002 lähtien NAAT-tekniikan kehityksen ja vähemmän invasiivisen näytteenoton ansiosta NAAT-testejä on voitu ottaa laajalti käyttöön CT- ja NG-infektioiden diagnosoimiseksi. Vuodesta 2014 lähtien nukleiinihappojen monistustesti on ollut ainoa CDC:n suosittelema muu kuin viljelyyn perustuva menetelmä laboratoriodien rutiinikäyttöön CT/NG-testauksessa.¹⁶ CT/NG Assay -määrityksessä käytetään reaaliaikaista PCR:ää kahden eri *Chlamydia trachomatis* -bakteerin alueen tunnistamiseen. Niistä toisen kohde on monikopioisen kryptisen plasmidin helikaasigeeni ja toisen kohteena on CT-kromosomin ulkokalvon geeni. CT:n tunnistamiseen ei vaikuta CT-kromosomin 23S-alueella hiljattain havaittu mutaatio eikä Ruotsissa vuonna 2006 havaittu nvCT:n plasmidin häviämä.

MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksessä yhdistyvät DNA:n eristäminen sekä monistaminen ja tunnistaminen reaaliaikaisen PCR:n avulla. Näytteet kerätään tavallisiin virtsanäyteastioihin, näytepuikon keräysputkiin (UTM-RT, UVT tai vastaava) tai PreservCyt®-nesteeseen (ThinPrep® Pap Test). NeuMoDx System -järjestelmä aspiroi automaattisesti virtsan, tikkunäytteen tai sytologianäytteen akliivoinnin sekoitettavaksi NeuMoDx Lysis Buffer 2 -puskuriin ja NeuMoDx Extraction Plate -levyn sisältämiin eristysreagensseihin käsittelyn aloittamista varten. NeuMoDx System -järjestelmä automatisoi ja integroi DNA:n eristämisen ja rikastamisen, reagenssien valmistelun sekä nukleiinihapon monistamisen ja kohdesekvenssin tunnistuksen reaaliaikaisella PCR:llä. Testiin sisältyvällä näytteen prosessikontrollilla (Sample Process Control, SPC1) valvotaan mahdollisia estäviä aineita sekä järjestelmän, prosessin ja reagenssien toimintahäiriöitä. Kun näyte on asetettu NeuMoDx System -järjestelmään, käyttäjän toimia ei enää tarvita.

NeuMoDx System -järjestelmät käyttävät lämmön, hajottavan entsyymin ja eristysreagenssien yhdistelmää solujen hajotuksessa, DNA:n eristämiseksi ja estäjien poistamiseksi. Vapautuneet nukleiinihapot tarttuvat paramagneettisiin hiukkasiin. Hiukkaset ja niihin sitoutuneet nukleiinihapot siirretään NeuMoDx Cartridge -kasettiin, jossa sitoutumattomat, muut kuin DNA:n osat pestään pois NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssilla ja sitoutunut DNA eluoidaan NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssilla. Eluoidun DNA:n avulla NeuMoDx System -järjestelmä rehydroi omistusoikeudellisia NeuDry™-monistusreagensseja, jotka sisältävät kaikki CT- ja NG-kohteiden monistamiseen tarvittavat osat ja SPC1-sekvenssin osan. Näin molemmat kohteet ja kontrolli-DNA-sekvenssit voidaan monistaa ja tunnistaa samanaikaisesti. Kun kuivatut PCR-reagenssit on valmisteltu, NeuMoDx System -järjestelmä annostelee PCR-ajoa varten valmiin seoksen NeuMoDx Cartridge -kasetin yhteen PCR-kammioon (näytekohtaisesti). Kontrolli- ja kohde-DNA-sekvenssit (jos niitä on) monistetaan ja tunnistetaan PCR-kammiossa. Reaaliaikaisen PCR:n jälkeen amplikonit pysyvät NeuMoDx Cartridge -kasetissa ja PCR-kammiossa, mikä poistaa monistamisen jälkeisen kontaminaation riskin.

Monistetut kohteet tunnistetaan reaaliaikaisesti hydrolyysikoettimien avulla eli TaqMan®-tekniikalla, jossa käytetään amplikonikohtaisia fluoresoivia oligonukleotidikoettimen molekyyliä. TaqMan-koettimet koostuvat fluoresoivasta aineesta, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt oligonukleotidikoettimen 5'-päähen, ja 3'-päässä olevasta sammuttajasta. Koettimen ollessa ehjä fluoresoivan aineen ja sammuttajamolekyylin läheisyys tukahduttaa fluoresoivan aineen lähettämän fluoresenssin Förster-tyyppisellä energiansiirrolla (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-koettimet on suunniteltu kiinnittymään tietyn alukejoukon monistamalla DNA:n alueella. Kun Taq DNA -polymeraasi pidentää aluketta ja syntetisoi uuden juosteen, Taq DNA -polymeraasin 5'-3'-eksonukleasiaktiivisuus hajottaa malliin kiinnittyneen koettimen. Koettimen hajoaminen vapauttaa fluoresoivan aineen ja koetin ja sammuttaja erkanevat toisistaan, jolloin FRET:n tukahduttamisvaikutus estyy ja fluoresoiva aine voidaan havaita. NeuMoDx System -järjestelmän PCR-laitteessa havaittu fluoresenssisignaali on suoraan verrannollinen vapautuneeseen fluoresoivaan aineeseen.

Fluoresoivalla aineella leimattu TaqMan-koetin (heräte: 490 nm ja emissio: 521 nm) 5'-päässä ja pimeä sammuttaja 3'-päässä auttavat havaitsemaan NG:n DNA:n ja fluoresoivalla aineella leimattu TaqMan-koetin (heräte: 590 nm ja emissio: 610 nm) 5'-päässä ja pimeä sammuttaja 3'-päässä auttavat havaitsemaan CT:n DNA:n. TaqMan-koetin on leimattu vaihtoehtoisella fluoresoivalla väriellä näytteen prosessikontrollin tunnistusta varten (heräte: 535 nm ja emissio: 556 nm) 5'-päässä ja pimeä sammuttaja 3'-päässä. NeuMoDx System -järjestelmä valvoo TaqMan-koettimien lähettämää fluoresenssisignaalia jokaisen monistamissyklin lopussa. Monistamisen päätyttyä NeuMoDx System -järjestelmä analysoi tiedot ja laatii raportin lopullisista kvalitatiivisista tuloksista (POSITIVE [Positiivinen] / NEGATIVE [Negatiivinen] / INDETERMINATE [Epäselvä] / UNRESOLVED [Ratkaisematon] / NO RESULT [Ei tulosta]).


REAGENSIT/TARVIKKEET
Toimitetut materiaalit

REF	Sisältö	Yksiköt pakkauksessa	Testejä/yksikkö	Testejä/pakkaus
200300	NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuska <i>Kuivatut reaaliaikaisen PCR:n reagenssit, jotka sisältävät CT/NG-spesifiset TaqMan-koettimet ja alukkeet sekä näytteen prosessikontrollin spesifisen TaqMan-koettimen ja alukkeet.</i>	6	16	96

Tarvitavat materiaalit, jotka eivät sisälly toimitukseen (saatavilla erikseen NeuMoDx-yhtiöltä)

REF	Sisältö
100200	NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevy <i>Kuivatut paramagneettiset hiukkaset, hajottava entsyymi ja näytteiden prosessikontrollit</i>
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuri
400100	NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi
400200	NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssi
100100	NeuMoDx Cartridge -kasetti
235903	Hamilton® CO-RE / CO-RE II -kärjet (300 µl) ja suodattimet
235905	Hamilton CO-RE / CO-RE II -kärjet (1 000 µl) ja suodattimet

Näytepuikot ja kuljetusaineet (ei kuulu toimitukseen)

Näytetyyppi	Suosittelut aine	Suosittelut näytteenottotarvikkeet
Vaginaalinen tai endoservikaalinen näyte	3 ml Universal Transport Medium -yleiskuljetusainetta (Copan UTM-RT) tai 3 ml virusten Universal Viral Transport System -kuljetusjärjestelmä (BD UVT)	Flexible Minitip Nylon® Flocked Swab -näytepuikko (Copan) tai Flexible Minitip Flocked Swab -näytepuikko (BD)
Irtosolunäyte	PreservCyt®-liuoksessa oleva nestemäinen papanäyte	Harjomainen tai kohdunkaulankanavan harjan ja muovilastaimen yhdistelmä

Tarvitavat laitteet, jotka eivät sisälly toimitukseen

NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmä [REF 500100] tai NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmä [REF 500200]


VAROITUKSET JA VAROTOIMET

- NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuska on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiseen käyttöön vain NeuMoDx System -järjestelmillä.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Reagensseja ei saa käyttää, jos suoja-aihe on rikki tai pakkaus on vahingoittunut vastaanotettaessa.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja, jos suoja-aihe on avautunut tai rikki vastaanotettaessa.
- Älä käytä säilytysainetta sisältävään astiaan kerättyä virtsanäytettä. NeuMoDx CT/NG Assay -määrittystä ei ole validoitu käytettäväksi säilytysaineiden kanssa.
- Limakalvonäytteet on kerättävä näytepuikolla, jossa on polyesteripää ja muovivarsi. Ota näytepuikko pois kuljetusaineesta ennen testausta. NeuMoDx CT/NG Assay -määrittystä ei ole validoitu käytettäväksi muiden näytepuikkojen kanssa.
- Älä kerää limakalvonäytteitä muuhun kuin UTM-RT- tai UVT-kuljetusaineeseen tai vastaavaan. NeuMoDx CT/NG Assay -määrittystä ei ole validoitu käytettäväksi muiden kuljetusaineiden kanssa.
- Irtosolunäytteen ottajan tulee olla lääkäri, ja keräämisessä on noudatettava ThinPrep® Pap Test -testin näytteenkeräysohjeita. ThinPrep® Pap Test -testit kerätään PreservCyt®-liuokseen.
- Älä kerää irtosolunäytteitä muuhun kuin PreservCyt®-liuokseen. NeuMoDx CT/NG Assay -määrittystä ei ole validoitu käytettäväksi muiden irtosolusäilytysaineiden kanssa.
- Irtosolunäytteiden on oltava huoneenlämpöisiä ennen kuin ne testataan NeuMoDx System -järjestelmällä. Jos näytteitä on pidetty 4 °C:ssa ja niistä on otettu 1 ml:n alikvootti toissijaiseen putkeen, suositellaan niille 30 minuutin inkubaatiota huoneenlämmössä. Täysiä ThinPrep-astioita (~20 ml PreservCyt-liuosta), joita on pidetty 4 °C:ssa suositellaan inkuboimaan 40 minuuttia huoneenlämmössä.

- Näytteen vähimmäismäärä riippuu näyteputken koosta ja näyteputkelineestä seuraavasti:
 - **Näyteputkeline (32 putken):** Näytemäärän on oltava $\geq 700 \mu\text{L}$, kun käytetään 32 putken telineeseen sopivia toissijaisia näyteputkia. Määritetty vähimmäismäärää pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
 - **Näyteputkeline (24 putken):** Ensimmäisiä putkia käytettäessä näytemäärän on oltava $\geq 2 \text{ ml}$, ja 24 putken näyteputkelineeseen sopivia toissijaisia putkia käytettäessä näytemäärän on oltava $\geq 1,1 \text{ ml}$. Määritetty minimiä pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
 - **Pienen tilavuuden näyteputkeline (32 putken):** 32 putken pienen tilavuuden näyteputkelineeseen sopivia toissijaisia putkia käytettäessä on oltava $\geq 650 \mu\text{l}$ virtsa- tai irtosolunäytettä tai $\geq 550 \mu\text{l}$ limakalvonäytettä. Määritetty minimiä pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
- Jos CT/NG-testi tehdään yli 7 päivää vanhoille virtsa- tai limakalvonäytteille, tuloksista saattaa tulla epäkelvoja tai virheellisiä NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaa käytettäessä.
- CT/NG-testin tekeminen yli 30 päivää vanhalle (2–30 °C:ssa säilytetylle) irtosolunäytteelle voi johtaa epäkelpoin tai virheellisiin tuloksiin (katso ThinPrep® Pap Test -testin valmistajan suositus).
- Vältä reagenssien mikrobi- ja deoksiribonukleasi (DNAasi) -kontaminaatiota. Steriilien DNAasittomien kertakäyttöpipettien käyttö on suositeltavaa. Käytä jokaiselle näytteelle uutta pipettiä.
- Vältä kontaminaatio: älä käsittele äläkä irrota NeuMoDx Cartridge -kasettia monistamisen jälkeen. Älä koskaan ota NeuMoDx Cartridge -kasetteja takaisin biovaarallisen jätteen säiliöstä. NeuMoDx Cartridge -kasetti on suunniteltu estämään kontaminaatiota.
- Kun laboratoriossa tehdään PCR-testejä myös avoimella putkella, on varottava, etteivät NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuska, testissä tarvittavat tarvikkeet ja reagenssit, suojavarusteet, kuten käsineet ja laboratoriotakit, ja NeuMoDx System -järjestelmä kontaminoidu.
- NeuMoDx:n reagensseja ja tarvikkeita käsiteltäessä on käytettävä puhtaita, puuterittomia nitrilikäsineitä. Varo, ettet kosketa NeuMoDx Cartridge -kasetin yläpintaa, NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskan tai NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn foliioivestepintaa tai NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskurin yläpintaa. Tarvikkeita ja reagensseja käsiteltäessä saa koskea vain sivupintoihin.
- Jokaiselle reagenssille on saatavissa käyttöturvallisuustiedote (Safety Data Sheet, SDS) osoitteessa www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Pese kädet huolellisesti testin jälkeen.
- Älä pipetoi suun avulla. Älä tupakoi äläkä syö tai juo tiloissa, joissa käsitellään näytteitä tai sarjan reagensseja.
- Käsittele näytteitä aina kuten tartuntavaarallisia näytteitä ja noudata laboratorion turvaohjeita: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ ja CLSI Document M29-A3.¹⁸
- Hävitä käyttämättömät reagenssit ja jäte paikallisten, alueellisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.
- Ei saa käyttää uudelleen.

TUOTTEEN SÄILYTYS, KÄSITTELY JA STABIILIS

- NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskat ovat vakaita sisäpakkauksessa tuotteen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti, kun niitä säilytetään 15–28 °C:n lämpötilassa.
- Tarvikkeita ja reagensseja ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testituotetta, jos sen sisä- tai ulkopakkaus näyttää vahingoittuneelta.
- Kun NeuMoDx CT/NG Test Strip on asetettu, se voi olla NeuMoDx System -järjestelmän sisällä 14 päivää. Ohjelmisto seuraa järjestelmään asetettujen testiliuskojen jäljellä olevaa käyttöikää ja ilmoittaa sen käyttäjälle reaaliaikaisesti. Järjestelmä kehottaa vaihtamaan testiliuskan, joka on ollut käytössä sallittua pidemmän ajan.

NÄYTTEIDEN KERUU, KULJETUS JA SÄILYTYS

- NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuska on testattu laimentamattomilla naisten ja miesten virtsanäytteillä, lääkärin ottamilla ja potilaan itse ottamilla vaginaalisilla limakalvonäytteillä, endoservikaalisilla limakalvonäytteillä sekä ThinPrep Pap Test -testeistä valmistetuilla PreservCyt-liuoksilla. Limakalvonäytteet pitää ottaa polyesterikarkisilla ja muovivartisilla näytepuikoilla (UTM-RT, UVT tai vastaava). ThinPrep Pap Test -testit on kerättävä valmistajan suositusten mukaisesti. Suoritustasoa muilla kuin mainituilla näytetyypeillä ei ole arvioitu.
- Virtsanäytteiden säilytyslämpötila kuljetuksen aikana on oltava 2–8 °C.
- Limakalvonäytteiden säilytyslämpötilan kuljetuksen aikana on oltava pakkauksen suosituksen mukainen.
- Virtsa- ja limakalvonäytteitä saa säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 7 vuorokautta ennen testausta ja enintään 24 tuntia huoneenlämmössä.
- Irtosolunäytteitä saa säilyttää 2–30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 30 päivää, ja niitä tulee käyttää valmistajan (Hologic, Inc, MA, USA) suositusten mukaisesti.

KÄYTTÖOHJEET

Näytteenotto ja kuljetus

1. Alkuvirtsanäyte (CDC:n suositus¹⁶) kerätään tavalliseen näyteastiaan ilman säilytysaineita. Potilaan tulisi mahdollisuuksien mukaan olla virtsaamatta vähintään 1 tunti ennen näytteenottoa.
2. Lääkärin ottamat ja potilaan itse ottamat vaginaaliset limakalvonäytteet sekä endoservikaaliset limakalvonäytteet on otettava limakalvonäytteenottolaitteella valmistajan tarjoamien ohjeiden mukaisesti.
3. Irtosolunäytteiden ottajan tulee olla lääkäri, ja keräyksessä on käytettävä ThinPrep® Pap Test -keräyspakkausta ja noudatettava valmistajan antamia ohjeita.
4. Jos limakalvo- ja/tai virtsanäytteitä ei testata 24 tunnin kuluessa, niitä voi säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 7 päivää ennen testausta. Irtosolunäytteitä saa säilyttää 2–30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 30 päivää, valmistajan (Hologic, Inc, MA, USA) suositusten mukaisesti.

Testin valmistelu – virtsanäyte

1. Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen.
2. Heiluta virtsanäytettä varovasti astiassa niin, että se jakautuu tasaisesti.
3. Käytä jokaiselle näytteelle eri siirtopipettiä tai pipetin kärkeä ja siirrä virtsan alikvootti viivakooditarralla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen.

Testin valmistelu – limakalvonäyte

1. Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Limakalvonäytteen alkuperäinen näyteputki voidaan merkitä ja asettaa suoraan 24 putken näytetelineeseen. Vaihtoehtoisesti näyteputkiputkusta voidaan siirtää alikvootti toisioputkeen NeuMoDx System -järjestelmässä käsittelyä varten.
2. Vorteksoi näyte pikaisesti astiassa niin, että se jakautuu tasaisesti.
3. Jos testissä käytetään alkuperäisessä näyteputkessa olevaa limakalvonäytettä, aseta viivakoodilla merkitty putki 24 putken telineeseen ja varmista, että korkki on irrotettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään.
4. Jos testissä käytetään toisioputkea, siirrä limakalvonäytteen alikvootti viivakooditarralla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen.

Testin valmistelu – irtosolunäyte

1. Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen.
2. Heiluta PreservCyt-liuosta hieman, jotta se jakautuu tasaisesti. NeuMoDx CT/NG Assay -määritys on validoitu käytettäväksi vain käsiteltyjen ThinPrep®-irtosolunäyteneiteiden kanssa.
3. Käytä jokaiselle näytteelle eri siirtopipettiä tai pipetin kärkeä ja siirrä PreservCyt-alikvootti viivakooditarralla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen.

NeuMoDx System -järjestelmän käyttö

Lisätietoja on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa (osanumerot 40600108 ja 40600317).

1. Lataa testitilaus NeuMoDx System -järjestelmään halutun näytetyypin (Urine [Virtsa], Transport Medium [Kuljetusaine] tai Cytology [Irtosolunäyte]) ja putkityypin mukaan. Oletuksena on **Urine** (Virtsa) -näytetyppi ja **Secondary Tube** (Toissijainen putki), jos testitilauksessa ei ole määritetty toisin.
2. Aseta vähintään yhteen NeuMoDx Test Strip Carrier -telineeseen NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskoja ja lisää testiliuskatelineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
3. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma pyytää lisäämään tarvikkeita, lisää tarvittavat tarvikkeet NeuMoDx System -järjestelmän tarviketelineisiin ja lisää telineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
4. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelman näyttöön tulee sitä koskeva kehote, vaihda tarvittaessa NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi, NeuMoDx Release Reagent -irrotusagenssi, tyhjennä esitäytön jäte, biovaarallisen jätteen säiliö (vain NeuMoDx 288 -järjestelmä), kärkeen jäteastia (vain NeuMoDx 96 -järjestelmä) tai biovaarallisen jätteen astia (vain NeuMoDx 96 -järjestelmä).
5. Aseta näyteputket sopivaan näyteputkitelineeseen ja varmista, että kaikista näyteputkista on irrotettu korkki.
6. Aseta näyteputkiteline automaattilataimen hyllylle ja lisää teline NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla. Tämän jälkeen järjestelmä alkaa käsitellä järjestelmään ladattuja näytteitä määritetyn testin mukaisesti.

RAJOITUKSET

- NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaa voidaan käyttää vain NeuMoDx System -järjestelmissä.
- NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskan suorituskyky on määritetty miesten ja naisten virtsanäytteille, lääkärin ottamille ja potilaan itse ottamille vaginaalisille limakalvonäytteille, endoservikaalisille limakalvonäytteille ja PreservCyt-irtosolunäyteneiteille. NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskan käyttöä muiden kliinisten lähteiden kanssa ei ole arvioitu, eikä niiden suorituskykyominaisuuksia muilla näytetyypeillä tunneta.

- Koska näytteessä olevien organismien määrä vaikuttaa CT:n ja NG:n tunnistamiseen, näytteiden oikeanlainen kerääminen, käsittely ja säilytys vaikuttavat tulosten luotettavuuteen.
- Näytteiden virheellinen kerääminen, käsittely, säilytys sekä tekninen virhe ja näytteiden sekaantuminen voivat aiheuttaa virheellisiä testituloksia. Vääriä negatiivisia testituloksia voidaan saada myös silloin, kun näytteessä olevien organismien määrä alittaa testin analyttisen herkkyystason.
- Testin käyttö on tarkoitettu ainoastaan NeuMoDx System -järjestelmän käyttökoulutusta saaneelle henkilöstölle.
- Jos näytteen prosessikontrolli ei monistu ja NeuMoDx CT/NG -testin tulos on Negative (Negatiivinen), raportin tulokseksi tulee Indeterminate (Epäselvä) tai Unresolved (Ratkaisematon) ja testi tulisi toistaa.
- Positiivinen testitulos ei välttämättä tarkoita, että näytteessä on elinkelpoisia organismeja. Sen perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että näytteessä on CT:n, NG:n tai molempien DNA:ta.
- Vaikka sellaisia NG-kantoja/isolaatteja, joilta *opasiteettigeenit* puuttuvat, ei tunnetakaan, sellainen kanta voisi aiheuttaa virheellisiä tuloksia NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaa käytettäessä.
- NeuMoDx CT/NG -testi sisältää CT:n genomisen ja plasmidisen kohteen (kryptinen plasmidi), jotta kaikki kannat voidaan varmasti tunnistaa oikein. Tulokset voivat kuitenkin olla virheellisiä, jos CT-kannoilla/-isolaateilla ei ole kryptisen plasmidin ja poriiiniproteiinin geeniä genomissa.
- Alukkeen tai koettimen sitoutumisalueilla olevat mutaatiot voivat vaikuttaa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen avulla tehtävään tunnistamiseen.
- NeuMoDx CT/NG -testin tuloksia tulisi käyttää kliinisten havaintojen ja muiden lääkärin käytettävissä olevien tietojen ohella. Testiä ei ole tarkoitettu CT:n ja/tai NG:n DNA:n kantajien ja klamydia- ja/tai gonokokki-infektiota sairastavien väliseen erotteluun.
- Meneillään oleva antibioottihoito voi vaikuttaa testituloksiin, sillä näytteestä voi yhä löytyä CT:n ja NG:n DNA:ta mikrobilääkehoidon jälkeen.
- Näytteiden kontaminoitumisen välttäminen edellyttää hyvän laboratorioikäntönnön noudattamista, kuten käsi- ja vaatteiden käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.

TULOKSET

NeuMoDx Molecular Systems

Tuloksia voidaan katsella ja tulostaa NeuMoDx System -järjestelmän kosketusnäytöstä, Results (Tulokset) -ikkunan Results (Tulokset) -välilehdestä. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma generoi NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen tulokset automaattisesti käyttämällä päätöslogiikkaa ja NeuMoDx CT/NG Assay -testin määrittämistiedoston (Assay Definition File, ADF) sisältämiä käsittelyparametreja. Testitulos voi olla Positive (Positiivinen), Negative (Negatiivinen), Indeterminate (Epäselvä) (IND), No Result (Ei tulosta) (NR) tai Unresolved (Ratkaisematon) (UNR) näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 1, SPC1) ja kohteen monistumistilan perusteella.

Positiivisen ja negatiivisen tuloksen ratkaisuehdot määritetään NeuMoDx System -järjestelmän CT/NG-testin määrittämistiedostossa (Assay Definition File, ADF), jonka NeuMoDx on asentanut järjestelmään. Tulokset raportoidaan ADF-ratkaisualgoritmin perusteella ja niistä on yhteenveto *taulukossa 1*.

Taulukko 1. Yhteenveto NeuMoDx CT/NG -testin ratkaisualgoritmistä

TULOS	CT- ja/tai NG-KOhteet	PROSESSIKONTROLLI (SPC1)
Positive (Positiivinen)	Amplified (Monistettu)	Ei oleellinen
Negative (Negatiivinen)	Not Amplified (Ei monistettu)	Amplified (Monistettu)
Indeterminate (Epäselvä)[†]	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näyte käsitelty)	
No Result (Ei tulosta)^{*†}	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näytteen käsittely keskeytetty)	
Unresolved (Ratkaisematon)[†]	Not Amplified, No System Error Detected (Ei monistettu, ei järjestelmävirhettä)	

* No Result (Ei tulosta) -merkintä näkyy vain NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmistoversiossa 1.8 ja sitä uudemmissa versioissa

[†] NeuMoDx System -järjestelmässä on automaattinen Rerun (Uusinta-ajo) / Repeat (Toisto) -ominaisuus, jota käyttäjä voi käyttää varmistamaan, että IND (Epäselvä) / UNR (Ratkaisematon) / NR (Ei tulosta) -tulos käsitellään automaattisesti uudelleen tulosten raportoinnin viiveiden minimoimista varten.

Epäkelvolliset tulokset

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehdystä NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksestä ei saada hyväksyttäviä tuloksia, sen kohdalla lukee raportissa Indeterminate (Epäselvä, IND), No Result (Ei tulosta, NR) tai Unresolved (Ratkaisematon, UNR) virhetyypin mukaan.

Raportissa on Indeterminate (Epäselvä) -tulos, jos NeuMoDx System -järjestelmä huomaa näytteen käsittelyn aikana järjestelmävirheen. Jos raportissa on IND (Epäselvä) -tulos, uusintatestausta suositellaan.

Raportissa on Unresolved (Ratkaisematon) -tulos, jos kohdetta ei löytenyt eikä näytteen prosessikontrolli monistunut. Tämä voi johtua reagenssin viasta tai estäjästä.

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehty NeuMoDx CT/NG Assay -määritys ei tuota hyväksyttävää tulosta ja näytteen käsittely keskeytetään, ajon tulokseksi tulee No Result (Ei tulosta, NR).

HUOMAUTUS: jos määrityksen tulos ei ole hyväksyttävä (IND/UNR/NR), käyttäjä voi valinnaisesti lämmitellä näytettä 5–10 minuuttia 85 °C:ssa ennen määrityksen toistamista.

Laadunvarmistus

Paikallisissa säädöksissä määritetään yleensä, että laboratorio vastaa sellaisten kontrollimenetelmien käytöstä, joilla valvotaan koko analysointiprosessin virheettömyyttä ja tarkkuutta. Laboratorion on määritettävä myös kontrollimateriaalien testauksen toistoväli, tyyppi ja määrä käyttämällä muuttamattoman, hyväksytyin testijärjestelmän verifioituja suoritusasetietoja.

1. NeuMoDx Molecular, Inc. ei toimita ulkoisia (käyttäjän määrittämän testin) kontrollimateriaaleja. Laboratorion on valittava ja validoitava sopivat kontrollit. NeuMoDx Software -ohjelmistossa (versio 1.8 tai uudempi) samalle kontrollisarjalle voi asettaa useita näytetyyppejä. Vaihtoehtoisesti jokaiselle näytetyypille voi asettaa erillisen kontrollisarjan. Ulkoisten kontrollien on täytettävä samat vähimmäismäärät kuin näyteputken/näytetelineen koon perusteella edellä määritettyjen kliinisten näytteiden. Käyttäjä voi määrittää viivakoodit erikseen kullekin positiiviselle ja negatiiviselle kontrollille ja kullekin matriisille.
2. Suositus: Positiivinen AcroMatrix™ CT/NG Control -kontrolli 10 µl (Thermo Fisher Scientific REF 967146), laimennettu 1 ml:ssa CT/NG-negatiivista virtsaa tai kaupallista virtsakontrollia (virtsamatriisin kontrolli) tai 1 ml:ssa UTM-RT-kuljetusainetta (limakalvomatriisin kontrolli) tai 1 ml:ssa PreservCyt-liuosta (irtosolumatriisin kontrolli) 32 putken näyteputkitelineellä. Jos käsittelet kontrolleja, aseta merkityt kontrollit näyteputkitelineeseen ja lisää teline NeuMoDx System -järjestelmään automaattilataimen hyllyltä kosketusnäytön avulla. NeuMoDx System -järjestelmä tunnistaa viivakoodit ja alkaa käsitellä kontrolleja, jos testissä tarvittavat reagenssit ja tarvikkeet on lisätty järjestelmään.
3. Näytteen prosessikontrollin 1 (Sample Process Control 1, SPC1) alukkeet ja koetin sisältyvät NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaan. Näytteen prosessikontrollin avulla NeuMoDx System -järjestelmä voi valvoa DNA:n eristämisen ja PCR:n monistamisprosessien tehokkuutta.
4. Jos negatiivisella kontrollinäytteellä on raportissa positiivinen testitulokseksi, näyte voi olla kontaminoitunut. Vianmääritysohjeita on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa.
5. Jos positiivisella kontrollinäytteellä on raportissa negatiivinen tulos, reagenssiin tai NeuMoDx System -järjestelmään saattaa liittyä ongelmia. Vianmääritysohjeita on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa.

SUORITUSKYKYMINAISUUDET

Kliininen suorituskyky virtsanäytteiden käsittelyssä

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen kliinisiä suorituskykyominaisuuksia selvitettiin sisäisessä retrospektiivisessä menetelmien vertailututkimuksessa jäännösvirtsanäytteillä, jotka saatiin kolmesta (3) maantieteelliseltä sijainniltaan erilaisesta laboratorista.

Jäännösvirtsanäytteet muutettiin nimettömiksi ja niille annettiin yksilöivä tunnusnumero kliinisten laboratorioden mukaan. Samalla laadittiin luottamuksellinen luettelo, jossa potilastunnus yhdistettiin tutkimusta varten nimettömiksi muutettuihin näytteisiin. Tutkimuksessa testattiin yhteensä 388 valmiiksi seulottua näytettä, jotka saatiin kolmesta kliinisestä laboratorista. Kaikkiaan 388 näytteen joukosta kliiniset laboratoriot tunnistivat 90 näytettä CT-positiivisiksi ja 53 näytettä NG-positiivisiksi. Joidenkin näytteiden testitulokset olivat sekä CT- että NG-positiivisia eli niistä löytyi yhteisinfektio. Näiden näytteiden testituloksia ei kerrottu käyttäjälle, joten kyseessä oli ”yksöissokkotutkimus”. Menetelmien vertailututkimuksessa käytettiin laboratorioden yleisesti käyttämillä FDA:n ilmoittamilla ja CE-merkityillä molekyylibiologisilla laitteilla saatuja tuloksia.

NeuMoDx CT/NG -testitulosten kliininen herkkyys oli CT-kohteella 96,7 % ja NG-kohteella 98,1 %, molemmat 95 %:n luottamusväleillä. Tutkimuksen kliininen spesifisyys oli sekä CT:llä että NG:llä 99,7 %, tämäkin 95 %:n luottamusväleillä. *Taulukoissa 2A ja 2B* esitetyn 95 %:n luottamusvälin (Confidence Interval, CI) ala- ja yläraja laskettiin Wilsonin menetelmällä ja jatkuvuuskorjauksella.

Taulukko 2A.

Kliininen suorituskyky virtsanäytteiden käsittelyssä –
NeuMoDx 288
NeuMoDx CT/NG Test Strip: *C. trachomatis* -bakteerin
tunnistaminen

CT (virtsanäytteet)		FDA / CE -vertailutestin pitoisuus		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx CT/NG -testi	POS	87	1	88
	NEG	3	297	300
	Yhteensä	90	298	388
Kliininen herkkyys (CT) = 96,7 % (89,9–99,1)				
Kliininen spesifisyys (CT) = 99,7 % (97,8–99,9)				

Taulukko 2B.

Kliininen suorituskyky virtsanäytteiden käsittelyssä –
NeuMoDx 288
NeuMoDx CT/NG Test Strip: *N. gonorrhoeae* -bakteerin
tunnistaminen

NG (virtsanäytteet)		FDA / CE -vertailutestin pitoisuus		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx CT/NG -testi	POS	51	1	52
	NEG	1	335	336
	Yhteensä	52	336	388
Kliininen herkkyys (NG) = 98,1 % (88,4–99,9)				
Kliininen spesifisyys (NG) = 99,7 % (98,1–99,9)				

Lisätestaus tehtiin NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmällä käyttämällä pienempää määrää kliinisiä jäännösvirtsanäytteitä. Kuten aiemmassa NeuMoDx 288 -järjestelmässä tehdyssä testauksessa, NeuMoDx 96 -järjestelmällä saatuja tuloksia verrattiin FDA:n ilmoittamiin ja CE-merkittyihin määrityksiin, joita lähdelaboratoriot käyttivät vakiotestauksessa. Kaikkien 208 hyväksyttävien tuloksen yhteenveto esitetään 95 %:n luottamusvälinä *taulukossa 2C*.

Taulukko 2C. Kliininen suorituskyky virtsanäytteiden käsittelyssä – NeuMoDx 96
NeuMoDx CT/NG Test Strip: *C. trachomatis*- ja *N. gonorrhoeae* -bakteerien tunnistaminen

Yhteenveto suorituskyvystä (NeuMoDx CT/NG Assay -määrittäminen NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä verrattuna FDA-/CE-vertailutestin tulokseen)	
CT	NG
Herkkyys: 92,8 % (83,2–97,3)	Herkkyys: 92,8 % (83,2–97,3)
Spesifisyys: 99,3 % (95,4–99,9)	Spesifisyys: 99,3 % (95,4–99,9)

Populaation, NeuMoDx CT/NG Assay -määrittäminen suorituskyvyn NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä sekä NeuMoDx 96 -järjestelmässä testattujen kliinisten näytteiden pienennetyn määrän perusteella odotettu kliininen herkkyys on arvo kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin sisällä. CT:n osalta arvo on (86,9–100 %) ja NG:n osalta (90,6–100 %). Molempien kohteiden odotettu kliininen spesifisyys on arvo kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin (98,6–100 %) sisällä. NeuMoDx CT/NG Assay -määrittäminen kliininen suorituskyky, joka osoitettiin NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmällä tehdyillä lisätesteillä, oli odotettujen arvojen sisällä, kuten oheisessa yhteenvetotaulukossa esitetään.

Kliininen suorituskyky limakalvonäytteiden käsittelyssä

NeuMoDx CT/NG Assay -määrittäminen kliininen suorituskyky UVT-kuljetusaineeseen kerättyjen limakalvonäytteiden testauksessa vahvistettiin sisäisellä selvityksellä, jossa käytettiin prospektiivisesti kerättyjä kliinisiä näytteitä ja kliinisiä jäännösnäytteitä kahdesta (2) maantieteellisesti eri paikossa sijaitsevasta laboratorion. Keinotekoisia positiivisia näytteitä käytettiin muiden kliinisten näytteiden lisäksi, koska CT/NG-kohteiden esiintyvyys limakalvonäytteissä oli suhteellisen vähäinen.

Prospektiiviset ja jäännösnäytteet (limakalvonäytteet) anonymisoitiin ja niille annettiin ulkoisten lähdelaboratorioiden perusteella yksilöivä tunnusnumero, jonka yhteys potilastunnukseen pidettiin luottamuksellisena ja salattiin NeuMoDx-järjestelmässä. Tutkimuksessa testattiin yhteensä 110 vaginaalista ja 121 endoservikaalista limakalvonäytettä, jotka saatiin kahdesta kliinisestä laboratorion. Kliiniset laboratoriot tunnistivat 38 näytettä CT-positiivisiksi ja 9 näytettä NG-positiivisiksi. Lisäksi 48 vaginaaliseen ja 48 endoservikaaliseen limakalvonäytteeseen, jotka esiseulonassa todettiin *CT/NG-negatiivisiksi*, lisättiin kohdetta keinotekoisien näytteiden luomiseksi (CT:n ja NG:n vähäisen esiintyvyyden vuoksi), jolloin saatiin yhteensä 96 positiivista lisänäytettä. Näistä positiivista näytteistä jotkin olivat vain CT-positiivisia, vain NG-positiivisia ja osa sekä CT- että NG-positiivisia kohteita. Vertailuanalysissa käytettiin lähdelaboratorioiden käyttämällä FDA:n ilmoittamalla ja CE-merkityillä molekyylibiologisia laitteilla saatuja tuloksia tai keinotekoisien näytteiden osalta *odotettuja* tuloksia.

Kliinisten menetelmien vertailututkimuksella saatiin CT-kohteelle arvioiduksi kliiniseksi herkkyudeksi 100 % ja kliiniseksi spesifisyydeksi 99,6 %. NG-kohteella vastaavat luvut olivat 100 % ja 98,7 %. Lisäksi kliininen herkkyys ja spesifisyys olivat molemmilla limakalvonäytetyypeillä samankaltaiset. Kohdunkaulakanavan limakalvomatriisissa CT-kohteelle arvioiduksi kliiniseksi herkkyudeksi saatiin 100 % ja kliiniseksi spesifisyydeksi 99,2 %. NG-kohteella vastaavat luvut olivat 100 % ja 99,1 %. Emättimen limakalvomatriisissa CT-kohteelle arvioiduksi kliiniseksi herkkyudeksi saatiin 100 % ja kliiniseksi spesifisyydeksi 100 %. NG-kohteella vastaavat luvut olivat 100 % ja 98,1 %. *Taulukoissa 3A ja 3B* esitetyn 95 %:n luottamusvälin (Confidence Interval, CI) ala- ja yläraja laskettiin Wilsonin menetelmällä ja jatkuvuuskorjauksella.

Taulukko 3A. Kliinisen suorituskyvyn yhteenveto limakalvonäytteessä (kohdunkaulakanava ja emätin) – NeuMoDx 288 & 96 Molecular System -järjestelmät, NeuMoDx CT/NG Test Strip: *C. trachomatis* -bakteerin tunnistaminen

CT (limakalvonäytteitä)		FDA/CE -vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx CT/NG -testi	POS	62	1	63
	NEG	0	263	263
	Yhteensä	62	264	326
Kliininen herkkyys (CT) = 100 % (92,7–100)				
Kliininen spesifisyys (CT) = 99,6 % (97,6–100)				

Taulukko 3B. Kliinisen suorituskyvyn yhteenveto limakalvonäytteessä (kohdunkaulakanava ja emätin) – NeuMoDx 288 & 96 Molecular System -järjestelmät, NeuMoDx CT/NG Test Strip: *N. gonorrhoeae* -bakteerin tunnistaminen

NG (limakalvonäytteitä)		FDA/CE -vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx CT/NG -testi	POS	103	3	106
	NEG	0	220	220
	Yhteensä	103	223	326
Kliininen herkkyys (NG) = 100 % (95,5–100)				
Kliininen spesifisyys (NG) = 98,7 % (95,8–99,7)				

Kliininen suorituskyky irtosolunäytteiden käsittelyssä

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen kliinisiä suorituskykyominaisuuksia selvitettiin sisäisessä retrospektiivisessä menetelmien vertailututkimuksessa PreservCyt-liuoksessa olevilla jäännösirtosolunäytteillä, jotka saatiin yhdestä kliinisestä laboratorionäytteestä.

Jäännösirtosolunäytteet muutettiin nimettömiksi ja niille annettiin yksilöivä tunnusnumero kliinisen laboratorion mukaan. Samalla laadittiin luottamuksellinen luettelo, jossa potilastunnus yhdistettiin tutkimusta varten nimettömiksi muutettuihin näytteisiin. Tutkimuksessa testattiin yhteensä 83 valmiiksi seulottua näytettä, jotka saatiin kliinisestä laboratorionäytteestä. Negatiivisista jäännösäytteistä valmistettiin keinotekoisesti kolmekymmentä NG-positiivista näytettä lisää, jolloin testattavia näytteitä oli yhteensä 113. Kaikkiaan 113 arvioidun näytteen joukosta kliininen laboratorio tunnisti 30 näytettä CT-positiivisiksi ja 33 näytettä (joista 30 oli keinotekoisia) NG-positiivisiksi. Sekä CT- että NG-positiivisia näytteitä ei tunnistettu. Näiden näytteiden testituloksia ei kerrottu käyttäjälle, joten kyseessä oli ”yksöissokkotutkimus”. Menetelmien vertailututkimuksessa käytettiin laboratorionäytteiden yleisesti käytämissä FDA:n ilmoittamilla ja CE-merkityillä molekyylibiologisilla laitteilla saatuja tuloksia.

NeuMoDx CT/NG-testin tulosten kliininen herkkyys oli CT-kohteen osalta 100 % ja NG-kohteen osalta 97,0 %, molemmat 95 %:n luottamusväleillä (Confidence Interval, CI). Tutkimuksen kliininen spesifisyys oli sekä CT:llä että NG:llä 100 %, tämäkin 95 %:n luottamusväleillä. *Taulukoissa 4A ja 4B* esitetyn 95 %:n luottamusvälin ala- ja yläraja laskettiin Wilsonin menetelmällä ilman jatkuvuuskorjausta.

Taulukko 4A. Yhteenvedo suorituskyvystä irtosolunäytteiden osalta – NeuMoDx 288- ja 96 Molecular System -järjestelmät NeuMoDx CT/NG Test Strip: *C. trachomatis* -bakteerin tunnistaminen

CT (irtosolunäytteet)		FDA / CE -vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx CT/NG -testi	POS	30	0	30
	NEG	0	53	53
	Yhteensä	30	53	83
Kliininen herkkyys (CT) = 100 % (88,7–100)				
Kliininen spesifisyys (CT) = 100 % (93,2–100)				

Taulukko 4B. Yhteenvedo suorituskyvystä irtosolunäytteiden osalta – NeuMoDx 288- ja 96 Molecular System -järjestelmät NeuMoDx CT/NG Test Strip: *N. gonorrhoeae* -bakteerin tunnistaminen

NG (irtosolunäytteet)		FDA / CE -vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx CT/NG -testi	POS	32	0	32
	NEG	1	80	81
	Yhteensä	33	80	113
Kliininen herkkyys (NG) = 97,0 % (84,7–99,5)				
Kliininen spesifisyys (NG) = 100 % (95,4–100)				

Analyttinen herkkyys – virtsanäytteet

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen toteamisraja määritettiin kliinisellä negatiivisella virtsalla, johon oli lisätty AcroMetrix CT Control -kontrollia (serovari D) tai AcroMetrix NG Control -kontrollia, joiden määrät on esitetty seuraavassa taulukossa. Testit tehtiin 10 replikaatilla kullakin määrällä kolmen päivän aikana kahdella NeuMoDx 288 Molecular System -laitteella ja 3 reagenssierällä (20 replikaattia/erä, yhteensä 60). Havaitsemisasteet esitetään *taulukoissa 5A ja 5B*. CT:n toteamisraja (Limit of Detection, LoD) oli 4,5 EB/ml ja NG:n toteamisraja oli 0,22 solua/ml probit-analyysin perusteella. Lisättestaus tehtiin pienennetylle määrälle näytteitä NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmällä, missä Probit-tyylisellä analyysillä saatiin CT:n toteamisrajaksi 7 EB/ml ja NG:n toteamisrajaksi 0,3 solua/ml.

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen toteamisrajaksi on ilmoitettu 6 EB/ml CT-näytteille ja 5 solua/ml NG-näytteille jäljempänä esitetyn häiriötutkimuksen tulosten perusteella.

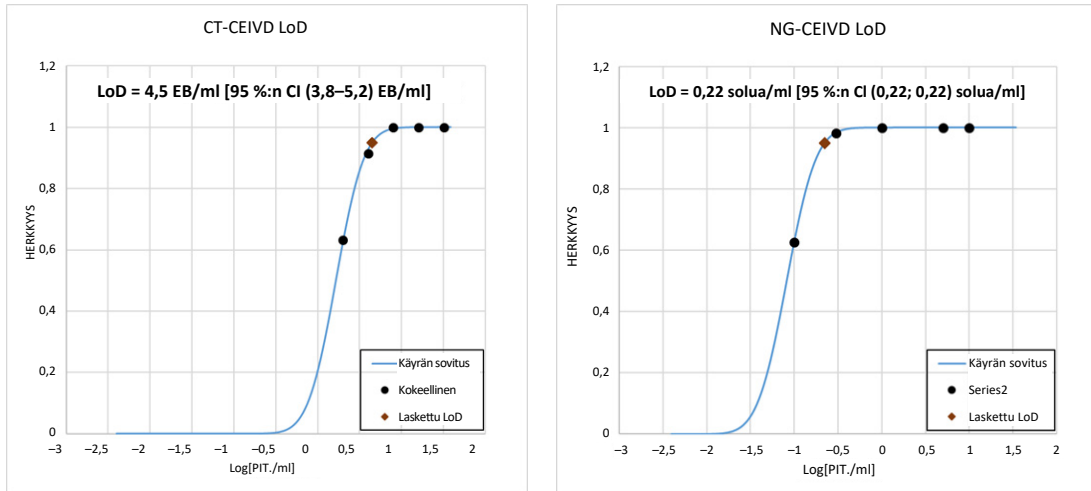
Taulukko 5A. CT:n LoD-määrityksessä käytetyt positiivisten havaitsemisasteet NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskalla virtsanäytteistä

CT (EB/ml)	n	Positiivisten määrä	Positiivisten prosenttiosuus	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 %	

Taulukko 5B. NG:n LoD-määrityksessä käytetyt positiivisten havaitsemisasteet NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskalla virtsanäytteistä

NG (solua/ml)	n	Positiivisten määrä	Positiivisten prosenttiosuus	LoD (probit)
10	58	58	100 %	0,22 solua/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 %	

Yllä olevissa taulukoissa olevien tietojen probit-analyysillä CT-kohteen LoD-arvoksi määritettiin 4,5 EB/ml ja NG-kohteen LoD-arvoksi 0,22 solua/ml [Kuva 1].



Kuva 1. Probit-analyysi NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskoilla tehtävän NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen LoD-arvon määrittämistä varten.

Analyttinen herkkyys – limakalvonäytteet

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen toteamisraja määritettiin kliinisillä negatiivisilla endoservikaalisilla ja vaginaalisilla limakalvonäytteillä, joihin oli lisätty AcroMetrix CT Control -kontrollia (serovari D) tai AcroMetrix NG Control -kontrollia, joiden määrät on esitetty seuraavassa taulukossa. Tulokset analysoitiin osumatarkkuusmenetelmällä, ja taso, jolla 95 % tai enemmän havaittiin, hyväksyttiin myös limakalvonäytteiden toteamisrajaksi. Havaitsemisasteet esitetään taulukoissa 6A ja 6B. CT:n toteamisraja (Limit of Detection, LoD) oli 20 EB/ml ja NG:n toteamisraja oli 5 solua/ml \geq 95 %:n havaitsemisasteella. Testi tehtiin sekä NeuMoDx 288- että NeuMoDx 96 -järjestelmissä.

Taulukko 6A. CT:n LoD-määrityksessä käytetyt positiivisten havaitsemisasteet NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä limakalvonäytteistä

CT (EB/ml)	n	Positiivisten määrä	Positiivisten prosenttiosuus	LoD (osumatarkkuus)	
Vaginaalinen limakalvonäyte					
30	48	48	100 %	20 EB/ml	
20	48	48	100 %		
0	0	48	0 %		
Endoservikaalinen limakalvonäyte					
30	48	48	100 %		
20	48	48	100 %		
0	0	48	0 %		

Taulukko 6B. NG:n LoD-määrittelyssä käytetyt positiivisten havaitsemisasteet NeuMoDx CT/NG Assay -määrittelyksellä limakalvonäytteistä

NG (solua/ml)	n	Positiivisten määrä	Positiivisten prosenttiosuus	LoD (osumatarkkuus)
Vaginaalinen limakalvonäyte				5 solua/ml
9	48	48	100 %	
5	48	47	98 %	
0	0	48	0 %	
Endoservikaalinen limakalvonäyte				
9	48	48	100 %	
5	48	48	100 %	
0	0	48	0 %	

Analyttinen herkkyys – irtosolunäytteet

NeuMoDx CT/NG Assay -määrittelyksen havaitsemisraja määritettiin kliinisellä negatiivisella PreservCyt-liuoksella, johon oli lisätty AcroMetrix CT Control -kontrollia (serovari D) tai AcroMetrix NG Control -kontrollia, joiden määrät on esitetty seuraavassa taulukossa. Tulokset analysoitiin osumatarkkuusmenetelmällä, ja taso, jolla 95 % tai enemmän havaittiin, hyväksyttiin myös havaitsemisrajaksi. Havaitsemisasteet esitetään taulukoissa 7A ja 7B. CT:n toteamisraja (Limit of Detection, LoD) oli 15 EB/ml ja NG:n toteamisraja oli 5 solua/ml ≥ 95 %:n havaitsemisasteella. Testi tehtiin sekä NeuMoDx 288- että NeuMoDx 96 -järjestelmillä.

Taulukko 7A. CT:n LoD-määrittelyssä käytetyt positiivisten havaitsemisasteet NeuMoDx CT/NG Assay -määrittelyksellä irtosolunäytteistä

CT (EB/mL)	n	Positiivisten määrä	Positiivisten prosenttiosuus	LoD (osumatarkkuus)
15	40	40	100 %	15 EB/ml
0	40	0	0 %	

Taulukko 7B. NG:n LoD-määrittelyssä käytetyt positiivisten havaitsemisasteet NeuMoDx CT/NG Assay -määrittelyksellä irtosolunäytteistä

NG (solua/ml)	n	Positiivisten määrä	Positiivisten prosenttiosuus	LoD (osumatarkkuus)
5	40	40	100 %	5 solua/ml
0	40	0	0 %	

Varianttien tunnistaminen

NeuMoDx CT/NG Assay -määrittelyksen analyttinen herkkyys vahvistettiin neljällätoista (14) CT:n eri serovarilla ja yhdellätoista (11) NG:n kliinisellä isolaatilla. Testissä käytetyt CT:n serovarit ja NG:n isolaatit esitetään taulukossa 8. Ennen testiä negatiivisiin virtsanäytteisiin lisättiin CT- tai NG-kohdetta joko $\sim 1X$ tai $\sim 2X$ LoD-määrä. Vähintään 95-prosenttinen tunnistus saavutettiin LoD:n lähellä olevilla määrillä ja 100-prosenttinen tunnistus havaittiin CT- ja NG-varianteilla lähes 2 x LoD-määrillä. Tämä osoittaa, ettei CT:n olennaisten serovarien ja NG:n isolaattien edustavan osajoukon tunnistamisen välillä ole merkittävää eroa.

Taulukko 8. Testatut CT:n/NG:n serotyypit

CT:n serotyyppi	Havaitsemisaste (%)		NG, kliininen isolaatti [ATCC-nro]	Havaitsemisaste (%)		
	6 EB/ml	12 EB/ml		0,25 solua/ml	0,5 solua/ml	
A	Ei oleellinen	100	49981	100	100	
B		100	31426	100	100	
Ba		100	31407	100	100	
C		100	27633	Ei oleellinen	100	
LGV I		100	9793		100	
LGV II		100	43070		100	
LGV III		100	51109		100	
E		100	35542		100	
F		95	100		35541	100
G		95	100		49498	100
H		100	100		49926	100
I	95	100				
J	100	100				
K	100	100				

Analyttinen spesifisyys

Käyttämällä NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaa tutkittiin ristireaktiivisuuden varalta yhteensä 113 viljelmän isolaattia tai DNA:ta organismeista, jotka mahdollisesti esiintyvät samalla alueella CT:n tai NG:n kanssa tai ovat fylogeneettisesti läheisiä niiden kanssa. Organismit valmistettiin 5–6 yksikön ryhmissä ja testattiin suurella pitoisuudella. Useimmat organismit lisättiin CT/NG-negatiiviseen virtsaan noin 1×10^6 CFU/ml:n pitoisuudella, lukuun ottamatta joitakin kaupallisia organismilähteitä, joissa CT/NG-negatiiviseen virtsaan lisättiin runsaasti DNA:n kopioita (10 ng/ml). Ristireaktiivisuutta ei havaittu millään tässä tutkimuksessa testatulla patogeenilla. Testatut organismit esitetään seuraavalla sivulla *taulukossa 9*.

Taulukko 9. Analyttisen spesifisyyden osoittamiseen käytetyt patogeenit

Bakteerit	Bakteerit	Bakteerit
<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>Dexia 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>	Virukset
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria sicca</i>	Sytomegalovirus
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria subflava</i>	Herpes simplex -virus I
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria perflava</i>	Herpes simplex -virus II
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>	Ihmisen papillomavirus 16

Häiritsevät aineet - kommensaaliset organismit

NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaa testattiin häiriöiden varalta (urogenitaalisen alueen) muiden kuin kohdeorganismien vaikutusalueella arvioimalla NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen suoritustasoa pienillä CT:n ja NG:n määrillä NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä. Tässä tutkimuksessa käytettiin samaa 113 organismin paneelia [*taulukko 9*], jota käytettiin ristireaktiivisuuden arvioinnissa. Organismit jaettiin 5–6 yksikön ryhmiin CT/NG-negatiivisessa virtsassa, johon lisättiin 18 EB/ml CT:n puhdistettuja perusaineita ja 0,75 solua/ml NG:n solukontrollia. Häiriöitä ei havaittu millään kommensaalilla organismilla. Poikkeuksen muodosti NG-kohteen havaitsemiseen kohdistuva häirtä pienillä määrillä (3 x LOD), kun näytteessä oli paljon CT-kohdetta ($>1,0 \times 10^6$ EB/ml). Tällöin runsas CT vaikutti NG:n havaitsemiseen alle 20X LoD:n (~5 solua/ml) pitoisuuksilla, joten toteamisraja runsaan CT-kohteen taustalla olisi 5 solua/ml.

Häiritsevät aineet – kliinisissä CT/NG virtsanäytteissä havaitut endogeeniset ja eksogeeniset aineet

Virtsanäytteisiin lisättiin seuraavia mahdollisesti häiritseviä osia [taulukko 10]: verta (7 %), virtsa-analyyttejä, proteiinia, glukoosia, urobilinogeeniä, pH 4 (hapan), pH 9 (emäksinen), leukosyyttejä (1,0 x 10⁶ solua/ml). Kaikkien aineiden mahdollisia häiriöitä testattiin, kun näytteissä oli ja ei ollut CT:tä ja NG:tä (pitoisuuksilla 3 x LoD ja 10 x LoD). Yhdenkään testatun aineen yhteydessä ei havaittu häiriöitä.

Taulukko 10. Virtsanäytteistä testatut eksogeeniset ja endogeeniset häiritsevät aineet

	Häiritsevä aine
Endogeeninen	Bilirubiini, ~ 10 mg/dl
	Glukoosi, 1 000 mg/dl
	pH 4
	pH 9
	Proteiini (albumiini), 50 mg/ml
	Veri, 7 %
	Leukosyytit (perifeerisen veren mononukleaariset solut), 1E6 solua/ml
Eksogeeninen	*Talkki, 0,1 %

* Talkkia testattaessa kaksi kolmesta testatusta NG-näytteestä ei ensin monistunut pitoisuudella 3 x LoD, mutta ne toimivat odotetusti uusintatestissä.

Häiritsevät aineet – kliinisissä CT:n/NG:n limakalvonäytteissä havaitut endogeeniset ja eksogeeniset aineet

Kutakin seuraavaa mahdollisesti häiritsevää ainetta lisättiin kliinisiin endoservikaalisiin ja vaginaalisiin limakalvonäytteisiin [taulukko 11]: veri (10 %), musiini, PBMCs (perifeerisen veren mononukleaariset solut) (1,0 x 10⁵ solua/ml), progesteroni, Monistat® 1, Vagisil® Moisturizer, K-Y™ Jelly Personal Lubricant, Yeast-Gard Advanced™ Douche ja siemenneste. Kaikkien aineiden mahdollisia häiriöitä testattiin, kun näytteissä oli CT:tä ja NG:tä (pitoisuuksilla 3X ja 10X LOD). Yhdenkään aineen yhteydessä ei havaittu häiriöitä ohessa ilmoitetuilla tasoilla.

Taulukko 11. Limakalvonäytteillä testatut eksogeeniset ja endogeeniset häiritsevät aineet

	Häiritsevä aine
Endogeeninen	Veri, 10 %
	*Musiini, ~13,5 mg/ml
	PBMCs (perifeerisen veren mononukleaariset solut), 1E5 solua/ml
Eksogeeninen	Progesteroni, ~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
	Siemenneste, ~13,5 mg/ml

* Musiini otettu 0,8 %:n varastoliuoksesta

Häiritsevät aineet – kliinisissä CT:n/NG:n irtosolunäytteissä havaitut endogeeniset ja eksogeeniset aineet

Kutakin seuraavaa mahdollisesti häiritsevää ainetta lisättiin kliinisiin PreservCyt-näytteisiin [taulukko 12]: veri (10 %), musiini, PBMCs (perifeerisen veren mononukleaariset solut) (1,0 x 10⁵ solua/ml), Yeast-Gard Advanced Douche, siemenneste, progesteroni, Vagisil Anti-Itch Cream, klotrimatsolia sisältävä emätinvoide, Preparation H® Cream, Monistat 1, Abreva® Cold Sore Cream, Vagisil Moisturizer, K-Y Jelly Personal Lubricant, Delfen Contraceptive Foam ja metronidatsolia sisältävä emätinvoide. Kaikkien aineiden mahdollisia häiriöitä testattiin, kun näytteissä oli CT:tä ja NG:tä pitoisuudella 10 x LoD. Yhdenkään aineen yhteydessä ei havaittu häiriöitä ohessa ilmoitetuilla tasoilla.

Taulukko 12. Irtosolunäytteillä testatut eksogeeniset ja endogeeniset häiritsevät aineet

	Häiritsevä aine
Endogeeninen	Veri, 10 % v/v
	Musiini, 0,25 % w/v
	PBMCs (perifeerisen veren mononukleaariset solut), 1E5 solua/ml
Eksogeeninen	Yeast Gard Douche, 5 % v/v
	Siemenneste, 5 % v/v
	Progesteroni, 5,6 mg/ml
	Vagisil Anti Itch Cream, 4,2 mg/ml
	Klotrimatsolia sisältävä emätinvoide, 5,6 mg/ml
	Preparation H, 10,9 mg/ml
	Monistat 1, 5,6 mg/ml
	Abreva Cold Sore Cream, 7 mg/ml
	Vagisil Moisturizer, 5,6 mg/ml
	KY Jelly Personal Lubricant, 11,8 mg/ml
	Delfen Contraceptive Foam, 5,6 mg/ml
	Metronidatsolia sisältävä emätinvoide, 18 mg/ml

Laboratorion tarkkuus

NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksen laboratorion sisäinen tarkkuus verifioitiin kontrolloiduilla tutkimussuunnitelmalla 12 ei peräkkäisen päivän aikana kolmella eri laitteella ja useilla käyttäjillä. Vaihtuvat käyttäjät testasivat kullakin laitteella (NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmällä) kaksi näyteryhmää päivässä kahdella eri reagenssierällä, jotka jaettiin laitteiden välillä. Näyteryhmään kuului kolme replikaattia, joita testattiin viidellä eri tasolla (True Negative [todellinen negatiivinen], Low Negative [heikosti negatiivinen], Moderate Negative [kohtuullisen negatiivinen], Low Positive [heikosti positiivinen] ja Moderate Positive [kohtuullisen positiivinen]). Kutakin järjestelmää ja ryhmää kohti testattiin yhteensä 15 näytettä. Näytteet valmisteltiin käyttämällä ryhmiteltyjä, seulottuja terveiltä luovuttajilta saatuja virtsanäytteitä. Tässä tutkimuksessa analysoitiin yhteensä 72 näyteryhmää (1 080 testiä). Tulokset esitetään *taulukoissa 13–15*.

Taulukko 13. Laboratorion tarkkuuden yhteenvedo

Näyte	Testatut määrät		Replikaatteja/ryhmä	Näytteitä/päivä (3 eri järjestelmässä)	Näytteitä / 12 päivää yhteensä
	<i>Chlamydia trachomatis</i> EB/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> solua/ml			
Moderate Positive (MP) (Kohtuullisen positiivinen) <i>8X LoD</i>	48	2,0	3	18	216
Low Positive (LP) (Heikosti positiivinen) <i>2,5X LoD</i>	15	0,625	3	18	216
Moderate Negative (MN) (Kohtuullisen negatiivinen) <i>1:10-laimennos 1X LoD:sta</i>	0,6	0,025	3	18	216
Low Negative (LN) (Heikosti negatiivinen) <i>1:100-laimennos 1X LoD:sta</i>	0,06	0,0025	3	18	216
True/Blank Negative (TN) (Todellinen/tyhjä negatiivinen) <i>0 Kohde</i>	0	0	3	18	216
Testattuja näytteitä yhteensä				90	1 080

Taulukko 14A. CT-kohde: Kvalitatiiviset tulokset laboratoriossa mitatusta tarkkuudesta (laitteiden välinen vertailu)

Näyte	Laite 1	Laite 2	Laite 3	Yhteensä
	Positiivisten prosenttiosuus	Positiivisten prosenttiosuus	Positiivisten prosenttiosuus	Positiivisten prosenttiosuus
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)

Taulukko 14B. NG-kohde: Kvalitatiiviset tulokset laboratoriossa mitatusta tarkkuudesta (laitteiden välinen vertailu)

Näyte	Laite 1	Laite 2	Laite 3	Yhteensä
	Positiivisten prosenttiosuus	Positiivisten prosenttiosuus	Positiivisten prosenttiosuus	Positiivisten prosenttiosuus
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)

Taulukko 15A. CT-kohde: Kvantitatiivinen parametrianalyysi laboratoriossa mitatusta tarkkuudesta (laitteet)

Näyte	Laite 1			Laite 2			Laite 3			Yhteensä		
	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin*	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin*
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	Ei oleellinen											
LN												
TN												

Taulukko 15B. NG-kohde: Kvantitatiivinen parametrianalyysi laboratoriossa mitatusta tarkkuudesta (laitteet)

Näyte	Laite 1			Laite 2			Laite 3			Yhteensä		
	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin*	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin	CT-keskiarvo	Keskihajonta	% variaatiokerroin*
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	Ei oleellinen											
LN												
TN												

Näytteiden välinen kontaminaatio ja ristikontaminaatio

Mahdollista näytteiden välistä kontaminaatiota ja ristikontaminaatiota koskevia tutkimuksia tehtiin NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmällä ja NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskalla sekä virtsa- että irtosolumatriiseja käyttäen. Molemmat tutkimukset olivat kaksiosaisia, ja niissä arvioitiin ensin vaikutusta CT- ja NG-negatiivisiin näytteisiin, joiden joukkoon oli siroteltu runsaasti CT- ja NG-kohdetta sisältäviä näytteitä. Positiiviset ja negatiiviset näytteet asetettiin NeuMoDx System -järjestelmään niin, että kukin negatiivinen näyte oli vahvasti positiivisen näytteen vieressä. Tutkimuksen toisessa osassa käsiteltiin kaikki negatiiviset näytteet heti sellaisen ajon jälkeen, jossa oli käsitelty kaikki suuren CT- ja NG-pitoisuuden näytteet. Suuren pitoisuuden näytteiden seassa olleissa negatiivisissa näytteissä ei havaittu kontaminaatiota. Kontaminaatiota ei havaittu myöskään negatiivisissa näytteissä, jotka käsiteltiin suuren CT- ja NG-pitoisuuden näytteiden jälkeen, eli näytteiden välistä kontaminaatiota ja/tai ristikontaminaatiota ei tapahtunut. NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmällä tehtiin lisätestejä ja tulokset vahvistettiin, koska todisteita siirtymästä tai ristikontaminaatiosta ei ollut.

Tuoreen versus pakastetun näytteen ekvivalenssi

Testaus suoritettiin tuoreen ja pakastetun laimentamattoman virtsan sekä vaginaalisten ja endoservikaalisten limakalvonäytteiden välisen näytematriisin ekvivalenssin osoittamiseksi. Kliiniset virtsanäytteet ja prospektiiviset vaginaaliset ja endoservikaaliset limakalvonäytteet otettiin ja seulottiin CT:n ja NG:n varalta. Negatiivisiin näytteisiin lisättiin NeuMoDx CT/NG Assay -testin CT-perusaineita ja NG-soluja pitoisuudella 2X LoD (virtsa) ja 3X LoD (pyyhkäisyinäyte). Kukin näyte jaettiin sitten tasan kahteen alikvoottiin, joista yksi testattiin välittömästi ja toinen yhden -20 °C:ssa toteutetun pakastuksen ja sulatuksen jälkeen. Tuoreiden versus pakastettujen virtsa- ja limakalvonäytteiden tuloksien ekvivalenssia verrattiin regressioanalyysillä. Tiedot osoittavat erinomaista vastaavuutta tuoreiden ja pakastettujen virtsanäytteiden sekä tuoreiden ja pakastettujen pyyhkäisyinäytteiden välillä.

Kontrollin teho

NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä arvioitiin NeuMoDx CT/NG Test Strip -testiliuskaan sisältyvän näytteen prosessikontrollin tehoa osoittaa NeuMoDx CT/NG -testin toimintaan vaikuttava prosessivaiheen epäonnistuminen tai estyminen. Testatut olosuhteet vastasivat prosessin kriittisten vaiheiden epäonnistumisia, joita voi tapahtua näytteenkäsittelyn aikana ja joita NeuMoDx System -järjestelmän toimintaa valvovat anturit *eivät välttämättä havaitse*. Kontrollin tehoa arvioitiin simuloimalla näyteprosessin eri vaiheiden epäonnistumista aivan kuin mahdollisen järjestelmävirheen tapahtuessa ja lisäämällä näytteeseen tunnettua estäjää ja havainnoimalla estäjän tehottoman heikennyksen vaikutusta näytteen prosessikontrollin tunnistamiseen (ks. *Taulukko 16*). Tapauksissa, joissa prosessivirheet eivät haitanneet näytteen prosessikontrollin toimintaa (NO WASH [EI PESUA] / NO WASH BLOWOUT [EI PESUN TYHJENNYSTÄ]), testi toistettiin näytteillä, joissa oli pieniä määriä (lähellä LoD:tä) CT:tä ja NG:tä, jotta voitiin varmistua siitä, että prosessivirhe EI haitannut myös CT- ja NG-kohteen tunnistusta. *Taulukossa 16* on yhteenveto kontrollin tehoa koskevan verifiointitestin tuloksista.

Taulukko 16. Kontrollin tehon yhteenveto

Olosuhde	Odotettu tulos	Havaittu tulos
Normal Processing (Normaali käsittely)	Negative (Negatiivinen)	Negative (Negatiivinen)
Normal Processing + Inhibitor (Normaali käsittely + estäjä)	Unresolved (Ratkaisematon)	Unresolved (Ratkaisematon)
No Wash Reagent (Ei Wash-reagenssia)	Unresolved (Ratkaisematon) tai Negative (Negatiivinen)	Negative (Negatiivinen)
No Wash Blowout (Ei pesun tyhjennystä)	Unresolved (Ratkaisematon) tai Negative (Negatiivinen)	Negative (Negatiivinen)
No Release Reagent (Ei Release-reagenssia)	Indeterminate (Epäselvä)	Indeterminate (Epäselvä)
No PCR Master Mix Reagents (Ei PCR Master Mix -pääseoksen reagensseja)	Indeterminate (Epäselvä)	Indeterminate (Epäselvä)

Virtsanäytteiden vakaus laitteessa

CT- ja NG-negatiivisiin virtsanäytteisiin lisättiin 2 määrää CT- ja NG-kohdetta, ja ne käsiteltiin yhtä monen negatiivisen näytteen kanssa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä. Käsitteilyn päätyttyä kaikki positiiviset ja negatiiviset näyteputket jätettiin järjestelmän työalustalle yhteensä 24 tunniksi. Järjestelmän työpöydälle jätetyille näyteputkille tehtiin lisätestejä 4 tunnin, 8 tunnin ja 24 tunnin kohdalla ensimmäisen testausajankohdan jälkeen. Odotettu tulos kaikkina testausajankohtina oli POSITIVE (POSITIIVINEN) (kulloisellekin kohteelle) kaikille virtsanäytteille, joihin oli lisätty CT- tai NG-kohdetta, ja NEGATIVE (NEGATIIVINEN) (kummallekin kohteelle) virtsanäytteille, joihin ei oltu lisätty kohdetta. Odotetun tuloksen kanssa oli täysi yhteneväisyys kaikkina ajankohtina, myös 24 tunnin kohdalla, mikä osoittaa 24 tunnin vakauden laitteessa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä testattaessa. Tulosten yhteenveto esitetään alla *taulukossa 17*.

Taulukko 17. Yhteenveto virtsanäytteiden vakaudesta laitteessa

Näytteen vakaus laitteessa, virtsanäytteet		T ₀	4 tuntia	8 tuntia	24 tuntia
		Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %
NG-positiiviset ATCC-31426	10 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
	20 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
CT-positiivinen ATCC_VR-879	10 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
	20 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
Negative (Negatiivinen)		100 %	100 %	100 %	100 %

Näytteen vakaus laitteessa, limakalvonäytteet

CT- ja NG-negatiivisiin endoservikaalisiin ja vaginaalisiin limakalvonäytteisiin lisättiin 2 määrää CT- ja NG-kohdetta, ja ne käsiteltiin yhtä monen negatiivisen näytteen kanssa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä. Käsitteilyn päätyttyä kaikki positiiviset ja negatiiviset näyteputket jätettiin järjestelmän työalustalle yhteensä 24 tunniksi. Järjestelmän työpöydälle jätetyille näyteputkille tehtiin lisätestejä 4 tunnin, 8 tunnin ja 24 tunnin kohdalla ensimmäisen testausajankohdan jälkeen. Odotettu tulos kaikkina testausajankohtina oli POSITIVE (POSITIIVINEN) (kulloisellekin kohteelle) kaikille limakalvonäytteille, joihin oli lisätty CT- tai NG-kohdetta, ja NEGATIVE (NEGATIIVINEN) (kummallekin kohteelle) limakalvonäytteille, joihin ei ollut lisätty kohdetta. Odotetun tuloksen kanssa oli täysi yhteneväisyys kaikkina ajankohtina, myös 24 tunnin kohdalla, mikä osoittaa 24 tunnin vakauden laitteessa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä testattaessa. Tulosten yhteenveto esitetään alla *taulukoissa 18A ja 18B*.

Taulukko 18A. Yhteenveto: näytteen vakaus laitteessa, endoservikaaliset limakalvonäytteet

Näytteen vakaus laitteessa, endoservikaaliset limakalvonäytteet		To	4 tuntia	8 tuntia	24 tuntia
		Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %
NG-positiiviset ATCC-31426	15 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
	50 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
CT-positiivinen ATCC_VR-879	60 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
	200 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
Negative (Negatiivinen)		100 %	100 %	100 %	100 %

Taulukko 18B. Yhteenveto: näytteen vakaus laitteessa, vaginaaliset näytteet

Näytteen vakaus laitteessa, vaginaaliset näytteet		To	4 tuntia	8 tuntia	24 tuntia
		Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %
NG-positiiviset ATCC-31426	15 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
	50 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
CT-positiivinen ATCC_VR-879	60 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
	200 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
Negative (Negatiivinen)		100 %	100 %	100 %	100 %

Näytteen vakaus laitteessa, irtosolunäytteet

CT- ja NG-negatiivisiin irtosolunäytteisiin lisättiin yksittäisiä kohteita pitoisuudella 3 x LoD kutakin kohdetta (45 EB/ml CT ja 15 solua/ml NG, AcroMatrix -kontrolli), ja ne käsiteltiin yhtä monen negatiivisen näytteen kanssa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä. Käsitteilyn päätyttyä kaikki positiiviset ja negatiiviset näyteputket jätettiin järjestelmän työalustalle yhteensä 24 tunniksi. Järjestelmän työpöydälle jätetyille näyteputkille tehtiin lisätestejä 4 tunnin, 8 tunnin ja 24 tunnin kohdalla ensimmäisen testausajankohdan jälkeen. Odotettu tulos kaikkina testausajankohtina oli POSITIVE (POSITIIVINEN) (kulloisellekin kohteelle) kaikille irtosolunäytteille, joihin oli lisätty CT- tai NG-kohdetta, ja NEGATIVE (NEGATIIVINEN) (kummallekin kohteelle) irtosolunäytteille, joihin ei ollut lisätty kohdetta. Odotetun tuloksen kanssa oli täysi yhteneväisyys kaikkina ajankohtina, myös 24 tunnin kohdalla, mikä osoittaa 24 tunnin vakauden laitteessa NeuMoDx CT/NG Assay -määrityksellä testattaessa. Tulosten yhteenveto esitetään alla *taulukossa 19*.

Taulukko 19. Yhteenveto: näytteen vakaus laitteessa, endoservikaaliset limakalvonäytteet

Näytteen vakaus laitteessa, irtosolunäytteet		To	4 tuntia	8 tuntia	24 tuntia
		Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %	Yhtäpitävyys %
NG-positiiviset	15 solua/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
CT-positiiviset	45 EB/ml	100 %	100 %	100 %	100 %
Negative (Negatiivinen)		100 %	100 %	100 %	100 %














LÄHDEVIITTEET

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

TAVARAMERKIT

NeuMoDx™ ja NeuDry™ ovat NeuMoDx Molecular, Inc:n tavaramerkkejä.
 Abreva® on GlaxoSmithKline Consumer Healthcaren rekisteröity tavaramerkki.
 AcroMetrix™ on Thermo Fisher Scientificin tavaramerkki.
 BD™ ja BD™ UVT ovat Becton, Dickinson and Companyn tavaramerkkejä.
 cobas® on Roche Diagnostics Operations, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.
 Hamilton® on Hamilton Companyn rekisteröity tavaramerkki.
 Hologic® on Hologic, Inc:n ja/tai sen tytäryhtiöiden rekisteröity tavaramerkki.
 K-Y™ on Reckitt Benckiser (Brands) Limited -yhtiön tavaramerkki.
 Monistat® 1 on Insight Pharmaceuticals -yhtiön rekisteröity tavaramerkki.
 Preparation H® on WHITEHALL PHARMACAL COMPANYN rekisteröity tavaramerkki.
 TaqMan® on Roche Molecular Systems, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.
 UTM® on Copan Italia S.P.A:n tavaramerkki.
 Vagisil® on Combe Incorporated -yhtiön rekisteröity tavaramerkki.
 Yeast-Gard Advanced™ Douche on Lake Consumer Products, Inc:n tavaramerkki.

SYMBOLIEN SELITYKSET

R only	Vain lääkärin määräyksestä		Lämpötilarajoitus
	Valmistaja		Ei saa käyttää uudelleen
	In vitro -diagnostinen lääkinnällinen laite		Sisältö riittää <n> testiin
	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä		Lue käyttöohjeet
	Luettelonumero		Huomio
	Eräkoodi		Biologiset vaarat
	Viimeinen käyttöpäivämäärä		CE-merkki

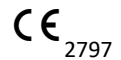


NeuMoDx Molecular, Inc.
 1250 Eisenhower Place
 Ann Arbor, MI 48108, USA

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



Emergo Europe B.V.
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands



Tekninen tuki / häiriöraportointi: support@qiagen.com

Patentti: www.neumodx.com/patents