

Aptima® Neisseria gonorrhoeae Assay

Gebrauchsanweisung
Zur Verwendung als *In-vitro*-Diagnostikum
Nur für den US-Export

Allgemeine Informationen	2
Verwendungszweck	2
Zusammenfassung und Testerklärung	2
Verfahrensprinzipien	3
Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung	3
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	4
Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien	7
Probenentnahme und -lagerung	8
Panther System	10
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien	10
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien	11
Optionale Materialien	12
Testverfahren mit dem Panther System	12
Verfahrenshinweise	15
Testauswertung – Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse	17
Einschränkungen	20
Ergebnisse von klinischen Studien	22
Erwartete Werte	23
Klinische Leistung des DTS-Systems	27
Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben	38
Übereinstimmung klinischer Proben auf dem Panther System	41
Klinische Leistung des Panther Systems	42
Analytische Leistung	47
Literatur	55
Kontaktdaten und Änderungsprotokoll	56

Allgemeine Informationen

Verwendungszweck

Der Aptima™ *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Assay ist ein Targetamplifikationstest mithilfe von Nukleinsäuresonden, der Target Capture und die Transcription Mediated Amplification (TMA™) Technologie für den qualitativen *In-vitro*-Nachweis ribosomaler RNA (rRNA) von *Neisseria gonorrhoeae* verwendet, um die Diagnostik von Gonokokkenerkrankungen des Urogenitalsystems mit dem Panther™ System zu unterstützen. Der Assay kann für Tests mit den folgenden Probenotypen symptomatischer Personen verwendet werden: ärztlich entnommene endozervikale und vaginale Abstriche sowie solche der männlichen Urethra, von der Patientin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche¹ sowie männliche und weibliche Urinproben. Der Assay kann zum Testen der folgenden Patientenproben asymptomatischer Einzelpersonen verwendet werden: vom Kliniker entnommene endozervikale und vaginale Abstriche, von den Probanden (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche¹ und Urinproben von Männern und Frauen. Der Assay ist auch für die Untersuchung von in PreservCyt®-Lösung entnommenen gynäkologischen Proben sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer Patientinnen vorgesehen.

¹Von den Patientinnen (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Diagnoseoption für Frauen, wenn anderweitig keine gynäkologische Untersuchung indiziert ist.

Zusammenfassung und Testerklärung

Neisseria gonorrhoeae -Infektionen gehören zu den weltweit häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. Schätzungen zufolge kommt es in den USA jedes Jahr zu 1.568.000 Neuinfektionen mit *N. gonorrhoeae* (1).

Der Erreger der Gonorrhö ist *N. gonorrhoeae*, ein nicht motiler gramnegativer Diplococcus. Der Großteil der Gonorrhöinfektionen sind unkomplizierte Infektionen des unteren Genitaltrakts, die asymptomatisch sein können. Wenn sie bei Frauen jedoch unbehandelt bleiben, können sie ascendieren und entzündliche Beckenerkrankungen (PID) verursachen. PID kann sich als Endometritis, Salpingitis, Beckenperitonitis und Tuboovarialabszess manifestieren. Bei einem kleineren Prozentsatz von Personen mit Gonokokkeninfektionen kann sich eine disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI) entwickeln (2, 3).

Die herkömmliche Diagnose einer GC-Infektion erfordert eine Isolierung des Organismus auf Selektivmedien oder den Nachweis von Diplokokken in Ausstrichen mit Gramfärbung(4). Die Kulturmethoden können eine gute klinische Sensitivität aufweisen, sind aber hochgradig abhängig von der vorschriftsmäßigen Probenhandhabung. Die falsche Probenlagerung und falscher Probentransport kann zum Verlust der Lebensfähigkeit des Organismus führen und falsch negative Testergebnisse produzieren. Außerdem können eine unsachgemäße Probenentnahme, toxisches Probenmaterial und die Wachstumshemmung durch Bestandteile der Körpersekrete ebenfalls zu falsch negativen Testergebnissen führen (5, 6). Häufig verwendete Nicht-Kultur-Verfahren zur GC-Detektion umfassen direkte DNA-Sondentests und Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs).

NAATs der ersten Generation für GC waren mit technologischen Problemen verbunden, die sich einschränkend auf ihre Leistung auswirkten. Diese Probleme umfassen eine beschwerliche Patientenprobenverarbeitung und Patientenprobeninhibition, die falsch negative Testergebnisse produzieren können (7). Der Aptima GC Assay ist ein NAAT der zweiten Generation, der die Technologien Target Capture, TMA und Hybridisierungsschutzassay Hybridization Protection Assay (HPA) verwendet um die Probenbearbeitung zu optimieren, die Ziel-rRNA zu amplifizieren bzw. das Amplikon nachzuweisen. Studien zum Vergleich der Leistung und Hemmung der Proben von verschiedenen Amplifikations-Gerätesystemen haben die Vorteile von Target Capture, TMA und HPA nachgewiesen (8, 9).

Gemäß dem „Guidance for the detection of gonorrhoea in England“, einem 2021 von Public Health England herausgegebenen Leitfaden, sollte ein Gonorrhö-Test einen positiv prädiktiven Wert (PPV) von mindestens 90 % in der örtlichen Situation oder Patientenpopulation aufweisen (10). Wenn der PPV unter diesen Schwellenwert fällt, sollten positive Testergebnisse mit einem Ergänzungstest bestätigt werden, um den PPV zu verbessern. Als Ergänzungstests werden Zweittests der Nukleinsäure-Amplifikation (NAAT) bezeichnet, die mit derselben Probe durchgeführt werden, jedoch eine andere Nukleinsäure-Zielsequenz nachweisen. Der Aptima GC Assay und der Aptima Combo 2® Assay zielen beide für Capture und Nachweis auf die 16S-rRNA-Untereinheit ab. Das Fänger-Oligomer ist für beide Assays identisch, aber der Aptima GC Assay weist eine andere Region der 16S-rRNA-Untereinheit als der Aptima Combo 2 Assay nach und kann daher als geeigneter Ergänzungstest zur Verbesserung des PPV für den Aptima Combo 2-Test erachtet werden, wenn dies in den örtlichen Gesundheitsrichtlinien empfohlen wird.

Verfahrensprinzipien

Die Proben werden in ihren jeweiligen Probentransportröhrchen gesammelt. Die Transportlösung in diesen Gefäßen setzt das rRNA-Target frei und schützt es vor Abbau während der Lagerung. Bei Durchführung des Aptima GC Assays im Labor wird das Ziel-rRNA-Molekül aus den Proben mittels eines Fänger-Oligomers durch Target Capture unter Verwendung magnetischer Mikropartikel isoliert. Das Fänger-Oligomer enthält eine Sequenz, die zu einem spezifischen Bereich des Targetmoleküls komplementär ist, sowie Desoxyadenosinreste. Während des Hybridisierungsschritts bindet sich die sequenzspezifische Region des Fänger-Oligomers an eine spezifische Region des Targetmoleküls. Das Capture des Fänger-Oligomer/Target-Komplexes aus der Lösung erfolgt dann durch Verminderung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur. Diese Temperatursenkung ermöglicht das Auftreten einer Hybridisierung zwischen dem Desoxyadenosinbereich auf dem Fänger-Oligomer und den Polydesoxythymidin-Molekülen, die kovalent an die Magnetpartikel gebunden sind. Diese Mikropartikel sowie die an sie gebundenen Targetmoleküle, werden mit Hilfe von Magneten zur Seite des Reaktionsgefäßes gezogen und der Überstand wird aspiriert. Die Partikel werden gewaschen, um Restprobenmatrix zu entfernen, die Amplifikationsreaktionshemmer enthalten könnte. Nach Abschluss der Target Capture-Schritte sind die Proben zur Amplifikation bereit.

Target-Amplifikationstests basieren auf der Fähigkeit von komplementären Oligonukleotid-Primern zur Bindung an spezifischen Stellen (Annealing) und zur Ermöglichung einer enzymatischen Amplifikation der Target-Nukleinsäurestränge. Die Hologic® TMA-Reaktion repliziert eine spezifische Region des 16S rRNA von GC über DNA-Intermediate. Für das Targetmolekül wird eine spezifische Reihe von Primern verwendet. Die Detektion der rRNA-Amplifikationsproduktsequenzen (Amplikon) wird durch Nukleinsäurehybridisierung erbracht. Eine einsträngige chemilumineszierende DNA-Sonde, die komplementär zu einer Region des Target-Amplikons ist, wird mit einem Acridiniumestermolekül markiert. Die markierte DNA-Sonde bindet an das Amplikon und bildet stabile RNA:DNA-Hybride. Das Selection-Reagenz differenziert die hybridisierte von der nicht hybridisierten Sonde und eliminiert somit die Erzeugung eines Messsignals von einer nicht hybridisierten Sonde. Während des Detektionsschritts wird Licht, das von den markierten RNA:DNA-Hybriden emittiert wird, als Photonensignale in einem Luminometer gemessen und als RLU (Relative Light Units, relative Lichteinheiten) berichtet.

Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung

Die SSP (Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung, Summary of Safety and Performance) ist in der Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed) verfügbar und dort mit den Gerätekennungen (Basis UDI-DI) verknüpft. Die SSP für den Aptima GC Assay finden Sie unter der grundlegenden eindeutigen Produktkennung (Basic Unique Device Identifier, BUDI): **54200455DIAGAPTGCQL**.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- A. Zur Verwendung als *In-vitro*-Diagnostikum.
- B. Für den professionellen Einsatz.
- C. Zur Verringerung des Risikos ungültiger Ergebnisse sollten Sie vor der Durchführung des Assays die Packungsbeilage und die Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System (*Panther/Panther Fusion® System Operator's Manual*) vollständig durchlesen.
- D. Dieses Verfahren sollte nur von Personen durchgeführt werden, die in der Anwendung des Aptima GC Assays und in der Handhabung potenziell infektiösen Materials entsprechend geschult sind. Bei Materialverschüttung sind die betroffenen Flächen unter Einhaltung entsprechender vor Ort gültiger Verfahren sofort zu desinfizieren.
- E. Weitere spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren für das Panther/Panther Fusion System zur Bekämpfung von Kontaminationen finden Sie im *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. In den ausgewiesenen Arbeitsbereichen nicht essen, trinken oder rauchen. Ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel beim Umgang mit Proben und Kitreagenzien tragen. Nach der Handhabung von Proben und Kitreagenzien die Hände gründlich waschen.
- H. **Warnung: Reizend und ätzend.** Kontakt von Auto Detect 2 mit der Haut, den Augen und Schleimhäuten vermeiden. Bei Kontakt dieser Flüssigkeit mit der Haut oder den Augen den betroffenen Bereich mit Wasser abwaschen. Eventuell verschüttete Flüssigkeit mit Wasser verdünnen und dann aufwischen.
- I. Arbeitsflächen, Pipetten und andere Geräte müssen regelmäßig mit einer 2,5-%igen bis 3,5-%igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden.
- J. Sämtliches Material, das mit den Proben und Reagenzien in Kontakt gekommen ist, gemäß den geltenden regionalen, nationalen und internationalen Vorschriften entsorgen.
- K. Anwendung guter Standardpraktiken für Molekularbiologie-Laboratorien, einschließlich Überwachung der Laborumgebung. Siehe *Verfahrenshinweise* für empfohlenes Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das Panther System.

Probenbezogen

- L. Dieser Assay wurde nur mit endozervikalen und männlichen urethralen Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap), vaginalen Abstrichproben und weiblichen und männlichen Urinproben getestet. Die Leistung bei Proben, die nicht mit einem der unter *Probenentnahme und -lagerung* aufgeführten Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt.
- M. Die Verfallsdaten auf den Probenentnahmekits beziehen sich auf die Entnahmestelle und nicht die Testeinrichtung. Zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Verfallsdatum des Probenentnahmekits gesammelte Proben, die gemäß der Packungsbeilage transportiert und gelagert wurden, sind gültig für Tests, selbst wenn das Verfallsdatum auf dem Entnahmegefäß überschritten wurde.

- N. Die PreservCyt-Lösung wurde als alternatives Medium zum Test mit dem Aptima GC Assay validiert. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap), die mit anderen Geräten als dem ThinPrep®-Prozessor durchgeführt wurden, wurden nicht auf ihre Eignung für den Aptima GC Assay geprüft.
- O. Nach der Zugabe von Urin muss der Füllstand im Urintransportgefäß zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien auf dem Reaktionsgefäßetikett liegen. Sonst muss die Probe verworfen werden.
- P. 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.
- Q. Proben können infektiös sein. Bei der Durchführung dieses Assays sind die allgemein gültigen Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen. Der Laborleiter muss die richtigen Handhabungs- und Entsorgungsverfahren festlegen. Es darf nur Personal, das in der Handhabung von infektiösen Materialien geschult wurde, gestattet werden, dieses Diagnoseverfahren auszuführen.
- R. Kreuzkontamination während der Probenhandhabungsschritte vermeiden. Die Proben können sehr hohe Konzentrationen von Organismen aufweisen. Es ist sicherzustellen, dass die Probenbehälter verschiedener Patienten bei der Probenhandhabung im Labor nicht miteinander in Berührung kommen. Wechseln Sie die Handschuhe, wenn diese mit Proben in Kontakt kommen.
- S. Bei der Entsorgung gebrauchter Materialien ist darauf zu achten, dass sie nicht über andere Behälter geführt werden.
- T. Wenn das Labor ein Abstrichproben-Transportröhrchen ohne Probenentnahmetupfer, mit zwei Tupfern, mit einem Reinigungstupfer oder einem nicht von Hologic gelieferten Entnahmeinstrument erhält, muss die Probe abgelehnt werden. Vor der Ablehnung eines Probenentransferröhrchens ohne Tupfer sicherstellen, dass es kein Aptima®-Probenentransferröhrchen ist, da dieses Probenentransferröhrchen keinen Tupfer enthält.
- U. Für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) ist die Probenentnahme entsprechend der Herstelleranleitung vorzunehmen. Aliquote, die anschließend aus dem PreservCyt-Fläschchen zum Test mit dem Aptima GC Assay entnommen werden, sollten nur mit dem Aptima®-Probenentransferkit durchgeführt werden.
- V. Nach dem Durchstechen des Deckels kann unter bestimmten Bedingungen aus dem mit Deckel versehenen Aptima-Probenentransportröhrchen Flüssigkeit austreten. Befolgen Sie die Anweisungen in *Testverfahren mit dem Panther System*, um das zu verhindern.



Hinweise zum Assay

- W. Diesen Kit und die Kontrollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- X. Assayreagenzien aus Kits mit verschiedenen Chargennummern nicht untereinander austauschen, vermischen oder kombinieren. Aptima Kontrollen und Assayflüssigkeiten dürfen aus verschiedenen Chargen stammen.
- Y. Eine Kontamination der Reagenzien mit Mikroben oder Nuklease ist zu vermeiden.
- Z. Die verschlossenen Reagenzien müssen bei den angegebenen Temperaturen gelagert werden. Die Assayleistung kann durch Verwendung von falsch gelagerten Reagenzien beeinträchtigt werden. Siehe *Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien* und *Testverfahren mit dem Panther System* für weitere Informationen.

AA. Assay-Reagenzien oder Flüssigkeiten nur auf ausdrückliche Anweisung miteinander kombinieren. Reagenzien und Flüssigkeiten nicht nachfüllen. Das Panther System überprüft die Reagenzien-Füllstände.

AB. Einige Reagenzien dieses Kits sind mit Gefahren- und Sicherheitssymbolen gekennzeichnet.

Hinweis: Die Gefahrenkommunikation spiegelt die Einstufung der EU-Sicherheitsdatenblätter (SDS) wider. Informationen zur Gefahrenkommunikation finden Sie im regionsspezifischen SDB in der Sicherheitsdatenblatt-Sammlung (Safety Data Sheet Library) unter www.hologic.com. Weitere Informationen zu den Symbolen finden Sie in der Symbollegende auf www.hologic.com/package-inserts.

Gefahreninformationen für Europa	
-	<p>Amplification Reagent HEPES 25 - 30 %</p> <p>-</p> <p>H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
-	<p>Enzyme Reagent TRITON X-100 1 – 5 %</p> <p>-</p> <p>H402 - Schädlich für Wasserorganismen. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
-	<p>Probe Reagent LAURYL-SULFAT-LITHIUMSALZ 35 – 40 % SUCCINYLSÄURE 10 – 15 %</p> <p>-</p> <p>H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
-	<p>Enzyme Reconstitution Solution GLYZEROL 20 - 25 % TRITON X-100 5 – 10 %</p> <p>-</p> <p>H402 - Schädlich für Wasserorganismen. P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>
 	<p>Selection Reagent BORSÄURE 0 – 10 % TRITON X-100 0 – 10 % NATRIUMHYDROXID 0 – 10 %</p> <p>GEFAHR H315 - Verursacht Hautreizungen. H360FD - Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Kann das Kind im Mutterleib schädigen. P264 - Nach Gebrauch Gesicht, Hände und exponierte Haut gründlich waschen. P280 - Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P321 - Besondere Behandlung (siehe ergänzende Anweisungen zur Ersten Hilfe im SDS). P201 - Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. P202 - Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen. P405 - Unter Verschluss aufbewahren. P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.</p>

Target Capture Reagent

HEPES 5 – 10 %

EDTA 1 – 5 %

LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1 – 5 %

– H401 - Giftig für Wasserorganismen.

H412 - Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden.

P501 - Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.

Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien

- A. Die folgende Tabelle zeigt die Lagerungsbedingungen und die Stabilität der Reagenzien und Kontrollen:

Reagenz	Lagerung im ungeöffneten Zustand	Offenes Kit (rekonstituiert)	
		Lagerung	Stabilität
Amplifikationsreagenz	2 °C bis 8 °C		
Enzymreagenz	2 °C bis 8 °C		
Sondenreagenz	2 °C bis 8 °C		
Target-Capture-Reagenz B	2 °C bis 8 °C		
Amplifikationsrekonstitutionslösung	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	60 Tage
Enzymrekonstitutionslösung	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	60 Tage
Sondenrekonstitutionslösung	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	60 Tage
Selektionsreagenz	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 30 °C	60 Tage
Target Capture-Reagenz	15 °C bis 30 °C	15 °C bis 30 °C	60 Tage
Positivkontrolle	2 °C bis 8 °C		Fläschchen für den Einmalgebrauch
Negativkontrolle	2 °C bis 8 °C		Fläschchen für den Einmalgebrauch

- B. Bei gekühlter Lagerung des Selektionsreagenz sollte dieses sich erst auf Raumtemperatur erwärmen, bevor es in das Panther System eingebracht wird.
- C. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 15 °C bis 30 °C (Raumtemperatur):
Target Capture-Reagenz.
- D. Target-Capture-Arbeitsreagenz GC (wTCR) ist bei Lagerung im Bereich von 15°C bis 30°C 60 Tage lang stabil. Nicht gekühlt lagern.
- E. Nach der Rekonstitution sind das Enzymreagenz, Amplifikationsreagenz und das Sondenreagenz für 60 Tage bei Lagerung im Temperaturbereich von 2°C bis 8°C stabil.
- F. Entsorgen Sie alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien einschließlich wTCR nach 60 Tagen oder nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend).
- G. Bei Handhabung und Lagerung der Reagenzien Kreuzkontamination vermeiden. Sämtliche rekonstituierten Reagenzien jedes Mal vor Lagerung mit neuen Reagenzienverschlüssen verschließen.
- H. Kontrollen sind bis zum auf dem jeweiligen Fläschchen angegebenen Datum stabil.
- I. Im Panther System gelagerte Reagenzien sind im Gerät 72 Stunden stabil
- J. Das Sondenreagenz und das rekonstituierte Sondenreagenz sind lichtempfindlich. Die Reagenzien sind vor Licht geschützt zu lagern.

- K. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur können manche Kontrollgefäße eine Trübung aufweisen oder Präzipitate enthalten. Trübung oder Präzipitate in den Kontrollen wirken sich nicht auf deren Leistung aus. Die Kontrollen können verwendet werden, egal ob sie klar sind oder eine Trübung oder Präzipitate aufweisen. Wenn klare Kontrollen gewünscht werden, kann die Solubilisierung beschleunigt werden, indem sie im oberen Raumtemperaturbereich (15°C bis 30°C) inkubiert werden.
- L. Die 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.

Der Aptima GC Assay ist zum Nachweis von GC in vom Kliniker entnommenen endozervikalen, vaginalen und männlichen Urethraabstrichen, von den Patienten (selbst) durchgeführten Vaginalabstrichen, Urinproben von Männern und Frauen sowie Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) bestimmt. Die Leistung bei Patientenproben, die nicht mit den folgenden Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt:

- Aptima Multitest-Tupfer-Probenentnahmekit
- Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen
- Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikale Tupferproben und Tupferproben der männlichen Harnröhre
- Aptima Probentransferkit (zur Verwendung bei gynäkologischen Proben, die in PreservCyt-Lösung entnommen wurden)

A. Probenentnahme

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

B. Probentransport und -lagerung vor dem Test

1. Abstrichproben

- a. Nach der Entnahme ist der Abstrich bis zum Test im Probentransportröhrchen bei 2°C bis 30°C zu transportieren und zu lagern. Die Patientenproben müssen innerhalb von 60 Tagen nach der Entnahme mit dem Aptima GC Assay getestet werden. Ist eine längere Lagerung erforderlich, müssen die Urogenitalproben im Swab Specimen Transport-Röhrchen innerhalb von 7 Tagen nach der Entnahme bei -20°C bis -70°C eingefroren werden, damit sie bis zu 12 Monate nach der Entnahme getestet werden können (siehe *Studien zur Probenstabilität*).

2. Urinproben

- a. Urinproben sind nach der Entnahme bei 2°C bis 30°C zu lagern und müssen innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme in das Urinprobentransportröhrchen überführt werden. Der Transport ins Labor erfolgt im primären Entnahmebehälter oder im Transportröhrchen bei 2°C bis 30°C. Die vorbereiteten Urinproben sind bei 2°C bis 30°C zu lagern und müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme mit dem Aptima GC Assay getestet werden.

- b. Bei längerfristiger Lagerung sollten die Urinproben innerhalb von 7 Tagen nach der Entnahme bei -20 °C bis -70 °C im Urinprobentransportröhrchen eingefroren werden, damit sie bis zu 12 Monate nach der Entnahme getestet werden können (siehe *Studien zur Probenstabilität*).
3. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)
 - a. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung, die für GC-Tests bestimmt sind, müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme für die Zytologie aufbereitet und/oder in ein Probentransferröhrchen überführt werden, wenn sie bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden (siehe *Studien zur Probenstabilität*).
 - b. Bei Verwendung des ThinPrep Aliquot-Entfernungsverfahrens beziehen Sie sich auf die *Bedienungsanleitung des ThinPrep System-Prozessors* (ThinPrep Systems Processor Operator's Manual) für eine Anleitung zur Aliquotentfernung. 1 ml des entfernten Aliquots gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits und der Packungsbeilage der Aptima-Transferlösung in ein Probentransferröhrchen transferieren.
 - c. Wenn die Patientenprobe nach der Bearbeitung mit dem ThinPrep System-Prozessor getestet wird, bereiten Sie den Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) gemäß der *Bedienungsanleitung des ThinPrep System-Prozessors* (ThinPrep Systems Processor Operator's Manual) und der Packungsbeilage des Aptima Probentransferkits sowie der Packungsbeilage der Aptima-Probentransferlösung auf. 1 ml der Restflüssigkeit im Fläschchen mit der PreservCyt-Lösung gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des Probentransferkits und der Packungsbeilage der Aptima-Transferlösung in ein Aptima-Probentransferröhrchen überführen.
 - d. Nach dem Transfer des Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) in das Aptima-Probentransferröhrchen muss diese Probe innerhalb von 30 Tagen mit dem Aptima GC Assay getestet werden, wenn sie bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird, bzw. innerhalb von 14 Tagen, wenn sie bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Wenn eine längerfristige Lagerung erforderlich ist, muss die Patientenprobe innerhalb von 7 Tagen nach der Überführung in ein Aptima-Probentransferröhrchen bei -20 °C bis -70 °C eingefroren werden, um die Untersuchung bis zu 12 Monate nach der Überführung zu ermöglichen (siehe *Studien zur Probenstabilität*).
- C. Probenlagerung nach dem Test
1. Die bereits getesteten Proben müssen aufrecht stehend in einem Ständer gelagert werden.
 2. Die Probentransportröhrchen sind mit einer neuen, sauberen Kunststoffolie oder Barrierefolie abzudecken.
 3. Wenn getestete Proben gefroren oder versandt werden müssen, entfernen Sie die durchstechbaren Kappen und setzen Sie neue undurchstechbare Kappen auf die Probentransportröhrchen. Wenn Proben zum Test an eine andere Einrichtung versandt werden müssen, müssen die empfohlenen Temperaturen eingehalten werden. Vor der Entfernung des Deckels von bereits getesteten und wieder verschlossenen Proben müssen die Probentransportröhrchen 5 Minuten bei 420 RCF (Relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um die gesamte Flüssigkeit im Boden des Röhrchens zu sammeln. **Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.**

Hinweis: Der Versand der Proben muss in Übereinstimmung mit geltenden nationalen und internationalen Frachtbestimmungen erfolgen.

Panther System

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

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay-Kit, 100 Tests (2 Schachteln und 1 Kontrollenkit)
(kat. Nr. 302927)

Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay, gekühlte Schachtel (Schachtel 1 von 2)
(Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
A	Amplifikationsreagenz <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit < 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen
E	Enzymreagenz <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit < 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen
P	Sondenreagenz <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen
TCR-B	Target-Capture-Reagenz B <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren in Pufferlösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 x 0,30 ml

Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay, Raumtemperatur-Schachtel (Schachtel 2 von 2)
(Lagerung bei 15 °C bis 30 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
AR	Amplifikationsrekonstitutionslösung <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 x 11,9 ml
ER	Enzymrekonstitutionslösung <i>HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glycerol.</i>	1 x 6,3 ml
PR	Sondenrekonstitutionslösung <i>Succinatpufferlösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 x 15,2 ml
S	Selektionsreagenz <i>600 mM Boratpufferlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 x 43,0 ml
TCR	Target Capture-Reagenz <i>Gepufferte Lösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.</i>	1 x 26,0 ml
	Rekonstitutionsverbindungsstücke	3
	Barcode-Blatt für Hauptcharge	1 Blatt

Aptima Kontrollenkit
(Lagerung bei 2 °C bis 8 °C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge
PGC/NCT	Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT <i>Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit <5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250 fg/Test*).</i>	5 x 1,7 ml
PCT/NGC	Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC <i>Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit <5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5 fg/Test*).</i>	5 x 1,7 ml

*Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

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

	<u>Kat.- Nr.</u>
Panther System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima Assayflüssigkeitskit <i>(Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Ölreagenz)</i>	303014 (1000 Tests)
Aptima Auto Detect Kit	303013 (1000 Tests)
Multi-Röhrchen-Einheiten (MTU)	104772-02
Panther Entsorgungsbeutel-Kit	902731
Panther Abfallabdeckung	504405
Oder Panther Durchlaufkit <i>enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abfallabdeckungen, Assayflüssigkeiten und Auto Detects</i>	303096 (5000 Tests)
Spitzen, 1000 µl gefiltert, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung als 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 Probentransferkit <i>Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung</i>	301154C
Aptima Probentransferkit – Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung	PRD-05110
Aptima Multitest-Tupfer-Probenentnahmekit	PRD-03546
Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikale Tupferproben und Tupferproben der männlichen Harnröhre	301041
Aptima Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
Aptima Urinproben-Transportröhrchen für männliche und weibliche Urinproben	105575
Chlorbleiche, 5 % bis 8,25 % (0,7 M bis 1,16 M) Natriumhypochloritlösung	–
Einweghandschuhe	–

Aptima Durchstechverschlüsse	105668
Ersatzkappen, undurchlässig	103036A
Ersatzkappen für die Kits mit 100 Tests	–
<i>Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz- rekonstitutionslösungen</i>	CL0041 (100 Kappen)
<i>TCR und Selektionsreagenz</i>	501604 (100 Kappen)

Optionale Materialien

	<u>Kat.- Nr.</u>
Aptima Kontrollenkit	301110
Hologic Bleichmittel-Verstärker für die Reinigung <i>für die routinemäßige Reinigung von Oberflächen und Geräten</i>	302101
Wippschüttler für Röhrchen	–
Fussfreie Tücher	–
Tischunterlagen mit Kunststoffrückseite	–

Testverfahren mit dem Panther System

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

A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

1. Reinigen Sie die Arbeitsflächen, wo die Reagenzien und Proben vorbereitet werden. Wischen Sie die Arbeitsflächen mit einer 2,5 % bis 3,5 % (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung ab. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.
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. Kombinieren Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Lassen Sie ggf. gekühlte Rekonstitutionslösungen vor Gebrauch auf Raumtemperatur kommen.
 - a. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem lyophilisierten Reagenz. Stellen Sie vor Anbringung des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicher, dass die Rekonstitutionslösung und das Reagenz gleichfarbige Etiketten aufweisen.
 - b. Prüfen Sie die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart wurden.
 - c. Öffnen Sie das Glasfläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Glasfläschchenöffnung (Abbildung 1, Schritt 1).
 - d. Öffnen Sie die entsprechende Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.

- e. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flasche mit der Rekonstitutionslösung (Abbildung 1, Schritt 2).
- f. Drehen Sie die zusammengefügtten Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche mit der Rekonstitutionslösung in das Glasfläschchen ablaufen (Abbildung 1, Schritt 3).
- g. Mischen Sie die Lösung in der Flasche durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken der Flasche Schaumbildung vermeiden. (Abbildung 1, Schritt 4).
- h. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügtten 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 Flasche mit der Rekonstitutionslösung zurücklaufen.
- i. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 1, Schritt 6).
- j. Die Flasche mit der Rekonstitutionslösung wieder verschließen. Die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf das Etikett schreiben (Abbildung 1, Schritt 7).
- k. Verwerfen Sie das Verbindungsstück und das Fläschchen (Abbildung 1, Schritt 8).

Option: Ein zusätzliches Mischen der Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien ist zulässig, wenn die wieder verschlossenen Plastikflaschen bei mäßiger Geschwindigkeit auf einen Wippschüttler für Röhrchen gestellt und mindestens 5 Minuten geneigt werden. Stellen Sie sicher, dass die Reagenzien gründlich durchgemischt sind.

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

Warnung: Ausreichendes Mischen der Reagenzien ist erforderlich, um die erwarteten Testergebnisse zu erhalten.

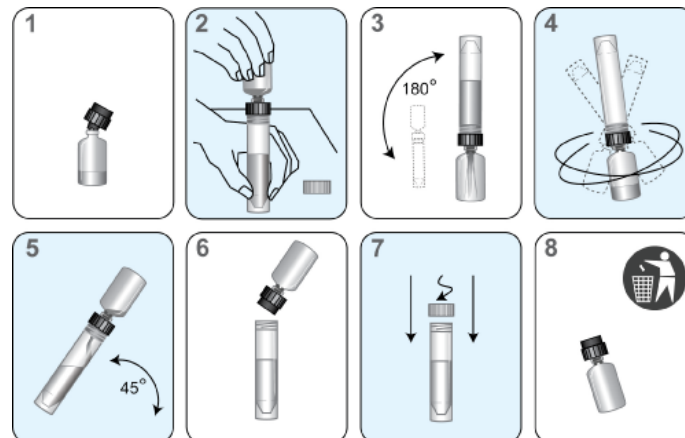


Abbildung 1. Rekonstitutionsverfahren mit dem Panther System

2. Vorbereitung von Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR)
 - a. Paaren Sie die entsprechenden Flaschen TCR und TCR-B.
 - b. Prüfen Sie die Reagenzchargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die entsprechenden Reagenzien im Kit miteinander gepaart wurden.

- c. Öffnen Sie die Flasche mit TCR und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
 - d. Öffnen Sie die Flasche mit TCR-B und gießen Sie den gesamten Inhalt in die Flasche mit TCR. Sie können erwarten, dass eine geringe Menge Flüssigkeit in der TCR-B-Flasche verbleibt.
 - e. Verschließen Sie die TCR-Flasche und schwenken Sie die Lösung behutsam, um den Inhalt zu mischen. Vermeiden Sie während dieses Schritts Schaumbildung.
 - f. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.
 - g. Werfen Sie die TCR-B-Flasche und den Deckel weg.
3. Vorbereitung von Selektionsreagenz
- a. Überprüfen Sie die Chargennummer auf der Reagenzflasche, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
 - b. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.

Hinweis: Mischen Sie Amplifikations-, Enzym-, Sonden- und Selektionsreagenz vor dem Einsetzen in das System gründlich durch vorsichtiges Umdrehen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.

C. Reagenzienvorbereitung für bereits rekonstituierte Reagenzien

1. Zuvor rekonstituierte Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Assays auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden.
Option: Die mit Deckel verschlossenen Plastikflaschen mit den rekonstituierten Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien können auf einen Wippschüttler für Röhrchen mit mäßiger Geschwindigkeit und Neigung gestellt werden, bis die Reagenzien Raumtemperatur erreicht haben und gründlich durchgemischt sind.
2. Wenn das rekonstituierte Sondenreagenz einen Niederschlag enthält, der bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie die mit Deckel verschlossene Flasche 1 bis 2 Minuten auf eine Temperatur nicht über 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Mischen Sie das Sondenreagenz vor dem Laden in das System durch Umdrehen, ohne dabei Schaum zu bilden.
3. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.
4. Reagenzflaschen nicht nachfüllen. Das Panther System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.
Warnung: Ausreichendes Mischen der Reagenzien ist erforderlich, um die erwarteten Testergebnisse zu erhalten.

D. Probenhandhabung

1. Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. Proben nicht mit dem Vortex-Mischer mischen.
3. Optisch kontrollieren, ob jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt.
 - a. In Unisex-Abstrichproben-Transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner blauer Aptima Probenentnahmetupfer.
 - b. In einem Multitest- und Vaginalabstrich-Proben-transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner rosafarbener Aptima Probenentnahmetupfer.
 - c. In Urin-Proben-transportröhrchen liegt das End-Urinvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.

- d. Im Aptima Probentransportröhrchen für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung befindet sich kein Tupfer.
4. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer.
 - a. Wenn sich in einem Transportröhrchen im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
 - b. Weist ein Probenröhrchen ein geringeres Volumen auf, als in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
 - c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urintransportröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Reaktionsgefäß stechen.
 - d. Wenn eine Urinprobenröhrchen ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat die Probenabgabe nicht verhindert.

Hinweis: Bei Nichtbefolgen von Schritt 4a – c kann aus dem Probenröhrchendeckel Flüssigkeit auslaufen.

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 *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System* und unter *Verfahrenshinweise* ein. Achten Sie darauf, dass Reagenzienständer und TCR-Adapter geeigneter Größe verwendet werden.
2. Laden Sie die Proben.

Verfahrenshinweise

A. Kontrollen

1. Um einen vorschriftsmäßigen Betrieb mit der Aptima Assay Software für das Panther System sicherzustellen, ist ein Paar Kontrollen erforderlich. Die Röhrchen mit Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC und Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT können in eine beliebige Ständerposition bzw. Bahn im Probenfach des Panther Systems geladen werden. Die Pipettierung der Patientenproben beginnt, sobald eine der beiden folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - a. Das System verarbeitet derzeit ein Kontrollenpaar.
 - b. Gültige Ergebnisse für die Kontrollen werden auf dem System registriert.
2. Sobald die Kontrollenröhrchen für ein bestimmtes Reagenzienkit pipettiert wurden und in Bearbeitung sind, können mit dem zugehörigen Assayreagenzienkit bis zu 24 Stunden lang Patientenproben ausgeführt werden, **es sei denn, dass:**
 - a. Die Kontrollenergebnisse ungültig sind.
 - b. Das zugehörige Assayreagenzienkit wird aus dem System genommen.
 - c. Die Haltbarkeit des zugehörigen Assayreagenzienkits ist überschritten.
3. Jedes Aptima-Kontrollröhrchen kann einmal getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als einmal aus dem Röhrchen zu pipettieren, kann es zu Fehlern aufgrund unzureichender Mengen kommen.

B. Temperatur

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

C. Handschuhpuder

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

D. Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das Panther System

Es gibt viele laborspezifische Faktoren, die zu Kontamination beitragen können, darunter Testvolumen, Arbeitsablauf, Krankheitsprävalenz und verschiedene andere Laboraktivitäten. Diese Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn die Häufigkeit der Kontaminationsüberwachung festgelegt wird. Die Intervalle zur Kontaminationsüberwachung sollten im Hinblick auf die Praktiken und Verfahren jedes Labors festgelegt werden.

Zur Überwachung der Laborkontamination kann das folgende Verfahren mit dem Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben durchgeführt werden:

1. Beschriften Sie die Tupfertransportgefäße mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Probenentnahmetupfer (blauer Schaft mit grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Aptima Probentransportmedium (STM) an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung eine Tupferprobe auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportröhrchen ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig brechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Das Transportröhrchen für den Probenentnahmetupfer wieder fest verschließen.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.
7. Proben mit dem Aptima GC Assay auf dem Panther System testen.
8. Falls Proben ein positives Ergebnis erzielen, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Bei positiven oder mehrdeutigen GC-Ergebnissen siehe *Testauswertung – Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse*. Für weitere Informationen über die spezifische Kontaminationsüberwachung des Panther Systems wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Hologic.

Testauswertung – Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse

A. Testauswertung

Die Assayergebnisse werden von der Aptima Assay-Software mit dem GC-Protokoll automatisch ausgewertet. Ein Test kann gemäß Feststellung anhand der Gesamt-RLU im Detektionsschritt negativ, mehrdeutig, positiv oder ungültig sein (siehe unten). Ein Testergebnis kann aufgrund von RLU-Werten, die außerhalb der normal erwarteten Bereiche liegen, ungültig sein. Anfänglich mehrdeutige oder ungültige Testergebnisse sollten durch Testwiederholung neu bestimmt werden.

Testauswertung	Gesamt-RLU (x1000)
Negativ	0* bis < 50
Unbestimmt	50 bis < 100
Niedriger RLU-Wert positiv ^{1,2}	100 bis < 2,000
Positiv ¹	2.000 bis < 12,000
Ungültig	0* oder > 12.000

*Ein Ergebnis von Null (0 x 1000) RLU auf dem Laufbericht stellt einen Wert zwischen Null und 999 RLU dar. RLU-Werte von weniger als 690 auf dem Panther System werden als ungültig gemeldet.

¹Hinsichtlich der RLU-Verteilung der Ergebnisse siehe Tabelle 3. Die RLU-Größe ist kein Hinweis auf die Organismenkonzentration in der Probe.

²Im niedrig positiven Bereich weisen die Daten darauf hin, dass positive Ergebnisse sorgfältig ausgewertet werden sollten, wobei die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines echten positiven Ergebnisses.

B. Ergebnisse und Akzeptanz von Qualitätskontrollen

Die Negativkontrolle für GC, mit der Kennzeichnung „KONTROLLE + CT PCT / KONTROLLE – GC NGC“, und die Positivkontrolle für GC, mit der Kennzeichnung „KONTROLLE + GC PGC / KONTROLLE – CT NCT“, fungieren als Kontrollen für die Testschritte Target-Capture, Amplifikation und Detektion. Es können weitere Kontrollen für Zytolyse und RNA-Stabilisierung mit aufgenommen werden, um den Richtlinien oder Anforderungen von örtlichen, regionalen und/oder staatlichen Bestimmungen und Akkreditierungsorganisationen zu genügen. Die positive Kontrolle für GC, mit der Bezeichnung „KONTROLLE + GC PGC / KONTROLLE – CT NCT“, enthält nicht infektiöse GC-rRNA. Bei Bedarf können zusätzliche Kontrollen als Kit bestellt werden. Die richtige Vorbereitung der Patientenproben wird visuell durch das Vorhandensein eines einzigen Aptima-Probenabstrichtupfers im Probentransferröhrchen, ein endgültiges Urinvolumen zwischen den schwarzen Fülllinien eines Urinproben-Transferröhrchens oder die Abwesenheit eines Abstrichtupfers im Aptima-Probentransferröhrchen für Papanicolaou-Abstriche (liquid Pap) bestätigt.

Die Positivkontrollen müssen die folgenden Testergebnisse produzieren:

Kontrolle	Gesamt-RLU (x1000)	GC-Ergebnis
Positivkontrolle, CT/ Negativkontrolle, GC	0* und < 50	Negativ
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	≥ 100 und < 12.000	Positiv

*Ein Ergebnis von Null (0 x 1000) RLU auf dem Laufbericht stellt einen Wert zwischen Null und 999 RLU dar. RLU-Werte von weniger als 690 auf dem Panther System werden als ungültig gemeldet.

1. Die Aptima Assay Software beurteilt die Kontrollen automatisch entsprechend den vorstehenden Kriterien und berichtet den Run-Status als PASS (ERFOLGREICH), wenn die Laufkontrollkriterien erfüllt sind, und FAIL (FEHLGESCHLAGEN), wenn die Laufkontrollkriterien nicht erfüllt sind.
2. Wenn der Run-Status FAIL (FEHLGESCHLAGEN) ist, sind alle Testergebnisse im gleichen Lauf ungültig und dürfen nicht berichtet werden.
3. Jedes Labor sollte geeignete Kontrollverfahren implementieren, um die lokalen Anforderungen zu erfüllen.

Hinweis: Wenden Sie sich an den technischen Kundendienst von Hologic, wenn Sie bei Kontrollen außerhalb des zulässigen Bereichs Hilfe benötigen.

4. Negativkontrollen sind u. U. bei der Überwachung von zufälliger Verschleppung nicht effektiv. Siehe *Verschleppungsstudien für das Panther System* für die Ergebnisse einer analytischen High-Target-Verschleppungsstudie, die durchgeführt wurde, um die Kontrolle einer Verschleppung auf das Panther System nachzuweisen.

C. Probenvorbereitungskontrolle (optional)

Die Negativkontrolle für GC, mit der Kennzeichnung „KONTROLLE + CT PCT / KONTROLLE – GC NGC“, und die Positivkontrolle für GC, mit der Kennzeichnung „KONTROLLE + GC PGC / KONTROLLE – CT NCT“, fungieren als Kontrollen für die Testschritte Target-Capture, Amplifikation und Detektion und müssen in jedem Testlauf mitgeführt werden. Bei Bedarf können Kontrollen für Zytolyse und RNA-Stabilisierung entsprechend den Anforderungen der entsprechenden Akkreditierungsorganisationen oder der Laborverfahren der einzelnen Einrichtungen im Test mitgeführt werden. Bekannte positive Proben können als Kontrollen dienen, indem sie in Verbindung mit unbekanntem Proben vorbereitet und getestet werden. Proben, die als Vorbereitungskontrollen verwendet werden, müssen gemäß den Informationen in der Packungsbeilage gelagert, gehandhabt und getestet werden. Die Probenvorbereitungskontrollen sollten in der gleichen Weise ausgewertet werden, wie es für die Patiententestproben beschrieben wurde. Siehe *Testauswertung – Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse* und/oder *Patienten-Testergebnisse*.

D. Patienten-Testergebnisse

1. Wenn die Kontrollen in einem Lauf nicht die erwarteten Ergebnisse produzieren, dürfen die Testergebnisse für die Patientenproben des gleichen Laufs nicht berichtet werden.
2. Ergebnisse von Abstrichen, Urinproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung. Siehe *Hinweise* unten.
 - a. Erste Ergebnisse

GC Pos*	Positiv für GC-rRNA.
GC Neg	Vermutlich negativ für GC-rRNA.
GC unbest.	Die Probe sollte neu getestet werden.
Ungültig	Die Probe sollte neu getestet werden.

b. Ergebnisse des wiederholten Tests

GC Pos*	Positiv für GC-rRNA.
GC Neg	Vermutlich negativ für GC-rRNA.
GC unbest.	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.
Ungültig	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.

*Positive Probenergebnisse mit niedrigem RLU sind in dieser Kategorie enthalten. Siehe *Testauswertung – Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse* oben.

Hinweise

- Das erste gültige, nicht mehrdeutige Ergebnis für jedes Analyt ist das Ergebnis, das berichtet werden sollte.
- Für die Interpretation der Aptima GC Testergebnisse bei asymptomatischen Personen bzw. bei Personen in Populationen mit geringer Prävalenz wird eine sorgfältige Prüfung der Leistungsdaten empfohlen.
- Ein negatives Ergebnis schließt nicht das Vorliegen einer GC-Infektion aus, weil die Ergebnisse von der angemessenen Probenentnahme, Abwesenheit von Inhibitoren und ausreichender nachzuweisender rRNA abhängen. Die Testergebnisse können durch eine unsachgemäße Probenentnahme, falsche Probenlagerung, technische Fehler, Probenverwechslung oder Target-Konzentrationen unter der Detektionsgrenze des Tests beeinträchtigt sein.
- Der Test von Endozervikalproben wird bei Patientinnen empfohlen, bei denen der klinische Verdacht auf eine Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion besteht. Wenn sowohl ein Papanicolaou-Abstrich als auch ein endozervikaler Abstrich entnommen werden, muss der Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung vor dem endozervikalen Abstrich entnommen werden.

Einschränkungen

- A. Dieser Assay darf nur von geschulten Mitarbeitern durchgeführt werden, die im Verfahren unterwiesen wurden. Eine Nichtbefolgung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage kann fehlerhafte Ergebnisse zur Folge haben.
- B. Die Effekte von Tamponverwendung, Intimduschen und Probenentnahmevariablen auf die Detektion von GC wurden nicht beurteilt.
- C. Die Präsenz von Schleimhaut in endozervikalen Patientenproben beeinträchtigt nicht die Detektion von GC mit dem Aptima GC Assay. Um jedoch die sachgemäße endozervikale Probenentnahme sicherzustellen, sollte übermäßige Schleimhaut entfernt werden.
- D. Die Entnahme von Urinproben, Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) soll kein Ersatz für Zervixuntersuchungen und endozervikale Proben zur Diagnose von urogenitalen Infektionen bei Frauen sein. Die Patientinnen können Zervizitis, Urethritis, Harnwegsinfektionen oder Vaginalinfektionen anderer Ursache oder als gleichzeitig vorliegende Infektionen durch andere Erreger aufweisen.
- E. Der Aptima GC Assay ist nicht für die Abklärung bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch oder für andere rechtsmedizinische Indikationen vorgesehen.
- F. Zuverlässige Ergebnisse hängen von einer angemessenen Probenentnahme ab. Weil das für diesen Assay verwendete Transportsystem keine mikroskopische Beurteilung der Probeneignung zulässt, sind ordnungsgemäße Probenentnahmetechniken erforderlich. Bitte lesen Sie dazu die Packungsbeilage des entsprechenden Aptima Probenentnahmekits.
- G. Ein therapeutischer Erfolg oder Misserfolg kann nicht mit dem Aptima GC Assay bestimmt werden, da die Nukleinsäure auch nach angemessener Antibiose fortbestehen kann.
- H. Die Ergebnisse des Aptima GC Assays sollten in Verbindung mit anderen dem Arzt verfügbaren Labor- oder klinischen Daten ausgewertet werden.
- I. Ein negatives Ergebnis schließt eine mögliche Infektion nicht aus, weil die Ergebnisse von der angemessenen Probenentnahme abhängen. Die Testergebnisse können durch eine unsachgemäße Probenentnahme, technische Fehler, Probenverwechslung oder Target-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze des Tests beeinträchtigt sein.
- J. Der Aptima GC Assay liefert qualitative Ergebnisse. Daher darf keine Korrelation zwischen der Größe eines positiven Testmesssignals und der Anzahl der Organismen in einer Probe aufgestellt werden.
- K. Für klinische Studien mit Vaginalabstrichen, endozervikalen Proben, männlichen Urethraabstrichen und Urinproben wird die Leistung zum Nachweis von GC aus Populationen mit hoher Prävalenz abgeleitet. Positive Ergebnisse bei Populationen mit niedriger Prävalenz sollten sorgfältig interpretiert werden, unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines echten positiven Ergebnisses.
- L. Für klinischen Studien mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) wird die Leistung des Aptima GC Assays zum Nachweis von GC primär aus Populationen mit geringer Prävalenz abgeleitet. Trotzdem sollten positive Ergebnisse bei Populationen mit niedriger Prävalenz vorsichtig interpretiert werden, unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines echten positiven Ergebnisses.

- M. Die Leistung des Aptima-Probentransferkits wurde für die Testung desselben Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung sowohl vor und nach der ThinPrep-Papanicolaou-Bearbeitung nicht beurteilt.
- N. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap specimens), die mit anderen Geräten als dem ThinPrep 2000 Prozessor bearbeitet wurden, flossen nicht für die Verwendung in Aptima Assays ein.
- O. Von der Patientin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Diagnoseoption für Frauen, wenn anderweitig keine gynäkologische Untersuchung indiziert ist.
- P. Die Anwendung von von den Patienten (selbst) durchgeführten vaginalen Abstrichen ist auf Gesundheitsversorgungseinrichtungen beschränkt, wo Unterstützung/Beratung zur Erläuterung der Verfahren und Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung stehen.
- Q. Der Aptima GC Assay wurde nicht zur Verwendung mit Vaginalabstrichproben, die von Probandinnen zuhause entnommen wurden, validiert.
- R. Die Leistung des Aptima GC Assays mit Proben von Jugendlichen unter 14 Jahren wurde nicht bestimmt.
- S. Testen von urethralen Abstrichproben von asymptomatischen Männern wird wegen des geringen prädiktiven Wertes eines positiven Ergebnisses, wie es in der klinischen Studie beobachtet wurde, nicht empfohlen.
- T. Die Leistung des Panther Systems wurde nicht in Höhen über 2000 m (6561 Fuß) ermittelt.
- U. Es gibt keinen Nachweis für Abbau von Nukleinsäuren in PreservCyt-Lösung. Weist ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) geringe Mengen an GC-Zellmaterial aufweist, kann sich dieses Zellmaterial ungleich verteilen. Im Gegensatz zur direkten Probenentnahme mit STM bewirkt das zusätzliche Volumen der PreservCyt-Lösung eine größere Verdünnung des Probenmaterials. Diese Faktoren können die Fähigkeit beeinträchtigen, kleine Mengen von Organismen im gesammelten Material nachzuweisen. Wenn negative Ergebnisse aus der Probe nicht dem klinischen Eindruck entsprechen, kann eine neue Probenentnahme notwendig sein.
- V. Die Kunden müssen einen LIS-Transfer unabhängig validieren.

Ergebnisse von klinischen Studien

Die Leistungsmerkmale des Aptima GC Assays wurden im Rahmen von drei klinischen Untersuchungen, die in Nordamerika durchgeführt wurden, bestimmt. Zunächst bestimmte die klinische Probenstudie die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des Aptima GC Assays unter Einsatz von vom Kliniker entnommenen endozervikalen, vaginalen und männlichen urethralen Abstrichen, von den Probanden (selbst) durchgeführten vaginalen Abstrichen und Urinproben von Männern und Frauen. Die zweite klinische Prüfung bestimmte die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des Aptima GC Assays unter Einsatz des PreservCyt-Transportmediums (eine Komponente des ThinPrep 2000-Systems). Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) wurden auch auf die laborinterne Präzision mit dem Aptima GC Assay beurteilt.

Die klinischen Prüfungen zur Ermittlung der Sensitivität, Spezifität und der prädiktiven Werte des Aptima GC Assays erfolgten mit einem halbautomatischen DTS®-System. Der Assay wurde dann auf ein vollautomatisches Tigris® DTS-System migriert (ohne Änderungen an der Assay-Formulierung), wobei klinische Vergleichbarkeitsstudien durchgeführt wurden. Abschließend wurden klinische Vergleichbarkeitsstudien verwendet, um den Aptima GC Assay vom Tigris DTS in sein aktuell verwendetes System, das Panther System, zu migrieren. Daten aus den ersten Studien mit den DTS- oder Tigris DTS-Systemen können hier gezeigt werden, um die Ermittlung der Assayleistung zu unterstützen, wobei die aktuelle Verwendung dieser Systeme nicht länger vom Hersteller unterstützt wird.

In der dritten klinischen Untersuchung wurde die klinische Leistung des Aptima GC Assays bei mindestens 14 Jahre alten, sexuell aktiven männlichen und weiblichen Personen mit und ohne STI-Symptomatik beurteilt. Die Studie untersuchte von den Patientinnen selbst durchgeführte vaginale Abstriche und Urinproben, die mit dem Panther System getestet wurden.

Erwartete Werte

Die GC-Positivität in Patientenpopulationen hängt von Risikofaktoren wie Alter, Lebensstil, Symptomatik oder Asymptomatik und der Sensivität des Tests zur Infektionserkennung ab. Tabelle 1a und Tabelle 1b schlüsseln die Positivität von GC in Nordamerika laut Aptima GC Assay unter Einsatz des DTS-Systems nach Probenart für zwei klinische Studien auf. Tabelle 1c fasst die Positivität von *N. gonorrhoeae* für den Aptima GC Assay auf dem Panther System gemäß einer weiteren klinischen Studie zusammen.

Tabelle 1a: *N. gonorrhoeae*-Positivität nach Prüfzentrum und insgesamt gemäß Bestimmung anhand der Ergebnisse mit dem Aptima GC Assay auf dem DTS-System

Prüfzentrum	% (Anz. positiv / Anz. getestet)											
	MS		MU		FS		FU		PVS		CVS	
1	21,4	(54/252)	21,4	(54/252)	6,1	(14/229)	5,7	(13/230)	6,4	(14/219)	6,1	(14/230)
2	26,5	(93/351)	20,1	(71/354)	16,1	(32/199)	15,0	(30/200)	16,2	(32/198)	16,6	(33/199)
3	0,0	(0/4)	0,0	(0/4)	4,4	(5/114)	3,5	(4/113)	3,6	(4/111)	3,5	(4/113)
4	N. Z.		N. Z.		2,3	(6/266)	1,9	(5/270)	2,2	(6/267)	3,0	(8/269)
5	5,5	(11/200)	5,5	(11/200)	1,5	(3/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)	1,0	(2/199)
6	14,5	(44/304)	13,4	(41/305)	8,2	(24/294)	5,7	(17/296)	8,3	(24/290)	7,5	(22/295)
7	5,8	(12/207)	5,8	(12/207)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)	0,0	(0/102)
8	N. Z.		N. Z.		2,0	(1/49)	2,0	(1/49)	2,1	(1/48)	2,0	(1/51)
Alle	16,2	(214/1318)	14,3	(189/1322)	5,9	(85/1452)	4,9	(72/1459)	5,8	(83/1434)	5,8	(84/1458)

MS = Abstrich der männlichen Harnröhre; **MU** = Urinprobe vom Mann; **FS** = endozervikaler Abstrich; **FU** = Urinprobe der Frau; **PVS** = Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; **CVS** = Vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; **n. z.** = nicht verfügbar.

Tabelle 1b: *N. gonorrhoeae*-Positivität nach Prüfzentrum und insgesamt laut den Ergebnissen mit dem Aptima GC Assay auf dem DTS-System bei Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap Solution)

Prüfzentrum	% (Anz. positiv / Anz. getestet)	
1	5,0	(5/100)
2	0,8	(1/124)
3	0,8	(4/475)
4	1,4	(4/287)
5	0,0	(0/297)
6	0,5	(2/364)
Alle	1,0	(16/1647)

Tabelle 1c: *N.-gonorrhoeae*-Positivität laut den Ergebnissen mit dem Aptima GC Assay auf dem Panther System bei von den Patientinnen selbst durchgeführten Vaginalabstrichen sowie männlichen und weiblichen Urinproben nach Prüfzentrum

Prüfzentrum	Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen ohne Mehrdeutigkeit)		
	PVS	FU	MU
1	14,3 (3/21)	13,6 (3/22)	21,7 (38/175)
2	1,3 (5/383)	1,3 (5/385)	0,8 (3/373)
3	0 (0/75)	0 (0/74)	0 (0/61)
4	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/13)
5	2,0 (5/254)	2,0 (5/250)	8,3 (34/409)
6	2,0 (10/494)	2,1 (10/484)	9,4 (29/307)
7	2,0 (5/246)	1,6 (4/245)	5,3 (12/225)
8	0 (0/95)	0 (0/97)	0 (0/32)
9	0,3 (1/313)	0 (0/261)	0 (0/218)
10	4,3 (11/255)	4,0 (10/253)	11,0 (10/91)
11	0 (0/96)	0 (0/91)	0 (0/54)
Alle	1,8 (40/2237)	1,7 (37/2167)	6,4 (126/1958)

FU = weiblicher Urin; MU = männlicher Urin; PVS = von der Patientin selbst durchgeführter Vaginalabstrich.

Positive und negative Vorhersagewerte für hypothetische Prävalenzraten in Nordamerika

Die geschätzten prädiktiven Positiv- und Negativwerte (PPV und NPV) für verschiedene hypothetische Prävalenzraten unter Einsatz des Aptima GC Assays auf dem DTS-System sind in Tabelle 2a aufgeführt. Diese Berechnungen basieren auf hypothetischen Prävalenzraten und der Gesamtsensitivität und -spezifität, die vom Patienteninfektionsstatus geschätzt wurden. Die Gesamtsensitivität und -spezifität für den Aptima GC Assay auf dem DTS-System betrug 97,6 % bzw. 99,3 % (Tabelle 2a). Der tatsächliche positive bzw. negative prädiktive Wert (PPV bzw. NPV) für vom Arzt entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstriche, von der Patientin (selbst) entnommene Vaginalabstriche sowie männliche und weibliche Urinproben sind aus Tabelle 6a für jedes Prüfzentrum und insgesamt ersichtlich. Die tatsächlichen PPV- und NPV-Angaben für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung mit dem Aptima GC Assay auf dem DTS-System sind in Tabelle 6b aufgeführt.

Tabelle 2a: Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten in Nordamerika auf dem DTS-System

Hypothetische Prävalenzrate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	97,6	99,3	58,7	100,0
2	97,6	99,3	74,1	100,0
5	97,6	99,3	88,1	99,9
10	97,6	99,3	94,0	99,7
15	97,6	99,3	96,1	99,6
20	97,6	99,3	97,2	99,4
25	97,6	99,3	97,9	99,2
30	97,6	99,3	98,4	99,0

Die geschätzten PPV- und NPV-Angaben des Aptima GC Assays auf dem Panther System über verschiedene hypothetische Prävalenzraten hinweg sind für jeden Probentyp in Tabelle 2b aufgeführt. Für jeden Probentyp werden die PPV und NPV für verschiedene hypothetische Prävalenzraten unter Verwendung der Gesamtsensitivitäts- und -spezifitätsschätzungen aus der multizentrischen klinischen Studie abgeleitet (siehe Tabelle 11).

Tabelle 2b: Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten in Nordamerika nach Probenart auf dem Panther System

Probenart		Hypothetische Prävalenz						
		1 %	2 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
PVS	PPV (%)	91,3	95,5	98,2	99,1	99,5	99,6	99,7
	NPV (%)	99,9	99,9	99,7	99,4	99,1	98,8	98,4
FU	PPV (%)	95,2	97,6	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	99,9	99,8	99,6	99,2	98,7	98,1	97,5
MU	PPV (%)	94,8	97,4	99,0	99,5	99,7	99,8	99,8
	NPV (%)	100	100	99,9	99,8	99,7	99,6	99,5

FU = weiblicher Urin; MU = männlicher Urin; NPV = negativ prädiktiver Wert; PPV = positiv prädiktiver Wert; PVS = von der Patientin selbst durchgeführter Vaginalabstrich.

RLU-Verteilung für den Aptima GC Assay auf dem DTS-System

Abbildung 2 zeigt die RLU-Verteilung für den Aptima GC Assay für die folgenden Probenarten, die in der klinischen Studie getestet wurden. Bei symptomatischen Patienten waren dies vom Arzt entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstriche sowie von den Patienten durchgeführte männliche und weibliche Urinproben und bei asymptomatischen Patientinnen vom Arzt entnommene endozervikale und vaginale Abstriche sowie von der Patientin durchgeführte Vaginalabstriche, männliche und weibliche Urinproben. Tabelle 3 fasst die RLU-Verteilung für die positiven und negativen Gesamtergebnisse sowie die falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse für jeden Patientenprobentyp relativ zum Infektionsstatus der Patienten zusammen. Bei bestimmten Probenarten ist mit zunehmenden RLU-Werten ein Trend zu einem steigenden Anteil an echten positiven Testergebnissen zu beobachten.

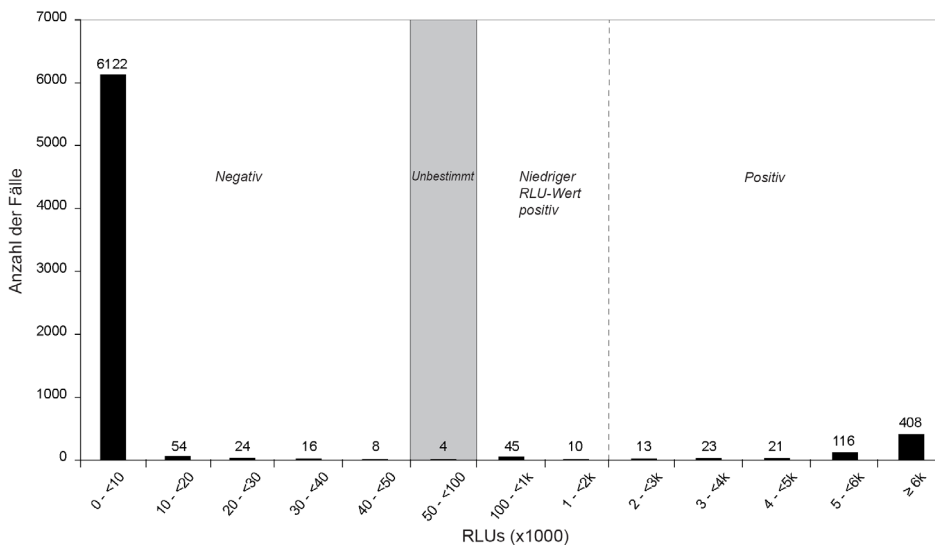


Abbildung 2. Häufigkeit der RLU-Verteilung für den Aptima GC Assay auf dem DTS-System

Tabelle 3: RLU-Verteilung für den Aptima GC Assay auf dem DTS-System

	RLUs (x 1000)												
	0 – <10	10 – <20	20 – <30	30 – <40	40 – <50	50 – <100	100 – <1000	1000 – <2000	2000 – <3000	3000 – <4000	4000 – <5000	5000 – <6000	≥ 600 0
Positive insgesamt	-	-	-	-	-	-	45	10	13	23	21	116	408
Falsch Positive insgesamt	-	-	-	-	-	-	35	6	2	4	0	3	0
CVS	-	-	-	-	-	1	5	3	0	1	0	2	0
PVS	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	1	0
FS	-	-	-	-	-	2	12	1	0	0	0	0	0
MS	-	-	-	-	-	1	9	0	1	0	0	0	0
FU	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0	0	0
MU	-	-	-	-	-	0	5	2	1	1	0	0	0
Negative insgesamt	6122	54	24	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-
Falsch Negative insgesamt	7	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
CVS	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
PVS	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
FS	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
MS	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
FU	3	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
MU	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

CVS = vom Kliniker entnommener vaginaler Abstrich; **PVS** = von der asymptomatischen Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich; **FS** = endozervikaler Abstrich; **MS** = Urethraabstrich bei ausschließlich symptomatischen Männern; **FU** = Urinprobe der Frau; **MU** = Urinprobe vom Mann.

Die schattierte Spalte entspricht einem mehrdeutigen Bereich.

Klinische Leistung des DTS-Systems

Klinische Probenstudie mit endozervikalem Abstrich, Abstrich der männlichen Harnröhre, vaginalem Abstrich und Urinproben

Vom Kliniker entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben, von den Patienten (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche und Urinproben vom Mann und der Frau wurden von 2787 symptomatischen und asymptomatischen männlichen und weiblichen Probanden entnommen, die an acht geographisch verschiedenen Prüfzentren in Nordamerika an Kliniken für Gynäkologie/Geburtshilfe, sexuell übertragbare Krankheiten (STD), Teenager und Familienplanung teilnahmen. Die Probanden wurden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome wie Ausfluss, Dysurie und Unterleibsschmerzen berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten. Von den 1.392 asymptomatischen Probanden, die an der Studie teilnahmen, waren 2 im Alter von unter 16 Jahren, 237 waren im Altersbereich von 16 bis 20, 423 waren im Altersbereich von 21 bis 25 und 730 waren im Alter von über 25 Jahren. Von den 1.395 symptomatischen Probanden, die an der Studie teilnahmen, waren 211 im Altersbereich von 16 bis 20, 494 waren im Altersbereich von 21 bis 25 und 690 waren im Alter von über 25 Jahren.

Drei Proben wurden von jedem der 1322 qualifizierten männlichen Probanden gesammelt. Fünf Proben wurden von jeder der 1.465 qualifizierten Probandinnen gesammelt. Bei den männlichen Probanden wurden zwei randomisierte urethrale Abstrichproben, gefolgt von einer Urinprobe, gesammelt. Bei den Probandinnen wurde eine Urinprobe, gefolgt von einem vom Patienten (selbst) durchgeführten vaginalen Abstrich, eine vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe und zwei randomisierte Endozervix-Abstrichproben entnommen. Die GC-Ergebnisse des Aptima GC Assays und des Aptima Combo 2-Tests wurden von den beiden vaginalen Abstrichen, einem endozervikalen Abstrich, einem Abstrich der männlichen Harnröhre und einem männlichen und weiblichen Urinaliquot erzeugt. Die restlichen endozervikalen Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und männlichen und weiblichen Urinaliquote wurden mit einem anderen im Handel erhältlichen NAAT getestet. Endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben und männliche und weibliche Urinproben, die im Aptima Combo 2-Test und dem anderen im Handel erhältlichen NAAT getestet wurden, wurden als Referenz-NAATs verwendet, um den Infektionsstatus für jeden Probanden zu ermitteln. Die Proben wurden entweder am Prüfzentrum des jeweiligen Probanden oder an einem externen Testzentrum getestet.

Alle Leistungsberechnungen beruhten auf der Gesamtanzahl der Aptima GC Assay-Ergebnisse für vom Kliniker entnommene endozervikale und vaginale Abstriche sowie Abstriche der männliche Harnröhre und Urinproben von Männern und Frauen, im Vergleich zu einem Algorithmus zur Bestimmung des Patienteninfektionsstatus für jedes Geschlecht. Im Algorithmus wurde die Kennzeichnung eines Probanden als mit GC infiziert oder nicht infiziert auf Ergebnissen für Abstriche und Urinproben des im Handel erhältlichen Aptima Combo 2 Assays und dem anderen im Handel erhältlichen NAAT basiert. Die Probanden wurden als mit GC infiziert angesehen, wenn zwei der vier Abstriche und Urinproben im Aptima Combo 2 Assay und dem anderen Referenz-NAAT ein positives Ergebnis aufwiesen (positives Testergebnis für eine Probe in jedem NAAT). Die Probandinnen wurden als nicht infiziert angesehen, wenn weniger als zwei Referenz-NAAT-Ergebnisse positiv waren. Es wurde keine Kultur als Referenztest verwendet.

Insgesamt wurden 7.653 Ergebnisse des Aptima GC Assays (mit dem DTS-System) zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität herangezogen. Sensitivität und Spezifität des GC Assays nach Geschlecht, Probenotyp und Symptomstatus sind aus Tabelle 4 ersichtlich. Tabelle 6a zeigt die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des Aptima GC Assays im

Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt. Die Tabellen 7a–7e fassen die Anzahl der Ergebnisse von symptomatischen und asymptomatischen Patienten zusammen, die nach dem Algorithmus für den Infektionsstatus von Patienten als mit GC infiziert oder nicht infiziert eingestuft wurden.

Von den 2.787 teilnehmenden Probanden hatten 15 einen unbekanntem GC-Patienteninfektionsstatus. Die Probandinnen wurden mit einem unbekanntem Patienteninfektionsstatus belegt, wenn es keine Ergebnisse gab, die eine endgültige Entscheidung über den Infektionsstatus erlaubt hätten. Die Ergebnisse dieser Probanden wurden in den Leistungsberechnungen nicht berücksichtigt. Unter den 7.704 Ergebnissen des Aptima GC Assays waren 22 Patientenproben (0,29 %), die zuerst ungültige oder mehrdeutige Testergebnisse erzeugten. Nach dem Wiederholungstest dieser Proben waren noch 4 mehrdeutig und wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Die restlichen 18 Proben produzierten nach dem Wiederholungstest gültige Testergebnisse und wurden in den Berechnungen zur klinischen Leistung berücksichtigt.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität des Aptima GC Assays relativ zum Patienteninfektionsstatus nach Symptomstatus und insgesamt für Abstriche der männlichen Harnröhre, Urinproben vom Mann, weiblichen endozervikalen Abstrich, Urinproben von der Frau, von der asymptomatischen Probandin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche und vom Kliniker entnommene vaginale Abstriche

Patientenprobe	Symptomstatus	N	TP	FP	TN	FN	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)	
Männlich	Tupfer	Symptomatisch	575	171	10 ^a	393	1	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)
	Urin	Symptomatisch	576	171	4 ^b	400	1	99,4 (96,8-100)	99,0 (97,5-99,7)
		Asymptomatisch	745	9	5 ^c	730	1	90,0 (55,5-99,7)	99,3 (98,4-99,8)
		Alle	1321	180	9 ^d	1130	2	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)
Weiblich	Tupfer	Symptomatisch	805	52	8 ^e	744	1	98,1 (89,9-100)	98,9 (97,9-99,5)
		Asymptomatisch	635	20	5 ^f	609	1	95,2 (76,2-99,9)	99,2 (98,1-99,7)
		Alle	1440	72	13 ^g	1353	2	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)
	Urin	Symptomatisch	810	48	2 ^h	755	5	90,6 (79,3-96,9)	99,7 (99,0-100)
		Asymptomatisch	639	21	1 ⁱ	616	1	95,5 (77,2-99,9)	99,8 (99,1-100)
		Alle	1449	69	3 ^j	1371	6	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)
Von der Patientin (selbst) durchgeführter	Vaginal-Tupfer	Asymptomatisch	629	21	4 ^k	604	0	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)
Vom Arzt entnommener	Vaginal-Tupfer	Symptomatisch	809	52	7 ^m	749	1	98,1 (89,9-100)	99,1 (98,1-99,6)
		Asymptomatisch	637	21	4 ⁿ	611	1	95,5 (77,2-99,9)	99,3 (98,3-99,8)
		Alle	1446	73	11 ^o	1360	2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)

TP = echt positiv; FP = falsch positiv; TN = echt negativ; FN = falsch negativ; KI = Vertrauensintervall.

GC-Ergebnisse für den Aptima Combo 2 Assay: Anz. positive Ergebnisse / Anz. Getestete Proben ^a2/10; ^b1/4; ^c1/5; ^d2/9; ^e5/8; ^f2/5; ^g7/13; ^h1/2; ⁱ1/1; ^j2/3; ^k3/4; ^l8/11; ^m6/7; ⁿ3/4; ^o9/11.

Klinische Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)

Eine prospektive multizentrische klinische Studie wurde durchgeführt, um die Verwendung des PreservCyt-Transportmediums als alternatives Medium für gynäkologische Patientenproben zum Nachweis von *N. gonorrhoeae* mit dem Aptima GC Assay zu beurteilen. 1.647 symptomatische und asymptomatische Probanden, die zu einer Klinik für Gynäkologie/Geburtshilfe, Familienplanung, Öffentliche Gesundheitspflege, Frauenklinik und Klinik für sexuell übertragbare Krankheiten (STD) kamen, wurden in der klinischen Studie beurteilt. Von diesen Patienten waren 1.288 asymptomatisch und 359 symptomatisch (Tabelle 7e). Die aufgenommenen Probanden kamen aus Prüfzentren mit einer GC-Prävalenz zwischen 0,0 % und 5,0 % (Tabelle 6b).

Von allen geeigneten Probandinnen wurden zwei Proben genommen: ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) und ein Endozervixabstrich. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) wurden mit dem Spatel/der Cytobrush oder einem besenartigen Entnahmegesetz für Zervixproben entnommen. Die Verteilung der Zervixprobenentnahmeanstrumente ist in Tabelle 5a nach Probenentnahmeort und insgesamt zusammengefasst.

Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) wurden gemäß der Bedienungsanleitung des ThinPrep 2000 Prozessors (ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual) und der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits sowie der Aptima-Transferlösung durchgeführt. Nach Bearbeitung der Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) mit dem ThinPrep 2000 Prozessor wurde die Probe in das Aptima-Probentransferkit zum Test mit dem Aptima GC Assay transferiert.

Die Sensitivität und Spezifität des Aptima GC Assays bei Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) wurden berechnet, indem die Ergebnisse mit dem Infektionsstatus der Patienten verglichen wurden. Der Algorithmus umfasst die Ergebnisse des Aptima Combo 2 Assays und Aptima GC Assays für endozervikale Abstriche. Beide Referenz-NAATs mussten zum Nachweis des Patientenstatus „infiziert“ positiv sein. Mindestens ein Referenz-NAAT musste negativ sein, um den Patientenstatus „nicht infiziert“ nachzuweisen. Das eine mehrdeutige Ergebnis, das von einem Referenz-NAAT erhalten wurde, wurde für die Zwecke der Leistungsberechnung als widersprüchlich zum Prüfungstest angesehen und der Patienteninfektionsstatus wurde daher als nicht infiziert (n=1) klassifiziert. Tabelle 7e fasst die Häufigkeit der Testergebnisse für die mit dem Aptima Combo 2 Assay und Aptima GC Assay getesteten endozervikalen Abstrichproben zusammen.

Tabelle 5b zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten des Aptima GC Assays nach Symptomstatus und insgesamt. Die Gesamtsensitivität betrug 92,3 % (12/13). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden lagen die Sensitivitäten jeweils bei 100 % (7/7) und 83,3 % (5/6). Die Gesamtspezifität betrug 99,8 % (1630/1634). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden lagen die Spezifitäten jeweils bei 99,4 % (350/352) und 99,8 % (1280/1282).

Tabelle 6b zeigt die Sensitivität und Spezifität des Aptima GC Assays nach Probenentnahmeort und insgesamt. Die Sensitivitäten lagen im Bereich von 80,0 % bis 100 %. Die Spezifitäten lagen im Bereich von 99,0 % bis 100 %.

Tabelle 5a: Verteilung des für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung verwendeten Zervixprobenentnahmeanstrumente

Verwendetes Zervixprobenentnahmeanstrument	Klinischer Entnahmeort						Gesamt
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/Cytobrush	0	124	475	287	57	364	1307
Besenartiges Instrument	100	0	0	0	240	0	340

Tabelle 5b: Sensitivität und Spezifität des Aptima GC Assays bezogen auf den Infektionsstatus der Patienten nach Symptomstatus und insgesamt für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)

Symptom	Ergebnis von Aptima GC-Test für PreservCyt-Lösung	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivität (%) (95 %-KI)	Spezifität (%) (95 %-KI)
Symptomatisch	Positiv	7	0	0	2	100 (7/7) (59,0-100)	99,4 (350/352) (98,0-99,9)
	Negativ	0	0	0	350		
	Gesamt	7	0	0	352		
Asymptomatisch	Positiv	5	0	1 ¹	1	83,3 (5/6) (35,9-99,6)	99,8 (1280/1282) (99,4-100)
	Negativ	1	0	5	1275		
	Gesamt	6	0	6	1276		
Alle	Positiv	12	0	1	3	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)
	Negativ	1	0	5	1625		
	Gesamt	13	0	6	1628		

KI = Vertrauensintervall.

+/+ = Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

+/- = Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

-/+ = Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

-/- = Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

¹Eine Patientenprobe wies ein widersprüchliches Ergebnis auf: Mehrdeutiges Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

Tabelle 6a: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Aptima GC Assays relativ zum Patienteninfektionsstatus nach Prüfzentrum und insgesamt für Abstriche der männlichen Harnröhre, Urinproben vom Mann, weibliche endozervikalen Abstriche, Urinproben von der Frau, von der asymptomatischen Probandin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche und vom Kliniker entnommene vaginale Abstriche

Patientenprobe	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Prä. (%)	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Tupfer	1	145	49	0	96	0	33,8	100 (92,7-100)	100 (96,2-100)	100	100	
	2	177	66	8	102	1	37,9	98,5 (92,0-100)	92,7 (86,2-96,8)	89,2	99,0	
	3	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	
	4	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	
	5	49	7	1	41	0	14,3	100 (59,0-100)	97,6 (87,4-99,9)	87,5	100	
	6	150	37	1	112	0	24,7	100 (90,5-100)	99,1 (95,2-100)	97,4	100	
	7	54	12	0	42	0	22,2	100 (73,5-100)	100 (91,6-100)	100	100	
	8	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	
	Alle	575	171	10	393	1	29,9	99,4 (96,8-100)	97,5 (95,5-98,8)	94,5	99,7	
Männlich	Urin	1	252	53	1	198	0	21,0	100 (93,3-100)	99,5 (97,2-100)	98,1	100
		2	353	68	3	280	2	19,8	97,1 (90,1-99,7)	98,9 (96,9-99,8)	95,8	99,3
		3	4	0	0	4	0	0,0	N. Z.	100 (39,8-100)	N. Z.	100
		4	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.
		5	200	8	3	189	0	4,0	100 (63,1-100)	98,4 (95,5-99,7)	72,7	100
		6	305	39	2	264	0	12,8	100 (91,0-100)	99,2 (97,3-99,9)	95,1	100
		7	207	12	0	195	0	5,8	100 (73,5-100)	100 (98,1-100)	100	100
		8	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.	N. Z.
		Alle	1321	180	9	1130	2	13,8	98,9 (96,1-99,9)	99,2 (98,5-99,6)	95,2	99,8

Tabelle 6a: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Aptima GC Assays relativ zum Patienteninfektionsstatus nach Prüfczentrum und insgesamt für Abstriche der männlichen Harnröhre, Urinproben vom Mann, weibliche endozervikalen Abstriche, Urinproben von der Frau, von der asymptomatischen Probandin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche und vom Kliniker entnommene vaginale Abstriche (Fortsetzung)

Patientenprobe	Prüfczentrum	N	TP	FP	TN	FN	Prä. (%)	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität % (95 %-KI)	PPV (%)	NPV (%)	
Weiblich	Tupfer	1	226	12	2	212	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100
		2	197	29	3	164	1	15,2	96,7 (82,8-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,6	99,4
		3	114	4	1	109	0	3,5	100 (39,8-100)	99,1 (95,0-100)	80,0	100
		4	260	5	1	254	0	1,9	100 (47,8-100)	99,6 (97,8-100)	83,3	100
		5	199	2	1	196	0	1,0	100 (15,8-100)	99,5 (97,2-100)	66,7	100
		6	294	19	5	269	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,2 (95,8-99,4)	79,2	99,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	N. Z.	100 (96,4-100)	N. Z.	100
		8	48	1	0	47	0	2,1	100 (2,5-100)	100 (92,5-100)	100	100
		Alle	1440	72	13	1353	2	5,1	97,3 (90,6-99,7)	99,0 (98,4-99,5)	84,7	99,9
Weiblich	Urin	1	227	11	2	213	1	5,3	91,7 (61,5-99,8)	99,1 (96,7-99,9)	84,6	99,5
		2	198	30	0	167	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	100 (97,8-100)	100	99,4
		3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100
		4	265	5	0	260	0	1,9	100 (47,8-100)	100 (98,6-100)	100	100
		5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100
		6	296	16	1	275	4	6,8	80,0 (56,3-94,3)	99,6 (98,0-100)	94,1	98,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	N. Z.	100 (96,4-100)	N. Z.	100
		8	49	1	0	48	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,6-100)	100	100
		Alle	1449	69	3	1371	6	5,2	92,0 (83,4-97,0)	99,8 (99,4-100)	95,8	99,6
Von der Patientin (selbst) durchgeführter	vaginaler Abstrich (asymptomatisch)	1	70	5	1	64	0	7,1	100 (47,8-100)	98,5 (91,7-100)	83,3	100
		2	46	7	1	38	0	15,2	100 (59,0-100)	97,4 (86,5-99,9)	87,5	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100 (15,8-100)	100 (91,8-100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100 (2,5-100)	100 (97,6-100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100 (2,5-100)	100 (97,2-100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100 (47,8-100)	97,1 (90,1-99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	N. Z.	100 (94,7-100)	N. Z.	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	N. Z.	100 (91,8-100)	N. Z.	100
		Alle	629	21	4	604	0	3,3	100 (83,9-100)	99,3 (98,3-99,8)	84,0	100
Vom Arzt entnommener	vaginaler Abstrich	1	227	12	2	213	0	5,3	100 (73,5-100)	99,1 (96,7-99,9)	85,7	100
		2	197	30	3	163	1	15,7	96,8 (83,3-99,9)	98,2 (94,8-99,6)	90,9	99,4
		3	113	4	0	109	0	3,5	100 (39,8-100)	100 (96,7-100)	100	100
		4	263	5	3	255	0	1,9	100 (47,8-100)	98,8 (96,6-99,8)	62,5	100
		5	199	2	0	197	0	1,0	100 (15,8-100)	100 (98,1-100)	100	100
		6	295	19	3	272	1	6,8	95,0 (75,1-99,9)	98,9 (96,8-99,8)	86,4	99,6
		7	102	0	0	102	0	0,0	N. Z.	100 (96,4-100)	N. Z.	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100 (2,5-100)	100 (92,7-100)	100	100
		Alle	1446	73	11	1360	2	5,2	97,3 (90,7-99,7)	99,2 (98,6-99,6)	86,9	99,9

TP = echt positiv; FP = falsch positiv; TN = echt negativ; FN = falsch negativ; Prä = Prävalenz; KI = Vertrauensintervall; PPV = positiver prädiktiver Wert; NPV = negativer prädiktiver Wert; n. z. = nicht verfügbar.

Tabelle 6b: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Aptima GC Assays bezüglich des Infektionsstatus der Patienten nach Prüfzentrum und insgesamt für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)

Prüfzentrum	Aptima GC PreservCyt Lösung	+/+	+/-	-/+	-/-	Prä. (%)	Sensitivität (%) (95 %-KI)	Spezifität (%) (95 %-KI)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
1	Positiv	5	0	0	0	5,0	100 (5/5) (47,8-100)	100 (95/95) (96,2-100)	100	100
	Negativ	0	0	0	95					
	Gesamt	5	0	0	95					
2	Positiv	1	0	0	0	0,8	100 (1/1) (2,5-100)	100 (123/123) (97,0-100)	100	100
	Negativ	0	0	0	123					
	Gesamt	1	0	0	123					
3	Positiv	4	0	0	0	1,1	80,0 (4/5) (28,4-99,5)	100 (470/470) (99,2-100)	100	99,8
	Negativ	1	0	0	470					
	Gesamt	5	0	0	470					
4	Positiv	1	0	0	3	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,0 (283/286) (97,0-99,8)	25,0	100
	Negativ	0	0	3	280					
	Gesamt	1	0	3	283					
5	Positiv	0	0	0	0	0,0	N. Z.	100 (297/297) (98,8-100)	N. Z.	100
	Negativ	0	0	0	297					
	Gesamt	0	0	0	297					
6	Positiv	1	0	1 ¹	0	0,3	100 (1/1) (2,5-100)	99,7 (362/363) (98,5-100)	50,0	100
	Negativ	0	0	2	360					
	Gesamt	1	0	3	360					
ALLE	Positiv	12	0	1	3	0,8	92,3 (12/13) (64,0-99,8)	99,8 (1630/1634) (99,4-99,9)	75,0	99,9
	Negativ	1	0	5	1625					
	Gesamt	13	0	6	1628					

KI = Vertrauensintervall; **n. z.** = nicht zutreffend; **PPV** = positiver prädiktiver Wert; **NPV** = negativer prädiktiver Wert.

+/+ = Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

+/- = Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

-/+ = Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

-/- = Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Negatives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

¹Eine Patientenprobe wies ein widersprüchliches Ergebnis auf: Mehrdeutiges Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima Combo 2 Assay/Positives Ergebnis des endozervikalen Abstrichs im Aptima GC Assay.

Tabelle 7a: Ergebnisse für Abstriche der männlichen Harnröhre von symptomatischen Probanden, die mit *N. gonorrhoeae* infiziert oder nicht infiziert waren, gemäß Patienteninfektionsstatus

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay	Gesamt
	MS	MU	MS	MU	MS	
Infiziert	+	+	+	+	+	164
Infiziert	+	+	+	+	-	1
Infiziert	+	+	+	-	+	3
Infiziert	+	+	=	+	+	1
Infiziert	+	-	+	+	+	2
Infiziert	+	-	+	-	+	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	+	2
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	+	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	386
Nicht infiziert	-	-	-	-	=	1
Nicht infiziert	-	-	-	N. Z.	-	1
Nicht infiziert	-	-	-	=	-	1
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	1
Nicht infiziert	=	-	-	-	+	2
Gesamt						576

n. z. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar; **MS** = Abstrich der männlichen Harnröhre bei symptomatischen Patienten; **MU** = Urinprobe vom Mann.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine mehrdeutige oder nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

Tabelle 7b: Ergebnisse für Urinproben vom Mann von Probanden, die mit *N. gonorrhoeae* infiziert oder nicht infiziert waren, gemäß Patienteninfektionsstatus

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay	Symptomstatus		Gesamt
	MS	MU	MS	MU	MU	Sym	Asym	
Infiziert	+	+	+	+	+	164	8	172
Infiziert	+	+	+	+	+	1	0	1
Infiziert	+	+	+	-	+	3	1	4
Infiziert	+	+	=	+	+	1	0	1
Infiziert	+	-	+	+	+	2	0	2
Infiziert	+	-	+	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	+	+	-	-	+	0	1	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	2	13	15
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	3	1	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	0	3	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	386	691	1077
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	1	2	3
Nicht infiziert	-	-	-	N. Z.	-	1	4	5
Nicht infiziert	-	-	-	=	-	1	4	5
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	N. Z.	-	-	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	2	6	8
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	0	2	2
Gesamt						576	745	1321

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **MS** = Abstrich der männlichen Harnröhre; **MU** = Urinprobe vom Mann;
n. z. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.
Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine mehrdeutige oder nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

Tabelle 7c: Ergebnisse bei endozervikalen Abstrich und Urinproben bei Patientinnen, die mit *N. gonorrhoeae* infiziert oder nicht infiziert waren, entsprechend deren Infektionsstatus

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay		Symptomstatus		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	FS	FU	Sym	Asym	
Infiziert	+	+	+	+	+	+	43	16	59
Infiziert	+	+	+	+	+	-	2	0	2
Infiziert	+	+	+	-	+	+	2	1	3
Infiziert	+	+	+	-	+	-	0	1	1
Infiziert	+	+	+	N. Z.	+	+	1	0	1
Infiziert	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infiziert	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infiziert	+	-	+	+	+	-	1	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	+	0	1	1
Infiziert	+	-	+	-	+	-	2	0	2
Infiziert	-	+	+	+	-	+	1	0	1
Infiziert	-	+	-	+	-	+	0	1	1
Infiziert	-	+	-	+	=	+	0	1	1
Infiziert	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	+	-	4	1	5
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	1	2	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	718	589	1307
Nicht infiziert	-	-	-	-	=	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	N. Z.	-	-	2	3	5
Nicht infiziert	-	-	-	=	-	-	11	11	22
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	N. Z.	-	-	-	N. Z.	1	1	2
Nicht infiziert	N. Z.	-	-	-	N. Z.	-	5	4	9
Nicht infiziert	=	-	-	-	+	-	1	1	2
Gesamt							811	640	1451

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **FS** = endozervikaler Abstrich; **FU** = Urinprobe der Frau; **n. z.** = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine mehrdeutige oder nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

Tabelle 7d: Ergebnisse für vaginale Abstriche von Probandinnen, die mit *N. gonorrhoeae* infiziert oder nicht infiziert waren, gemäß Patienteninfektionsstatus

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1 (Aptima Combo 2 Assay)		NAAT 2		Aptima GC Assay		Symptomstatus		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sym	Asym	
Infiziert	+	+	+	+	+	+	43	15	58
Infiziert	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infiziert	+	+	+	+	-	-	1	0	1
Infiziert	+	+	+	+	N. Z.	+	0	1	1
Infiziert	+	+	+	-	+	+	2	2	4
Infiziert	+	+	+	N. Z.	+	+	1	0	1
Infiziert	+	+	-	+	+	+	1	1	2
Infiziert	+	+	-	-	+	+	1	1	2
Infiziert	+	-	+	+	+	+	1	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	+	2	1	3
Infiziert	-	+	+	+	+	+	1	0	1
Infiziert	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infiziert	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infiziert	-	-	+	+	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	5	1	6
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	5	2	7
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	3	1	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	3	1	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	696	577	1273
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	N. Z.	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	=	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	N. Z.	-	16	9	25
Nicht infiziert	-	-	-	-	N. Z.	N. Z.	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	N. Z.	-	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	-	-	N. Z.	N. Z.	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	=	-	-	11	10	21
Nicht infiziert	-	-	-	=	-	N. Z.	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	N. Z.	-	-	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	N. Z.	-	-	N. Z.	N. Z.	1	0	1
Nicht infiziert	N. Z.	-	-	-	-	-	5	4	9
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Gesamt							811	640	1451

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **FS** = endozervikaler Abstrich; **FU** = Urinprobe der Frau; **PVS** = von der Patientin selbst durchgeführter Vaginalabstrich; **CVS** = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; **n. z.** = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine mehrdeutige oder nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

Tabelle 7e: Klinische Studie mit PreservCyt-Lösung (Ergebnisse des Infektionsstatus der Patientinnen aus endozervikalen Abstrichen)

Patienteninfektionsstatus	Endozervix-Abstrichprobe		Symptomstatus	
	Aptima Combo 2 Assay	Aptima GC Assay	Symptomatisch	Asymptomatisch
Infiziert	Positiv	Positiv	7	6
Nicht infiziert	Negativ	Negativ	352	1276
Nicht infiziert	Negativ	Positiv	0	5
Nicht infiziert	Unbestimmt	Positiv	0	1
Gesamt			359	1288

RLU-Verteilung von Aptima-Kontrollen

Die RLU-Verteilung für die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT und die Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC aus allen Aptima GC Assay-Läufen, die während der klinischen Probenstudie durchgeführt wurden, ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: RLU-Verteilung der Aptima-Kontrollen im Rahmen der klinischen Probenstudien, einschließlich Studien zu endozervikalen und vaginalen Abstrichen, Abstrichen der männlichen Harnröhre, Urinproben von Männern und Frauen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)

Kontrolle	Statistik	RLU (x1000)	
		Klinische Studie zu Abstrichproben und Urinproben	Klinische Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	N	193	218
	Mittelwert	5048	4561
	SAT	1071	1295
	Maximum	6765	6791
	75. Perzentil	5763	5450
	Median	5175	4859
	25. Perzentil	4645	3804
	Minimum	229	158
Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC	N	193	218
	Mittelwert	2,15	2,60
	SAT	2,20	2,80
	Maximum	20	29
	75. Perzentil	2	3
	Median	2	2
	25. Perzentil	1	2
	Minimum	0	1

RLU = relative Lichteinheit; SAT = Standardabweichung.

Hinweis: Der von der Software gemeldete RLU-Wert bildete die Grundlage der Analyse. Der gemeldete RLU-Wert ist die gemessene Gesamt-RLU, geteilt durch 1000 mit gekürzten Ziffern nach dem Dezimalpunkt.

Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben

Der Aptima GC Assay wurde erstmals auf halbautomatischen DTS-Systemen und dann auf dem Tigris DTS-System eingeführt. Im Jahr 2010 wurden die Indikationen für den Einsatz des Aptima GC Assays auf das Panther System ausgedehnt. Das Panther System ist eine kleinere Geräteplattform als Alternative zum Tigris DTS-System. Beide Systeme sind für die vollständige Automatisierung von amplifizierten Nukleinsäuretestungen für diagnostische Tests vorgesehen. Ausgewählte, auf den halbautomatischen DTS-Systemen und dem halbautomatischen Tigris DTS-System durchgeführte Assay-Leistungstests wurden zur Unterstützung der Assay-Leistung auf dem Panther System genutzt.

Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Aptima GC Assays wurden mit dem DTS System ermittelt. Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des Aptima GC Assays, die sich mit dem vollautomatischen Tigris DTS-System und den halbautomatischen DTS-Systemen ergaben, wurde anhand von Tests endozervikaler Abstriche, männlicher Urethraabstriche, männlichen und weiblichen Urinproben, Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung evaluiert. Jede der klinischen Patientenproben wurde einzeln mit dem Aptima GC Assay sowohl auf dem Tigris DTS System als auch den DTS-Systemen bei Hologic getestet. Die Testreihenfolge war nicht randomisiert. Die zur Inklusion identifizierten Proben wurden auf dem Tigris DTS-System und im Anschluss daran auf DTS-Systemen getestet.

Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben – Endozervixabstriche, Abstriche der männlichen Urethra, weibliche männliche und weibliche Urinproben, Vaginalabstriche und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)

Männer und Frauen, die Ambulanzen für sexuell übertragbare Krankheiten, Familienplanung sowie Gynäkologie und Geburtshilfe an acht geografisch unterschiedlichen Standorten mit niedriger bis hoher Prävalenz für GC aufsuchten, stellten endozervikale Abstriche, Abstriche der männlichen Urethra, männlichen und weiblichen Urin, Vaginalabstriche sowie Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung zur Verfügung. Die Patientenproben wurden zum Testen direkt an Hologic überführt. Bei Hologic wurden die endozervikalen Abstriche, Abstriche der männlichen Harnröhre, Urinproben von Männern und Frauen zuerst einem Screening mit dem Aptima Combo 2 Assay auf dem Tigris DTS System unterzogen. Die Vaginalabstriche und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) wurden einem Screening mit dem Aptima Combo 2 Assay auf den DTS-Systemen unterzogen. Die Patientenproben mit ungültigen oder mehrdeutigen Enderrgebnissen wurden nicht in der klinischen Probenübereinstimmungsstudie mit dem Aptima GC Assay ausgewählt.

129 weibliche Abstriche (70 endozervikal und 59 vaginal), 133 Abstriche der männlichen Harnröhre, 72 Urinproben von Frauen, 130 Urinproben von Männern und 51 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) mit GC-positiven und GC-negativen Ergebnissen aus dem Aptima Combo 2 Assay wurden zu Vergleichstests mit dem Tigris DTS System und DTS-Systemen für den Aptima GC Assay ausgewählt. Die Mehrheit der Proben (88 weibliche Abstriche, 93 männliche Abstriche, 47 weibliche Urinproben, 70 männliche Urinproben und 34 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap)), die zum Vergleichstest herangezogen wurden, stammten von symptomatischen Personen. Die Proben mit anfänglich ungültigen oder mehrdeutigen Ergebnissen wurden mit dem gleichen System erneut getestet, auf dem auch das Ergebnis erzeugt worden war. Drei Urinproben von Frauen, ein Vaginalabstrich und ein Abstrich der männlichen Harnröhre wiesen auf den DTS-Systemen ein anfänglich mehrdeutiges Ergebnis auf; beim Wiederholungstest war das Ergebnis bei allen gültig. Eine Urinprobe eines Mannes

und eine Urinprobe einer Frau wiesen auf dem Tigris DTS System ein anfänglich ungültiges Ergebnis auf; beim Wiederholungstest waren beide Ergebnisse gültig.

Tabelle 9 zeigt die positiven, negativen und Gesamtübereinstimmungen für alle gepaarten Ergebnisse für jeden Probentyp nach symptomatischem Status. Die weiblichen Abstrichproben (endozervikal und vaginal zusammen genommen) weisen ein Ungleichgewicht relativ zu positiven und negativen Proben von symptomatischen Probanden auf, aber die Gesamtübereinstimmung für symptomatische Probanden lag bei 100 %, für asymptomatische Probanden bei 97,6 % (40/41) und für „alle“ (symptomatisch und asymptomatisch zusammen genommen) betrug die Gesamtübereinstimmung 99,2 % (128/129). Für männliche urethrale Abstrichproben lag die Gesamtübereinstimmung für symptomatische, asymptomatische und „alle“ Probanden bei 100 %. Für die Urinproben von Frauen betrug die Gesamtübereinstimmung für symptomatische Probandinnen 100 %, für asymptomatische Probandinnen 96,0 % (24/25) und für „alle“ 98,6 % (71/72).

Für die Urinproben von Männern betrug die Gesamtübereinstimmung für symptomatische Probanden 98,6 % (69/70), für asymptomatische Probanden 100 % und für „alle“ 99,2 % (129/130). Für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) lag die Gesamtübereinstimmung für symptomatische, asymptomatische und „alle“ Probanden bei 100 %. Aufgrund der relativ kleineren Anzahl an Patientenproben von asymptomatischen Probanden können diese Ergebnisse möglicherweise nicht für Aptima GC Assays auf dem Tigris DTS System mit Proben von asymptomatischen Probanden verallgemeinert werden.

Zu Leistungsschätzungen des Aptima GC Assays bei endozervikalen Abstrichen, Vaginalabstrichen, Abstrichen der männlichen Harnröhre sowie männlichen und weiblichen Urinproben siehe Tabelle 4 bzw. Tabelle 5b bei Pap-Proben in PreservCyt-Lösung, die auf den DTS-Systemen getestet wurden. Die Schätzwerte der klinischen Leistung für das Tigris DTS System bei endozervikalen Abstrichen, Vaginalabstrichen, Abstrichen der männlichen Harnröhre, Urinproben von Männern und Frauen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) dürften angesichts der Übereinstimmungsergebnisse ähnlich ausfallen.

Tabelle 9: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben: positive, negative und Gesamt-Übereinstimmungen nach Symptomstatus

Symptom	Patientenprobe	Geschlecht	n	DTS+ Tigris+	DTS+ Tigris-	DTS- Tigris+	DTS- Tigris-	Positive % Übereins- timmung (95 % KI)	Negative % Übereins- timmung (95 % KI)	% Gesamtübe- reinstimmung (95 % KI)
Sym	Tupfer	Weiblich ¹	88	55	0	0	33	100 (93,5-100)	100 (89,4-100)	100 (95,9-100)
		Männlich	93	66	0	0	27	100 (94,6-100)	100 (87,2-100)	100 (96,1-100)
	Urin	Weiblich	47	24	0	0	23	100 (85,8-100)	100 (85,2-100)	100 (92,5-100)
		Männlich	70	60	1	0	9	98,4 (91,2-100)	100 (66,4-100)	98,6 (92,3-100)
	PreservCyt Lösung	Weiblich	34	28	0	0	6	100 (87,7-100)	100 (54,1-100)	100 (89,7-100)
	Asym	Tupfer	Weiblich ¹	41	23	0	1 ²	17	100 (85,2-100)	94,4 (72,7-99,9)
Männlich			40	7	0	0	33	100 (59,0-100)	100 (89,4-100)	100 (91,2-100)
Urin		Weiblich	25	9	0	1	15	100 (66,4-100)	93,8 (69,8-99,8)	96,0 (79,6-99,9)
		Männlich	60	5	0	0	55	100 (47,8-100)	100 (93,5-100)	100 (94,0-100)
PreservCyt Lösung		Weiblich	17	12	0	0	5	100 (73,5-100)	100 (47,8-100)	100 (80,5-100)
Alle		Tupfer	Weiblich ¹	129	78	0	1 ²	50	100 (95,4-100)	98,0 (89,6-100)
	Männlich		133	73	0	0	60	100 (95,1-100)	100 (94,0-100)	100 (97,3-100)
	Urin	Weiblich	72	33	0	1	38	100 (89,4-100)	97,4 (86,5-99,9)	98,6 (92,5-100)
		Männlich	130	65	1	0	64	98,5 (91,8-100)	100 (94,4-100)	99,2 (95,8-100)
	PreservCyt Lösung	Weiblich	51	40	0	0	11	100 (91,2-100)	100 (71,5-100)	100 (93,0-100)

Sym symptomatisch; Asym = asymptomatisch; KI = Vertrauensintervall.

„+“ steht für ein positives Ergebnis; „-“ für ein negatives Ergebnis.

¹ Endozervikale und Vaginalabstrichprobe gemeinsam.

² Eine Nichtübereinstimmung beim vaginalen Abstrich.

Übereinstimmung klinischer Proben auf dem Panther System

Urin wurde als repräsentativer Probentyp ausgewählt, um die Äquivalenz zwischen dem Aptima GC Assay auf den Tigris DTS und Panther Systemen zu bestimmen, da Urin die variabelsten Ergebnisse aller Patientenprobentypen erzeugt, die für die Verwendung mit dem Aptima GC Assay bestimmt sind. Daher würde eine hohe Übereinstimmung zwischen den Urin-Patientenproben darauf hinweisen, dass bei allen anderen Patientenprobentypen von einer hohen Übereinstimmung ausgegangen werden kann.

Panel wurden mit klinischen Urin-Patientenproben erzeugt: negative Panelproben wurden mit Urin-Patientenproben von Einzelpersonen erstellt, die negativ für GC waren, und positive Panelproben wurden mit natürlich infizierten, GC-positiven Urin-Patientenproben von Einzelpersonen erstellt, die mit Urinproben von Einzelpersonen desselben Geschlechts verdünnt wurden, um Ziel-RLU-Bereiche zu erreichen. Die Panels wurden an drei Teststandorten ausgeführt (zwei externe und ein interner).

Tabelle 10: Übereinstimmung zwischen Tigris DTS und Panther Systemen mit Urin-Panels

Panther System	Tigris System			
	Negativ	Unbestimmt	Schwach positiv	Positiv
Negativ	360	0	0	0
Unbestimmt	0	0	0	0
Schwach positiv	0	0	120	9
Positiv	0	0	18	198
Gesamt	360	0	138	207
Übereinstimmung (%)	100 (360/360)	0 (0/0)	92,2 (318/345)	
95 %-KI ¹	(96,9-100)	–	(85,8-95,8)	

¹Berechnet mit der Score-Methode basierend auf der einmaligen Anzahl der getesteten Proben.

Die negative Übereinstimmung zwischen den Tigris DTS und Panther Systemen betrug 100 % für alle GC-negativen Proben. Bei der Kategorisierung nach RLU-Bereich betrug die positive Übereinstimmung 92,2 %. Allerdings identifizierte der Aptima GC Assay alle GC-positiven Panelmitglieder auf den Tigris DTS und Panther Systemen korrekt als positiv. Daher betrug die Übereinstimmung zwischen den Tigris DTS und Panther Systemen für den qualitativen Nachweis von GC in Urin-Patientenproben 100 %. Da der Verwendungszweck des Aptima GC Assays der qualitative Nachweis von GC in klinischen Patientenproben ist, kann gefolgert werden, dass die Assayleistung zwischen den beiden Systemen ähnlich ist.

Siehe Tabelle 4 für die geschätzte Leistung des Aptima GC Assays bei endozervikalen, vom Kliniker entnommenen Vaginalabstrichen und Abstrichen der männlichen Harnröhre sowie Tabelle 5b bei Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap), die auf den DTS-Systemen getestet wurden. Die Schätzwerte für die klinische Leistung des Panther Systems bei allen Patientenprobentypen würden angesichts der Übereinstimmungsergebnisse der Tigris DTS Übereinstimmungsstudien und Übereinstimmungsstudie zum Panther System sich erwartungsgemäß ähneln.

Klinische Leistung des Panther Systems

Klinische Studie

Es wurde eine prospektive, multizentrische klinische Studie durchgeführt, um die klinischen Leistungsmerkmale des Aptima GC Assays auf dem Panther System zu ermitteln. Die Proben wurden von 4413 symptomatischen und asymptomatischen Frauen und Männern an 11 geografisch und ethnisch unterschiedlichen klinischen Einrichtungen in den Vereinigten Staaten entnommen, darunter solche für Geburtshilfe und Gynäkologie, Familienplanung und Kliniken für sexuell übertragbare Krankheiten. Die Probanden wurden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten. Einhundertneunzig (190) Teilnehmer konnten nicht ausgewertet werden (28 wurden ausgeschlossen und 162 hatten keine einzige Probe mit einem gültigen, nicht ausgeschlossenen Aptima-Ergebnis und einem endgültigen Infektionsstatus). Von den 4223 verfügbaren Probanden waren 2264 Frauen und 1959 Männer. Das Durchschnittsalter der verfügbaren Probanden betrug 34,5 Jahre (Bereich = 14 bis 84 Jahre). 45,6 % (1927/4223) der verfügbaren Probanden berichteten über Symptome.

Von jeder Teilnehmerin wurden bis zu 5 Proben (1 Erststrahlurin, 4 von der Patientin selbst durchgeführte vaginalabstriche, in dieser Reihenfolge) und von jedem männlichen Teilnehmer 1 Erststrahlurinprobe entnommen. Alle Proben wurden von der Probandin bzw. dem Probanden an der klinischen Einrichtung selbst entnommen.

Die Proben wurden mit dem Aptima GC Assay auf dem Panther System getestet. Proben mit anfänglich mehrdeutigen oder ungültigen Aptima GC Assay-Ergebnissen oder Geräteverarbeitungsfehlern wurden erneut getestet, sofern es das Volumen zuließ; gültige Ergebnisse des wiederholten Tests wurden in die Leistungsanalysen einbezogen. Die von den Patientinnen selbst durchgeführten vaginalen Abstriche und die männlichen und weiblichen Urinproben wurden mit bis zu 3 von der FDA zugelassenen NAATs wie folgt getestet, um den probenspezifischen Patienteninfektionsstatus (PIS) zu ermitteln:

- Der männliche Urin-PIS wurde von männlichen Urinproben abgeleitet
- Der weibliche Urin-PIS wurde von weiblichen Urinproben abgeleitet
- Der vaginalabstrich-PIS wurde von vaginalen Abstrichen und weiblichen Urinproben abgeleitet

Die Leistung des Aptima GC Assays wurde relativ zum probenspezifischen PIS für jeden Probentyp geschätzt.

Von den entnommenen Proben wurden 6556 in gültigen Aptima GC Assay-Läufen aufgearbeitet, einschließlich 218 (3,3 %), die wegen anfänglich ungültiger Ergebnisse erneut getestet werden mussten. Insgesamt waren 6513 (99,3 %) Endergebnisse gültig und 43 (0,7 %) ungültig und wurden von den Analysen ausgeschlossen. Insgesamt flossen 6362 Proben von 4222 verfügbaren Teilnehmern in die Analysen zum Vergleich der Aptima GC Assay-Ergebnisse mit dem PIS ein: 2237 von der Patientin selbst entnommene vaginale Abstriche, 2167 weibliche Urinproben und 1958 männliche Urinproben. Vier Proben mit mehrdeutigen GC-Endergebnissen wurden von den Leistungsanalysen ausgeschlossen.

Leistungsergebnisse

Die Leistungsmerkmale des Aptima GC Assays wurden für jeden Probentyp geschätzt. Tabelle 11 zeigt die Sensitivität, Spezifität, den PPV und den NPV des Aptima GC Assays auf dem Panther System und die Prävalenz von *N. gonorrhoeae* (basierend auf dem probenspezifischen PIS) für jede Art von Patientenprobe nach Symptomstatus und insgesamt.

Tabelle 11: Leistungsmerkmale des Aptima GC Assays mit von der Patientin (selbst) durchgeführtem Vaginalabstrich und Urinproben von Männern und Frauen nach Symptomstatus

Probenart	Symptomstatus	n	TP	FP ¹	TN	FN ²	Präv %	Sensitivität % (95 %-KI) ³	Spezifität % (95 %-KI) ³	PPV % (95 %-KI) ⁴	NPV % (95 %-KI) ⁴
PVS	Sym	1086	24	1 ^a	1060	1 ^a	2,3	96,0 (80,5, 99,3)	99,9 (99,5, 100)	96,0 (81,7, 99,9)	99,9 (99,5, 100)
	Asym	1151	14	1 ^b	1135	1 ^b	1,3	93,3 (70,2, 98,8)	99,9 (99,5, 100)	93,3 (72,6, 99,8)	99,9 (99,6, 100)
	Alle	2237	38	2	2195	2	1,8	95,0 (83,5, 98,6)	99,9 (99,7, 100)	95,0 (84,5, 99,6)	99,9 (99,7, 100)
FU	Sym	1043	25	0	1018	0	2,4	100 (86,7, 100)	100 (99,6, 100)	100 (87,2, 100)	100 (99,7, 100)
	Asym	1124	11	1 ^c	1109	3 ^c	1,2	78,6 (52,4, 92,4)	99,9 (99,5, 100)	91,7 (66,0, 99,7)	99,7 (99,4, 100)
	Alle	2167	36	1	2127	3	1,8	92,3 (79,7, 97,3)	100 (99,7, 100)	97,3 (87,2, 99,9)	99,9 (99,6, 100)
MU	Sym	825	105	1 ^d	717	2 ^d	13,0	98,1 (93,4, 99,5)	99,9 (99,2, 100)	99,1 (95,1, 100)	99,7 (99,0, 100)
	ASym	1133	20	0	1113	0	1,8	100 (83,9, 100)	100 (99,7, 100)	100 (84,4, 100)	100 (99,7, 100)
	Alle	1958	125	1	1830	2	6,5	98,4 (94,4, 99,6)	99,9 (99,7, 100)	99,2 (95,8, 100)	99,9 (99,6, 100)

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **TP** = echt positiv; **FP** = falsch positiv; **TN** = echt negativ; **FN** = falsch negativ; **Prev** = Prävalenz; **KI** = Vertrauensintervall; **PVS** = von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; **FU** = Urinprobe der Frau; **MU** = Urinprobe des Mannes; **PPV** = positiver prädiktiver Wert; **NPV** = negativer prädiktiver Wert.

¹Dieselben Probenotypen wurden auch mit einem alternativen *N. Gonorrhoeae* NAAT-Assay getestet, der folgende Ergebnisse lieferte: (Anz. positive Ergebnisse / Anz. getestete Proben): ^a0/1; ^b0/1; ^c0/1; ^d1/1.

²Dieselben Probenotypen wurden auch mit einem alternativen *N. Gonorrhoeae* NAAT-Assay getestet, der folgende Ergebnisse lieferte: (Anz. negative Ergebnisse / Anz. getestete Proben); ^a0/1; ^b0/1; ^c1/3; ^d1/2.

³KI-Wert.

⁴PPV 95 %-KI wurde aus dem exakten 95 %-KI für das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis und NPV 95 %-KI aus dem exakten 95 %-KI für das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis berechnet.

Tabelle 12 zeigt die Sensitivität, Spezifität, den PPV und den NPV des Aptima GC Assays auf dem Panther System sowie die Prävalenz von *N. gonorrhoeae* (basierend auf dem probenspezifischen PIS) für jeden Typ von Patientenprobe nach Probenentnahmeort. Erwartungsgemäß schwankte die Prävalenz je nach Probenentnahmeort.

Tabelle 12: Leistungsmerkmale des Aptima Neisseria gonorrhoeae Assays nach Probenentnahmeort

Patientenprobe Typ	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 %-KI) ¹	Spezifität % (95 %-KI) ¹	PPV % (95 %-KI) ²	NPV % (95 %-KI) ²
PVS	1	21	3	0	18	0	14,3	100 (43,9, 100)	100 (82,4, 100)	100 (46,2, 100)	100 (89,5, 100)
	2	383	5	0	378	0	1,3	100 (56,6, 100)	100 (99,0, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,3, 100)
	3	75	0	0	75	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	254	5	0	249	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (99,0, 100)
	6	494	9	1	483	1	2,0	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	246	4	1	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	99,6 (97,7, 99,9)	80,0 (39,9, 99,4)	100 (99,0, 100)
	8	95	0	0	95	0	0,0	NC	100 (96,1, 100)	NC	100 (NC)
	9	313	1	0	312	0	0,3	100 (20,7, 100)	100 (98,8, 100)	100 (6,4, 100)	100 (99,7, 100)
	10	255	11	0	243	1	4,7	91,7 (64,6, 98,5)	100 (98,4, 100)	100 (76,3, 100)	99,6 (98,1, 100)
	11	96	0	0	96	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)

Tabelle 12: Leistungsmerkmale des Aptima Neisseria gonorrhoeae Assays nach Probenentnahmeort

Patientenprobe Typ	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 %-KI) ¹	Spezifität % (95 %-KI) ¹	PPV % (95 %-KI) ²	NPV % (95 %-KI) ²
FU	1	22	3	0	19	0	13,6	100 (43,9, 100)	100 (83,2, 100)	100 (46,1, 100)	100 (90,0, 100)
	2	385	5	0	379	1	1,6	83,3 (43,6, 97,0)	100 (99,0, 100)	100 (59,6, 100)	99,7 (99,0, 100)
	3	74	0	0	74	0	0,0	NC	100 (95,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	5	0	0	5	0	0,0	NC	100 (56,6, 100)	NC	100 (NC)
	5	250	5	0	245	0	2,0	100 (56,6, 100)	100 (98,5, 100)	100 (57,7, 100)	100 (98,9, 100)
	6	484	9	1	473	1	2,1	90,0 (59,6, 98,2)	99,8 (98,8, 100)	90,0 (63,1, 99,6)	99,8 (99,1, 100)
	7	245	4	0	241	0	1,6	100 (51,0, 100)	100 (98,4, 100)	100 (52,2, 100)	100 (99,0, 100)
	8	97	0	0	97	0	0,0	NC	100 (96,2, 100)	NC	100 (NC)
	9	261	0	0	261	0	0,0	NC	100 (98,5, 100)	NC	100 (NC)
	10	253	10	0	242	1	4,3	90,9 (62,3, 98,4)	100 (98,4, 100)	100 (74,6, 100)	99,6 (98,2, 100)
	11	91	0	0	91	0	0,0	NC	100 (95,9, 100)	NC	100 (NC)
MU	1	175	38	0	137	0	21,7	100 (90,8, 100)	100 (97,3, 100)	100 (91,3, 100)	100 (97,5, 100)
	2	373	3	0	370	0	0,8	100 (43,9, 100)	100 (99,0, 100)	100 (44,4, 100)	100 (99,4, 100)
	3	61	0	0	61	0	0,0	NC	100 (94,1, 100)	NC	100 (NC)
	4	13	0	0	13	0	0,0	NC	100 (77,2, 100)	NC	100 (NC)
	5	409	34	0	374	1	8,6	97,1 (85,5, 99,5)	100 (99,0, 100)	100 (90,5, 100)	99,7 (98,6, 100)
	6	307	28	1	278	0	9,1	100 (87,9, 100)	99,6 (98,0, 99,9)	96,6 (83,5, 99,9)	100 (98,8, 100)
	7	225	12	0	213	0	5,3	100 (75,8, 100)	100 (98,2, 100)	100 (76,6, 100)	100 (98,6, 100)
	8	32	0	0	32	0	0,0	NC	100 (89,3, 100)	NC	100 (NC)
	9	218	0	0	218	0	0,0	NC	100 (98,3, 100)	NC	100 (NC)
	10	91	10	0	80	1	12,1	90,9 (62,3, 98,4)	100 (95,4, 100)	100 (74,9, 100)	98,8 (94,6, 100)
	11	54	0	0	54	0	0,0	NC	100 (93,4, 100)	NC	100 (NC)

TP = echt positiv; FP = falsch positiv; TN = echt negativ; FN = falsch negativ; Prev = Prävalenz; KI = Vertrauensintervall; PPV = positiver prädiktiver Wert; NPV = negativer prädiktiver Wert; PVS = von der Patientin selbst entnommener Vaginalabstrich; FU = Urin der Frau; MU = Urinprobe des Mannes; NC = nicht berechenbar.

¹ Score-Konfidenzintervall.

²PPV-95%-KI wurde aus dem exakten 95%-KI für das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis und NPV-95%-KI aus dem exakten 95%-KI für das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis berechnet.

Tabellen des Infektionsstatus für *Neisseria gonorrhoeae*

Die Häufigkeit der Testergebnisse von Referenz-NAAT und Testversuchen mit dem Panther System ist in Tabelle 13a und Tabelle 13b zusammengefasst.

Tabelle 13a: Infektionsstatus für *N. gonorrhoeae* mit männlichen und weiblichen Urinproben

Patientenprobe Typ	Patienteninfektionsstatus	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AGC Assay	Symptomstatus	
						Sym	Asym
FU	Infiziert	+	+	N. Z.	+	21	10
	Infiziert	+	+	N. Z.	-	0	2
	Infiziert	+	KE	+	+	1	0
	Infiziert	-	+	+	+	2	0
	Infiziert	-	+	+	-	0	1
	Infiziert	KE	+	+	+	1	1
	Nicht infiziert	-	+	-	-	0	2
	Nicht infiziert	-	-	N. Z.	+	0	1
	Nicht infiziert	-	-	N. Z.	-	981	1077
	Nicht infiziert	-	KE	-	-	1	1
MU	Infiziert	KE	-	-	-	36	29
	Infiziert	+	+	N. Z.	+	97	19
	Infiziert	+	+	N. Z.	-	2	0
	Infiziert	+	KE	+	+	1	0
	Infiziert	-	+	+	+	2	1
	Infiziert	KE	+	+	+	5	0
	Nicht infiziert	+	-	-	+	1	0
	Nicht infiziert	-	+	-	-	1	2
	Nicht infiziert	-	-	N. Z.	-	689	1079
	Nicht infiziert	-	-	N. Z.	=	0	1
Nicht infiziert	-	KE	-	-	1	0	
Nicht infiziert	KE	-	-	-	26	32	

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **AGC Assay** = Aptima *Neisseria gonorrhoeae* Assay; **FU** = Urinprobe der Frau; **MU** = Urinprobe des Mannes; **n. z.** = nicht zutreffend; **NR** = kein Ergebnis.

Hinweis: Das Gleichheitszeichen (=) entspricht einem mehrdeutigen Endergebnis.

Tabelle 13b: Infektionsstatus für *N. gonorrhoeae* mit von der Patientin (selbst) durchgeführten Vaginalabstrichen

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2		AGC Assay	Symptomstatus	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Infiziert	+	+	+	+	+	20	12
Infiziert	+	+	+	+	-	0	1
Infiziert	+	+	+	KE	+	1	0
Infiziert	+	-	+	+	+	1	0
Infiziert	+	-	+	+	=	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	1	1
Infiziert	+	-	+	-	-	1	0
Infiziert	+	KE	+	+	+	0	1

Tabelle 13b: Infektionsstatus für *N. gonorrhoeae* mit von der Patientin (selbst) durchgeführten Vaginalabstrichen

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2		AGC Assay	Symptomstatus	
	PVS	FU	PVS	FU		Sym	Asym
Infiziert	-	+	+	+	+	1	0
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	2	0
Nicht infiziert	-	-	+	+	+	1	0
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	2	2
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	961	1064
Nicht infiziert	-	-	-	-	=	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	KE	-	1	0
Nicht infiziert	-	-	KE	-	-	12	10
Nicht infiziert	-	-	KE	KE	-	0	1
Nicht infiziert	-	KE	-	-	-	37	25
Nicht infiziert	KE	-	-	-	-	3	6
Nicht infiziert	KE	KE	-	-	-	42	25

Sym = symptomatisch; **Asym** = asymptomatisch; **AGC Assay** = Aptima Neisseria gonorrhoeae Assay; **PVS** = von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; **FU** = Urinprobe der Frau; **NR** = kein Ergebnis.
Hinweis: Das Gleichheitszeichen (=) entspricht einem mehrdeutigen Endergebnis.

RLU-Verteilung von Aptima GC Assay-Kontrollen

In Tabelle 14 ist die Verteilung der RLU-Werte für die Aptima GC Assay-Kontrollen dargestellt, die aus allen gültigen Läufen auf Panther Systemen stammen, die während der klinischen Studie durchgeführt wurden. Diese umfasste von der Patientin (selbst) durchgeführte Vaginalabstriche sowie männliche und weibliche Urinproben.

Tabelle 14: RLU-Verteilung von Negativ- und Positivkontrollen für den Aptima GC Assay

Kontrolle	Statistik	Gesamt-RLU (x1000)
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	N	161
	Minimum	2416
	Median	5543,0
	Maximum	6477
	VK %	14,62
Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC	N	161
	Minimum	2
	Median	4,0
	Maximum	40
	VK %	93,85

VK % = Variationskoeffizient in Prozent; **RLU** = relative Lichteinheit.

Hinweis: Der von der Software gemeldete RLU-Wert bildete die Grundlage der Analyse. Der gemeldete RLU-Wert ist die gemessene Gesamt-RLU, geteilt durch 1000 mit gekürzten Ziffern nach dem Dezimalpunkt.

Analytische Leistung

Analytische Sensitivität (DTS)

Die analytische Sensitivität (Detektionsgrenze) für *N. gonorrhoeae* wurde durch direkten Vergleich von Verdünnungen von 51 verschiedenen klinischen Isolaten in Kultur und im Aptima GC Assay bestimmt. Die für den Test beanspruchte analytische Sensitivität beträgt 50 KBE/Assay (362 KBE bei Abstrichen, 250 KBE/ml bei Urin und 487,5 KBE/ml bei Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)).

Äquivalenzstudie zur analytischen Sensitivität (Tigris)

Die Sensitivitätspanels im endozervikalen Abstrich-Pool, Vaginalproben-Pool, Urinproben-Pool und Pool mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) wurden mit GC 250 fg/Assay rRNA hergestellt und mit 60 Replikaten auf dem Tigris DTS System getestet. Die prozentuale Positivität (95 % -KI) auf dem Tigris DTS System für Endozervixabstriche betrug 100 % (95,1–100), für vaginale Abstrichproben 100 % (95,1–100), für Urinproben 100 % (95,1–100) und für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap) 100 % (95,1–100).

Mit GC-rRNA gespikte klinische Panelstudie (DTS und Tigris)

Die mit GC-rRNA gespikte klinische Panelstudie beurteilte die Übereinstimmung zwischen den beiden Systemen unter Einsatz von sechs von Hologic hergestellten klinischen GC-Panels, die mit 0 bis 250.000 fg rRNA/Assay von GC gespikt wurden. Die klinischen GC-Panels wurden aus endozervikalen Abstrichen, Vaginalabstrichen, Abstrichen der Harnröhre, Urinproben von Mann und Frau sowie Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) hergestellt, die auf den DTS-Systemen im Test bei Hologic negative Ergebnisse im Aptima GC Assay aufwiesen. Die negativen Proben wurden nach Probentyp gepoolt, entweder mit GC-rRNA gespikt oder nicht und als Replikate einer jeden Panelprobe aliquotiert. Replikate der einzelnen 6-Panel-Elemente mit unterschiedlichen gespikten rRNA-Konzentrationen wurden kombiniert, um ein klinisches Panel für jeden Probentyp zu erstellen. Jedes Panel enthielt insgesamt 132 Replikate.

Die anfänglichen Daten für die Urinproben von Männern und Frauen zeigen, dass manche Panelproben, die rRNA mit einer Konzentration unter der beanspruchten analytischen Sensitivität enthielten, unerwartete negative Ergebnisse auf dem Tigris DTS System erzeugten. Es wurden zwei Anschlussstudien durchgeführt, um die Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen aus gespikten männlichen oder weiblichen Urin-Panels nachzuweisen und zu bestätigen. Das ursprüngliche Studiendesign kombinierte negative Proben in einem einzigen Hauptpool. Das Design der Anschlussstudie für männliche und weibliche Urinproben wurde geändert. Die Proben wurden in bestätigte negative Mini-Pools aliquotiert, um die positiven und negativen Panels herzustellen. 138 Replikate wurden für jedes Panel erstellt.

Tabelle 15 zeigt die prozentuale Übereinstimmung für jede rRNA-Konzentration in den Panels für endozervikale Abstriche, Vaginalabstrich, Abstrich der Harnröhre, Urinproben von Mann und Frau sowie für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap), jeweils mit den erwarteten GC-Ergebnissen für das Tigris DTS System und für die DTS-Systeme. Die Konzentration lag im Bereich von 1 log unterhalb bis 3 log oberhalb des 250 fg rRNA/Assay für GC. Tabelle 15 zeigt auch die prozentualen Gesamtübereinstimmungen der klinischen Panelstudie zwischen dem Tigris DTS System und den DTS-Systemen.

Tabelle 15: Mit GC-rRNA-gespikte klinische Panel-Übereinstimmungsstudie

Patientenprobe	Panelprobe	Konzentration (fg rRNA/Test)	Replicates (Replikate)	Tigris % Übereinstimmung	DTS % Übereinstimmung	% Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris und DTS (95 % KI)
Endozervix	Kein Target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Sehr niedrig	25	30	100	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Tupfer	Kein Target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Sehr niedrig	25	29*	100	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Urethral	Kein Target	0	12	100	100	100 (97,2-100)
	Sehr niedrig	25	30	100	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Erste Studie	Kein Target	0	12	100	100	91,7 (85,6-95,8)
	Sehr niedrig	25	30	63,3 (19/30)	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Männliche Urinprobe	Kein Target	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Sehr niedrig	25	30	100	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Anschlussstudie 2	Kein Target	0	18	100	100	100 (97,4-100)
	Sehr niedrig	25	30	100	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	

*Wegen nicht ausreichender Probenvolumen nicht auf beiden Systemen getestet

Tabelle 15: Mit GC-rRNA-gespikte klinische Panel-Übereinstimmungsstudie (Fortsetzung)

Patientenprobe	Panelprobe	Konzentration (fg rRNA/Test)	Replicates (Replikate)	Tigris % Übereinstimmung	DTS % Übereinstimmung	% Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris und DTS (95 % KI)
Erste Studie	Kein Target	0	12	100	100	75,8 (67,5-82,8)
	Sehr niedrig	25	30	13,3 (4/30)	100	
	Niedrig	250	30	80 (24/30)	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Weibliche Urinprobe	Kein Target	0	18	100	100	99,3 (96,0-100)
	Sehr niedrig	25	30	96,7 (29/30)	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Anschlussstudie 2	Kein Target	0	18	100	100	97,8 (93,8-99,5)
	Sehr niedrig	25	30	90 (27/30)	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	
Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)	Kein Target	0	12	100	100	100 (97-100)
	Sehr niedrig	25	30	100	100	
	Niedrig	250	30	100	100	
	Mittel	2.500	30	100	100	
	Hoch	250.000	30	100	100	

*Wegen nicht ausreichender Probenvolumen nicht auf beiden Systemen getestet

Übereinstimmungsstudie mit einem gespikten klinischen Panel (Tigris und Panther)

Einzelne negative Urinproben wurden mit GC gespikt, sodass sich ein Panel mit 120 GC-positiven Proben ergab. Die GC-positiven Panelproben wurden mit Organismen in den Konzentrationen 12,5 KBE/ml, 125 KBE/ml oder 1.250 KBE/ml (25 fg/Assay, 250 fg/Assay oder 2.500 fg/Assay) gespikt. Darüber hinaus wurden 120 GC-negative Urinproben entnommen. Die positiven und negativen Panels wurden auf drei Panther Systemen und drei Tigris DTS-Systemen getestet. Die positive prozentuale Übereinstimmung zwischen dem Panther System und dem Tigris DTS System betrug 100 % mit einem unteren 95 %-Vertrauensintervall von 98,9. Die negative prozentuale Übereinstimmung zwischen dem Panther System und dem Tigris DTS System betrug 100 % mit einem unteren 95 %-Vertrauensintervall von 98,9. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Übereinstimmungsstudie mit einem gespikten klinischen Panel: Übereinstimmung mit erwarteten GC-Ergebnissen

Panelprobe	Konzentration		Replicates (Replikate)	Tigris % Übereinstimmung	Panther % Übereinstimmung
	KBE/ml	(fg/Test)			
Sehr niedrig positiv	12,5	25	117	100	100
Schwach positiv	125	250	120	100	100
Mittel positiv	1.250	2500	120	100	100
Negativ	0	0	360	100	100

Positive prozentuale Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris DTS und Panther (95 % KI): 100 % (98,9-100).

Negative prozentuale Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris DTS und Panther (95 % KI): 100 % (98,9-100).

Studie zur analytischen Sensitivität (Panther)

Die analytische Sensitivität Aptima GC Assays wurde mithilfe von drei Matrices aus repräsentativen Patientenprobenotypen geprüft. Diese waren Urin, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap), Vaginalabstriche und STM (als Kontrolle). GC rRNA wurde mit folgenden Konzentrationen in Pools dieser drei Patientenprobenmatrizen gespikt: 25 fg/Test und 250 fg/Test (rRNA-Äquivalente von 12,5 KBE/ml und 125 KBE/ml). Die rRNA-Äquivalente wurden basierend auf der Genomgröße und geschätzten DNA berechnet: RNA Verhältnis/Zelle jedes Organismus. Diese Panels wurden auf drei Panther Geräten unter Verwendung von zwei Reagenzienchargen in 60 Replikaten getestet. Die positive Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis wurde berechnet. Die Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen betrug 100 % (95 %-KI 95,7–100 %) für alle Urin-Panels, 100 % (95 %-KI 95,7–100 %) für alle Panels mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt solution Pap), 100 % (95 %-KI 95,7–100 %) für alle Vaginalabstriche und 100 % (95 %-KI 96,1–100 %) für alle STM-Panels. Die analytische Sensitivität für den Assay beträgt 125 KBE/ml.

Analytische Spezifität

Insgesamt 154 Kulturoisolate wurden mit dem Aptima GC Assay evaluiert. Diese Isolate umfassten 86 Organismen, die aus dem Urogenitaltrakt isoliert werden können, und 68 zusätzliche Organismen, die einen phylogenetischen Querschnitt von Organismen darstellen. Die getesteten Organismen umfassten Bakterien, Pilze, Hefe, Parasiten und Viren. Alle Organismen außer *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum* und Viren wurden bei $1,0 \times 10^6$ Zellen/Assay in KOVA-Trol Urintransportmedien (UTM) getestet und 60 Organismen wurden in STM getestet. Die Chlamydia- und Neisseria-Organismen wurden im PreservCyt-Lösungsmedium getestet. *C. psittaci* (VR601) wurde bei $8,0 \times 10^4$ Zellen/Assay getestet und *C. psittaci* VR125 bei $1,0 \times 10^5$ Zellen/Assay. *C. pneumoniae* wurde bei $4,0 \times 10^3$ Zellen/Assay getestet und *U. urealyticum* bei $6,7 \times 10^6$ Zellen/Assay. Die Viren wurden wie folgt getestet: (a) Herpes-simplex-Virus I: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/Assay, (b) Herpes-simplex-Virus II: $6,0 \times 10^4$ TCID₅₀/Assay, (c) Humanes Papillomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA Kopien/Assay und (d) Cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ Zellen/Assay. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 17 aufgelistet.

Tabelle 17: Analytische Spezifität

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

(n) = Anzahl der getesteten Stämme

Alle getesteten Organismen produzierten ein negatives Ergebnis im Aptima GC Assay.

Äquivalenzstudie zur analytischen Spezifität

Für einen Nukleinsäure-Amplifikationstest wird die analytische Spezifität hinsichtlich einzelner Organismen zum Großteil durch die Chemie des Tests (z. B. Oligonukleotidsequenzen) anstatt durch die Plattform bestimmt. Weil die Reagenzien für den Aptima GC Assay identisch für das Tigris DTS System und die DTS-Systeme sind, wurden die analytischen Spezifitätsversuche auf dem Panther System so konzipiert, dass sie sich auf die Kulturoisolate, die die größte Herausforderung darstellen, konzentrieren. Diese Organismen umfassten diejenigen, die bekanntermaßen in anderen Amplifikationsassays eine Kreuzreaktion zeigen. Fünfundzwanzig (25) Kulturoisolate wurden aus dem Panel der Organismen in Tabelle 17 ausgewählt, darunter 17 Keime, die am engsten mit GC verwandt sind. Alle getesteten Organismen produzierten negative Ergebnisse.

Interferierende Substanzen

Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) und/oder Urinproben wurden einzeln mit den folgenden potenziell interferierenden Substanzen versetzt: 10 % Blut, Verhütungscreme, Spermizid, Feuchtigkeitscremes, Anästhetika für Hämorrhoiden, Körperöl, Puder, Fungizidcreme, Gleitmittel, Intimsprays und Leukozyten ($1,0 \times 10^6$ Zellen/ml). Urinproben wurden einzeln mit den folgenden interferierenden Substanzen versetzt: 30 % Blut, Urinanalyse, Protein, Glukose, Ketone, Bilirubin, Nitrat, Urobilinogen, pH 4 (sauer), pH 9 (basisch), Leukozyten ($1,0 \times 10^6$ Zellen/ml), Zellfragmente, Vitamine, Mineralien, Acetaminophen, Aspirin und Ibuprofen. Alle wurden auf potenzielle Testinterferenz bei Abwesenheit und Gegenwart von GC beim geschätzten rRNA-Äquivalent von 50 GC Zellen/Assay (250 fg/Assay) getestet. Die rRNA-Äquivalente wurden anhand der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Keims berechnet.

Bei keiner der getesteten Substanzen wurde eine Interferenz beobachtet. Im Aptima GC Assay zeigten sich keine Amplifikationsinhibitoren.

Äquivalenzstudie zu interferierenden Substanzen

Blut, das häufig in Urogenitalproben vorgefunden wird, kann in manchen Amplifikationsassays interferierend wirken. Vollblut wurde verwendet, um das Ausmaß der Blutinterferenz auf dem Panther System hinsichtlich dieser potenziell interferierenden Substanz zu bestimmen. Frischblut wurde klinischen Pools von Vaginalabstrichen, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) und Urinproben hinzugesetzt und dann auf potenzielle Assay-Interferenzen bei vorliegendem und fehlendem GC-Target getestet. Das geschätzte rRNA-Äquivalent von 125 GC CFU/mL (250 fg/Assay) wurde als Zielkonzentration verwendet, da diese die analytische Sensitivität des Assays darstellt. Die Proben wurden auf dem Panther System getestet. Alle Proben, die Target-Nukleinsäuren enthielten, waren bei Tests mit einem Gehalt von 10 % (vol/vol) Blut in Abstrichproben und nachbehandelten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) bzw. einem Gehalt von 30 % (vol/vol) Blut in Urinproben positiv. Alle Proben, die kein Target enthielten, wurden korrekt als negativ identifiziert. Blut, das Abstrichproben, PreservCyt-Lösung und Urinproben in viel größeren Mengen hinzugesetzt wurde, als sie bei der normalen Probenentnahme zu erwarten sind, zeigte keine interferierende Wirkung auf die Ergebnisse mit dem Panther System.

Gewinnung

Escherichia coli, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides fragilis*, und *Staphylococcus epidermidis* ($1,0 \times 10^6$ Zellen/Assay) wurden den Proben zugesetzt, die das geschätzte rRNA-Äquivalent von ca. 50 GC Zellen (250 fg) enthalten. Durch diese Zusätze wurde die Amplifikation und der Nachweis der GC-rRNA mit dem Aptima GC Assay nicht gestört.

Studien zur Probenstabilität

A. Abstrichproben

Die Daten zur Absicherung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für endozervikale, urethrale und vaginale Abstrichproben wurden mit gepoolten negativen Abstrichproben erzeugt. Gepoolten Proben wurde GC mit einer Endkonzentration von ca. 50 KBE pro Reaktion zugesetzt („gespikt“). Die gespikten Proben wurden bei 4 °C und 30 °C gehalten. Die Proben wurden als Duplikate an den Tagen 0, 20, 77 und 117 getestet. Alle Testbedingungen waren zu allen Zeiten und Temperaturen positiv für GC.

B. Urinproben

Die Daten zur Absicherung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für Urinproben wurden mit negativen Urinproben von Männern und Frauen erzeugt. Den Urinproben wurde GC mit einer Endkonzentration von 100 KBE pro Reaktion zugesetzt („gespikt“). Die Proben wurden 24 Stunden bei 30 °C belassen, bevor sie dem UTM hinzugegeben wurden. Die UTM-Proben wurden dann bei 4 °C und 30 °C gehalten und dreifach an den Tagen 1, 14, 32 und 35 getestet. Alle Replikate waren positiv für GC bei den UTM-Proben, die bei 4 °C und 30 °C gehalten wurden.

C. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap)

Die Daten zur Absicherung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) wurden mit den negativen durchgeführten und nicht durchgeführten Papanicolaou-Abstrichen gewonnen. Für die nicht bearbeiteten Proben wurden vier Pools mit Proben in PreservCyt-Lösung getestet, nachdem sie im Fläschchen mit der PreservCyt-Lösung gelagert worden waren. Jedem Proben-Pool wurde 50 bis 100 KBE GC/Assay zugesetzt, bei 2 °C, 10 °C und 30 °C gehalten und dann an der Baseline und den Tagen 5, 7, 8, 14, 18, 21, 25 und 36 getestet. Alle gespikten Proben waren zu allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen positiv für GC.

Für die aufbereiteten Proben wurden vier Pools mit Proben in PreservCyt-Lösung verwendet, um die Stabilität aufbereiteter Patientenproben bei 2 °C bis 30 °C zu bestimmen. Jedem negative Probenpool wurde 50 bis 100 KBE GC/Assay zugesetzt und anschließend bei Baseline getestet. Vor der Verarbeitung wurden die Proben in PreservCyt-Lösung sieben (7) Tage bei 30 °C gelagert, um den Zeitablauf zwischen der Probenentnahme, der Verarbeitung der Papanicolaou-Abstriche und dem Versand an ein Mikrobiologie-Untersuchungslabor zu simulieren. Nach sieben Tagen bei 30 °C wurden 1-ml-Aliquoten von jedem Pool in ein Aptima Probentransferröhrchen transferiert und bei Baseline getestet, bevor es bei 2 °C, 10 °C und 30 °C gelagert wurde. Die aufbereiteten Proben wurden dann getestet, 17 Tage lang bei 30 °C gelagert und 36 Tage bei 2 °C bis 10 °C gelagert. Alle gespikten Proben waren zu allen Zeitpunkten und Temperaturen positiv auf GC.

D. Zusätzliche Stabilitätsstudie mit (bei -20°C) gefrorener Probe

Die empfohlenen Temperaturbedingungen für die Gefrierlagerung von endozervikalen Abstrichen, Abstrichen der Harnröhre, Vaginalabstrichen, männlichen und weiblichen Urinproben sowie Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Pap) in Transportmedium betragen -20 °C bis -70 °C, um das Testen nach bis zu 12 Monaten nach der Entnahme zu ermöglichen. Die Absicherungsdaten für jeden Probentyp wurden anhand von 90 negativen Proben erzeugt. Von diesen wurde 30 Patientenproben GC mit 50 KBE pro Reaktion zugesetzt; 30 Patientenproben erhielten 5 KBE pro Reaktion und 30 Patientenproben wurde nichts zugesetzt. Die Patientenproben in Transportmedium wurden innerhalb von 7 Tagen nach der Entnahme eingefroren und an Tag 200 sowie 400 getestet. Die Proben erfüllten das Annahmekriterium von 95 % Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen.

Präzisions-/Reproduzierbarkeitsstudie

Die Präzision des Aptima GC Assays wurde über drei Panther Systeme, zwei Kitchargen des Aptima GC Assays und einen Zeitraum von 24 Tagen hinweg beurteilt. Die Panels wurden hergestellt, indem STM mit den in Tabelle 18 gezeigten Konzentrationen der GC-rRNA versetzt wurde. Die Anwender führten zwei Durchläufe pro Tag durch, wobei jede Panelprobe in zwei Replikaten pro Durchlauf analysiert wurde. Die Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis wurde berechnet und die Präzision wurde gemäß den NCCLS Guidelines EP5-A2 (11) geschätzt. Die Gesamtzahl der Replikate für jedes Panel betrug 96. Tabelle 18 stellt die RLU-Präzisionsdaten nach Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient (VK) und prozentualer Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für die Berechnung der Variabilität zwischen Geräten, Chargen, Läufen sowie innerhalb des Laufs dar.

Tabelle 18: Panther Präzision für den Aptima GC Assay

Matrix	GC (KBE/ml)	N	RLU-Mittelwert (x1000)	% Übereinst.	Zwischen Geräten		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
					SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)
STM	0	96	3	100	0	0	0	0	0	0	2,01	72,8	2	72,5
	12,5	96	3951	100	215,14	5,4	0	0	0	0	568,24	14,4	607,6	15,4
	125	95 ¹	5839	100	370,17	6,3	0	0	0	0	772,58	13,2	856,7	14,7
	1250	96	6207	100	338,25	5,4	0	0	0	0	787,64	12,7	857,2	13,8
Urin	0	95 ¹	3	100	0,69	21,6	0,81	25,5	0,77	24,2	2,43	76,3	2,8	87,8
	12,5	96	3460	100	0	0	195,84	5,7	113,27	3,3	207,53	6	307	8,9
	125	96	6047	100	158,67	2,6	170,32	2,8	0	0	206,24	3,4	311	5,1
	1250	96	6737	100	218,35	3,2	238,49	3,5	66,22	1	176,72	2,6	374,4	5,6
PreservCyt Lösung	0	95 ¹	6	100	1,9	33,6	0	0	0,54	9,5	5,96	105,2	6,3	111,2
	12,5	96	3358	100	257,9	7,7	0	0	0	0	485,45	14,5	549,7	16,4
	125	96	5272	100	243,09	4,6	201,89	3,8	0	0	751,72	14,3	815,4	15,5
	1250	96	5945	100	355,95	6	51,06	0,9	0	0	759,35	12,8	840,2	14,1

SAT = Standardabweichung; VK = Variationskoeffizient; RLU = relative Lichteinheit.

Hinweis: Die Variabilität von einigen Faktoren kann numerisch negativ sein. Das kann auftreten, wenn die durch diese Faktoren bedingte Variabilität sehr klein ist. In diesem Fall gilt SAT = 0 und VK = 0 %.

¹ Die Anzahl n von 95 bezieht sich auf 1 ungültiges Replikat unter 96, das nicht wiederholt wurde.


Verschleppungsstudien für das Panther System

Um nachzuweisen, dass das Panther System das Risiko falsch positiver Ergebnisse infolge von Kontamination durch Verschleppung auf ein Mindestmaß beschränkt, wurde eine Analysestudie über mehrere Durchläufe mit gespikten Panels auf drei Panther Systemen durchgeführt. Die Verschleppung wurde beurteilt, indem etwa 20 % Proben mit hohem GC-Titer zwischen negative Proben gestellt wurden. Es wurden Durchläufe sowohl mit Ansammlungen hoch positiver Proben und Ansammlungen negativer Proben als auch mit einzelnen, im Durchlauf nach einem bestimmten Muster verteilten hoch positiven Proben durchgeführt. Die Proben mit hohem Titer wurden hergestellt, indem STM mit GC rRNA bei einer Endkonzentration von 5×10^5 fg rRNA/Reaktion (rRNA-äquivalent zu $2,5 \times 10^5$ KBE/ml) versetzt wurde. Die Tests erfolgten anhand von jeweils 5 Durchläufen auf drei Panther Systemen mit insgesamt 2923 negativen Proben. Die Gesamtverschleppungsrate betrug 0 % bei einem 95 %-Vertrauensintervall von 0–0,1 %. Insgesamt 17 negative Proben aus Läufen mit hohem Titer wurden als ungültig berichtet und aus der Berechnung ausgeschlossen.

Literatur

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. 70(4), July 23, 2021.
2. **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.
3. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.* **10**:173.
4. **Hook III, E. W. and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal Infections in the Adult. p. 458. In K. Holmes et. al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. McGraw Hill, New York, N.Y.
5. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J. Clin. Microbiol.* 33:3111-3114.
6. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. *J. Clin. Microbiol.* 4:288-295.
7. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* **37**:386-390.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrick, P. Barriga und M. Chernesky.** 2003. Specimen Processing and Concentration of *Chlamydia trachomatis* Added Can Influence False-Negative Rates in the LCx Assay but Not in the Aptima Combo2 Assay When Testing for Inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
9. **Gaydos, C. A., T. C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the Aptima Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. *J. Clin. Microbiol.* 41:304-309.
10. **Public Health England.** 2021. Guidance for the detection of gonorrhoea in England.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).

Kontaktdaten und Änderungsprotokoll



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





Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor
Hologic (Australia &
New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park, NSW 2113

Die E-Mail-Adresse und Telefonnummer des länderspezifischen technischen Supports und Kundendienstes finden Sie unter www.hologic.com/support.

Schwerwiegende Vorkommnisse im Zusammenhang mit dem Produkt in der Europäischen Union müssen dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, gemeldet werden.

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris und TMA sind Marken und/oder eingetragene Marken von Hologic, Inc. und/oder verbundenen Unternehmen in den Vereinigten Staaten von Amerika und/oder anderen Ländern.

TECAN ist eine Marke der Tecan Group AG.

Alle anderen Marken, die möglicherweise in dieser Packungsbeilage erwähnt werden, gehören dem jeweiligen Eigentümer.

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

© 2003-2024 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

AW-31111-801 001 Rev. 001
2024-07

Änderungsprotokoll	Datum	Beschreibung
AW-31111 Rev. 001	Juli 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Erstellung einer IVDR-konformen Gebrauchsanweisung für den APTIMA GC Assay AW-31111 Rev. 001 zur Vermarktung (ExUS) unter Verwendung der IVDR-konformen Gebrauchsanweisung für den APTIMA GC AW-31111 Rev. 001, IVDR, Zulassungsantrag (ExUS) als Vorlage • Aktualisierung des SDS-Abschnitts gemäß den neuesten SDS-Änderungen • Durchgängige administrative Bearbeitungen und Aktualisierungen