

Aptima® BV Assay

Gebrauchsanweisung
In-vitro-Diagnostikum
 Nur Rx

Allgemeine Informationen	2
Verwendungszweck	2
Zusammenfassung und Testerklärung	2
Testprinzip	3
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	4
Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien	6
Probenentnahme und -lagerung	7
Panther System	9
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien	9
Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien	10
Testverfahren mit dem Panther System	11
Verfahrenshinweise	14
Qualitätskontrolle	16
Assay-Kalibrierung	16
Negativ- und Positivkontrollen	16
Interne Kontrolle	16
Testauswertung	17
Einschränkungen	17
Erwartete Werte mit dem Panther System	19
Testleistung auf dem Panther System	20
Reproduzierbarkeit	20
Klinische Leistung auf dem Panther System	22
Leistungscharakteristika bei symptomatischen Probandinnen	22
Positivitätsraten bei asymptomatischen Frauen	28
Ungültigkeitsraten	28
Analytische Leistung des Panther Systems	29
Analytische Sensitivität	29
Analytische Inklusivität	29
Kreuzreaktivität und mikrobielle Interferenz	29
Interferenz	31
Präzision innerhalb des Labors	32
Bibliographie	36
Kontaktinformationen und Revisionsverlauf	37

Allgemeine Informationen

Verwendungszweck

Der Aptima® BV Assay ist ein *in-vitro*-Nukleinsäure-Amplifikationstest, der die transkriptionsvermittelte Amplifikation (TMA) in Echtzeit für die Detektion und Quantifizierung von ribosomaler RNA (rRNA) aus Bakterien verwendet, die mit bakterieller Vaginose (BV) in Zusammenhang stehen, einschließlich *Lactobacillus* (*L. gasseri*, *L. crispatus* und *L. jensenii*), *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae*. Der Assay meldet ein qualitatives Ergebnis für BV und meldet keine Ergebnisse für einzelne Organismen. Der Assay für das automatische Panther® System unterstützt die Diagnose der BV bei Frauen mit dem klinischen Bild einer bakteriellen Vaginose. Die verwendeten vaginalen Abstriche können von Klinikern oder der Patientin selbst entnommen worden sein.

Zusammenfassung und Testerklärung

Das Vaginitis-Syndrom wird durch ein breites Spektrum von Merkmalen charakterisiert: Reizung von Vagina und Vulva, Geruchsbildung, Ausfluss und Juckreiz (1). Zu den Ursachen der Vaginitis zählen mechanische und chemische Faktoren (Damenhygieneprodukte, Materialien von Verhütungsmitteln usw.) sowie infektiöse Erreger (1). Bis zu 90 % der Fälle einer infektiösen Vaginitis werden durch BV, vulvo-vaginale Candidose (candida vaginitis, CV) und Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis* vaginitis, TV) (2) verursacht. BV wurde bei 22 - 50 %, CV bei 17 - 39 % und TV bei 4 - 35 % der symptomatischen Patientinnen diagnostiziert (1,2).

BV ist für die Mehrheit der Fälle infektiöser Vaginitis verantwortlich. BV charakterisiert sich durch eine Veränderung der von einer *Lactobacillus*-Art dominierten vaginalen Mikrobiota zu einer polymikrobiellen Anaerobier-dominierten Mikrobiota, die *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Sneathia* (*Leptotrichia*), *Mykoplasmen* und mit BV assoziierte Bakterien umfasst (3). Diese Veränderung in der vaginalen Mikrobiota wird mit dem Einsetzen von klinischen Symptomen nach Amsel assoziiert, die durch biochemische und zytologische Veränderungen im vaginalen Milieu entstehen, die für BV pathognomonisch sind (11). BV wurde mit entzündlichen Beckenerkrankungen (4), Zervizitis (5), einem erhöhten Erkrankungsrisiko an STIs, wie Chlamydien, Gonorrhö, HSV, HIV (6,7,8), Fehlgeburten und Frühgeburten assoziiert (9,10).

Die Diagnose von BV auf Basis klinischer Kriterien (vaginaler pH-Wert, Vorhandensein von Clue Cells, Whiff-Test und Ausfluss) wurde von Amsel vorgeschlagen (11). Nugent et al. schlugen eine Klassifizierung der BV auf Basis einer mikroskopischen Beschreibung der beobachteten Bakterientypen durch Gram-Färbung bei vaginalen Abstrichen vor (12). Jüngste Studien weisen darauf hin, dass molekulare Diagnosewerkzeuge für die Verbesserung der BV-Diagnose von Vorteil wären, und dass die Nukleinsäure-Amplifikation und das Abzielen auf bestimmte, mit BV assoziierte Bakterien verwendet werden könnte (13).

Der Aptima BV Assay ist ein Echtzeit-TMA-Assay, der für die Verwendung auf dem automatischen Panther System entwickelt wurde, das RNA-Marker aus der *Lactobacillus*-Artengruppe (*L. gasseri*, *L. crispatus* und *L. jensenii*), *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* bei vom Kliniker entnommenen vaginalen Abstrichen sowie bei von den Patientinnen selbst durchgeführten vaginalen Abstrichen von symptomatischen Frauen nachweist und unterscheidet. Der Aptima BV Assay liefert algorithmus-basiert ein qualitatives Ergebnis für BV, das auf dem Nachweise von Zielorganismen basiert. Der Aptima BV Assay enthält eine interne Kontrolle (IC).

Testprinzip

Der Aptima BV Assay umfasst drei Hauptschritte, die alle in einem einzigen Röhrchen im Panther System stattfinden: Target Capture, Target-Amplifikation durch TMA und Detektion der Amplifikationsprodukte (Amplikons) mithilfe von fluoreszenzmarkierten Sonden (Torches). Der Assay beinhaltet eine IC in jedem Test, um das Nukleinsäure-Capture, die Amplifikation und die Detektion zu überprüfen.

Die Proben werden in ein Röhrchen mit einem Probentransportmedium (STM) überführt, das die Zellen lysiert, die RNA freisetzt und sie vor Abbau während der Lagerung schützt. Wenn der Aptima BV Assay durchgeführt wird, hybridisieren Capture-Oligonukleotide mit hoch konservierten Regionen der Target-RNA, falls in der Patientinnenprobe vorhanden. Das hybridisierte Target wird anschließend an magnetische Mikropartikel gebunden, die dann in einem Magnetfeld von der Patientinnenprobe getrennt werden. Irrelevante Bestandteile werden durch Waschschriffe aus dem Reaktionsröhrchen entfernt.

Die Target-Amplifikation findet durch TMA statt, eine transkriptionsbasierte Nukleinsäureamplifikationsmethode, bei der zwei Enzyme, die reverse Transkriptase des MMLV (Moloney murine leukemia virus) und die T7-RNA-Polymerase zum Einsatz kommen. Die reverse Transkriptase wird zur Erzeugung einer DNA-Kopie der Target-RNA-Sequenz, die eine Promotersequenz für T7-RNA-Polymerase hinzufügt, verwendet. T7-RNA-Polymerase produziert mehrere Kopien des RNA-Amplikons vom Template der DNA-Kopie.

Die Detektion wird erreicht, indem einzelsträngige Nukleinsäure-Sonden (Torches) verwendet werden, die während der Amplifikation des Targets vorhanden sind und spezifisch sowie in Echtzeit an das Amplikon hybridisieren. Jede Sonde hat ein Fluorophor und einen Quencher. Der Quencher unterdrückt die Fluoreszenz des Fluorophors, wenn die Sonde nicht an das Amplikon hybridisiert wird. Bindet die Sonde jedoch an das Amplikon, wird das Fluorophor vom Quencher getrennt und gibt bei Anregung mit einer Lichtquelle ein Signal mit einer bestimmten Wellenlänge ab. Das Panther System erkennt und unterscheidet zwischen vier fluoreszierenden Signalen entsprechend der *Lactobacillus*-Gruppe, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* und IC-Amplifikationsprodukten. Die Panther Systemsoftware vergleicht die Signalentstehungszeiten für jeden Zielorganismus mit Kalibrierungsdaten, um den BV-positiven oder BV-negativen Status jeder Probe zu ermitteln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- A. *In-vitro*-Diagnostikum.
- B. Für den professionellen Einsatz.
- C. Zur Verringerung des Risikos ungültiger Ergebnisse müssen die Packungsbeilage und das *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System) sorgfältig und vollständig gelesen werden, bevor dieser Assay durchgeführt wird.
- D. Dieses Verfahren sollte nur von Personen durchgeführt werden, die ausreichend in der Anwendung des Aptima BV Assays und in der Handhabung potenziell infektiösen Materials geschult sind. Bei Materialverschüttung sind die betroffenen Flächen unter Einhaltung entsprechender vor Ort gültiger Verfahren sofort zu desinfizieren.
- E. Weitere spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen siehe das *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System).

Laborbezogen

- F. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.
- G. Die normalen Vorsichtsmaßnahmen im Labor ergreifen. Nicht mit dem Mund pipettieren. In den ausgewiesenen Arbeitsbereichen nicht essen, trinken oder rauchen. Beim Umgang mit Patientenproben und Kit-Reagenzien ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel tragen. Nach der Arbeit mit Proben und Kit-Reagenzien die Hände gründlich waschen.
- H. Arbeitsflächen, Pipetten und andere Geräte müssen regelmäßig mit einer 2,5 bis 3,5 %igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden. Alle Arbeitsflächen gründlich reinigen und desinfizieren.
- I. Sämtliches Material, das mit den Proben und Reagenzien in Kontakt gekommen ist, gemäß den geltenden regionalen, nationalen und internationalen Vorschriften entsorgen (14, 15, 16). Alle Arbeitsflächen gründlich reinigen und desinfizieren.

Probenbezogen

- J. Die Verfallsdaten der Entnahmekits beziehen sich auf die Entnahme der Proben und nicht auf die Probenentstehung. Zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Verfallsdatum des Probenentnahmekits entnommene Proben, die gemäß der Packungsbeilage transportiert und gelagert wurden, sind gültig für Tests, selbst wenn das Verfallsdatum auf dem Entnahmeröhrchen überschritten wurde.
- K. Patientenproben können infektiös sein. Bei der Durchführung dieses Assays sind die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen (14,15). Entsprechend den vor Ort geltenden Bestimmungen sind angemessene Handhabungs- und Entsorgungsmethoden festzulegen (16). Dieses Verfahren sollte nur von Personen durchgeführt werden, die in der Anwendung des Aptima BV Assays und in der Handhabung infektiösen Materials entsprechend geschult sind.

- L. Um die Probenintegrität zu wahren, müssen während des Probenversands die ordnungsgemäßen Lagerungsbedingungen aufrechterhalten werden. Die Probenstabilität unter anderen Versandbedingungen als den hier empfohlenen wurde nicht untersucht.
- M. Kreuzkontamination während der Probenhandhabungsschritte vermeiden. Die Proben können sehr hohe Konzentrationen von Organismen aufweisen. Es ist sicherzustellen, dass die Probenbehälter nicht miteinander in Berührung kommen. Benutzte Materialien dürfen nicht über offene Behälter hinweg entsorgt werden. Wechseln Sie die Handschuhe, wenn diese mit Proben in Kontakt kommen.
- N. Nach der Punktion kann unter bestimmten Bedingungen aus den Verschlüssen der Aptima-Transportgefäße Flüssigkeit auslaufen. Weitere Informationen sind den *Testverfahren mit dem Panther System* zu entnehmen.
- O. Wenn das Labor ein Transportröhrchen des Aptima Multitest-Probenentnahmekits für Abstriche ohne Tupfer, mit zwei Tupfern, mit einem Reinigungstupfer oder einem nicht von Hologic gelieferten Tupfer erhält, muss die Probe abgelehnt werden.

Testbezogen

- P. Reagenzien aus Kits mit verschiedenen Chargennummern nicht austauschen, vermischen oder kombinieren. Kontrollen, der Kalibrator und Assayflüssigkeiten können untereinander ausgetauscht werden.
- Q. Die verschlossenen Reagenzien müssen bei den angegebenen Temperaturen gelagert werden. Die Assayleistung kann durch Verwendung von falsch gelagerten Assay-Reagenzien beeinträchtigt sein. Weitere Informationen finden Sie unter *Anforderungen an die Lagerung und Handhabung von Reagenzien* und *Testverfahren mit dem Panther System*.
- R. Assay-Reagenzien oder -Flüssigkeiten nur auf ausdrückliche Anweisung miteinander kombinieren. Reagenzien und Flüssigkeiten nicht nachfüllen. Das Panther System überprüft die Reagenzien-Füllstände.
- S. Mikrobielle und Nuklease-Kontamination der Reagenzien sind zu vermeiden.
- T. Nach Ablauf des Verfallsdatums die Reagenzien-, Kontrollen- und Kalibrator-Kits nicht verwenden.
- U. Einige Reagenzien, die mit dem Aptima BV Assay verwendet werden, sind mit Risiko- und Sicherheitssymbolen gekennzeichnet.

Hinweis: Die Informationen zu den Gefahren für die Kennzeichnung weltweit vermarkteter Produkte geben die Einstufungen der Sicherheitsdatenblätter (SDS, Safety Data Sheets) für die USA und für die EU wieder. Spezifische Informationen zu den Gefahren für Ihre Region finden Sie in dem regionsspezifischen SDS in der Sicherheitsdatenblatt-Sammlung (Safety Data Sheet Library) unter www.hologicsds.com. Weitere Informationen zu anderen Symbolen finden Sie in der Symbollegende auf www.hologic.com/package-inserts.

Gefahrenhinweise für die EU	
—	Promoter Reagent (Promotorreagenz) MAGNESIUM CHLORIDE 35 - 40% H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden P280 - Augen-/Gesichtsschutz tragen.
—	Target Capture Reagent (Target Capture-Reagenz) HEPES 5 - 10 % EDETINSÄURE 1 - 5 % LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1 - 5 % H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280 - Augen-/Gesichtsschutz tragen.

Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien

- A. Die folgende Tabelle zeigt die Lagerungsbedingungen und die Stabilität der Reagenzien, des Kalibrators und der Kontrollen.

Reagenz	Lagerung im ungeöffneten Zustand	Offenes Kit (rekonstituiert)	
		Lagerung	Stabilität
Amplifikationsreagenz	2 °C bis 8 °C		
Amplifikationsrekonstitutionslösung	15 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage ¹
Enzymreagenz	2 °C bis 8 °C		
Enzymrekonstitutionslösung	15 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage ¹
Promotorreagenz	2 °C bis 8 °C		
Promotorrekonstitutionslösung	15 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage ¹
Target Capture-Reagenz	15 °C bis 30 °C	15 °C bis 30 °C ²	30 Tage ¹
Positivkalibrator	2 °C bis 8 °C		Gefäß für den Einmalgebrauch
Negativkontrolle	2 °C bis 8 °C		Gefäß für den Einmalgebrauch
Positivkontrolle	2 °C bis 8 °C		Gefäß für den Einmalgebrauch
Interne Kontrolle	2 °C bis 8 °C		Gefäß für den Einmalgebrauch

¹ Wenn Reagenzien aus dem Panther System genommen werden, sind sie sofort wieder bei ihren jeweiligen Lagerungstemperaturen aufzubewahren.

² Lagerbedingung für Target Capture-Arbeitsreagenz (Target Capture-Reagenz mit interner Kontrolle hinzugefügt).

- B. Alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien und das Target Capture-Arbeitsreagenz (working Target Capture Reagent, wTCR) nach 30 Tagen oder nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend) entsorgen.

- C. Im Panther System gelagerte Reagenzien sind im Gerät 120 Stunden stabil. Reagenzien können bis zu 8 Mal auf das Panther System geladen werden. Das Laden von Reagenzien wird jedes Mal im System-Protokoll vermerkt.
- D. Das Promotorreagenz und das rekonstituierte Promotorreagenz sind lichtempfindlich. Diese Reagenzien sind lichtgeschützt zu lagern und für die Anwendung vorzubereiten.
- E. Bei Handhabung und Lagerung der Reagenzien Kreuzkontamination vermeiden. Sämtliche rekonstituierten Reagenzien vor Lagerung mit neuen Reagenzienverschlüssen verschließen.
- F. Reagenzien nicht einfrieren.**

Probenentnahme und -lagerung

Hinweis: Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös zu handhaben. Es sind allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweis: Bei den Schritten, die eine Handhabung von Proben erfordern, darauf achten, dass es zu keiner Kreuzkontamination kommt. Benutztes Material ist beispielsweise so zu entsorgen, dass es nicht über geöffnete Röhrchen geführt wird.

Mit dem Aptima BV Assay können vaginale Abstriche getestet werden. Die Assay-Leistung wurde ausschließlich mit Proben ermittelt, die mit folgenden Probenentnahmekits entnommen wurden:

- Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche

A. Probenentnahme

Die Anleitung zur Probengewinnung ist in der Packungsbeilage des entsprechenden Probenentnahmekits enthalten.

B. Probentransport und -lagerung vor dem Test:

Patientinnenproben mit dem Aptima BV Assay sollten ausschließlich unter folgenden Bedingungen gelagert werden.

1. Abstrichproben

- a. Nach ihrer Abnahme können Abstriche in Transportröhrchen bei 2 °C bis 8 °C für einen Zeitraum von maximal 30 Tagen gelagert werden. Sollte eine längere Lagerung erforderlich sein, können Proben bei -20 °C oder -70 °C für weitere 60 Tage gelagert werden.
- b. Nach ihrer Abnahme können Abstriche in Transportröhrchen bei 15 °C bis 30 °C für einen Zeitraum von maximal 30 Tagen gelagert werden.

C. Probenlagerung nach dem Test:

- 1. Die bereits getesteten Proben müssen aufrecht stehend in einem Ständer gelagert werden.
- 2. Die Probentransportröhrchen sind mit sauberer Kunststoffolie zu umschließen.
- 3. Wenn getestete Proben versendet werden müssen, sind die durchstechbaren Verschlüsse auf den Probentransportröhrchen zu entfernen und durch neue durchstechfeste Verschlüsse zu ersetzen. Wenn Proben zum Test an eine andere Einrichtung versendet werden müssen, müssen die empfohlenen Temperaturen eingehalten werden.

4. Vor der Entfernung des Deckels müssen die Proben transportröhrchen 5 Minuten bei einer relativen Zentrifugalkraft (RCF) von 420 ± 100 zentrifugiert werden, damit sich die gesamte Flüssigkeit am Boden des Röhrchens sammelt. **Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.**

***Hinweis:** Ein Versand der Patientenproben muss in Übereinstimmung mit geltenden nationalen, internationalen und regionalen Frachtbestimmungen erfolgen.*

Panther System

Die Reagenzien für den Aptima BV Assay auf dem Panther System sind unten aufgeführt. Die Symbole zur Identifikation der Reagenzien sind neben den Reagenzbezeichnungen angegeben.

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

Aptima BV Assay-Kit

100 Tests: 2 Assay-Boxen, 1 Kalibrator-Kit und 1 Kit mit Kontrollen (Kat. Nr. PRD-05186)

Aptima BV Assay, gekühlte Schachtel (Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
A	Amplifikationsreagenz <i>Nicht-infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet, in Pufferlösung.</i>	1 Fläschchen
E	Enzymreagenz <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet, in HEPES-Pufferlösung.</i>	1 Fläschchen
PRO	Promotorreagenz <i>Nicht-infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet, in Pufferlösung.</i>	1 Fläschchen
IC	Interne Kontrolle <i>Nicht-infektiöse RNA-Nukleinsäuren in Pufferlösung</i>	1 x 0,3 ml

Aptima BV Assay, Raumtemperatur-Schachtel (Lagerung bei 15 °C bis 30 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
AR	Amplifikationsrekonstitutionslösung <i>Wässrige Lösung mit Glycerol und Konservierungsmitteln.</i>	1 x 7,2 ml
ER	Enzymrekonstitutionslösung <i>HEPES-gepufferte Lösung mit einer oberflächenaktiven Substanz und Glycerol.</i>	1 x 5,8 ml
PROR	Promotorrekonstitutionslösung <i>Wässrige Lösung mit Glycerol und Konservierungsmitteln.</i>	1 x 4,5 ml
TCR	Target Capture-Reagenz <i>Gepufferte Salzlösung mit nicht infektiösen Nukleinsäuren und magnetischen Partikeln.</i>	1 x 26,0 ml
	Rekonstitutionsverbindungsstücke	3
	Barcode-Blatt für Hauptcharge	1 Blatt

Aptima BV Assay, Kalibrator-Kit (PRD-05188)
(Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
PCAL	Positivkalibrator <i>Nicht-infektiöse Nukleinsäuren in Pufferlösung</i>	5 x 2,8 ml
	Barcode-Etikett des Kalibrators	1 Blatt

Aptima BV Assay, Kit mit Kontrollen (PRD-05187)
(Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
KONTROLLE-	Negativkontrolle <i>Nicht infektiöse, kultivierte L. crispatus-Zellen in gepufferter Lösung.</i>	5 x 1,7 ml
KONTROLLE+	Positivkontrolle <i>Nicht infektiöse, kultivierte G. vaginalis- und A. vaginae-Zellen in gepufferter Lösung.</i>	5 x 1,7 ml
	Barcode-Etikett der Kontrolle	1 Blatt

Erforderliche und nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Hinweis: Materialien, die von Hologic erhältlich sind, sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.

Material	Kat.- Nr.
Panther System	303095
Panther Durchlaufkit für Echtzeitassays (nur für Echtzeitassays)	PRD-03455 (5000 Tests)
<i>Aptima Assay-Flüssigkeitskit (auch als Universalflüssigkeitskit bezeichnet)</i> <i>Enthält Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Ölreagenz</i>	303014 (1000 Tests)
<i>Multi-Tube Units (MTUs)</i>	104772-02
<i>Panther Entsorgungsbeutel-Kit</i>	902731
<i>Panther Abfallabdeckung</i>	504405
oder Panther System-Durchlaufkit	303096 (5000 Tests)
<i>Wenn Echtzeit- und Nicht-Echtzeit-TMA-Assays gleichzeitig laufen</i> <i>Enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abfallabdeckungen, Auto Detect und Assayflüssigkeiten</i>	
Aptima Assayflüssigkeitskit <i>Enthält Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Ölreagenz</i>	303014 (1000 Tests)
Multi-Tube Units (MTUs)	104772-02

Material	Kat.- Nr.
Spitzen, 1000 µl gefiltert, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung, Einwegmaterial. <i>Nicht alle Produkte sind in allen Regionen verfügbar. Wenden Sie sich an Ihren Vertreter, um regionsspezifische Informationen zu erhalten</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche	PRD-03546
Chlorbleiche, 5,0 % bis 8,25 % (0,7 M bis 1,16 M) Natriumhypochloritlösung	--
Ungepuderte Einweghandschuhe	--
Aptima Durchstechverschlüsse	105668
Nicht durchstechbare Ersatzverschlüsse	103036A
Ersatzverschlüsse für Reagenzien <i>Rekonstitutionsflaschen für Amplifikations-, Enzym- und Promoter-Reagenz TCR-Flasche</i>	CL0041 (100 Verschlüsse) 501604 (100 Verschlüsse)
Labortischunterlagen mit Kunststoffrückseite	--
Fusselfreie Tücher	--
Pipette	--
Spitzen	--
Wippe für Röhrchen (Rocker)	--

Testverfahren mit dem Panther System

Hinweis: Nähere Verfahrensinformationen zum Panther System finden sich im Panther/Panther Fusion System Operator's Manual (Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System).

A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

1. Die Arbeitsflächen, auf denen die Reagenzien vorbereitet werden, reinigen. Die Arbeitsflächen mit einer 2,5 %igen bis 3,5 %igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung abwischen. Die Natriumhypochloritlösung mindestens 1 Minute auf den Flächen einwirken lassen. Diese anschließend mit entionisiertem Wasser abspülen. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen.
2. Eine separate Arbeitsfläche, auf der die Proben vorbereitet werden, reinigen. Wie vorstehend (Schritt A.1) beschrieben vorgehen.
3. Alle Pipetten reinigen. Das Reinigungsverfahren wie vorstehend (Schritt A.1) beschrieben anwenden.

B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

Hinweis: Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn von Arbeiten mit dem Panther System durchgeführt werden.

1. Vor dem Test müssen Amplifikations-, Enzym- und Promoter-Reagenzien rekonstituiert werden, indem der Inhalt der Flaschen mit gefriergetrocknetem Reagenz mit entsprechender Rekonstitutionslösung kombiniert wird.
 - a. Lassen Sie die gefriergetrockneten Reagenzien vor der Verwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) aufwärmen.

- b. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem gefriergetrockneten Reagenz. Vor Anschluss des Rekonstitutionsverbindungsstücks kontrollieren, dass Rekonstitutionslösung und Reagenz übereinstimmende Symbole auf den Etiketten aufweisen.
- c. Die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt kontrollieren, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart werden.
- d. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abbildung 1, Schritt 1).
- e. Die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.
- f. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abbildung 1, Schritt 2).
- g. Drehen Sie die zusammengefügt Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen laufen (Abbildung 1, Schritt 3).
- h. Mischen Sie die Lösung in der Flasche durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken der Flasche Schaumbildung vermeiden (Abbildung 1, Schritt 4).
- i. Warten Sie mindestens 15 Minuten bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügt Flaschen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abbildung 1, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Plastikflasche zurücklaufen.
- j. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 1, Schritt 6).
- k. Verschließen Sie die Plastikflasche wieder. Tragen Sie die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf dem Etikett ein (Abbildung 1, Schritt 7).
- l. Rekonstitutionsverbindungsstück und Glasfläschchen entsorgen (Abbildung 1, Schritt 8).

Option: Das zusätzliche Mischen von Amplifikation, Enzym und Promotorreagenzien mithilfe einer Wippe für Röhrchen ist zulässig. Die Reagenzien können gemischt werden, indem die wieder verschlossene Plastikflasche mindestens 5 Minuten auf einer Wippe für Röhrchen platziert wird, die auf 20 U/min (oder äquivalent) eingestellt ist.

Achtung: Bei der Rekonstitution von Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Schaum beeinträchtigt die Füllstandsmessung im Panther System.

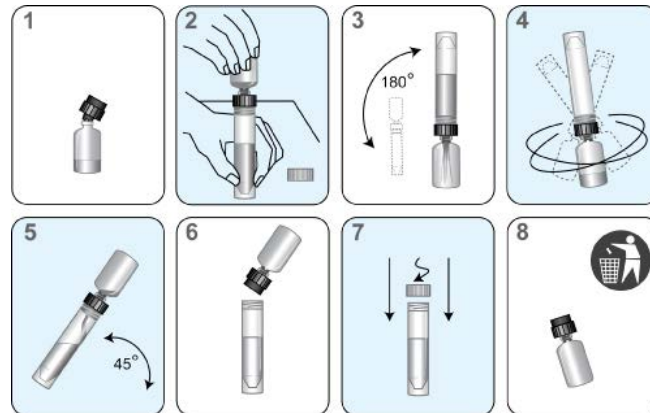


Abbildung 1. Rekonstitution von Reagenzien

2. Vorbereitung des Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR)
 - a. Stellen Sie sicher, dass die richtigen Flaschen TCR und IC miteinander gepaart wurden.
 - b. Prüfen Sie die Reagenzchargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die entsprechenden Reagenzien im Kit miteinander gepaart wurden.
 - c. Die TCR-Flasche öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.
 - d. Öffnen Sie die Flasche mit IC und gießen Sie den gesamten Inhalt in die Flasche mit TCR. Es ist normal, dass eine geringe Menge Flüssigkeit in der IC-Flasche verbleibt.
 - e. Die Flasche verschließen und die Lösung behutsam schwenken, um den Inhalt zu durchmischen. Während dieses Schritts Schaumbildung vermeiden.
 - f. Die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf das Etikett schreiben.
 - g. Entsorgen Sie die IC-Flasche und den Deckel.
- C. Reagenzienvorbereitung für bereits angesetzte Reagenzien
 1. Zuvor vorbereitete Amplifikations-, Enzym- und Promotorreagenzien müssen vor dem Start des Assay auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden.

Option: Die Reagenzien können auf Raumtemperatur gebracht werden, indem rekonstituierte Amplifikation, Enzym und Promoterreagenzien mindestens 25 Minuten auf einer Wippe für Röhren platziert werden, die auf 20 U/min (oder äquivalent) eingestellt ist.
 2. Wenn das wTCR ein Präzipitat enthält, erwärmen Sie es bis zu 90 Minuten lang auf 42 °C bis 60 °C. Lassen Sie das wTCR vor der Verwendung auf Raumtemperatur abkühlen. Nicht verwenden, wenn immer noch ein Präzipitat vorhanden ist.
 3. Stellen Sie sicher, dass die Reagenzien nicht ihre Lagerstabilitätszeiten, einschließlich der Onboard-Stabilität überschritten haben.

4. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen von Reagenzien Schaumbildung vermeiden.
5. Reagenzflaschen nicht nachfüllen. Das Panther System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.

D. Probenhandhabung

1. Lassen Sie die Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Proben nicht mit dem Vortexer mischen.**
3. Optisch kontrollieren, ob jedes Probenröhrchen die folgenden Kriterien erfüllt:
 - a. In einem Abstrichproben-Transportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner rosafarbener Aptima Entnahmetupfer.
4. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer:
 - a. Wenn sich in einem Probenröhrchen im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Verschluss Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
 - b. Weist ein Probenröhrchen, obwohl die Anleitung zur Probenentnahme befolgt wurde, ein geringeres Volumen auf, als in der Regel vorliegt, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.

***Hinweis:** Bei Nichtbefolgen der Schritte 4a - 4b kann aus dem Deckel des Probenröhrchens Flüssigkeit austreten.*

***Hinweis:** Je Probenröhrchen können bis zu 4 getrennte Aliquote getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als 4 Aliquote aus einem Probenröhrchen zu pipettieren, kann dies zu Verarbeitungsfehlern führen.*

E. Vorbereitung des Systems

1. Richten Sie das System entsprechend den Anweisungen im *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* und den *Verfahrenshinweisen* ein. Achten Sie darauf, dass Reagenzienständer und TCR-Adapter geeigneter Größe verwendet werden.

Verfahrenshinweise

A. Kalibrator und Kontrollen

Lassen Sie den Kalibrator und die Kontrollen vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.

1. Die Röhrchen mit Positivkalibrator, Positivkontrolle und Negativkontrolle können in eine beliebige Rack-Position und in einen beliebigen Rack-Einschub im Probenfach des Panther Systems geladen werden. Das Pipettieren der Proben beginnt, sobald eine der beiden folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - a. Der Kalibrator und die Kontrollen werden derzeit vom System verarbeitet.
 - b. Gültige Ergebnisse für den Kalibrator und die Kontrollen werden auf dem System registriert.

2. Sobald der Kalibrator und die Kontrollenröhrchen für ein bestimmtes Reagenzien-Kit pipettiert wurden und in Bearbeitung sind, können mit dem zugehörigen Kit bis zu 24 Stunden lang Patientenproben getestet werden, **es sei denn:**
 - a. Die Kalibrator- oder Kontrollenergebnisse sind ungültig.
 - b. Das zugehörige Assay-Reagenzien-Kit wird aus dem System genommen.
 - c. Das zugehörige Assay-Reagenzien-Kit hat die Stabilitätsgrenze überschritten.
3. Jedes Kalibrator- oder Kontrollenröhrchen kann einmal verwendet werden. Versuche einer mehrmaligen Verwendung können zu Verarbeitungsfehlern führen.

B. Temperatur

Raumtemperatur ist definiert als 15 °C bis 30 °C.

C. Handschuhpuder

Wie bei jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Röhrchen verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

Qualitätskontrolle

Ein Anwender kann eine einzelne Probe oder einen gesamten Lauf für ungültig erklären, wenn während der Durchführung des Assay das Auftreten eines verfahrensbezogenen, technischen oder gerätebezogenen Fehlers beobachtet und dokumentiert wurde.

Assay-Kalibrierung

Zur Erzeugung gültiger Ergebnisse muss eine Assay-Kalibrierung durchgeführt worden sein. Der Kalibrator wird jedes Mal, wenn ein Reagenzien-Kit in das Panther System geladen wird, dreimal ausgeführt. Sobald festgelegt ist die Kalibrierung bis zu 24 Stunden gültig. Der Anwender wird von der Panther System-Software aufmerksam gemacht, wenn eine Kalibrierung erforderlich ist. Der Anwender scannt die Kalibrierungskoeffizienten, die auf dem jedem Reagenzien-Kit beiliegenden Master-Lot-Barcodeblatt angegeben sind.

Während der Verarbeitung werden Kriterien für die Annahme des Kalibrators von der Panther System-Software automatisch verifiziert. Wenn weniger als zwei Kalibratorreplikate gültig sind, erklärt die Software den Lauf automatisch für ungültig. Proben eines für ungültig erklärten Laufs sind mit einem frisch vorbereiteten Kalibrator und frisch vorbereiteten Kontrollen erneut zu testen.

Negativ- und Positivkontrollen

Zur Erzeugung gültiger Ergebnisse muss ein Satz von Assay-Kontrollen getestet werden. Jeweils ein Replikat der Negativkontrolle und der Positivkontrolle muss jedes Mal, wenn ein Reagenzien-Kit in das Panther System geladen wird, getestet werden. Sobald festgelegt sind die Kontrollen bis zu 24 Stunden gültig. Der Anwender wird von der Panther System-Software aufmerksam gemacht, wenn Kontrollen erforderlich sind.

Während der Verarbeitung werden Kriterien für die Annahme der Kontrollen von der Panther System-Software automatisch verifiziert. Wenn das Ergebnis für eine der Kontrollen ungültig ist, erklärt die Software den Lauf automatisch für ungültig. Proben eines für ungültig erklärten Laufs sind mit einem frisch vorbereiteten Kalibrator und frisch vorbereiteten Kontrollen erneut zu testen.

Interne Kontrolle

Jeder Probe mit dem wTCR wird eine IC hinzugefügt. Während der Verarbeitung werden IC-Akzeptanzkriterien von der Panther System-Software automatisch verifiziert. Wenn ein IC-Ergebnis ungültig ist, wird das Probenergebnis für ungültig erklärt. Jede Probe mit ungültigem IC-Ergebnis muss erneut getestet werden, um ein gültiges Ergebnis zu erhalten.

Die Panther System-Software ist so gestaltet, dass alle Abläufe genau verifiziert werden, wenn gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage und im *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System) verfahren wird.

Testauswertung

Die Testergebnisse werden automatisch von der Assay-Software ermittelt. Die nachfolgende Tabelle zeigt sowohl die möglichen Ergebnisse, die in einem gültigen Durchlauf angegeben werden, als auch die Interpretationen des Ergebnisses. Proben mit ungültigen Testergebnissen müssen erneut getestet werden.

Tabelle 1: Result Interpretation (Ergebnisinterpretation)

BV-Ergebnis	Auswertung
Positiv	Positiv für BV
Negativ	Negativ für BV
Ungültig	Ungültiger Test

Einschränkungen

- A. Dieser Assay darf nur von Mitarbeitern durchgeführt werden, die im Verfahren unterwiesen wurden. Eine Nichtbefolgung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage kann fehlerhafte Ergebnisse zur Folge haben.
- B. Die Effekte anderer potenzieller Variablen, wie Vaginalausfluss, die Verwendung eines Tampons und variable Faktoren bei der Probenentnahme wurden nicht ermittelt.
- C. Die Leistung mit anderen Probentypen als vaginalen Abstrichen wurde nicht beurteilt.
- D. Zuverlässige Ergebnisse hängen von der korrekten Entnahme, dem Transport, der Lagerung und der Verarbeitung der Patientinnenproben ab. Die Nichtbefolgung der ordnungsgemäßen Vorgänge für jeden dieser Schritte kann zu falschen Ergebnissen führen. Weil das für diesen Assay verwendete Transportsystem keine mikroskopische Beurteilung der Probeneignung zulässt, muss das klinische Personal in den ordnungsgemäßen Probenentnahmetechniken geschult werden. Entsprechende Anweisungen finden Sie unter „*Probenentnahme und -lagerung*“. Nähere Informationen: Siehe entsprechende Gebrauchsanweisung.
- E. Ein therapeutischer Misserfolg oder Erfolg kann nicht mit dem Aptima BV Assay bestimmt werden, da Nukleinsäure nach der entsprechenden antimikrobiellen Therapie fortbestehen kann.
- F. Bakterien-Typen, auf die der Aptima BV Assay abzielt, können bei vielen Frauen einen Teil des normalen Mikrobioms bilden; ein positives BV-Ergebnis sollte in Verbindung mit anderen klinischen Daten interpretiert werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.
- G. Ein negatives Ergebnis schließt eine mögliche Infektion nicht aus. Die Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, technische Fehler oder Probenverwechslung beeinträchtigt sein.
- H. Der Aptima BV Assay liefert qualitative Ergebnisse. Daher kann keine Korrelation zwischen der Größe eines positiven Testmesssignals und der Anzahl der Organismen in einer Probe hergestellt werden.

- I. Die Assayleistung mit Proben von Personen unter 14 Jahren wurde nicht bestimmt.
- J. Kunden müssen ein LIS-Transferverfahren unabhängig validieren.
- K. Der Aptima BV Assay wurde nicht zur Verwendung mit Patientinnenproben beurteilt, die von Patientinnen zuhause entnommen wurden.
- L. Das Sammeln und Testen der von den Patientinnen selbst durchgeführten vaginalen Abstriche mit dem Aptima BV Assay dient nicht dazu, die klinische Untersuchung zu ersetzen.
- M. Hinsichtlich des Testens auf zusätzliche sexuell übertragbare Infektionen (STI, Sexually Transmitted Infections) bei Patientinnen mit einem positiven Ergebnis mit dem Aptima BV Assay sollten Empfehlungen im Sinne der öffentlichen Gesundheitsfürsorge berücksichtigt werden.
- N. Zusätzliche Mikroorganismen, die nicht vom Aptima BV Assay detektiert werden, wie *Prevotella*-Arten und die *Mobiluncus*-Arten, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* sowie zahlreiche anspruchsvolle oder unkultivierte Anaerobier wurden auch bei Frauen mit BV gefunden. Diese werden jedoch aufgrund ihrer relativ niedrigen Prävalenz, Sensitivität und/oder Spezifität seltener mit BV assoziiert (17).
- O. Bei Vorhandensein der folgenden Stoffe wurde eine Interferenz mit dem Aptima BV Assay beobachtet: Schleim (1,5 % V/V), vaginales Feuchtigkeitsgel (0,5 % W/V) und Tioconazol (5 % W/V). (V/V: Volumen / Volumen, W/V: Gewicht / Volumen)
- P. Bei Vorhandensein von *Lactobacillus acidophilus* (1×10^4 KBE/ml) wurde eine Kreuzreaktivität mit dem Aptima BV Assay beobachtet.
- Q. Ein positives Testergebnis bedeutet nicht zwangsweise, dass lebensfähige Keime vorliegen. Ein positives Ergebnis weist auf das Vorhandensein der Target-RNA hin.

Erwartete Werte mit dem Panther System

Die Prävalenz der bakteriellen Vaginose in Patientenpopulationen hängt von Alter, Ethnizität, Risikofaktoren, Art der Klinik und der Sensitivität des zum Nachweis von Infektionen verwendeten Tests ab. Eine Zusammenfassung der BV-Detektionsraten bei symptomatischen Probandinnen, wie durch den Aptima BV Assay auf dem Panther System festgelegt, ist in Tabelle 2 für die multizentrische Studie, nach Standort und allgemein dargestellt.

Tabelle 2: Positivität, wie durch den Aptima BV Assay ermittelt, bei symptomatischen Frauen nach Patientenprobenart und klinischem Standort

Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen)		
Prüfzentrum	Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe	von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche
1	40,0 (6/15)	46,7 (7/15)
2	20,0 (1/5)	0,0 (0/5)
3	63,6 (14/22)	63,6 (14/22)
4	51,9 (108/208)	60,5 (124/205)
5	48,5 (64/132)	50,8 (66/130)
6	46,5 (33/71)	50,7 (36/71)
7	68,1 (130/191)	69,3 (131/189)
8	100,0 (1/1)	100,0 (1/1)
9	48,0 (49/102)	54,9 (56/102)
10	70,6 (12/17)	70,6 (12/17)
11	50,7 (34/67)	50,7 (34/67)
12	32,8 (41/125)	34,1 (42/123)
13	63,2 (43/68)	62,3 (43/69)
14	55,6 (5/9)	55,6 (5/9)
15	50,0 (2/4)	50,0 (2/4)
16	58,6 (17/29)	65,5 (19/29)
17	49,4 (39/79)	51,3 (41/80)
18	64,4 (56/87)	64,4 (56/87)
19	45,6 (31/68)	50,0 (34/68)
20	11,1 (4/36)	19,4 (7/36)
21	58,4 (45/77)	57,9 (44/76)
All (Alle)	52,0 (735/1413)	55,1 (774/1405)

Testleistung auf dem Panther System

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des Aptima BV Assay wurde auf dem Panther System an drei Standorten in den USA unter Verwendung von sieben Panelproben beurteilt. Zwei Anwender führten den Test an jedem Standort durch. Jeder Anwender führte im Rahmen des Tests sechs Tage lang einen Lauf pro Tag mit einer Reagenzcharge durch. Für jeden Durchlauf gab es drei Replikate jeder Panelprobe.

Die Panelproben wurden unter Verwendung einer simulierten Vaginalabstrichmatrix („SVSM“, die ein Probentransportmedium (STM) enthält, das mit simulierter Vaginallflüssigkeit versetzt ist) hergestellt, die negativ für die *Lactobacillus*-Art *G. vaginalis* und *A. vaginae* ist. Sechs Panelproben enthielten Zellysate von mindestens einem der folgenden Organismen: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *G. vaginalis* oder *A. vaginae*; es wurden unterschiedliche bakterielle Kombinationen vorbereitet, um die Vielzahl der BV-Zielorganismuskombinationen zu repräsentieren, die in Vaginalabstrichen vorhanden sind. Eine negative Panelprobe enthielt nur die Matrix, ohne hinzugefügte Target-Analyte.

Die Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen betrug 100 % für alle Panelproben.

Die Signalvariabilität des Aptima BV Assay wurde für jedes Target in Panelproben mit positiven Analyten berechnet. Nur Proben mit gültigen Ergebnissen flossen in die Analysen ein. Die Variabilität zwischen Standorten, zwischen Anwendern, zwischen Tagen, zwischen Läufen, innerhalb eines Laufs und die allgemeine Variabilität ist in den Tabellen 3 bis 5 jeweils für positive *Lactobacillus*-, *G. vaginalis*- und *A. vaginae*-Panelproben dargestellt.

Tabelle 3: Signalvariabilität für positive *Lactobacillus*-Panelproben

Panel Beschreibung	N	Durchschnittliche TTime ¹	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Tagen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
<i>L. crispatus</i> BV negativ ²	108	19,73	0,30	1,53	0,61	3,07	0,13	0,64	0,63	3,17	0,12	0,62	0,94	4,76
<i>L. jensenii</i> BV schwach positiv ²	108	24,31	0,00	0,00	0,77	3,16	0,00	0,00	0,80	3,28	0,15	0,62	1,12	4,60

VK = Variationskoeffizient, SD = Standardabweichung.

¹ TTime wird nur für *Lactobacillus* dargestellt.

² Die Panelprobe enthält 2 verschiedene Organismen; Ergebnisse werden nur für die *Lactobacillus*-Komponente dargestellt.

Hinweis: Falls die Variabilität einiger Faktoren numerisch negativ ist, werden SD und VK als 0,00 dargestellt.

Tabelle 4: Signalvariabilität für positive *G. vaginalis*-Panelproben

Panel Beschreibung	N	Durchschnittliche TTime ¹	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Tagen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
<i>G. vaginalis</i> schwach positiv	108	15,69	0,35	2,26	0,40	2,52	0,00	0,00	0,38	2,43	0,15	0,96	0,67	4,28
<i>G. vaginalis</i> Moderat positiv	108	14,33	0,30	2,07	0,37	2,58	0,00	0,00	0,35	2,41	0,14	0,98	0,60	4,21

VK = Variationskoeffizient, SD = Standardabweichung.

¹ TTime wird nur für *G. vaginalis* dargestellt.

Hinweis: Falls die Variabilität einiger Faktoren numerisch negativ ist, werden SD und VK als 0,00 dargestellt.

Tabelle 5: Signalvariabilität für positive *A. vaginae*-Panelproben

Panel Beschreibung	N	Durchschnittliche TTime ¹	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Tagen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
<i>A. vaginae</i> BV negativ ²	108	18,01	0,39	2,15	0,44	2,46	0,08	0,45	0,47	2,59	0,18	0,97	0,78	4,30
<i>A. vaginae</i> schwach positiv	108	14,95	0,38	2,52	0,41	2,75	0,00	0,00	0,39	2,61	0,14	0,93	0,69	4,64
<i>A. vaginae</i> BV schwach positiv ²	108	14,94	0,41	2,76	0,37	2,51	0,00	0,00	0,37	2,45	0,17	1,13	0,69	4,60
<i>A. vaginae</i> moderat positiv	108	13,99	0,29	2,08	0,36	2,60	0,03	0,18	0,39	2,82	0,14	1,00	0,63	4,48

VK = Variationskoeffizient, SD = Standardabweichung.

¹ TTime wird nur für *A. vaginae* dargestellt.

² Die Panelprobe enthält 2 verschiedene Organismen; Ergebnisse werden nur für die *A. vaginae*-Komponente dargestellt.

Hinweis: Falls die Variabilität einiger Faktoren numerisch negativ ist, werden SD und VK als 0,00 dargestellt.

Klinische Leistung auf dem Panther System

Leistungscharakteristika bei symptomatischen Probandinnen

Es wurde eine prospektive, multizentrische klinische Studie durchgeführt, um die klinischen Leistungscharakteristika des Aptima BV Assay auf dem Panther System zu ermitteln. An 21 geografisch und ethnisch vielfältigen klinischen Standorten in den USA, einschließlich privaten und akademischen Hausarztpraxen, Kliniken für Geburtshilfe und Gynäkologie, Kliniken für Familienplanung, öffentlichen Kliniken, Kliniken für STIs, medizinischen Gemeinschaftskliniken und klinischen Forschungszentren wurden Probandinnen mit Symptomen einer Vaginitis aufgenommen.

Von jeder Probandin wurden drei (3) vaginale Abstriche genommen: Unter Verwendung des Aptima Multitest-Probenentnahmekits für Abstriche wurden von einem Kliniker und der Patientin selbst ein Abstrich für den Test mit dem Aptima BV Assay genommen. Ein vom Kliniker entnommener Abstrich wurde für Referenzmethode-Tests genommen. Aptima Proben wurden an drei Standorten mit dem Aptima BV Assay auf dem Panther System getestet. Der BV-Infektionsstatus wurde unter Verwendung einer Kombination aus Nugent-Interpretationen und Amsel-Kriterien aus dem finalen vaginalen Abstrich ermittelt.

- Proben mit Normalflora gemäß Nugent-Interpretation wurden als negativ angesehen; positive Proben für die BV-Flora wurden als positiv angesehen.
- Proben mit dazwischenliegenden Nugent-Interpretationen wurden unter Verwendung modifizierter Amsel-Kriterien als BV positiv oder BV negativ klassifiziert. Positive Proben für ≥ 20 % Clue Cells und mindestens eines der beiden folgenden Kriterien wurden als positiv nach Amsel angesehen: vaginaler pH-Wert von $>4,5$ und positiver Whiff-Test.
- Proben, die nicht nach den Nugent-Kriterien bewertet werden konnten, und Proben mit dazwischenliegender Nugent-Interpretation, für die kein modifiziertes Ergebnis nach Amsel verfügbar war, wurden als unbekannter BV-Infektionsstatus eingestuft.

Die Leistungscharakteristika für jede Probe mit entsprechenden zweiseitigen, 95-prozentigen Score-Konfidenzintervallen (CIs) wurden bezüglich des BV-Infektionsstatus geschätzt.

Von den 1519 aufgenommenen symptomatischen Probandinnen waren 102 aufgrund von Ausscheiden ($n = 17$) oder unbekanntem BV-Infektionsstatus ($n = 85$) nicht auswertbar. Die verbleibenden 1417 Probandinnen waren für mindestens einen der Probentypen auswertbar. Tabelle 6 zeigt die Demographien der auswertbaren Probandinnen.

Tabelle 6: Demographien auswertbarer Probandinnen

Charakteristika		Gesamt
Gesamt, N	N	1417
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm SD	34,7 \pm 11.11
	Median	33,0
	Bereich	14-75
Alterskategorie (Jahre), n (%)	14-17	4 (0,3)
	18-29	537 (37,9)
	30-39	469 (33,1)
	40-49	235 (16,6)
	>50	172 (12,1)
Ethnizität, n (%)	Asiatisch	67 (4,7)
	Farbig oder afro-amerikanisch	731 (51,6)
	Weiß (hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch)	248 (17,5)
	Weiß (Nicht hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch)	307 (21,7)
	Sonstige ¹	64 (4,5)

¹ Umfasst sonstige von Patientinnen gemeldete, gemischte und unbekannte Ethnizitäten.

Von den 1417 auswertbaren Probandinnen wurden 1413 vom Kliniker entnommene vaginale Abstriche und 1405 von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche in die Analysen einbezogen. Die Sensitivität und Spezifität des Aptima BV Assay für den Nachweis von BV sind in Tabelle 7 für beide Probetypen allgemein und nach Standort dargestellt. Die Assay-Leistung wird in Tabelle 8 nach Ethnizität stratifiziert und in Tabelle 9 nach klinischem Zustand dargestellt.

Tabelle 7: Leistungscharakteristika nach Entnahmeort bei symptomatischen Frauen

Prüfzentrum	Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe				von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche			
	N	Präv. (%)	Sensitivität % (95 % KI) ¹	Spezifität % (95 % KI) ¹	N	Präv. (%)	Sensitivität % (95 % KI) ¹	Spezifität % (95 % KI) ¹
All (Alle)	1413	49,2	95,0 (93,1-96,4) 660/695²	89,6 (87,1-91,6) 643/718³	1405	49,3	97,3 (95,8-98,2) 673/692⁴	85,8 (83,1-88,2) 612/713⁵
1	15	40,0	100 (61,0-100) 6/6	100 (70,1-100) 9/9	15	40,0	100 (61,0-100) 6/6	88,9 (56,5-98,0) 8/9
2	5	20,0	100 (20,7-100) 1/1	100 (51,0-100) 4/4	5	20,0	0,0 (0,0-79,3) 0/1	100 (51,0-100) 4/4
3	22	59,1	100 (77,2-100) 13/13	88,9 (56,5-98,0) 8/9	22	59,1	100 (77,2-100) 13/13	88,9 (56,5-98,0) 8/9
4	208	53,4	89,2 (82,0-93,7) 99/111	90,7 (83,3-95,0) 88/97	205	53,7	96,4 (91,0-98,6) 106/110	81,1 (72,0-87,7) 77/95
5	132	39,4	96,2 (87,0-98,9) 50/52	82,5 (72,7-89,3) 66/80	130	40,0	98,1 (89,9-99,7) 51/52	80,8 (70,7-88,0) 63/78
6	71	45,1	90,6 (75,8-96,8) 29/32	89,7 (76,4-95,9) 35/39	71	45,1	100 (89,3-100) 32/32	89,7 (76,4-95,9) 35/39
7	191	66,0	97,6 (93,2-99,2) 123/126	89,2 (79,4-94,7) 58/65	189	65,6	98,4 (94,3-99,6) 122/124	86,2 (75,7-92,5) 56/65
8	1	100,0	100 (20,7-100) 1/1	NC	1	100,0	100 (20,7-100) 1/1	NC
9	102	48,0	87,8 (75,8-94,3) 43/49	88,7 (77,4-94,7) 47/53	102	48,0	95,9 (86,3-98,9) 47/49	83,0 (70,8-90,8) 44/53
10	17	76,5	92,3 (66,7-98,6) 12/13	100 (51,0-100) 4/4	17	76,5	92,3 (66,7-98,6) 12/13	100 (51,0-100) 4/4
11	67	46,3	96,8 (83,8-99,4) 30/31	88,9 (74,7-95,6) 32/36	67	46,3	96,8 (83,8-99,4) 30/31	88,9 (74,7-95,6) 32/36
12	125	28,0	94,3 (81,4-98,4) 33/35	91,1 (83,4-95,4) 82/90	123	29,3	91,7 (78,2-97,1) 33/36	89,7 (81,5-94,5) 78/87
13	68	55,9	100 (90,8-100) 38/38	83,3 (66,4-92,7) 25/30	69	55,1	97,4 (86,5-99,5) 37/38	80,6 (63,7-90,8) 25/31
14	9	44,4	100 (51,0-100) 4/4	80,0 (37,6-96,4) 4/5	9	44,4	100 (51,0-100) 4/4	80,0 (37,6-96,4) 4/5
15	4	25,0	100 (20,7-100) 1/1	66,7 (20,8-93,9) 2/3	4	25,0	100 (20,7-100) 1/1	66,7 (20,8-93,9) 2/3
16	29	55,2	93,8 (71,7-98,9) 15/16	84,6 (57,8-95,7) 11/13	29	55,2	100 (80,6-100) 16/16	76,9 (49,7-91,8) 10/13

Tabelle 7: Leistungscharakteristika nach Entnahmeort bei symptomatischen Frauen (Fortsetzung)

Prüfzentrum	Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe				von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche			
	N	Präv. (%)	Sensitivität % (95 % KI) ¹	Spezifität % (95 % KI) ¹	N	Präv. (%)	Sensitivität % (95 % KI) ¹	Spezifität % (95 % KI) ¹
17	79	45,6	97,2 (85,8-99,5) 35/36	90,7 (78,4-96,3) 39/43	80	45,0	100 (90,4-100) 36/36	88,6 (76,0-95,0) 39/44
18	87	60,9	98,1 (90,1-99,7) 52/53	88,2 (73,4-95,3) 30/34	87	60,9	100 (93,2-100) 53/53	91,2 (77,0-97,0) 31/34
19	68	42,6	100 (88,3-100) 29/29	94,9 (83,1-98,6) 37/39	68	42,6	100 (88,3-100) 29/29	87,2 (73,3-94,4) 34/39
20	36	16,7	66,7 (30,0-90,3) 4/6	100 (88,6-100) 30/30	36	16,7	66,7 (30,0-90,3) 4/6	90,0 (74,4-96,5) 27/30
21	77	54,5	100 (91,6-100) 42/42	91,4 (77,6-97,0) 32/35	76	53,9	97,6 (87,4-99,6) 40/41	88,6 (74,0-95,5) 31/35

KI = Konfidenzintervall, NC = nicht berechenbar, Prä. = Prävalenz.

¹ Score-KI.

² Von den 35 falsch negativen Ergebnissen waren 10 Probandinnen Nugent-Intermediate und wiesen einen durch Amsel-Kriterien nachgewiesenen BV-Infektionsstatus auf, und 15 waren negativ nach Amsel.

³ Von den 75 falsch positiven Ergebnissen waren 46 Probandinnen Nugent-Intermediate und wiesen einen durch Amsel-Kriterien nachgewiesenen BV-Infektionsstatus auf, und 6 waren positiv nach Amsel.

⁴ Von den 19 falsch negativen Ergebnissen waren 6 Probandinnen Nugent-Intermediate und wiesen einen durch Amsel-Kriterien nachgewiesenen BV-Infektionsstatus auf, und 7 waren negativ nach Amsel.

⁵ Von den 101 falsch positiven Ergebnissen waren 55 Probandinnen Nugent-Intermediate und wiesen einen durch Amsel-Kriterien nachgewiesenen BV-Infektionsstatus auf, und 9 waren positiv nach Amsel.

Tabelle 8: Leistungscharakteristika nach Ethnizität bei symptomatischen Frauen

Probenart	Ethnizität	N	Präv. (%)	Sensitivität % (95 % KI) ¹	Spezifität % (95 % KI) ¹
Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe	All (Alle)	1413	49,2	95,0 (93,1-96,4) 660/695	89,6 (87,1-91,6) 643/718
	Asiatisch	67	31,3	95,2 (77,3-99,2) 20/21	91,3 (79,7-96,6) 42/46
	Farbig/Afro-amerikanisch	729	61,0	95,5 (93,2-97,1) 425/445	89,1 (84,9-92,2) 253/284
	Weiß (hispanoamerikanisch/ lateinamerikanisch)	247	46,2	96,5 (91,3-98,6) 110/114	86,5 (79,6-91,3) 115/133
	Weiß (Nicht hispanoamerikanisch/ lateinamerikanisch)	306	28,8	88,6 (80,3-93,7) 78/88	91,7 (87,3-94,7) 200/218
	Sonstige ²	64	42,2	100 (87,5-100) 27/27	89,2 (75,3-95,7) 33/37
von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche	All (Alle)	1405	49,3	97,3 (95,8-98,2) 673/692	85,8 (83,1-88,2) 612/713
	Asiatisch	65	30,8	95,0 (76,4-99,1) 19/20	86,7 (73,8-93,7) 39/45
	Farbig/Afro-amerikanisch	727	61,2	97,5 (95,6-98,6) 434/445	84,8 (80,1-88,5) 239/282
	Weiß (hispanoamerikanisch/ lateinamerikanisch)	246	45,9	99,1 (95,2-99,8) 112/113	83,5 (76,2-88,8) 111/133
	Weiß (Nicht hispanoamerikanisch/ lateinamerikanisch)	303	28,7	93,1 (85,8-96,8) 81/87	87,5 (82,4-91,3) 189/216
	Sonstige ²	64	42,2	100 (87,5-100) 27/27	91,9 (78,7-97,2) 34/37

KI = Konfidenzintervall, Prä. = Prävalenz.

¹ Score-KI.

² Umfasst sonstige von Patientinnen gemeldete, gemischte und unbekanntete Ethnizitäten.

Tabelle 9: Leistungscharakteristika nach klinischem Zustand bei symptomatischen Frauen

Entnahmetyp	Klinischer Zustand	N ¹	Präv. (%)	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²
Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe	All (Alle)	1413	49,2	95,0 (93,1-96,4) 660/695	89,6 (87,1-91,6) 643/718
	Einsatz von Antibiotika	3	33,3	100 (20,7-100) 1/1	100 (34,2-100) 2/2
	Einsatz von Antimykotika	8	25,0	100 (34,2-100) 2/2	100 (61,0-100) 6/6
	Anwendung einer Östrogen-Therapie	2	0,0	NC	100 (34,2-100) 2/2
	Rezidivierend Symptome der Vaginitis in den letzten 12 Monaten	832	49,8	95,2 (92,7-96,9) 394/414	88,8 (85,4-91,4) 371/418
	Ungeschützter Geschlechtsverkehr in den letzten 24 Stunden	94	57,4	92,6 (82,4-97,1) 50/54	85,0 (70,9-92,9) 34/40
	Schwanger	20	45,0	100 (70,1-100) 9/9	100 (74,1-100) 11/11
	Mit Menstruation	111	46,8	96,2 (87,0-98,9) 50/52	86,4 (75,5-93,0) 51/59
	Ohne Menstruation	1177	50,6	95,6 (93,7-97,0) 569/595	89,3 (86,6-91,6) 520/586
	Postmenopausal	125	38,4	85,4 (72,8-92,8) 41/48	93,5 (85,7-97,2) 72/77
von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche	All (Alle)	1405	49,3	97,3 (95,8-98,2) 673/692	85,8 (83,1-88,2) 612/713
	Einsatz von Antibiotika	3	33,3	100 (20,7-100) 1/1	100 (34,2-100) 2/2
	Einsatz von Antimykotika	8	25,0	100 (34,2-100) 2/2	100 (61,0-100) 6/6
	Anwendung einer Östrogen-Therapie	2	0,0	NC	100 (34,2-100) 2/2
	Rezidivierend Symptome der Vaginitis in den letzten 12 Monaten	828	49,9	98,1 (96,2-99,0) 405/413	85,1 (81,3-88,2) 353/415
	Ungeschützter Geschlechtsverkehr in den letzten 24 Stunden	94	57,4	98,1 (90,2-99,7) 53/54	75,0 (59,8-85,8) 30/40
	Schwanger	20	45,0	100 (70,1-100) 9/9	90,9 (62,3-98,4) 10/11
	Mit Menstruation	109	47,7	100 (93,1-100) 52/52	84,2 (72,6-91,5) 48/57
	Ohne Menstruation	1175	50,6	97,5 (95,9-98,5) 579/594	85,4 (82,3-88,0) 496/581
	Postmenopausal	121	38,0	91,3 (79,7-96,6) 41/46	90,7 (82,0-95,4) 68/75

KI = Konfidenzintervall, NC = nicht berechenbar, Prä. = Prävalenz.

¹ Probandinnen können mehrere klinische Zustände melden; die Summe der Probandinnen in allen Untergruppen entspricht nicht der Gesamtanzahl der Probandinnen.

² Score-KI.

Positivitätsraten bei asymptomatischen Frauen

Die Detektion eines Ungleichgewichts im vaginalen Mikrobiom ist maßgeblich für die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Behandlung. Obwohl der Aptima BV Assay nicht zur Verwendung bei Tests von Proben asymptomatischer Frauen bestimmt ist, können Organismen, die mit BV-Infektionen assoziiert und vom Aptima BV Assay nachgewiesen werden, auch bei asymptomatischen Frauen vorhanden sein. Das Vorhandensein der bakteriellen Targets des Aptima BV Assay wurde bei vom Kliniker entnommenen vaginalen Abstrichen von 172 asymptomatischen Frauen beurteilt. Eine Zusammenfassung der BV-Detektionsraten, wie durch den Aptima BV Assay festgelegt, ist in Tabelle 10 für die multizentrische Studie allgemein und nach Ethnizität dargestellt.

Tabelle 10: Positivität, wie durch den Aptima BV Assay bei asymptomatischen Frauen nachgewiesen

Ethnizität	Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen)
All (Alle)	40,7 % (70/172)
Asiatisch	40,0 % (2/5)
Farbig/Afro-amerikanisch	52,0 % (39/75)
Weiß (hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch)	43,9 % (18/41)
Weiß (Nicht hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch)	15,9 % (7/44)
Sonstige ¹	57,1 % (4/7)

¹ Umfasst sonstige von Patientinnen gemeldete, gemischte und unbekannte Ethnizitäten.

Ungültigkeitsraten

Insgesamt wurden 3175 vom Kliniker und von den Patientinnen selbst durchgeführte Abstriche von symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen in gültigen Aptima BV-Läufen verarbeitet, um die klinische Leistung zu ermitteln. Von diesen waren bei 0,7 % die ersten Ergebnisse ungültig. Bei einem erneuten Test blieben 0,1 % ungültig und wurden von allen Analysen ausgeschlossen.

Analytische Leistung des Panther Systems

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LoD) und BV-Positivitätsgrenzen des Aptima BV Assay wurden durch Testen einer Reihe von Panels bestimmt, die aus *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *G. vaginalis* oder *A. vaginae* Zelllysaten bestehen, die zu einer simulierten Vaginalabstrichmatrix (SVSM) verdünnt werden. Es wurden mindestens 20 Replikate jeder Panelprobe mit jeder der beiden Reagenzienchargen getestet, was mindestens 40 Replikate pro Panelprobe ergab. Die vorhergesagten Nachweisgrenzen für jeden Organismus, die unter Verwendung von Probit-Analysen berechnet wurden, sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Nachweisgrenze des Aptima BV Assay

Organismus	Vorhergesagte Nachweisgrenze	KBE/ml
<i>A. vaginae</i>	95 %	290 ¹
<i>G. vaginalis</i>	95 %	55 ¹
<i>L. crispatus</i>	95 %	143
<i>L. gasseri</i>	95 %	2207
<i>L. jensenii</i>	95 %	10

¹ Die vorhergesagten BV-Positivitätsgrenzen (C_{95}) für *A. vaginae* und *G. vaginalis* im Aptima BV Assay liegen jeweils bei ca. 5,10 log KBE/ml und 4,86 log KBE/ml.

Analytische Inklusivität

Es wurden fünf Stämme von jedem Zielorganismus unter Verwendung von Lysat, das auf 3X C_{95} abzielt, für *G. vaginalis* und *A. vaginae* sowie 3X LoD für die Lactobacillus-Arten (*L. crispatus*, *L. gasseri* und *L. jensenii*) in SVSM getestet. Der Aptima BV Assay war BV-positiv für alle fünf *G. vaginalis*- und *A. vaginae*-Stämme bei 3X C_{95} . Alle fünf Stämme von *L. crispatus* und *L. gasseri* wurden bei 3X LoD nachgewiesen. Drei der fünf *L. jensenii*-Stämme wurden bei 3X LoD nachgewiesen. Die verbleibenden zwei Stämme wurden bei 10X LoD nachgewiesen.

Kreuzreaktivität und mikrobielle Interferenz

Kreuzreaktivität und mikrobielle Interferenz mit dem Aptima BV Assay wurden bei Vorhandensein von nicht-Zielorganismen beurteilt. Ein Panel bestehend aus 62 Organismen (Tabelle 12) wurde in SVSM bei Fehlen oder Vorhandensein von *L. crispatus* bei 3X LoD, *G. vaginalis* bei 3X C_{95} oder *A. vaginae* bei 3X C_{95} getestet. Es wurde keine Kreuzreaktivität oder mikrobielle Interferenz für einen der 62 Organismen beobachtet, die in den in Tabelle 12 aufgeführten Konzentrationen im Aptima BV Assay getestet wurden.

Tabelle 12: Kreuzreaktivitäts- und mikrobielle Interferenz-Panel

Mikroorganismus	Konzentration	Mikroorganismus	Konzentration
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	Herpes-simplex-Virus I	1x10 ⁴ TCID50/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	Herpes-simplex-Virus II	1x10 ⁴ TCID50/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	HIV	1x10 ⁵ Kopien/ml
<i>Atopobium minutum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Atopobium parvulum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ³ KBE/ml ²
<i>Atopobium rimae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Lactobacillus iners</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Lactobacillus mucosae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Leptotrichia buccalis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
BVAB-1 ¹	1x10 ⁶ Kopien/ml	<i>Megasphaera Typ 1</i> ¹	1x10 ⁶ Kopien/ml
BVAB-2 ¹	1x10 ⁶ Kopien/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida dubliniensis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida glabrata</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Pentatrichomonas hominis</i>	1x10 ⁵ Zellen/ml
<i>Candida krusei</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida lusitanae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Pichia fermentans</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida orthopsilosis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida parapsilosis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Candida tropicalis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁶ IFU/ml	SiHa-Zellen	1x10 ⁴ Zellen/ml
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Sneathia amnii</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Eggerthella lenta</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Treponema pallidum</i> ¹	1x10 ⁶ Kopien/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Trichomonas tenax</i>	1x10 ⁵ Zellen/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁵ Zellen/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ KBE/ml	<i>Ureaplasma parvum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml
HeLa-Zellen	1x10 ⁴ Zellen/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ KBE/ml

KBE = koloniebildende Einheiten; IFU = Einschlussbildende Einheit; TCID50 = Durchschnittliche Gewebekultur-Infektionsdosis.

¹ in-vitro-Transkript getestet.

² *Lactobacillus acidophilus* beeinträchtigt die BV-Positivität bei 1x10⁴ KBE/ml oder höher.

Interferenz

Es wurden Stoffe mit möglicher beeinträchtigender Wirkung im Aptima BV Assay getestet. Panels wurden in SVSM erstellt und auf mögliche Auswirkungen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität des Assay ausgewertet. Die Sensitivitätsleistung wurde für *L. crispatus* durch Versetzung mit Lysat bei 3X LoD und für *G. vaginalis* sowie *A. vaginae* durch Versetzung mit Lysat bei 3X C₉₅ separat beurteilt. Negative Panels, die jede der Substanzen enthielten, wurden ebenfalls auf Spezifität untersucht.

Bei Vorhandensein der folgenden exogenen und endogenen Stoffe, die in den in Tabelle 13 aufgeführten Konzentrationen getestet wurden, wurde keine Interferenz beobachtet.

Tabelle 13: Panel der Stoffe mit möglicher beeinträchtigender Wirkung

Substanz	Endgültige Konzentration ¹
Vollblut	5 % V/V
Leukozyten	1x10 ⁶ Zellen/ml
Schleim ²	1,5 % V/V
Samenflüssigkeit	5 % V/V
Verhütungsschaum	5 % W/V
Verhütungsfilm	5 % W/V
Tioconazol ³	1 % W/V
Dusche	5 % W/V
Progesteron	5 % W/V
Estradiol	5 % W/V
Acyclovir	5 % W/V
Metronidazol	5 % W/V
Hämorrhoidencreme	5 % W/V
Vaginales Feuchtigkeitsgel ⁴	0,4 % W/V
Gleitmittel	5 % V/V
Spermizide	5 % W/V
Antimykotika	5 % W/V
Deodorant/Spray	5 % W/V
Essigsäure	5 % V/V
Vagisil-Creme	5 % W/V

W/V = Gewicht durch Volumen; V/V = Volumen durch Volumen.

¹ Endkonzentrationen stellen die endgültige Konzentration in der Probe beim Test im Panther-Gerät dar.

² Mit Schleim bei ≥ 2 % V/V wurde eine Interferenz beobachtet. Bei 1,5 % V/V wurde keine Interferenz beobachtet.

³ Mit 6,5-prozentiger Tioconazol-Salbe bei 5 % W/V wurde eine Interferenz beobachtet. Bei 1 % W/V wurde keine Interferenz beobachtet.

⁴ Mit vaginalem Feuchtigkeitsgel bei ≥ 0,5 % W/V wurde eine Interferenz beobachtet. Bei 0,4 % W/V wurde keine Interferenz beobachtet.

Präzision innerhalb des Labors

Die Präzision innerhalb des Labors wurde auf drei Panther Systemen an einem Standort beurteilt. Drei Anwender führten 21 Tage lang und mit drei Reagenzienchargen Tests durch. Jeder Anwender führte pro Tag zwei Läufe durch und verwendete dabei ein 11 Proben umfassendes Panel. Jeder Durchlauf bestand aus drei Replikaten jeder Panelprobe.

Die Panelproben wurden unter Verwendung von für die *Lactobacillus*-Art *G. vaginalis* und *A. vaginae* negativer SVSM hergestellt. zehn Panelproben enthielten Zelllysate von mindestens einem der folgenden Organismen: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *G. vaginalis* oder *A. vaginae*; es wurden unterschiedliche bakterielle Kombinationen vorbereitet, um die Vielzahl der BV-Zielorganismuskombinationen zu repräsentieren, die in Vaginalabstrichen vorhanden sind. Zehn Panelproben zielten auf BV negativ- (<5 % BV positiv), BV stark negativ- (20 - 80 % BV positiv), BV schwach positiv- (≥ 95 % BV positiv) und BV moderat positiv- (100 % BV positiv) Ergebnisse ab. Eine negative Panelprobe enthielt Matrix ohne hinzugefügte Target-Analyte.

In Tabelle 14 sind die positiven BV-Ergebnisse in Prozent für jedes Panel dargestellt. Die Signalvariabilität (TTime) des Aptima BV Assay wurde für jedes Target in Panelproben mit positiven Analyten berechnet. Die zwischen Anwendern, zwischen Geräten, zwischen Tagen, zwischen Chargen, zwischen Läufen, innerhalb des Laufs und allgemein berechnete Variabilität ist in den Tabellen 15 bis 17 dargestellt.

Tabelle 14: BV-Positivität von Präzisionspanels

Panel Beschreibung	BV positiv/ Gesamt, n	Erwartete BV- Positivität	BV-Positivität (95 % VI)
SVSM	0/168	0 %	0 (0,0-1,6)
<i>L. crispatus</i> , <i>A. vaginae</i> BV negativ	0 /168	<5 %	0 (0,0-1,6)
<i>L. crispatus</i> , <i>G. vaginalis</i> BV Stark negativ	76 /168	20-80 %	45,2 (37,9-52,8)
<i>L. crispatus</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> BV Stark negativ	131/165 ¹	20-80 %	79,4 (72,6-84,9)
<i>G. vaginalis</i> BV schwach positiv	168/168	≥ 95 %	100 (98,4-100,0)
<i>A. vaginae</i> BV schwach positiv	168/168	≥ 95 %	100 (98,4-100,0)
<i>L. jensenii</i> , <i>A. vaginae</i> BV schwach positiv	168/168	≥ 95 %	100 (98,4-100,0)
<i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> BV schwach positiv	168/168	≥ 95 %	100 (98,4-100,0)
<i>L. crispatus</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> BV schwach positiv	168/168	≥ 95 %	100 (98,4-100,0)
<i>G. vaginalis</i> BV moderat positiv	168/168	100 %	100 (98,4-100,0)
<i>A. vaginae</i> BV moderat positiv	168/168	100 %	100 (98,4-100,0)

¹ Von der Analyse wurden drei ungültige Ergebnisse ausgeschlossen.

Tabelle 15: Signalvariabilität von *Lactobacillus*-Panelproben

Panel Beschreibung	N	Durchschnittliche TTime ¹	Zwischen Anwendern		Zwischen Geräten		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Innerhalb des Laufs		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
<i>L. crispatus</i> BV negativ ²	168	19,87	0,10	0,49	0,16	0,80	0,14	0,71	1,03	5,18	0,17	0,09	0,18	0,93	1,08	5,46
<i>L. crispatus</i> BV Stark negativ ²	168	23,95	0,11	0,47	0,12	0,52	0,19	0,79	1,22	5,11	0,18	0,77	0,28	1,15	1,29	5,40
<i>L. crispatus</i> BV Stark negativ ³	165 ₄	22,40	0,09	0,40	0,17	0,74	0,20	0,87	1,22	5,47	0,09	0,39	0,27	1,21	1,29	5,74
<i>L. jensenii</i> BV schwach positiv ²	168	24,80	0,10	0,38	0,14	0,57	0,14	0,57	1,33	5,35	0,17	0,69	0,25	1,01	1,38	5,56
<i>L. crispatus</i> BV schwach positiv ³	168	23,51	0,15	0,63	0,09	0,40	0,17	0,73	1,36	5,77	0,10	0,44	0,31	1,31	1,42	6,02

VK = Variationskoeffizient.

¹ TTime wird nur für *Lactobacillus* dargestellt.

² Die Panelprobe enthält 2 verschiedene Organismen: Ergebnisse werden nur für die *Lactobacillus*-Komponente dargestellt.

³ Die Panelprobe enthält 3 verschiedene Organismen: Ergebnisse werden nur für die *Lactobacillus*-Komponente dargestellt.

⁴ Von der Analyse wurden drei ungültige Ergebnisse ausgeschlossen.

Hinweis: Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise kleiner Null sein. Dies kann auftreten, wenn die durch diese Faktoren bedingte Variabilität sehr gering ist. In diesen Fällen werden SD und VK gleich 0,00 dargestellt.

Tabelle 16: Signalvariabilität von *G. vaginalis*- Panelproben

Panel Beschreibung	N	Durchschnittliche TTime ¹	Zwischen Anwendern		Zwischen Geräten		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
<i>G. vaginalis</i> BV Stark negativ ²	168	17,11	0,00	0,00	0,18	1,08	0,17	0,99	0,47	2,75	0,17	0,96	0,16	0,94	0,58	3,39
<i>G. vaginalis</i> BV Stark negativ ³	165 ⁴	15,71	0,00	0,00	0,19	1,19	0,18	1,12	0,48	3,05	0,11	0,72	0,12	0,79	0,57	3,62
<i>G. vaginalis</i> BV schwach positiv	168	15,80	0,00	0,00	0,16	1,00	0,14	0,89	0,43	2,70	0,15	0,97	0,15	0,92	0,52	3,30
<i>G. vaginalis</i> BV moderat positiv	168	14,46	0,00	0,00	0,17	1,18	0,05	0,35	0,38	2,63	0,16	1,09	0,18	1,25	0,48	3,35
<i>G. vaginalis</i> BV schwach positiv ²	168	15,01	0,00	0,00	0,14	0,93	0,14	0,91	0,40	2,67	0,16	1,08	0,13	0,86	0,49	3,28
<i>G. vaginalis</i> BV schwach positiv ³	168	14,06	0,00	0,00	0,16	1,11	0,15	1,09	0,39	2,75	0,14	0,99	0,16	1,16	0,49	3,51

VK = Variationskoeffizient, Mod = Moderat.

¹ TTime wird nur für *G. vaginalis* dargestellt.

² Die Panelprobe enthält 2 verschiedene Organismen: Ergebnisse werden nur für die *G. vaginalis*- Komponente dargestellt.

³ Die Panelprobe enthält 3 verschiedene Organismen: Ergebnisse werden nur für die *G. vaginalis*- Komponente dargestellt.

⁴ Von der Analyse wurden drei ungültige Ergebnisse ausgeschlossen.

Hinweis: Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise kleiner Null sein. Dies kann auftreten, wenn die durch diese Faktoren bedingte Variabilität sehr gering ist. In diesen Fällen werden SD und VK gleich 0,00 dargestellt.

Tabelle 17: Signalvariabilität von *A. vaginae*-Panelproben

Panel Beschreibung	N	Durchschnittliche TTime ¹	Zwischen Anwendern		Zwischen Geräten		Zwischen Tagen		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
<i>A. vaginae</i> BV negativ ²	168	18,20	0,02	0,11	0,25	1,36	0,15	0,84	0,58	3,17	0,19	1,02	0,19	1,05	0,70	3,84
<i>A. vaginae</i> BV Stark negativ ³	165 ⁴	16,56	0,00	0,00	0,25	1,53	0,18	1,11	0,56	3,38	0,13	0,79	0,12	0,70	0,67	4,02
<i>A. vaginae</i> BV schwach positiv	168	15,11	0,00	0,00	0,19	1,25	0,15	0,97	0,51	3,40	0,12	0,82	0,12	0,78	0,59	3,92
<i>A. vaginae</i> BV schwach positiv ²	168	15,13	0,00	0,00	0,20	1,30	0,12	0,80	0,51	3,34	0,14	0,89	0,16	1,07	0,59	3,92
<i>A. vaginae</i> BV moderat positiv	168	14,13	0,08	0,54	0,21	1,50	0,17	1,21	0,51	3,63	0,08	0,57	0,20	1,40	0,62	4,41
<i>A. vaginae</i> BV schwach positiv ²	168	15,78	0,03	0,16	0,17	1,09	0,10	0,65	0,50	3,17	0,16	1,00	0,12	0,75	0,57	3,64
<i>A. vaginae</i> BV schwach positiv ³	168	15,61	0,00	0,00	0,23	1,47	0,15	0,94	0,51	3,29	0,10	0,66	0,18	1,15	0,62	3,95

VK = Variationskoeffizient, Mod = Moderat.

¹ TTime wird nur für *A. vaginae* dargestellt.

² Die Panelprobe enthält 2 verschiedene Organismen: Ergebnisse werden nur für die *A. vaginae*-Komponente dargestellt.

³ Die Panelprobe enthält 3 verschiedene Organismen: Ergebnisse werden nur für die *A. vaginae*-Komponente dargestellt.

⁴ Von der Analyse wurden drei ungültige Ergebnisse ausgeschlossen.

Hinweis: Variabilität von einigen Faktoren kann möglicherweise kleiner Null sein. Dies kann auftreten, wenn die durch diese Faktoren bedingte Variabilität sehr gering ist. In diesen Fällen werden SD und VK gleich 0,00 dargestellt.

Bibliographie

1. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2011 Apr 1;83(7):807-815.
2. Granato PA. Vaginitis: Clinical and Laboratory Aspects for Diagnosis. *Clin Microbiol Newsletter*. 2010 Aug 1,(15): 111-116.
3. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):223-38. doi: 10.1128/CMR.00075-15.
4. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):990-5. Epub 2004 Sep 2.
5. Marrazzo JM, Wiesenfeld HC, Murray PJ, Busse B, Meyn L, Krohn M, Hillier SL. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2006 Mar 1;193(5):617-624. Epub 2006 Feb 2.
6. Bautista CT, Wurapa EK, Sateren WB, Morris SM, Hollingsworth BP, Sanchez JL. Association of Bacterial Vaginosis with Chlamydia and Gonorrhea Among Women in the U.S. Army. *Am J Prev Med*. 2017;52(5):632-639. doi: 10.1016/j.amepre.2016.09.016.
7. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 1;37(3):319-325.
8. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med*. 2012;9(6):e1001251. doi: 10.1371/journal.pmed.1001251.
9. Işık G, Demirezen, Dönmez HG, Beksaç MS. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol*. 2016 Jul-Sep;33(3):135-140.
10. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009 Sep;116(10):1315-24.
11. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983 74:14-22.
12. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. *J Clin Microbiol*. Feb 1991, 29(2): 297-301.
13. Plummer EL, Garland SM, Bradshaw CS, et al. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: Does adjustment for total bacterial load or human cellular content improve diagnostic performance? *J Microbiol Methods*. 2017 Feb;133:66-68. doi: 10.1016/j.mimet.2016.12.024. Epub 2016 Dec 29.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI Document MM13. Wayne, PA.
15. Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health. 2009. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL).
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011. Clinical Laboratory Waste Management. CLSI Document GP5. Villanova, PA.
17. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. United States Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, Vol. 64, No. 3.

Kontaktinformationen und Revisionsverlauf



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



Australian Sponsor Address:
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vinciiaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Die länderspezifische E-Mail-Adresse und Telefonnummer für den technischen Kundendienst und Kundendienst finden Sie auf www.hologic.com/support.

Schwerwiegende Vorfälle, die im Zusammenhang mit dem Gerät in der Europäischen Union auftreten, müssen dem Hersteller und der Aufsichtsbehörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient ansässig ist, gemeldet werden.

Hologic, Aptima, TMA und Panther und assoziierte Logos sind Marken oder eingetragene Marken von Hologic, Inc. und/oder seinen Tochterunternehmen in den Vereinigten Staaten und/oder anderen Ländern.

Alle anderen Marken, eingetragenen Marken und Produktnamen, die möglicherweise in dieser Packungsbeilage erscheinen, sind Eigentum des jeweiligen Eigentümers.

Dieses Produkt kann unter einem oder mehreren US-Patent(en) geschützt sein, zu finden unter www.hologic.com/patents.

©2022 Hologic, Inc. Med ensamrätt.

AW-23712-801 Rev. 001
2022-08

Änderungsprotokoll	Datum	Beschreibung
AW-23712 Rev. 001	August 2022	<ul style="list-style-type: none"> Gebrauchsanweisung zu Aptima bakterielle Vaginose (BV) Assay AW-23712 Rev. 001 basierend auf AW-18811 Rev. 003 zur Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen für IVDR erstellt. Gefahrenhinweise aktualisiert. Kontaktinformationen einschließlich der folgenden aktualisiert: Europäischer Bevollmächtigter, CE-Zeichen, Informationen zum australischen Bevollmächtigten und Technischer Kundendienst. Verschiedene Aktualisierungen von Stil und Formatierung.