

REF 200300 NeuMoDx™ CT/NG Test Strip

R only

ETTEVAATUST. Ainult USA ekspordiks

IVD Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas koos seadmetega NeuMoDx 288 ja NeuMoDx 96 Molecular System

 Värskenduste sisestamiseks minge aadressile: www.giaagen.com/neumodx-ifu

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx 288 Molecular System käsiraamatut; tootekood 40600108

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx 96 Molecular System käsiraamatut; tootekood 40600317

SIHTOTSTARVE

NeuMoDx CT/NG Assay analüüs, mida viiakse läbi seadmetega NeuMoDx 96 Molecular System ja NeuMoDx 288 Molecular System, on automatiseeritud, kvalitatiivne *in vitro* nukleiinhappe amplifikatsioonitest bakterite *Chlamydia trachomatis* (CT) ja/või *Neisseria gonorrhoeae* (NG) DNA otseseks tuvastamiseks ning eristamiseks urogenitaalsetes proovides. Analüüsis kasutatakse reaajas polümeraasi ahelreaktsiooni (Polymerase Chain Reaction, PCR) bakterite *Chlamydia trachomatis* ja *Neisseria gonorrhoeae* DNA tuvastamiseks arsti võetud tupekaapeproove, ise võetud tupekaapeproove (kogutud kliinilises keskkonnas) ja emakakaelakanali kaapeproove, mis on võetud polüestrist otsaga proovivõtu tampooniga, millel on plastist aplikaator ning mis on universaalses transpordikeskkonnas (Universal Transport Medium, UTM-RT®, Copan Diagnostics, CA, USA või BD™ Universal Viral Transport System, BD™ UVT, Becton, Dickinson and Company, MD, USA või samaväärne). Samuti kasutatakse ka lahusesse PreservCyt® kogutud emakakaela proove (Hologic®, Inc, MA, USA) ning meeste ja naiste uriini. NeuMoDx CT/NG Assay analüüs on mõeldud kasutamiseks klamüüdia ja gonokoki urogenitaalhaiguse diagnoosimisel nii sümptomaatilistel kui ka asümptomaatilistel inimestel.

KOKKUVÕTE JA SELGITUSED

Uriiniproovide analüüsimiseks NeuMoDx CT/NG Assay analüüsiga kogutakse uriiniproov standardsesse uriinikogumisnõusse, milles pole säilitusaineid ega lisaaineid. Analüüsi ettevalmistamiseks jaotatakse uriini alikvoot sekundaarsesse katsutisse, mis ühildub süsteemiga NeuMoDx System, ja laaditakse süsteemi NeuMoDx System selleks ettenähtud proovikandjates, et alustada töötlemist. Iga proovi jaoks segatakse 550 µl uriini alikvooti kaapesöötme lüüsimispuhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 2 ja seade NeuMoDx System teostab automaatselt kõik vajalikud etapid sihtnukleiinhappe ekstraheerimiseks, isoleeritud DNA reaajas PCR amplifikatsiooniks ettevalmistamiseks ja vajadusel amplifitseerib ja tuvastab amplifikatsiooniproduktid (CT ja NG kromosoomide ja plasmiidide *sihitud* geenijärjestuste lõigud).

Kaapeproovide analüüsimiseks NeuMoDx CT/NG Assay analüüsiga tuleb emakakaelakanali kaapeproovi või arsti / ise võetud tupekaapeproovi saamiseks kasutada 3 ml Universal Transport Mediumi ja polüestrist otsaga proovivõtu tampooni, millel on plastist aplikaator (UTM-RT, UVT) või samaväärset. Kaapeproovi võib analüüsida otse primaarse transpordikeskkonnaga katsutist või alikvoodist, mis on jaotatud sekundaarsesse katsutisse, mis ühildub süsteemiga NeuMoDx System ja laaditakse sobiva proovikandjaga töötlemise alustamiseks süsteemi NeuMoDx System. Kui proov on külmutatud, soovitatatakse sulatatud proovi enne analüüsimist kuumutada temperatuuril 85 °C 5–10 minutit. Iga proovi jaoks segatakse 400 µl alikvooti kaapesöötme lüüsimispuhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 2 ja seade NeuMoDx System teostab automaatselt kõik vajalikud etapid sihtnukleiinhappe ekstraheerimiseks, isoleeritud DNA reaajas PCR amplifikatsiooniks ettevalmistamiseks ja vajadusel amplifitseerib ja tuvastab amplifikatsiooniproduktid (CT ja NG kromosoomide ja plasmiidide *sihitud* geenijärjestuste lõigud).

Tsitoloogilise proovi analüüsimiseks NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi abil kogub arst ThinPrep® Pap Test analüüsi vastavalt tootja juhiste. Pärast töötlemist protsessoris ThinPrep® tuleb lahuse PreservCyt® alikvoot jaotada süsteemiga NeuMoDx System ühilduvasse sekundaarsesse katsutisse ja laadida töötlemise alustamiseks süsteemi NeuMoDx System, kasutades sobivat proovikandjat. Enne töötlemist tuleb proov viia toatemperatuurini. Iga proovi jaoks segatakse 550 µl vedeliku PreservCyt alikvooti lüüsimispuhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 2 ja seade NeuMoDx System teostab automaatselt kõik vajalikud etapid sihtnukleiinhappe ekstraheerimiseks, isoleeritud DNA reaajas PCR amplifikatsiooniks ettevalmistamiseks ja vajadusel amplifitseerib ja tuvastab amplifikatsiooniproduktid (CT ja NG kromosoomide ja plasmiidide *sihitud* geenijärjestuste lõigud).

Analüüs NeuMoDx CT/NG Assay sisaldab DNA proovi töötlemiskontrolli (Sample Process Control, SPC1), et aidata jälgida võimalike inhibeerivate ainete ja ka seadme NeuMoDx System või reaktiivi tõrkeid, mis võivad ekstraheerimise ja amplifitseerimise protsessi käigus esineda.

Nakkused *Chlamydia trachomatis* ja *Neisseria gonorrhoeae* on kaks kõige tavalisemat sugulisel teel levivat nakkust kogu maailmas. Ameerika Ühendriikides diagnoositi 2016. aastal rohkem kui 1,6 miljonit uut klamüüdia ja 470 000 gonorröa juhtumit, on kõigi aegade suurim arv haiguste kontrolli ja ennetamise keskuse andmetel (CDC) (CDC, 2017).¹

Chlamydiae on liikumatud, gramnegatiivsed, obligatoorsed rakusised bakterid. *Chlamydia trachomatis* liik koosneb viieteistkümnest serovariandist (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 ja L3), mis võivad inimestel põhjustada haigusi.² Serovariandid D kuni K on meeste ja naiste suguelundite klamüüdiainfektsioonide peamine põhjus.² *C. trachomatis* võib põhjustada mitte-gonokokkist ureetriiti, epididümiiti, proktiiti, emakakaelapõletikku, ägedat salpingiiti ja PID-d (vaagnapõletikku).³⁻⁶ Klamüüdiainfektsioonid on sageli asümptomaatilised nii meestel kui ka naistel. Nakatunud emade sündinud lastel on oluliselt suurem inklusioonikonjunktiividi ja klamüüdiapneumoonia risk.^{7,8} Ravimata infektsioon võib põhjustada PID-d (vaagnapõletikku), mis on üheks peamiseks viljatuse, emakavälise raseduse ja kroonilise vaagnavalu põhjuseks.⁵ Klamüüdia sõeluuringu randomiseeritud kontrolluuringute andmed näitavad, et sõeluuringuprogrammid võivad põhjustada PID esinemissageduse vähenemist.⁹⁻¹² Nagu teistegi põletikuliste suguhaiguste puhul, võib klamüüdiainfektsioon soodustada HIV-nakkuse ülekandumist.¹³ Lisaks võivad klamüüdiainakkusega rasedad naised sünnituse ajal infektsiooni imikule edasi anda, mis võib lõppeda ophthalma neonatorumiga, mis võib põhjustada pimedaks jäämist ja kopsupõletikku. Suure haiguskoormuse ja nakatumisega seotud riskide tõttu soovib CDC iga-aastaselt klamüüdia sõeluuringut kõigile seksuaalselt aktiivsetele naistele, kes on nooremad kui 25 aastat, ja naistele alates 25. eluaastast, kellel on suurenenud nakkusohu (nt naised, kellel on uus või mitu sekspartnerit).¹⁴

Neisseria gonorrhoeae on gonorröa põhjustaja. *N. gonorrhoeae* on liikumatud, gramnegatiivsed diplokokid. *N. gonorrhoeae*'i nakkuse kõige levinum koht on urogenitaaltrakt. NG-infektsioonid põhjustavad tavaliselt tugevamat põletikulist vastust kui *C. trachomatis*, kuid naistel on need tavaliselt asümptomaatilised, kuni tekivad sellised komplikatsioonid nagu PID (vaagnapõletik).¹⁵ PID võib põhjustada munajuhade viljatust, emakavälise rasedust

ja kroonilist valu vaagnapiirkonnas. Meestel põhjustab suurem osa uretraalsetest infektsioonidest uretriidi koos valuliku urineerimisega või düsuuria koos peeniseeritusega (tavaliselt sümptomaatiline) ja harvemini epididümiidi või disseminaatse gonokokknakkusega.¹⁵ Lisaks annavad epidemioloogilised ja bioloogilised uuringud kindlaid tõendeid selle kohta, et gonokokknakkused soodustavad HIV-nakkuse edasikandumist.¹³ CT/NG analüüs kasutab reaalaajas PCR-i, et tuvastada mitmekordsete läbipaistmatute geenide piirkond kromosoomil *Neisseria gonorrhoeae*.

Ajalooliselt oli bakterite *C. trachomatis* ja *N. gonorrhoeae* kultuur CT/NG tuvastamise parim praktika. Kultuurimeetodite puhul nõutakse siiski säilitada transportimise ja ladustamise ajal organismide elujõulisust. CT kultuurimeetodid on raskesti standardiseeritavad, tehniliselt nõudlikud, kallid, töömahukad ja suhteliselt vähetundlikud. NG-nakkuse tavapärase diagnoosimise kultuurimeetodid võivad olla hea kliinilise sensitiivsusega, kuid need nõuavad organismi isoleerimist selektiivkeskkonnas ja sõltuvad suuresti proovide õigest käitlemisest. Proovide vale säilitamine ja transport võivad kaotada organismi elujõulisuse ja anda valenegatiivseid tulemusi. Lisaks võib valenegatiivsete tulemuste põhjuseks olla ka halb proovivõtutehnika, toksilised proovivõtumaterjalid ja kehasekretsiooni komponentide tekitatav kasvu pärssimine. Need puudused muudavad kultuurimeetodid tavapäraسته sõeluuringuanalüüsides rakendamisel vähem ideaalseks. Klamüüdia ja gonorröa tuvastamiseks on välja töötatud mitmed kultuuriga mitteseotud laborikatsed, sh NAAT-i (nukleiinhappe amplifikatsioonit) meetodid. Alates 2002. aastast on NAAT-tehnoloogiate täiustamine koos vähem invasiivse proovikogumise kasutamisega võimaldanud NAAT-sid oluliselt kohandada CT ja NG diagnoosimiseks. Alates 2014. aastast on nukleiinhappe amplifikatsioonitest ainus soovitatav meetod mittekultuurimeetodite seas tavapäraseks laboratoorseks kasutamiseks CT/NG analüüsimisel CDC abil.¹⁶ CT/NG analüüs kasutab reaalaajas PCR-i, et tuvastada bakteri *Chlamydia trachomatis* kaks erinevat piirkonda, üks suunatud helikaasigeenile, mis sisaldub mitmekordses krüptilises plasmiidis, ja teine CT-kromosoomi välismembraani geenile. CT tuvastamist ei mõjuta hiljutine CT kromosoomi piirkonnas 235 tuvastatud mutatsioon ega Rootsisis 2006. aastal tuvastatud nvCT plasmidi deletsioon.

PROTSEDUURI PÕHIMÕTTED

NeuMoDx CT/NG Assay analüüs ühendab DNA ekstraheerimise ja amplifitseerimise/tuvastamise tehnoloogiad reaalaaja PCR-i abil. Proovid kogutakse tavalistesse uriinikogumisnõudesse, kaapeproovide kogumise katsutitesse (UTM-RT UVT või samaväärne) või vedelikku PreservCyt® (ThinPrep® Pap Test). Töötlemise alustamiseks aspireerib seade automaatselt NeuMoDx System uriini, kaabet või tsütoloogilise proovi alikvoodi, et segada see lüüsimispuhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 2 ja ekstraheerimisplaadil NeuMoDx Extraction Plate sisalduvate ekstraheerimisreaktiividega. Seade NeuMoDx System automatiseerib ja integreerib DNA ekstraheerimise ja kontsentreerimise, reaktiivide ettevalmistamise ning nukleiinhappe amplifitseerimise ja sihtjärjestuse tuvastamise reaalaaja PCR-i abil. Komplekti kuuluv proovi töötlemise kontroll (Sample Process Control, SPC1) aitab jälgida võimalike inhibeerivate ainete olemasolu, samuti süsteemi, protsessi või reaktsiooni tõrkeid. Kui proov on laaditud seadmesse NeuMoDx System, pole kasutaja sekkumine vajalik.

Seade NeuMoDx Systems kasutab rakkude lüüsimise, DNA ekstraheerimise ja inhibiitorite eemaldamise teostamiseks kuumutamise, lüütilise ensüümi ja ekstraheerimisreaktiivide kombinatsiooni. Vabanenud nukleiinhapped püütakse kinni paramagnetiliste osakeste abil. Osakesed koos seotud nukleiinhapetega laaditakse kassetti NeuMoDx Cartridge, kus seondumata, DNA-d mittesisaldavad komponendid pestakse täiendavalt pesemisreaktiiviga NeuMoDx Wash Reagent ja seotud DNA elueeritakse vabastusreaktiiviga NeuMoDx Release Reagent abil. Seejärel kasutab seade NeuMoDx System elueeritud DNA-d patenditud NeuDry™ amplifikatsioonireaktiivide rehüdreerimiseks, mis sisaldavad kõiki CT ja NG sihtmärkide amplifitseerimiseks vajalikke elemente ning osa SPC1 järjestusest. See võimaldab nii siht- kui ka kontroll-DNA sekveneerimise samaaegset amplifikatsiooni ja tuvastamist. Pärast kuivatatud PCR-reaktiivide taastamist jaotab seade NeuMoDx System ettevalmistatud PCR-iks valmis segu kasseti NeuMoDx Cartridge ühte PCR-i kambrisse (proovi kohta). Kontrolli ja sihtmärgi (kui see on olemas) DNA sekveneerimise amplifitseerimine ja tuvastamine toimub PCR-i kambris. Kassett NeuMoDx Cartridge, sealhulgas PCR-i kamber, on kavandatud amplikoni hoidmiseks pärast reaalaajas PCR-i, välistades seeläbi sisuliselt saastumisohtu amplifikatsiooni järgselt.

Võimendatud sihtmärgid tuvastatakse reaalaajas hüdrolüüsisonidide keemia abil (tavaliselt nimetatakse seda TaqMan®-i keemiaks), kasutades fluorogeensete oligonukleotiidide sondimolekule, mis on spetsiifilised amplikonidele nende vastavate sihtmärkide jaoks. Sandid TaqMan koosnevad fluorofoorist, mis on kovalentselt seotud oligonukleotiidi sondi 5'-otsaga, ja kustutist 3'-otsas. Kui sond on intaktn, on fluorofoor ja kustuti läheduses, mille tulemuseks on kustuti-molekul, mis kustutab fluorestsentsi, mille fluorofoor eraldab FRET-i (Försteri resonantsenergia ülekande) kaudu.

Sandid TaqMan on kavandatud anniiluma konkreetse praimerite komplektiga amplifitseeritud DNA piirkonnas. Kui Taq DNA polümeraas pikendab praimerit ja sünteesib uue ahela, siis Taq DNA polümeraasi 5' kuni 3' eksonukleaasi aktiivsus lagundab matriitsiga kokkusulanud sondi. Sondide lagundamine vabastab fluorofoori ja katkestab vahetu läheduse kustutiga, vältides sellega FRET-ist tulenevat kustutusmõju ja võimaldades fluorofoori tuvastada. Seadme NeuMoDx System termotsükleris tuvastatud tekkinud fluorestsentsi signaal on otseselt proportsionaalne vabanenud fluorofooriga.

TaqMan-i sondi, mis on märgistatud fluorofooriga (stimuleerimine: lainepikkusel 490 nm ja kiirgus: lainepikkusel 521) 5'-otsas ja tumedat kustutit 3'-otsas kasutatakse NG DNA tuvastamiseks ning fluorofooriga märgistatud TaqMan-sondi (stimuleerimine: lainepikkusel 590 nm ja kiirgus: lainepikkusel 610) 5'-otsas ja tumedat kustutit 3'-otsas kasutatakse CT DNA tuvastamiseks. Prooviprotsessi kontrolli tuvastamiseks märgistatakse TaqMan-sond alternatiivse fluorestsentsvärviga (stimuleerimine: lainepikkusel 535 nm ja kiirgus: lainepikkusel 556) 5'-otsas ja kasutatakse tumedat kustutit 3'-otsas. Seade NeuMoDx System jälgib iga amplifitseerimistsükli lõpus sondide TaqMan emiteeritud fluorestsentsignaali. Kui amplifikatsioon on lõpule jõudnud, analüüsib seade NeuMoDx System andmeid ja esitab lõpliku kvalitatiivse tulemuse POSITIVE (POSITIIVNE) / NEGATIVE (NEGATIIVNE) / INDETERMINATE (MÄÄRAMATU) / UNRESOLVED (LAHENDAMATA) / NO RESULT (TULEMUS PUUDUB).

REAKTIIVID/KULUKAUBAD

Kaasolevad materjalid

REF	Sisukord	Ühikuid pakis	Teste ühikus	Teste pakis
200300	NeuMoDx CT/NG Test Strip Kuivatatud reaalaaja PCR-reaktiivid, mis sisaldavad CT/NG-spetsiifilisi sonde ja praimereid TaqMan koos proovi töötlemiskontrolli spetsiifiliste sondide ja praimeritega TaqMan.	6	16	96

Vajalikud, kuid tarnekomplekti mittekuuluvad materjalid (saadaval eraldi ettevõttelt NeuMoDx)

REF	Sisukord
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Kuivatatud paramagnetilised osakesed, lüütiline ensüüm ja proovi töötlemise kontrollid</i>
400500	NeuMoDx Lysis Buffer 2
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Filtriga otsakud Hamilton® CO-RE / CO-RE II (300 µl)
235905	Filtriga otsakud Hamilton CO-RE / CO-RE II (1000 µl)

Proovivõtu tampoon ja transpordikeskkond (pole kaasas)

Sample Type (Proovituüp)	Soovitav keskond	Soovituslik kogumisseade
Tupe- või emakakaelakanalikaabe	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)
Tsütoloogiline proov	Lahuse PreservCyt® Pap-proov	Harja tüüpi või emakakaelakanali pintsli / plastspaati kombinatsioon

Vajalik, kuid tarnekomplekti mittekuuluv varustus

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



HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

- NeuMoDx CT/NG Test Strip on kasutamiseks *in vitro* diagnostikas ainult seadmetes NeuMoDx Systems.
- Ärge kasutage kulukaupu või reaktiive pärast märgitud kõlblikkuuapäeva.
- Ärge kasutage ühtegi reaktiivi, kui turvasulgur on katki või kui pakend on saabumisel kahjustatud.
- Ärge kasutage kulukaupu ega reaktiive, kui kaitsekott on saabumisel avatud või katki.
- Ärge kasutage uriini, mis on kogutud säilitusainetega mahutitesse. NeuMoDx CT/NG Assay analüüs pole valideeritud säilitusainetega kasutamiseks.
- Tampooniproovide kogumiseks tuleks kasutada plastist aplikaatoriga polüesterist tampooni. Enne analüüsimist eemaldage proovivõtu tampoon transpordikeskkonnast. NeuMoDx CT/NG Assay analüüs pole valideeritud teiste kaapetüüpidega kasutamiseks.
- Ärge koguge kaapeproove muudesse transpordikeskkondadesse kui UTM-RT, UVT või sellega samaväärsetesse. NeuMoDx CT/NG Assay analüüs pole valideeritud teiste transpordikeskkondadega kasutamiseks.
- Tsütoloogilised proovid peab koguma arst ja vastavalt ThinPrep® Pap Testi analüüsi proovide kogumise juhiste. ThinPrep® Pap Test analüüsid kogutakse vedelikku PreservCyt®.
- Ärge koguge tsütoloogilisi proove teistesse keskkondadesse kui vedelikku PreservCyt®. NeuMoDx CT/NG Assay analüüs pole valideeritud teiste tsütoloogiliste säilitusainetega kasutamiseks.
- Enne seadmel NeuMoDx System analüüsimist tuleb tsütoloogilised proovid viia toatemperatuurini. Proovide puhul, mida hoitakse 4 °C juures 1 ml alikvootidena tütar-katsutis, soovitatakse 30-minutist inkubeerimist toatemperatuuril. 4 °C juures hoitavate täis mahutite ThinPrep (~20 ml PreservCyt) jaoks on soovitatav 40-minutilise inkubeerimine toatemperatuuril.
- Proovi väiksem maht sõltub allpool määratletud proovikatsuti suuruselt ja proovikatsutikandjast:
 - **Proovikatsutikandja (32 katsutile):** 32 katsutiga proovikatsutikandja jaoks sobivate sekundaarkatsutite kasutamisel on vaja ≥ 700 µl proovi. Määratud miinimumist väiksem maht võib põhjustada vea „Quantity Not Sufficient“ (Kogus pole piisav).
 - **Proovikatsutikandja (24 katsutile):** Primaarkatsutite kasutamisel on vaja ≥ 2 ml proovi või 24 katsutiga proovikatsutikandjale vastavate sekundaarkatsutite jaoks on vaja $\geq 1,1$ ml proovi. Kindlaksmääratud miinimumist väiksem maht võib põhjustada tõrke „Quantity Not Sufficient“ (Kogus pole piisav).
 - **Väikese mahuga proovikatsuti kandja (32 katsutile):** 32 katsutiga väikese mahuga proovikatsuti kandja jaoks sobivate sekundaarkatsutite kasutamisel on vajalik ≥ 650 µl uriini- või tsütoloogiline proov või ≥ 550 µl kaapeproov. Kindlaksmääratud miinimumist väiksem maht võib põhjustada tõrke „Quantity Not Sufficient“ (Kogus pole piisav).

- Üle 7 päeva vanuste uriini- või kaapeproovidega CT/NG analüüsimine võib testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip kasutamisel anda kehtetuid või ekslikke tulemusi.
- Temperatuuril 2–30 °C hoitud üle 30 päeva vanuse tsütoloogilise prooviga CT/NG analüüsi tegemine võib anda kehtetuid või ekslikke tulemusi (vt ThinPrep® Pap Testi tootja soovitusi).
- Vältige reaktiivide saastumist mikroobide ja desoksüribonukleaasid (DNAas). Soovitatav on kasutada steriilseid DNAasi-vabu ühekordseid ülekandepipette. Kasutage iga proovi jaoks uut pipetti.
- Saastumise vältimiseks ärge käsitsege ega eraldage pärast amplifikatsiooni ühtegi kassetti NeuMoDx Cartridge. Ärge mingil juhul võtke kassette NeuMoDx Cartridge bioloogiliselt ohtlike jäätmete mahutist. Kassett NeuMoDx Cartridge on loodud saastumise vältimiseks.
- Juhtudel, kui laboris tehakse ka avatud katsutitega PCR-teste, tuleb hoolitseda selle eest, et testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip, analüüsiks vajalikud kulumaterjalid ja reaktiivid, isikukaitsevahendid, nagu kindad ja laborikitlid, ning NeuMoDx System poleks saastunud.
- NeuMoDx reaktiivide ja kulukaupade käsitsemisel tuleb kanda puhtaid, pulbrivabu nitrilkindaid. Ärge puudutage kassetti NeuMoDx Cartridge ülemist pinda, testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip või ekstraheerimisplaadi NeuMoDx Extraction Plate fooliumtihendi pinda ega lüüsimispuhvri NeuMoDx Lysis Buffer 2 ülemist pinda; kulukaupu ja reaktiive peaks käsitsema ainult külgpindu puudutades.
- Iga reaktiivi kohta on esitatud vastavalt vajadusele ohutuskaardid (SDS) www.qiagen.com/neumodx-ifu.
- Pärast testi tegemist peske hoolikalt käsi.
- Ärge pipeteerige suu abil. Ärge suitsetage, jooge ega sööge kohtades, kus käideldakse proove või komplekti reaktiive.
- Käidelge proove alati nakkusohutena ja vastavalt ohututele laboriprotseduuridele, mida on kirjeldatud sellistes väljaannetes nagu *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁷ ja CLSI dokumendis M29-A3.¹⁸
- Utiliseerige kasutamata reaktiivid ja jäätmed vastavalt riigi, föderaal-, provintsi, osariigi ja kohalikele seadustele.
- Mitte korduskasutada.

TOOTE SÄILITAMINE, KÄSITSEMINEN JA STABIILSUS

- Testribad NeuMoDx CT/NG Test Strips on esimeses pakendis stabiilsed temperatuuril 15–28 °C kuni toote vahetel etiketil märgitud kõlblikkusaja lõpuni.
- Ärge kasutage kulukaupu ega reaktiive pärast märgitud kõlblikkuskuupäeva.
- Ärge kasutage ühtegi analüüsitoodet, kui visuaalsel vaatlusel on leitud esmase või sekundaarse pakendi kahjustusi.
- Pärast laadimist võib testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip jääda seadmesse NeuMoDx System 14 päevaks. Laaditud testribade allesjäänud säilivusaega jälgib tarkvara ja teatab kasutajale reaalajas. Süsteem soovib testriba eemaldamist, mis on olnud kasutuses pärast selle lubatud perioodi.

PROOVI KOGUMINE, TRANSPORTIMINE JA SÄILITAMINE

- Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip on kontrollitud naiste ja meeste puhaste uriiniproovide, arsti ja ise võetud tupekaapeproovide, emakakaelakanali kaapeproovide ning testriba ThinPrep Pap Test vedeliku PreservCyt abil. Kaapeproovide võtmisel tuleb kasutada polüestrist otsaga proovivõtu tampooni, millel on plastist aplikaator (UTM-RT, UVT või samaväärne). ThinPrep Pap Tests analüüsid tuleb koguda tootja soovitusel kohaselt. Muude proovitüüpide, kui siin nimetatud, toimivust ei ole hinnatud.
- Kogutud uriiniproove tuleb transportimise ajal hoida temperatuuril 2–8 °C.
- Kogutud tampooniproove tuleks transportimise ajal hoida temperatuuril, mida soovitatakse tampoonide kogumiskomplektis.
- Uriini- ja kaapeproove tuleb hoida temperatuuril 2–8 °C mitte kauem kui 7 päeva enne analüüsimist ja kuni 24 tundi toatemperatuuril.
- Tsütoloogilisi proove võib säilitada temperatuuril 2–30 °C kuni 30 päeva ja kasutada vastavalt tootja (Hologic, Inc, MA, USA) soovitusel.

KASUTUSJUHEND

Proovikogumine/transport

1. Esmalt kogutud uriin (soovitatav CDC¹⁶ poolt) tuleb koguda uriini kogumistopsidesse, milles pole säilitusaineid. Võimaluse korral ei tohiks patsient enne proovide kogumist vähemalt 1 tund urineerida.
2. Arst ja ise võetud tupekaapeid ning samuti emakakaelakanalikaapeid tuleb koguda proovide kogumisseadmega kaasasolevate tootja juhiste kohaselt.
3. Tsütoloogilised proovid peab koguma arst, järgides ThinPrep® Pap Testi kogumiskomplektiga kaasasolevaid tootja juhiseid.
4. Kui kaape- ja/või uriiniproove ei analüüsita 24 tunni jooksul, tuleb neid enne analüüsimist hoida temperatuuril 2–8 °C kuni 7 päeva. Tsütoloogilisi proove võib säilitada temperatuuril 2–30 °C kuni 30 päeva tootja (Hologic, Inc, MA, USA) soovitusel kohaselt.

Analüüsi ettevalmistamine – uriiniproov

1. Kandke proovikatsutile, mis ühildub seadmega NeuMoDx System, proovi vötkoodisilt.
2. Ühtlase jaotumise saavutamiseks keerutage uriiniproovi õrnalt lähtemahutis.
3. Kasutades iga proovi jaoks erinevat ülekandepipetti või pipetiotsa, viige uriini alikvoot seadmega NeuMoDx System ühilduvasse vötkoodiga proovikatsutisse.

Analüüsi ettevalmistamine – kaapeproov

1. Kandke proovikatsutile, mis ühildub seadmega NeuMoDx System, proovi vötkoodisilt. Primaarne kaapekogumiskatsuti võib märgistada ja asetada otse proovikandjasse 24 katsuti jaoks. Alternatiivina võib kaapesöötme alikvoodi viia sekundaarsesse katsutisse töötlemiseks seadmes NeuMoDx System.
2. Ühtlase jaotumise saavutamiseks keerutage kaapeproovi lühidalt lähtemahutis.
3. Kaapeproovi analüüsimisel primaarses kogumiskatsutis asetage vötkoodiga märgistatud katsuti 24 katsutiga proovikatsutikandjasse ja veenduge, et kork eemaldataks enne laadimist seadmesse NeuMoDx System.
4. Sekundaarse katsuti kasutamisel viige kaapeproovi alikvoot vötkoodiga proovikatsutisse, mis ühildub seadmega NeuMoDx System.

Analüüsi ettevalmistamine – tsütoloogiline proov

1. Kandke proovikatsutile, mis ühildub seadmega NeuMoDx System, proovi vötkoodisilt.
2. Keerutage vedelikku PreservCyt õrnalt, et saavutada ühtlane jaotumine. NeuMoDx CT/NG Assay analüüs on valideeritud ainult järeltöödeldud vedeliku ThinPrep® tsütoloogiliste proovidega.
3. Kasutades iga proovi jaoks erinevat ülekandepipetti või pipetiotsa, viige vedeliku PreservCyt alikvoot seadmega NeuMoDx System ühilduvasse vötkoodiga proovikatsutisse.

Seadme NeuMoDx System kasutamine

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadmete NeuMoDx 288 ja 96 Molecular System käsiraamatuid; (tootekood 40600108 ja 40600317).

1. Laadige analüüsi tellimus seadmesse NeuMoDx System vastavalt soovitud proovi (Urine (Uriin), Transport Medium (Transpordikeskkond) või Cytology (Tsütoloogia)) ja katsuti tüübile. Kui testi tellimuses ei ole tüüp määratletud, kasutatakse katsutis **Secondary Tube** (Sekundaarne katsuti) vaikimisi proovitüüpi **Urine** (Uriin).
2. Täitke üks või mitu testribakandjat NeuMoDx Test Strip Carrier(s) testriba(de)ga NeuMoDx CT/NG Test Strip(s) ja kasutage puutekraani, et laadida testribakandja(d) süsteemi NeuMoDx System.
3. Kui seadme NeuMoDx System tarkvara seda soovib, lisage vajalikud kulukaubad seadme NeuMoDx System tarbitavatele kandjatele ja kasutage puuetundlikku ekraani kandja(te) laadimiseks seadmesse NeuMoDx System.
4. Kui seadme NeuMoDx System tarkvara seda soovib, vahetage välja pesemisreaktiiv NeuMoDx Wash Reagent, vabastusreaktiiv NeuMoDx Release Reagent, tühjendage praimingujäätmed, biootlike jäätmete mahuti (ainult NeuMoDx 288), otsikute jäätmemahuti (ainult NeuMoDx 96) või biootlike jäätmete nõu (ainult NeuMoDx 96), vastavalt vajadusele.
5. Laadige proovikatsuti(d) sobivasse proovikatsutikandjasse ja veenduge, et kõigilt proovikatsutitelt on korgid eemaldatud.
6. Asetage proovikatsutite kandja automaatlaadija riulile ja kasutage puuetundlikku ekraani kandja laadimiseks seadmesse NeuMoDx System. Sellega käivitatakse tuvastatavate analüüsise jaoks laaditud proovide töötlemine.

PIIRANGUD

- Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip saab kasutada ainult seadmel NeuMoDx Systems.
- NeuMoDx CT/NG Test Strip analüüsi toimivus on kindlaks tehtud meeste ja naiste uriiniproovide, ise ja arsti võetud tupekaabet ja emakakaelakanali kaapeproovide ning vedeliku PreservCyt tsütoloogiliste proovidega. Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip kasutamist koos teiste kliiniliste allikatega ei ole hinnatud ja toimivusnäitajad on muud tüüpi proovide puhul tundmatud.
- Kuna CT ja NG tuvastamine sõltub proovis esinevate organismide arvust, sõltuvad usaldusväärsed tulemused proovide nõuetekohasest kogumisest, käitlemisest ja säilitamisest.
- Proovide ebaõige kogumise, käitlemise, säilitamise, tehniliste vigade või proovide segiajamise korral võivad tekkida ekslikud katsetulemused. Lisaks võivad tekkida valenegatiivsed tulemused, kuna proovides leiduvate organismide arv on väiksem kui analüüsi analüütiline sensitiivsus.
- Analüüse tohib teha ainult seadme NeuMoDx System kasutamise väljaõppe saanud personal.
- Kui proovi töötlemiskontroll ei amplifitseeru ja NeuMoDx CT/NG analüüsi tulemus on Negative (Negatiivne), esitatakse kehtetu tulemus (Indeterminate (Määramatu) või Unresolved (Lahendamata)) ja analüüsi tuleb korrata.
- Positiivne analüüsi tulemus ei tähenda tingimata elujõuliste organismide esinemist. Siiski võib oletada CT ja/või NG DNA esinemist.
- Kuigi pole ühtegi teadaolevat NG tüve/isolaati, mille puuduksid *läbipaistmatud* geenid, võib sellise tüve esinemine põhjustada testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip kasutamisel eksliku tulemuse.

- NeuMoDx CT/NG analüüs sisaldab CT jaoks nii genoomseid kui ka plasmidi (krüptiline plasmid) sihtmärke, et tagada kõigi tüvede täpne tuvastamine. Kuid ekslik tulemus võib ilmnedagi juhul, kui CT tüvedel/isolaatidel pole genoomis ei krüptilist plasmidi ega ka poriinvalgu geeni.
- Mutatsioonid praimer/sondi seondumiskiirkonnas võivad mõjutada tuvastamist NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi abil.
- NeuMoDx CT/NG analüüsi tuleb kasutada kliiniliste vaatluste ja muu arstile kättesaadava teabe täiendusena. Analüüsi eesmärk ei ole eristada CT ja/või NG DNA kandjaid klamüüdia- ja/või streptokokkhaiguse kandjatest.
- Samaaegne antibiootikumiravi võib mõjutada analüüsi tulemusi, kuna pärast antimikroobset ravi võib jätkuvalt tuvastada CT ja NG DNA-d.
- Proovide saastumise vältimiseks on soovitatav hea laboritava, sealhulgas kinnaste vahetamine erinevate patsiendiproovide käitlemise vahel.

TULEMUSED

NeuMoDx Molecular Systems

Kättesaadavaid tulemusi saab vaadata või printida seadme NeuMoDx System puutekraani akna Results (Tulemused) vahekaardilt „Results“ (Tulemused). Seadme NeuMoDx System tarkvara genereerib NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi tulemused automaatselt, kasutades otsustusalgoritmi ja tulemuste töötlemisparameetreid, mis on toodud NeuMoDx CT/NG Assay ADF-s (analüüsi definitsiooni fail). Analüüsi tulemus võib olla esitatud kui Positive (Positiivne), Negative (Negatiivne), Indeterminate (IND) (Määramatu), No Result (NR) (Tulemus puudub) või Unresolved (UNR) (Lahendamata) sihtmärgi ja proovi töötlemiskontrolli (Sample Process Control, SPC1) amplifikatsiooni oleku alusel.

Positiivse või negatiivse tulemuse kriteeriumid on täpsustatud seadme NeuMoDx System CT/NG ADF-s (analüüsi definitsiooni fail), mille on installitud süsteemile seade NeuMoDx. Tulemused esitatakse ADF-i otsuse algoritmi põhjal, mis on kokku võetud allpool tabelis 1.

Tabel 1. NeuMoDx CT/NG analüüsi otsustusalgoritmi kokkuvõte

TULEMUS	CT ja/või NG SIHTMÄRGID	TÖÖTLEMISKONTROLL (SPC1)
Positive (Positiivne)	Amplified (Amplifitseeritud)	Pole kohaldatav
Negative (Negatiivne)	Not Amplified (Mitteamplifitseeritud)	Amplified (Amplifitseeritud)
Indeterminate (Määramatu)[†]	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Mitteamplifitseeritud, Tuvastatud süsteemiviga, Proovi töötlemine lõpetatud)	
No Result (Tulemus puudub)^{*†}	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Mitteamplifitseeritud, Tuvastatud süsteemiviga, Proovi töötlemine katkestatud)	
Unresolved (Lahendamata)[†]	Not Amplified, No System Error Detected (Mitteamplifitseeritud, Süsteemiviga pole tuvastatud)	

*Hoiatusteatis No Result (tulemus puudub) esitatakse ainult seadme NeuMoDx System tarkvara versioonides 1.8 või uuem.

[†]NeuMoDx System on varustatud automaatse Rerun (Uuesti käivitamine) / Repeat (Kordamine) võimekusega, mida lõppkasutaja saab valida, et tagada tulemuse IND/UNR/NR automaatne uuestitöötlemine, et minimeerida tulemuse esitamise viibimist.

Kehtetud tulemused

Kui seadmel NeuMoDx System läbi viidud NeuMoDx CT/NG Assay analüüs ei anna kehtivat tulemust, esitatakse see kas tulemusena Indeterminate (IND) (Määramatu), No Result (NR) (Tulemus puudub) või Unresolved (UNR) (Lahendamata) olenevalt tekkinud veatüübist.

Kui proovi töötlemisel tuvastatakse seadme NeuMoDx System tõrge, esitatakse tulemus Indeterminate (Määramatu). Kui esitatakse tulemus IND, on soovitatav teha kordusanalüüs.

Tulemus Unresolved (Lahendamatu) esitatakse juhul, kui sihtmärki ei tuvastata ja prooviprotsessi kontrolli amplifitseerimist ei toimu, mis viitab võimalikule reaktiivi tõrkele või inhibiitorite olemasolule.

Kui seadmel NeuMoDx System läbi viidud NeuMoDx CT/NG Assay analüüs ei anna kehtivat tulemust ja proovi töötlemine katkestatakse enne lõppu, esitatakse tulemus No Result (NR) (Tulemus puudub).

MÄRKUS. Kehtetu (IND/UNR/NR) tulemuse saamisel võib kasutaja *enne* analüüsi kordamist sooritada valikulise etapi: kuumutada proovi 5–10 minutit temperatuuril 85 °C.

Kvaliteedikontroll

Kohalikud eeskirjad määravad tavaliselt, et labor vastutab kontrolliprotseduuride eest, millega jälgitakse kogu analüüsiprotsessi täpsust ja kordustäpsust, ning peab määrama kontrollmaterjalide testimise arvu, tüübi ja sageduse, kasutades kontrollitud toimivusspetsifikatsioone modifitseerimata, heakskiidetud testsüsteemi jaoks.

1. Väliseid (kasutaja määratud) kontrollmaterjale ettevõtte NeuMoDx Molecular, Inc. ei paku. Sobivad kontrollid peab valima ja kinnitama labor. Tarkvara NeuMoDx (versioon 1.8 ja uuem) võimaldab mitmele proovitüübile määrata sama kontrollide komplekti. Alternatiivina võib iga proovitüübi jaoks määratleda eraldi kontrollide komplekti. Välised kontrollid peavad vastama samadele väikseima mahu spetsifikatsioonidele nagu eespool määratletud kliinilistel proovidel, lähtudes katsuti/proovikandja suurusel. Kasutaja võib määratleda konkreetsed vöötkoodid iga positiivse ja negatiivse kontrolliproovi ning maatriksi jaoks.
2. Soovitatud: 10 µl AcroMetrix™ CT/NG positiivne kontroll (Thermo Fisher Scientific REF 967146) kontrolliti lahendatuna 1 ml CT/NG-negatiivses uriinis või kaubanduslikult kättesaadavas uriini keemilises kontrollis uriini maatrikskontrolli puhul, 1 ml UTM-RT-s kaape

maatriksi kontrolli puhul või 1 ml vedelikus PreservCyt tsütoloogilise maatriksi kontrolli puhul, kasutades 32 katsutiga proovikatsutikandjat. Kontrollide töötlemisel pange märgistatud kontrollid proovikatsutikandjasse ja laadige kandja automaatlaadija riiliilt puuetundliku ekraani abil seadmesse NeuMoDx System. Seade NeuMoDx System tunneb ära võtkekoodid ja alustab kontrollide töötlemist, välja arvatud juhul, kui analüüsimiseks vajalikud reaktiivid või kulukaubad pole laaditud.

3. Proovi töötlemiskontrolli 1 (Sample Process Control, SPC1) spetsiifilised praimerid ja sond lisatakse igale testribale NeuMoDx CT/NG Test Strip. See proovi töötlemise kontroll võimaldab seadmel NeuMoDx System jälgida DNA ekstraheerimise ja PCR-i amplifikatsiooniprotsesside tõhusust.
4. Negatiivse kontrollproovi katsetulem Positive (Positiivne) näitab proovi saastumise probleemi. Tõrkeotsingu näpunäiteid leiate NeuMoDx 288 või 96 Molecular System käsiraamatust.
5. Positiivse kontrollproovi negatiivne tulemus võib osutada reaktiiviga või seadmega NeuMoDx System seotud probleemile. Tõrkeotsingu näpunäiteid leiate NeuMoDx 288 või 96 Molecular System käsiraamatust.

TOIMIVUSNÄITAJAD

Kliiniline toimivus uriiniproovide puhul

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi kliinilised toimivusnäitajad määrati sisemise retrospektiivse meetodi võrdlusuuringu abil, kasutades uriini jääkproove, mis olid pärit kolmest (3) geograafiliselt erineva asukohaga laborist.

Uriini jääkproovid tuvastati kliinilistes laborites ja neile anti kordumatu ID-number, luues konfidentsiaalse nimekirja, mis seob patsiendi ID uuringu eesmärgil analüüsitud deidentifitseeritud proovidega. Kokku analüüsiti kolmest kliinilisest laborist saadud 388 eelnevalt skriinitud proovi. Kliinilised laborid tuvastasid 388 proovi hulgast 90 proovi CT-positiivsena ja 53 proovi NG-positiivsena. Mõned proovid olid positiivsed nii CT kui ka NG suhtes, mis viitab duaalsele või kaasinfektsioonile. „Üksiku pimeuuringu“ läbiviimiseks salastati nende proovide analüüsistaatus kasutaja eest. Meetodite võrdlusanalüüsi tegemiseks kasutati tulemusi, mis saadi konkreetsetest FDA heakskiidetud ja CE-märgisega seaduslikult turustatud molekulaarsetest seadmetest, mida kasutati laboratooriumides tavaravi korral võrdlusanalüüsimiseks.

NeuMoDx CT/NG analüüs andis tulemuseks kliinilise sensitiivsuse 96,7% CT-sihtmärgi ja 98,1% NG-sihtmärgi korral, mõlemad esitatuna 95% CI-ga (usaldusvahemikuga). Uuringu kliiniliseks spetsiifilisuseks määrati nii CT- kui ka NG- sihtmärgi korral 99,7%, kasutades samuti 95% CI-d. Allpool tabelites 2A ja 2B esitatud 95% CI alumine ja ülemine piir arutati Wilsoni protseduuri abil koos pidevuse korrigeerimisega.

Tabel 2A.

Kliinilise toimivuse ülevaade uriini puhul – NeuMoDx 288

Bakteri *C. trachomatis* tuvastamine testribadega NeuMoDx CT/NG Test Strip

Tabel 2B.

Kliinilise toimivuse ülevaade uriini puhul – NeuMoDx 288

Bakteri *N. gonorrhoeae* tuvastamine testribadega NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (uriiniproovid)		FDA/CE Võrdlustesti tulemus			NG (uriiniproovid)		FDA/CE Võrdlustesti tulemus		
		POS	NEG	Kokku			POS	NEG	Kokku
NeuMoDx CT/NG analüüs	POS	87	1	88	NeuMoDx CT/NG analüüs	POS	51	1	52
	NEG	3	297	300		NEG	1	335	336
	Kokku	90	298	388		Kokku	52	336	388
Kliiniline sensitiivsus (CT) = 96,7% (89,9–99,1)					Kliiniline sensitiivsus (NG) = 98,1% (88,4–99,9)				
Kliiniline spetsiifilisus (CT) = 99,7% (97,8–99,9)					Kliiniline spetsiifilisus (NG) = 99,7% (98,1–99,9)				

Seadmega NeuMoDx 96 Molecular System tehti täiendav analüüs, kus kasutati kliiniliste uriini jääkproovide vähenenud arvu. Nagu ka seadmelt NeuMoDx 288 saadud tulemuste korral, võrreldi seadmelt NeuMoDx 96 saadud tulemusi nendega, mille annavad FDA heakskiidetud ja/või CE-märgisega analüüsid, mida kasutavad laborid ravistandardi määramiseks. Allpool tabelis 2C on 208 kehtivat tulemust kokku võetud 95% CI-ga.

Tabel 2C. Kliinilise toimivuse ülevaade uriini puhul – NeuMoDx 96

Bakterite *C. trachomatis* ja *N. gonorrhoeae* tuvastamine testribaga NeuMoDx CT/NG Test Strip

Toimivuse kokkuvõte (NeuMoDx CT/NG Assay analüüs seadmega NeuMoDx 96 Molecular System võrreldes FDA/CE-võrdlusanalüüsi tulemusega)	
CT	NG
Sensitiivsus: 92,8% (83,2–97,3)	Sensitiivsus: 92,8% (83,2–97,3)
Spetsiifilisus: 99,3% (95,4–99,9)	Spetsiifilisus: 99,3% (95,4–99,9)

Lähtudes populatsioonist on NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi toimivus seadmel NeuMoDx 288 Molecular System ja analüüsitud kliiniliste proovide vähenenud arv seadmel NeuMoDx 96 eeldatav kliinilise sensitiivsuse väärtus kahepoolsele 95% CI-l 86,9–100% CT puhul ja 90,6–100% NG puhul. Mõlema sihtmärgi eeldatav kliiniline spetsiifilisus on väärtus kahepoolsele 95% CI-l (98,6–100%). NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi kliiniline toimivus, mida näitasid seadmega NeuMoDx 96 Molecular System läbiviidud lisaanalüüsid, oli oodatud väärtuste piires, nagu on näidatud ülaltoodud kokkuvõtlikus tabelis.

Kliiniline toimivus kaapeproovide puhul

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi kliinilist toimivust UVT-sse kogutud kaapeproovide analüüsimisel kontrolliti sisekontrolli uuringuga, kasutades prospektiivselt kogutud kliiniliste proovide ja kliiniliste jääkproovide kombinatsiooni kahest (2) geograafiliselt erineva asukohaga laborist. Kaapeproovide suhteliselt madala CT- ja NG-sihtmärgide levimuse tõttu kasutati lisaks teistele kliinilistele proovidele ka positiivseid, ühendatud proove.

Välised kliinilised laborid, kust proovid pärinesid, deidentifitseerisid prospektiivsed ja järelejäanud kaapeproovid ning määrasid neile ainulaadse ID-numbri, luues patsiendi ID-ga konfidentsiaalse (ja NeuMoDx-i varjava) seose uuringu eesmärgil analüüsitud deidentifitseeritud proovidega. Kokku kontrolliti kahest kliinilisest laborist saadud 110 tupekaabet ja 121 emakakaelakanalikaabet. Kaapeproovidest tuvastati 38 CT-positiivse ja 9 NG-positiivse. Ühendatud proovide loomiseks 96 positiivse prooviga (CT ja NG vähese levimuse tõttu) rikastati veel 48 tupekaape- ja 48 emakakaelakanali kaapeproovi, mille eelnev CT ja NG uuring osutus *negatiivseks*. Nende positiivsete proovide seas olid mõned proovid positiivsed ainult CT-, ainult NG- või nii CT- kui ka NG sihtmärgide suhtes. Võrdlusanalüüsi tegemiseks kasutati allikalaborite FDA poolt heaks kiidetud ja CE-märgisega seaduslikult turustatud molekulaarseadme teatatud tulemusi või ühendatud proovide *oodatavaid* tulemusi.

Kliiniliste meetodite võrdlusuuringu tulemused andsid kliinilise sensitiivsuse (100%) ja kliinilise spetsiifilisuse (99,6%) hinnangu CT-sihtmärgile ning kliinilise sensitiivsuse (100%) ja kliinilise spetsiifilisuse (98,7%) hinnangu NG-sihtmärgile. Lisaks oli kliiniline sensitiivsus ja kliiniline spetsiifilisus kahel kaapetüübil väga sarnane. Emakakaelakanalikaape maatriksi puhul andsid analüüsi tulemused hinnangu kliinilise sensitiivsuse (100%) ja kliinilise spetsiifilisuse (99,2%) kohta CT-sihtmärgile ning kliinilise sensitiivsuse (100%) ja kliinilise spetsiifilisuse (99,1%) kohta NG-sihtmärgile. Tupekaape maatriksi puhul andsid analüüsi tulemused hinnangu kliinilise sensitiivsuse (100%) ja kliinilise spetsiifilisuse (100%) kohta CT-sihtmärgile ning kliinilise sensitiivsuse (100%) ja kliinilise spetsiifilisuse (98,1%) kohta NG-sihtmärgile. Allpool tabelites 3A ja 3B esitatud 95% CI alumine ja ülemine piir arutati Wilsoni protseduuri abil koos pidevuse korrigeerimisega.

Tabel 3A. Kaapeproovi (emakakaelakanali ja tupekaapeproovi) kliinilise toimivuse kokkuvõte – NeuMoDx 288 ja 96 Molecular Systems, Bakteri *C. trachomatis* tuvastamine testribadega NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (kaapeproovid)		FDA/CE Võrdlustesti tulemus		
		POS	NEG	Kokku
NeuMoDx CT/NG analüüs	POS	62	1	63
	NEG	0	263	263
	Kokku	62	264	326
Kliiniline sensitiivsus (CT) = 100% (92,7–100)				
Kliiniline spetsiifilisus (CT) = 99,6% (97,6–100)				

Tabel 3B. Kaapeproovi (emakakaelakanali ja tupekaapeproovi) kliinilise toimivuse kokkuvõte – NeuMoDx 288 ja 96 Molecular Systems, Bakteri *N. gonorrhoeae* tuvastamine testribadega NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (kaapeproovid)		FDA/CE Võrdlustesti tulemus		
		POS	NEG	Kokku
NeuMoDx CT/NG analüüs	POS	103	3	106
	NEG	0	220	220
	Kokku	103	223	326
Kliiniline sensitiivsus (NG) = 100% (95,5–100)				
Kliiniline spetsiifilisus (NG) = 98,7% (95,8–99,7)				

Kliiniline toimivus tsütoloogiliste proovide puhul

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi kliinilised toimivusnäitajad määrati sisemise retrospektiivse meetodi võrdlusuuringu abil, kasutades vedeliku PreservCyt tsütoloogilisi jääkproove, mis olid pärit ühest kliinilisest laborist.

Tsütoloogilised jääkproovid tuvastati kliinilistes laborites ja neile anti kordumatu ID-number, luues konfidentsiaalse nimekirja, mis seob patsiendi ID uuringu eesmärgil analüüsitud deidentifitseeritud proovidega. Kokku analüüsiti kliinilisest laborist saadud 83 eelnevalt skriinitud proovi. Negatiivsetest jääkproovidest ühendati veel 30 NG-positiivset proovi, kokku 113 analüüsitud proovi. 113 hinnatud proovi hulgast tuvastati kliinilises laboris 30 proovi CT-positiivsena ja 33 proovi (30 neist olid ühendatud) NG-positiivsena. Ühelgi proovil ei olnud ei CT ega ka NG suhtes positiivset tulemust. „Üksiku pimeuuringu“ läbiviimiseks salastati nende proovide analüüsistaatus kasutaja eest. Meetodite võrdlusanalüüsi tegemiseks kasutati tulemusi, mis saadi konkreetsetest FDA heakskiidetud ja CE-märgisega seaduslikult turustatud molekulaarsetest seadmetest, mida kasutati laboratooriumides tavaravi korral võrdlusanalüüsimiseks.

NeuMoDx CT/NG analüüs andis tulemuseks kliinilise sensitiivsuse 100% CT-sihtmärgi ja 97,0% NG-sihtmärgi korral, mõlemad esitatuna 95% CI-ga (usaldusvahemik). Uuringu kliiniliseks spetsiifilisuseks määrati nii CT- kui ka NG- sihtmärgi korral 100%, kasutades samuti 95% CI-d. Allpool tabelites 4A ja 4B esitatud 95% CI (usaldusvahemiku) alumine ja ülemine piir arvutati Wilsoni protseduuri abil ilma pidevuse korrigeerimiseta.

Tabel 4A. Kliinilise toimivuse kokkuvõtte tsütoloogiliste proovide puhul – NeuMoDx 288 & 96 Molecular Systems

Bakteri *C. trachomatis* tuvastamine testribadega NeuMoDx CT/NG Test Strip

CT (tsütoloogilised proovid)		FDA/CE Võrdlustesti tulemus		
		POS	NEG	Kokku
NeuMoDx CT/NG analüüs	POS	30	0	30
	NEG	0	53	53
	Kokku	30	53	83
Kliiniline sensitiivsus (CT) = 100% (88,7–100)				
Kliiniline spetsiifilisus (CT) = 100% (93,2–100)				

Tabel 4B. Kliinilise toimivuse kokkuvõtte tsütoloogiliste proovide puhul – NeuMoDx 288 & 96 Molecular Systems

Bakteri *N. gonorrhoeae* tuvastamine testribadega NeuMoDx CT/NG Test Strip

NG (tsütoloogilised proovid)		FDA/CE Võrdlustesti tulemus		
		POS	NEG	Kokku
NeuMoDx CT/NG analüüs	POS	32	0	32
	NEG	1	80	81
	Kokku	33	80	113
Kliiniline sensitiivsus (NG) = 97,0% (84,7–99,5)				
Kliiniline spetsiifilisus (NG) = 100% (95,4–100)				

Analüütiline sensitiivsus – uriiniproovid

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi tuvastamispiir määrati kliiniliselt negatiivse uriiniga, mis oli rikastatud kas AcroMetrix CT-kontrolli (serovariant D) või AcroMetrix NG-kontrolli allpool olevates tabelites näidatud tasemetega. Kokku analüüsiti kahel NeuMoDx 288 Molecular System'i seadmel kolmel päeval 10 kordusega mõlemal tasemel, kasutades 3 reaktiivpartiid (20 kordust partiis ja kokku 60 kordust). Tuvastamismäärad on esitatud tabelites 5A ja 5B. CT tuvastuspiiriks määrati Probit-analüüsi põhjal 4,5 EB/ml ja NG LoD oli 0,22 rakku/ml. Täiendavalt analüüsiti vähendatud arvu proovidega seadmel NeuMoDx 96 Molecular System, kus Probit-analüüsiga määrati LoD väärtuseks 7 EB/ml CT puhul ja 0,3 rakku/ml NG puhul.

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi tuvastamispiiriks väidetakse hiljem olevat interferentsiuuringu tulemuste põhjal 6 EB /ml CT puhul ja 5 rakku/ml NG puhul.

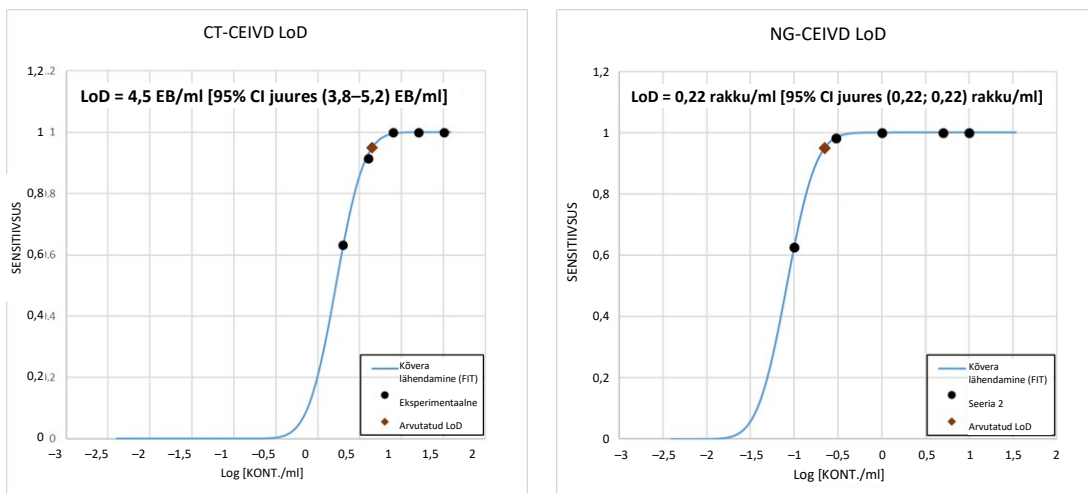
Tabel 5A. Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip LoD-uuringus kasutatud positiivse CT tuvastismäär uriini korral

CT (EB/ml)	n	Positiivsete arv	Positiivsete %	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. Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip LoD-uuringus kasutatud positiivse NG tuvastismäär uriini korral

NG (rakku/ml)	n	Positiivsete arv	Positiivsete %	LoD (Probit)
10	58	58	100%	0,22 rakku/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%	

CT-sihtmärgi LoD-väärtuse 4,5 EB/ml ja NG-sihtmärgi LoD-väärtuse 0,22 rakku/ml määramiseks kasutati ülaltoodud tabelite andmete Probit-analüüsi [joonis 1].



Joonis 1. Probit-analüüs LoD-i määramiseks NeuMoDx CT/NG Assay analüüsis testribade NeuMoDx CT/NG Test Strip abil.

Analüütiline sensitivsus – kaapeproovid

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi tuvastamispiir määrati kliiniliselt negatiivsete emakaelakanali- ja tupekaabete, mis oli rikastatud kas AcroMetrix CT-kontrolli (serovariant D) või AcroMetrix NG-kontrolli allpool olevates tabelites näidatud tasemetega. Tulemusi analüüsi kokkulangevuse meetodil ja taset, mille juures tuvastati 95% või rohkem, aktsepteeriti ka kaape tuvastuspiirina. Tuvastismäärad on esitatud tabelites 6A ja 6B. CT tuvastuspiiriks määrati $\geq 95\%$ tuvastusmäär põhjal 20 EB/ml ja NG LoD oli 5 rakku/ml. Analüüsi nii seadmega NeuMoDx 288 kui ka 96 System.

Tabel 6A. NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi LoD-uuringus kasutatud positiivse CT tuvastismäär kaapeproovides

CT (EB/ml)	n	Positiivsete arv	Positiivsete %	LoD (kokkulangevus)
Tupekaabe				20 EB/ml
30	48	48	100%	
20	48	48	100%	
0	0	48	0%	
Emakaelakanalikaabe				
30	48	48	100%	
20	48	48	100%	
0	0	48	0%	

Tabel 6B. NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi LoD-uuringus kasutatud positiivse NG tuvastamismäär kaapeproovides

NG (rakku/ml)	n	Positiivsete arv	Positiivsete %	LoD (kokkulangevus)
Tupekaabe				5 rakku/ml
9	48	48	100%	
5	48	47	98%	
0	0	48	0%	
Emakakaelakanalikaabe				
9	48	48	100%	
5	48	48	100%	
0	0	48	0%	

Analüütiline sensitiivsus – tsütoloogilised proovid

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi tuvastamispiir määrati kliiniliselt negatiivse vedelikuga PreservCyt, mis oli rikastatud kas AcroMetrix CT-kontrolli (serovariant D) või AcroMetrix NG-kontrolli allpool olevates tabelites näidatud tasemetega. Tulemusi analüüsi kokkulangevuse meetodil ja taset, mille juures tuvastati 95% või rohkem, aktsepteeriti tuvastuspiirina. Tuvastamismäärad on esitatud tabelites 7A ja 7B. CT tuvastuspiiriks määrati $\geq 95\%$ tuvastusmäär põhjal 15 EB/ml ja NG LoD oli 5 rakku/ml. Analüüsi nii seadmega NeuMoDx 288 kui ka 96 System.

Tabel 7A. NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi LoD-uuringus kasutatud positiivse CT tuvastamismäär tsütoloogilistes proovides

CT (EB/ml)	n	Positiivsete arv	Positiivsete %	LoD (kokkulangevus)
15	40	40	100%	15 EB/ml
0	40	0	0%	

Tabel 7B. NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi LoD-uuringus kasutatud positiivse NG tuvastamismäär tsütoloogilistes proovides

NG (rakku/ml)	n	Positiivsete arv	Positiivsete %	LoD (kokkulangevus)
5	40	40	100%	5 rakku/ml
0	40	0	0%	

Variantide tuvastamine

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi analüütilist sensitiivsust kinnitati täiendavalt 14 erineva CT serovariandi ja 11 NG kliinilise isolaadiga. Analüüsimiseks kasutati CT serovariante ja NG isolaate, mis on loetletud allpool tabelis 8. CT- või NG-sihtmärk kas ~ 1 -kordsel või ~ 2 -kordsel LoD tasemel rikastati enne analüüsimist negatiivsete uriiniproovidega. Vähemalt 95% tuvastamine saadi LoD lähedastel tasemetel ja 100% tuvastamist täheldati nii CT kui ka NG variantide puhul tasemetel, mis olid lähedased 2-kordsele LoD tasemele, mis ei viita oluliste erinevuste tuvastamisele vastavate CT serovariantide ja tüüpiliste NG isolaatide kogumi tuvastamisel.

Tabel 8. Analüüsitud CT/NG serotüübid

CT serotüüp	Tuvastamismäär (%)		NG kliiniline isolaat [ATCC #]	Tuvastamismäär (%)		
	6 EB/ml	12 EB/ml		0,25 rakku/ml	0,5 rakku/ml	
A	Pole kohaldatav	100	49981	100	100	
B		100	31426	100	100	
Ba		100	31407	100	100	
C		100	27633	Pole kohaldatav	100	
LGV I		100	9793		100	
LGV II		100	43070		100	
LGV III		100	51109		100	
E		100	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				

Analüütiline spetsiifilisus

Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip analüüsimisel hinnati võimaliku ristreaktiivsuse suhtes 113 kultuuri-isolaati või DNA-d organismidest, mis elavad potentsiaalselt koos või on fülogeneetiliselt sarnased kas CT või NG-ga. Organismid valmistati ette 5–6 organismi kogumites ja neid testiti kõrge kontsentratsiooniga. Enamike organismidega rikastati CT/NG-negatiivseid uriini koguseid umbes 1×10^6 CFU/ml, välja arvatud mõned organismid kaubanduslikest allikatest, milles kõrge DNA-ga koopiaid (10 ng/ml) rikastati CT/NG-negatiivse uriiniga. Ühegi selles uuringus analüüsitud patogeeni korral ristreaktiivsus ei täheldatud. Analüüsitud organismide loetelu on näidatud tabelis 9 järgmisel lehel.

Tabel 9. Patogeenide loetelu, mida kasutatakse analüütilise spetsiifilisuse tõendamiseks

Bakterid	Bakterid	Bakterid
<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 Iwoffii</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>	Viirused
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria sicca</i>	Tsütomegaloviirus
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria subflava</i>	Herpes simplex viirus I
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria perflava</i>	Herpes simplex viirus II
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>	Inimese papillomaviirus 16

Segava mõjuga ained – kommensaalsed organismid

Testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip analüüsi segava mõju suhtes mittesihtorganismide (urogenitaaltraktis kaaselutsevate) esinemisel, hinnates analüüsi NeuMoDx CT/NG Assay madalate CT- ja NG-kontsentratsioonide esinemisel seadmel NeuMoDx 288 Molecular System. Selles uuringus kasutati sama 113 organismi paneeli [tabel 9], mida kasutati ristreaktiivsuse hindamiseks. Organismid ühendati 5–6 organismist koosnevatesse rühmadesse CT/NG-negatiivsetes uriiniproovides ja neid rikastati CT puhastatud elementaarkehadega (18 EB/ml) ja NG-sihtmärkidega (0,75 rakku/ml). Kommensaalsed organismid ei täheldatud mingit segavat mõju, välja arvatud NG-sihtmärgi tuvastamine madalal tasemel (3-kordne LoD) kahjustatuna CT-sihtmärgi kõrgest tasemest ($>1,0 \times 10^6$ EB/ml). Sel juhul mõjutas kõrge CT tase NG tuvastamist kontsentratsioonides alla 20-kordse LoD (~ 5 rakku/ml) ja seetõttu oli tuvastamispiir kõrge CT-sihtmärgi tausta esinemisel 5 rakku/ml.

Segava mõjuga ained – endogeensed ja eksogeensed ained, mida leidub CT/NG kliinilistes uriiniproovides

Uriiniproove rikastati eraldi järgmiste potentsiaalselt segava mõjuga komponentidega [tabel 10]: veri (7%), uriini analüüdid, proteiin, glükoos, urobilinogeen, pH 4 (happeline), pH 9 (aluseline), leukotsüüdid ($1,0 \times 10^6$ rakku/ml). Kõiki aineid analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes CT ja NG puudumisel ja esinemisel (3-kordse ja 10-kordse LoD juures). Ühegi analüüsitud ainega segavat mõju ei täheldatud.

Tabel 10. Analüüsitud eksogeensed ja endogeensed segava mõjuga ained uriiniproovide korral

	Segava mõjuga aine
Endogeenne	Bilirubiin, ~10 mg/dl
	Glükoos, 1000 mg/dl
	pH 4
	pH 9
	Proteiin (albumiin), 50 mg/ml
	Veri, 7%
	Leukotsüüdid (PBMC), $1E6$ rakku/ml
Eksogeenne	*Talgipulber, 0,1%

**Algselt ei amplifitseerunud kaks kolmest 3-kordse LoD-ga testitud NG-proovist talgipulbri juuresolekul, kuid toimis ootuspäraselt korduskatsel.*

Segava mõjuga ained – endogeensed ja eksogeensed ained, mida leidub CT/NG kliinilistes kaapeproovides

Kliinilisi emakakaelanali kaapeproove ja tupekaapeproove rikastati eraldi järgmiste potentsiaalselt segava mõjuga komponentidega [tabel 11]: veri (10%), mutsiin, PBMC-d ($1,0 \times 10^5$ rakku/ml), progesteron, preparaat Monistat® 1, niisutaja Vagisil®, geellibestusaine K-Y™ Jelly Personal Lubricant, tupeloputuspreparaat Yeast-Gard Advanced™ Douche ja seemnevedelik. Kõiki aineid analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes CT ja NG esinemisel (3-kordse ja 10-kordse LoD juures). Ühegi ainega ei täheldatud segavat mõju tasemetel, mis on loetletud allpool.

Tabel 11. Analüüsitud eksogeensed ja endogeensed segava mõjuga ained kaapeproovide korral

	Segava mõjuga aine
Endogeenne	Veri, 10%
	*Mutsiin, ~13,5 mg/ml
	PBMC-d, $1E5$ rakku/ml
Eksogeenne	Progesteron, ~7 mg/ml
	Monistat 1, ~22 mg/ml
	Niisutaja Vagisil, ~7 mg/ml
	Geellibestusaine K-Y Jelly Personal Lubricant, ~43 mg/ml
	Tupelotustuspreparaat Yeast-Gard Advanced Douche, ~32 mg/ml
Seemnevedelik, ~13,5 mg/ml	

** Mutsiin 0,8% põhikontsentratsioonist*

Segava mõjuga ained – endogeensed ja eksogeensed ained, mida leidub CT/NG kliinilistes tsütoloogilistes proovides

Vedeliku PreservCyt kliinilisi proove rikastati järgmiste potentsiaalselt segava mõjuga komponentidega [tabel 12]: veri (10%), mutsiin, PBMC-d ($1,0 \times 10^5$ rakku/ml), tupeloputuspreparaat Yeast-Gard Advanced Douche, seemnevedelik, progesteron, sügelusvastane kreem Vagisil Anti-Itch Cream, vaginaalkreem Clotrimazole, preparaat Preparation H® Cream, preparaat Monistat 1, ohatisekreem Abreva® Cold Sore Cream, niisutaja Vagisil, geellibestusaine K-Y Jelly Personal Lubricant, rasestumisvastane vaht Delfen ja vaginaalkreem Metronidazole. Kõiki aineid analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes CT ja NG esinemisel 10-kordse LoD juures. Ühegi ainega ei täheldatud segavat mõju tasemetel, mis on loetletud allpool.

Tabel 12. Analüüsitud eksogeensed ja endogeensed segava mõjuga ained tsütoloogiliste proovide korral

Segava mõjuga aine	
Endogeenne	Veri, 10% v/v
	Mutsiin, 0,25% w/v
	PBMC-d, 1E5 rakku/ml
Eksogeenne	Tupeloputusvedelik Yeast Gard Douche, 5% v/v
	Seemnevedelik, 5% v/v
	Progesteron, 5,6 mg/ml
	Sügelusvastane kreem Vagisil Anti Itch Cream, 4,2 mg/ml
	Vaginaalkreem Clotrimazole, 5,6 mg/ml
	Preparation H, 10,9 mg/ml
	Monistat 1, 5,6 mg/ml
	Ohatisekreem Abreva Cold Sore Cream, 7 mg/ml
	Niisutaja Vagisil, 5,6 mg/mL
	Geellibestusaine K-Y Jelly Personal Lubricant, 11,8 mg/ml
	Rasestumisvastane vaht Delfen Contraceptive Foam, 5,6 mg/ml
	Vaginaalkreem Metronidazole, 18 mg/ml

Laborisene täpsus

NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi laborisene täpsus tehti kindlaks järgides kontrollitud analüüsiplaani 12 mittejärgestiku päeva jooksul, kasutades kolme erinevat seadet ja mitut kasutajat. Iga seade (NeuMoDx 288 Molecular System) sooritas päevas kaks komplekti proove, erinevate kasutajate ja kahe erineva reaktiivipartiiga, mis jagati seadmete vahel. Proovikomplekt määratleti kolme kordusena, mida analüüsiti viiel erineval tasemel (True Negative (tõene negatiivne), Low Negative (madal negatiivne), Moderate Negative (keskmine negatiivne), Low Positive (madal positiivne) ja Moderate Positive (keskmine positiivne)) kohta kokku 15 prooviga komplekti kohta ühes seadmes. Proovid valmistati ette, kasutades ühendatud, skriinitud tervete doonorite uriiniproove. Selles uuringus analüüsiti kokku 72 komplekti proove (1080 analüüsi). Tulemused on esitatud tabelites 13–15.

Tabel 13. Laborisese täpsuse kokkuvõte

Proov	Analüüsitud tasemed		Kordused/ komplekt	Proove/päevas (seadmete 3X Systems löikes)	Proove / 12 päeva kokku
	<i>Chlamydia trachomatis</i> EB/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> rakku/ml			
Moderate Positive (Keskmine positiivne) (MP) <i>8-kordne LoD</i>	48	2,0	3	18	216
Low Positive (Madal positiivne) (LP) <i>2,5-kordne LoD</i>	15	0,625	3	18	216
Moderate Negative (Keskmine negatiivne) (MN) <i>1-kordne LoD 1:10 lahjendus</i>	0,6	0,025	3	18	216
Low Negative (Madal negatiivne) (LN) <i>1-kordne LoD 1:100 lahjendus</i>	0,06	0,0025	3	18	216
True/Blank Negative (Tõene/tühi negatiivne) (TN) <i>0-sihtmärk</i>	0	0	3	18	216
Kokku analüüsitud proovid				90	1080

Tabel 14A. CT-sihtmärk: Laborisese täpsusuuringu kvalitatiivsed tulemused (seadmete löikes)

Proov	Seade 1	Seade 2	Seade 3	Üldine
	Positiivne protsent	Positiivne protsent	Positiivne protsent	Positiivne protsent
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-sihtmärk: Laborisisese täpsusuuringu kvalitatiivsed tulemused (seadmete lõikes)

Proov	Seade 1		Seade 2		Seade 3		Üldine	
	Positiivne protsent		Positiivne protsent		Positiivne protsent		Positiivne protsent	
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-sihtmärk: Kvantitatiivne parameetrite analüüs laboratoorse täpsuse piires (seadmete lõikes)

Proov	Seade 1			Seade 2			Seade 3			Üldine		
	Keskm Ct	Taval seade	% CV*	Keskm Ct	Taval seade	% CV	Keskm Ct	Taval seade	% CV	Keskm Ct	Taval seade	% 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	Pole kohaldatav											
LN												
TN												

Tabel 15B. NG-sihtmärk: Kvantitatiivne parameetrite analüüs laboratoorse täpsuse piires (seadmete lõikes)

Proov	Seade 1			Seade 2			Seade 3			Üldine		
	Keskm Ct	Taval seade	% CV*	Keskm Ct	Taval seade	% CV	Keskm Ct	Taval seade	% CV	Keskm Ct	Taval seade	% 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	Pole kohaldatav											
LN												
TN												

Ülekandumine ja ristsaastumine

Uuringud potentsiaalse proovide ülekandumise ja ristsaastumise kohta tehti seadmega NeuMoDx 288 Molecular System, kasutades testriba NeuMoDx CT/NG Test Strip nii uriini- kui tsütoloogilistes maatriksites. Mõlemad uuringud korraldati kahes osas ja kõigepealt hinnati mõju CT- ja NG-negatiivsetele proovidele, kui neid segati kõrge CT- ja NG-sihtmärkide tasemega proovidega. Positiivsed ja negatiivsed proovid laaditi seadmesse NeuMoDx System nii, et iga negatiivne proov külgeks kõrge positiivsusega prooviga. Selle uuringu teises osas töödeldi kõiki negatiivseid proove kohe pärast käitust, kus olid töödeldud kõik kõrge CT ja NG kontsentratsioonitasemega proovid. Saastumist ei täheldatud negatiivsetel proovidel, mis olid integreeritud kõrge tasemega proovidega, või negatiivsete proovidega, mis järgnesid proovidele, millel oli kõrge CT ja NG kontsentratsioonitase, mis näitab ülekandumise ja/või ristsaastumise puudumist. Seadmega NeuMoDx 96 Molecular System tehti täiendavad analüüsid ja tulemused kinnitati, kuna puudusid tõendid ülekandumise või ristsaastumise kohta.

Värske versus külmutatud proovi ekvivalentsus

Analüüs tehti selleks, et näidata proovimaatriksi ekvivalentsust värske ja külmutatud puhta uriini proovide, tupe- ja emakaelakanali kaapeproovide vahel. Hangiti kliinilised uriiniproovid ning prospektiivsed tupe- ja emakaelakanali kaapeproovid ning neid skriiniti CT ja NG suhtes. Negatiivseid proove rikastati CT-elementaarkehade ja NG-rakkudega NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi 2-kordse LoD (uriin) ja 3-kordse LoD (kaabe) juures. Proovid jagati seejärel võrdselt kahte alikvooti, millest ühte analüüsiti kohe ja teist pärast ühte külmutamist/sulatamist tsükli temperatuuril -20 °C. Värske ja külmutatud uriini- ja kaapeproovide tulemusi võrreldi ekvivalentsuse osas regressioonanalüüsiga. Andmed näitasid värske ja külmutatud uriiniproovide ning värske ja külmutatud kaapeproovide suurepärase ekvivalentsust.

Kontrolli tõhusus

Testribas NeuMoDx CT/NG Test Strip sisalduva prooviprotsessi kontrolli tõhusust analüüsi NeuMoDx CT/NG mõjutavate mistahes protsessietapi tõrgete või inhibeerimise tagamiseks hinnati seadmel NeuMoDx 288 Molecular System. Analüüsitud tingimused esindavad kriitilisi protsessietappide tõrkeid, mis võivad potentsiaalselt tekkida proovide töötlemise ajal ja mida seadme NeuMoDx System toimivust jälgivad süsteemiandurid *ei pruugi tuvastada*. Kontrolli tõhusust hinnati, simuleerides erinevate proovi töötlemise vooletappide ebaõnnestumist, et jäljendada potentsiaalset süsteemi viga, ja lisades proovile teadaolevat inhibiitorit, et jälgida inhibiitorite ebatõhusa leevendamise mõju proovi töötlemiskontrolli tuvastamisele (vt tabelit 16). Juhtudel, kui töötlemisvead ei mõjutanud ebasoodsalt prooviprotsessi kontrolli toimimist NO WASH (PESEMISREAKTIIVI POLE)/NO WASH BLOWOUT(PESEMISREAKTIIVI EI UHUTA VÄLJA), korraldi katset proovidega, mis sisaldasid madalat CT ja NG kontsentratsiooni (LoD lähedal) kinnitamaks, et protsessi viga ei avaldanud ka kahjulikku mõju CT- või NG-sihtmärgi tuvastamisele. Tabelis 16 on kokku võetud kontrolli verifitseerimistesti tõhususe tulemused.

Tabel 16. Kontrolli andmete tõhususe kokkuvõte

Tingimus	Oodatud tulemus	Täheldatud tulemus
Normal Processing (Normaalne töötlemine)	Negative (Negatiivne)	Negative (Negatiivne)
Normal Processing + Inhibitor (Normaalne töötlemine + inhibiitor)	Unresolved (Lahendamata)	Unresolved (Lahendamata)
No Wash Reagent (Pesemisreaktiivi pole)	Unresolved (Lahendamata) või Negative (Negatiivne)	Negative (Negatiivne)
No Wash Blowout (Pesemisreaktiivi väljauhtumist ei toimu)	Unresolved (Lahendamata) või Negative (Negatiivne)	Negative (Negatiivne)
No Release Reagent (Vabastusreaktiivi pole)	Indeterminate (Määramatu)	Indeterminate (Määramatu)
No PCR Master Mix Reagents (PCR-i põhisegu reaktiive pole)	Indeterminate (Määramatu)	Indeterminate (Määramatu)

Olemasolevate uriiniproovide stabiilsus

CT- ja NG-negatiivseid uriiniproove rikastati 2 taseme CT- ja NG-sihtmärkidega ning neid töödeldi võrdse arvu negatiivsete proovidega, kasutades NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi. Töötlemise lõpus jäeti kõik positiivsed ja negatiivsed proovikatsutid 24 tunniks süsteemi töölauale. Süsteemi töölauale jäetud proovikatsuteid analüüsiti uuesti 4, 8 ja 24 tundi pärast esialgset analüüsi. Oodatud tulemus oli igal kindlal ajahetkel POSITIVE (POSITIIVNE) vastava sihtmärgi jaoks kõigi uriiniproovide korral, mida oli rikastatud CT- või NG-sihtmärgiga, ja NEGATIVE (NEGATIIVNE) mõlema sihtmärgi jaoks uriiniproovide korral, mida ei olnud sihtmärgiga rikastatud. Täielikku vastavust oodatud tulemusega täheldati igal kindlal ajahetkel, sh 24-tunnisel ajahetkel, kus näidati NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi 24 tunni jooksul seadmes oleva proovi stabiilsust. Tulemused on kokku võetud allpool tabelis 17.

Tabel 17. Olemasoleva proovi stabiilsuse andmete kokkuvõte uriini puhul

Seadmes olevate proovide stabiilsus, uriin		T ₀	4 tundi	8 tundi	24 tundi
		% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus
NG-positiivne ATCC-31426	10 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
	20 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positiivne ATCC_VR-879	10 EB/ml	100%	100%	100%	100%
	20 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negative (Negatiivne)		100%	100%	100%	100%

Olemasolevate kaapeproovide stabiilsus

CT- ja NG-negatiivseid emakaelakanali kaapeproove ja tupekaapeproove rikastati 2 taseme CT- ja NG-sihtmärkidega ning neid töödeldi võrdse arvu negatiivsete proovidega, kasutades NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi. Töötlemise lõpus jäeti kõik positiivsed ja negatiivsed proovikatsutid 24 tunniks süsteemi töölauale. Süsteemi töölauale jäetud proovikatsuteid analüüsiti uuesti 4, 8 ja 24 tundi pärast esialgset analüüsi. Oodatud tulemus oli igal kindlal ajahetkel POSITIVE (POSITIIVNE) vastava sihtmärgi jaoks kõigi kaapeproovide korral, mida oli rikastatud CT- või NG-sihtmärgiga, ja NEGATIVE (NEGATIIVNE) mõlema sihtmärgi jaoks kaapeproovide korral, mida ei olnud sihtmärgiga rikastatud. Täielikku vastavust oodatud tulemusega täheldati igal kindlal ajahetkel, sh 24-tunnisel ajahetkel, kus näidati NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi 24 tunni jooksul seadmes oleva proovi stabiilsust. Tulemused on kokku võetud allpool tabelites 18A ja 18B.

Tabel 18A. Olemasoleva proovi stabiilsuse andmete kokkuvõtte emakaelakanalikaape puhul

Seadmes olevate proovide stabiilsus, emakaelakanalikaabe		T ₀	4 tundi	8 tundi	24 tundi
		% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus
NG-positiivne ATCC-31426	15 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
	50 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positiivne ATCC_VR-879	60 EB/ml	100%	100%	100%	100%
	200 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negative (Negatiivne)		100%	100%	100%	100%

Tabel 18B. Olemasoleva proovi stabiilsuse andmete kokkuvõtte tupekaape puhul

Seadmes olevate proovide stabiilsus, tupekaabe		T ₀	4 tundi	8 tundi	24 tundi
		% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus
NG-positiivne ATCC-31426	15 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
	50 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positiivne ATCC_VR-879	60 EB/ml	100%	100%	100%	100%
	200 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negative (Negatiivne)		100%	100%	100%	100%

Olemasolevate tsütoloogiliste proovide stabiilsus

CT- ja NG-negatiivseid tsütoloogilisi proove rikastati eraldi sihtmärgiga 3-kordse LoD juures iga sihtmärgi kohta (45 EB/ml CT ja 15 rakku/ml NG korral, AcroMetrix) ning neid töödeldi võrdse arvu negatiivsete proovidega, kasutades NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi. Töötlemise lõpus jäeti kõik positiivsed ja negatiivsed proovikatsutid 24 tunniks süsteemi töölauale. Süsteemi töölauale jäetud proovikatsuteid analüüsiti uuesti 4, 8 ja 24 tundi pärast esialgset analüüsi. Oodatud tulemus oli igal kindlal ajahetkel POSITIVE (POSITIIVNE) vastava sihtmärgi jaoks kõigi tsütoloogiliste proovide korral, mida oli rikastatud CT- või NG-sihtmärgiga, ja NEGATIVE (NEGATIIVNE) mõlema sihtmärgi jaoks tsütoloogiliste proovide korral, mida ei olnud sihtmärgiga rikastatud. Täielikku vastavust oodatud tulemusega täheldati igal kindlal ajahetkel, sh 24-tunnisel ajahetkel, kus näidati NeuMoDx CT/NG Assay analüüsi 24 tunni jooksul seadmes oleva proovi stabiilsust. Tulemused on kokku võetud allpool tabelis 19.

Tabel 19. Olemasoleva proovi stabiilsuse andmete kokkuvõtte emakaelakanalikaape puhul

Seadmes olevate proovide stabiilsus, tsütoloogilised proovid		T ₀	4 tundi	8 tundi	24 tundi
		% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus	% kokkulangevus
NG-positiivne	15 rakku/ml	100%	100%	100%	100%
CT-positiivne	45 EB/ml	100%	100%	100%	100%
Negative (Negatiivne)		100%	100%	100%	100%















VIITED


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

KAUBAMÄRGID

NeuMoDx™ ja NeuDry™ on ettevõtte NeuMoDx Molecular, Inc. kaubamärgid.
 Abreva® on ettevõtte GlaxoSmithKline Consumer Healthcare registreeritud kaubamärk.
 AcroMetrix™ on ettevõtte Thermo Fisher Scientific kaubamärk.
 BD™ ja BD™ UVT on ettevõtete Becton, Dickinson ja Company registreeritud kaubamärgid.
 cobas® on ettevõtte Roche Diagnostics Operations, Inc. registreeritud kaubamärk.
 Hamilton® on ettevõtte Hamilton Company registreeritud kaubamärk.
 Hologic® on ettevõtte Hologic, Inc. ja/või selle tütarettevõtete registreeritud kaubamärk.
 K-Y™ on ettevõtte Reckitt Benckiser (Brands) Limited registreeritud kaubamärk.
 Monistat® 1 on ettevõtte Insight Pharmaceuticals registreeritud kaubamärk.
 Preparation H® on ettevõtte WHITEHALL PHARMACAL COMPANY. registreeritud kaubamärk.
 TaqMan® on ettevõtte Roche Molecular Systems, Inc. registreeritud kaubamärk.
 UTM® on ettevõtte Copan Italia S.P.A. kaubamärk.
 Vagisil® on ettevõtte Combe Incorporated registreeritud kaubamärk.
 Yeast-Gard Advanced™ Douche on ettevõtte Lake Consumer Products, Inc. kaubamärk.

SÜMBOLITE SELETUSED

 Ainult retsepti alusel	 Temperatuuri piir
 Tootja	 Mitte korduskasutada
 <i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade	 Sisaldab piisavalt <n> testi jaoks
 Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses	 Vaadake kasutusjuhendit
 Katalooginumber	 Ettevaatust
 Partii kood	 Bioloogilised ohud
 Kasutamise lõppkuupäev	 CE-märgis

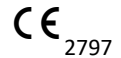


NeuMoDx Molecular, Inc.
 1250 Eisenhower Place
 Ann Arbor, MI 48108, USA

Sponsor (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



Tehniline tugi / järelevalve analüüs: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents