

Aptima Combo 2™ Assay (Panther™ System)

Gebrauchsanweisung
Zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung
Nur für den US-Export

Allgemeine Informationen	2
Verwendungszweck	2
Zusammenfassung und Testerklärung	2
Verfahrensprinzipien	3
Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung	4
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	4
Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien	9
Probenentnahme und -lagerung	10
Panther System	12
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien	12
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien	13
Optionale Materialien	14
Testverfahren mit dem Panther System	15
Verfahrenshinweise	18
Testauswertung - Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse	20
Einschränkungen	23
Erwartete Werte	25
Prävalenz	25
Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten	28
Klinische Leistungsdaten	31
Klinische Studie 1. Klinische Studie mit Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap), weiblichen Endozervikalabstrichen und männlichen Urethralabstrichen	31
Klinische Studie 2. Klinische Studie mit männlichen Urinproben	32
Klinische Studie 3. Klinische Studie mit weiblichen Urinproben	33
Klinische Studie 4. Klinische Studie mit laryngealen und rektalen Abstrichproben	34
Klinische Leistung der von den Patienten (selbst) durchgeführten laryngealen und rektalen Abstrichen	52
RLU-Verteilung von Aptima Combo 2-Kontrollen	52
Analytische Leistung	54
Studie zur analytischen Sensitivität	54
Studie zur analytischen Spezifität	54
Interferierende Substanzen	57
Präzisionsstudie innerhalb des Labors	57
Reproduzierbarkeitsstudien	58
Verschleppungsstudien für das Panther System	60
Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben	61
Literatur	62
Kontaktinformationen und Änderungsprotokoll	64

Allgemeine Informationen

Verwendungszweck

Der Aptima Combo 2™ Assay ist ein Target-Amplifikations-Nukleinsäure-Sondentest, der Target Capture zur qualitativen *in-vitro*-Detektion und zur Differenzierung von ribosomaler RNA (rRNA) aus *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (GC) verwendet, um die Diagnose von chlamydienbedingten und/oder gonorrhoeischen Krankheiten mit Hilfe des Panther™ Systems, wie angegeben, zu unterstützen.

Auf dem Panther System kann der Assay für Tests mit den folgenden Probentypen von symptomatischen und asymptomatischen Personen verwendet werden: vom Kliniker entnommene endozervikale Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt™ -Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), vaginale, laryngeale, rektale und männliche Urethralabstriche; von den Patientinnen (selbst) durchgeführte vaginale, laryngeale und rektale Abstriche¹ sowie weibliche und männliche Urinproben.

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

Zusammenfassung und Testerklärung

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* (CT) und *Neisseria gonorrhoeae* (GC) sind zwei der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen (STIs) weltweit. Allein in den Vereinigten Staaten von Amerika wurden den Centers for Disease Control im Jahr 2019 insgesamt 1.808.703 Fälle von Infektionen mit CT (552,8 pro 100.000 Bewohner) und 616.392 Fälle von Infektionen mit GC (188,4 pro 100.000 Bewohner) gemeldet (8). Die Behandlungsleitlinien für sexuell übertragbare Krankheiten der CDC umfassen Empfehlungen für CT- und GC-Tests und Vorsorgeuntersuchungen sowie Anweisungen zu Testmethodik und -häufigkeit und Probentypen für spezifische Patientenpopulationen.

Chlamydien sind unbewegliche, Gram-negative, obligat intrazelluläre Bakterien. Die CT-Spezies besteht aus mindestens 15 Serovaren (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 und L3), die eine Erkrankung beim Menschen verursachen können (43). Die Serovaren D bis K sind die Hauptursache von genitalen Chlamydieninfektionen beim Mann und bei der Frau (34). *C. trachomatis* kann nicht-gonorrhoeische Urethritis, Epididymitis, Proktitis, Zervizitis, akute Salpingitis und PID (entzündliche Beckenerkrankungen) verursachen (4, 22, 36, 37). *C. trachomatis*-Infektionen sind oft asymptomatisch bei Männern und Frauen. Bei Neugeborenen von infizierten Müttern besteht ein signifikant höheres Risiko für Einschlusskonjunktivitis und Chlamydienpneumonie (2, 16, 35).

In der Vergangenheit wurden mehrere Verfahren zur CT-Detektion im klinischen Labor verwendet, darunter Zellkulturen, direkte Fluoreszenz-Antikörpertests und Enzymimmunoassays (EIA). Die neueren Methoden zur CT-Detektion umfassen direkte DNA-Sondentests und Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)/DNA-Sondentests. Zellkulturen galten einst als „Goldstandard“ zur Detektion von CT. Kulturen sind zwar spezifisch, aber wissenschaftliche Publikationen haben belegt, dass NAAT-DNA-Sondentechnologien eine höhere klinische Sensitivität als Kulturen haben (3, 12, 24, 39).

N. gonorrhoeae ist der Erreger von Gonorrhö. *N. gonorrhoeae* sind unbewegliche, Gram-negative Diplokokken. Der Großteil der Gonorrhöinfektionen sind unkomplizierte Infektionen des unteren Genitaltrakts, die asymptomatisch sein können. Wenn sie bei Frauen jedoch unbehandelt bleiben, können sie aufsteigen und entzündliche Beckenerkrankungen (PID) verursachen, welche sich als Endometritis, Salpingitis, Beckenperitonitis und Tuboovarialabszess manifestieren können.

Bei einem kleineren Prozentsatz von Personen mit Gonokokkeninfektionen kann sich eine disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI) entwickeln (21,28). Wenn sie bei Männern unbehandelt bleiben, kann eine Urethritis einschließlich Dysurie, Epididymitis und Schmerzen im Skrotum fortbestehen. Oropharyngeale CT- und NG-Infektionen können mit Halsschmerzen auftreten, wobei sie meistens asymptomatisch verlaufen. Rektale Infektionen können bei einem symptomatischen Verlauf mit Ausfluss, analem Juckreiz, Wundsein, Blutungen und schmerzhaftem Stuhlgang auftreten (6, 8).

Die herkömmliche Diagnose einer GC-Infektion erfordert eine Isolierung des Organismus auf selektiven Mitteln oder die Beobachtung von Diplokokken in nach Gram gefärbten Ausstrichen (23). Die Kulturmethode kann eine gute klinische Sensitivität aufweisen, ist 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. Eine unsachgemäße Probenentnahme, toxisches Probenmaterial und die Wachstumshemmung durch Bestandteile der Körpersekrete können ebenfalls zu falsch negativen Testergebnissen führen (10, 26).

Die CDC empfehlen die Verwendung von NAATs zur Detektion von CT und GC bei Männern und Frauen mit und ohne Symptome, nicht nur für Urogenitalproben sondern auch für extragenitale Körperstellen (5).

NAATs der ersten Generation für CT und GC waren mit technologischen Problemen verbunden, die sich einschränkend auf ihre Leistung auswirkten. Diese Probleme umfassen eine beschwerliche Probenbearbeitung und Hemmung der Proben, die falsch negative Testergebnisse produzieren können (9, 13, 19, 27, 31, 40, 41, 42). Der Aptima Combo 2 (AC2) Assay ist ein NAAT der zweiten Generation, der die Technologien Target Capture, transkriptionsvermittelte Amplifikation (Transcription-Mediated Amplification, TMA) und Dual Kinetic Assay (DKA) nutzt, um die Probenverarbeitung zu optimieren, die Ziel-rRNA zu amplifizieren bzw. das Amplifikat nachzuweisen. Studien zum Vergleich der Leistung und Hemmung der Proben von verschiedenen Amplifikationssystemen haben die Vorteile von Target Capture-, TMA- und DKA-Technologien nachgewiesen (11, 17). Der AC2 Assay auf dem Panther System dient dem qualitativen Nachweis von CT- und/oder GC-rRNA in von Klinikern entnommenen endozervikalen Proben, flüssigen Pap-Proben in PreservCyt-Lösung, vaginalen Proben, vaginalen, laryngealen, rektalen und männlichen Urethralabstrichproben, von Patientinnen selbst entnommenen vaginalen Abstrichproben sowie weiblichen und männlichen Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Personen.

Im Jahr 2019 wurden neue *C. trachomatis*-Varianten entdeckt, die Punktmutationen enthalten, die den Nachweis durch die ursprüngliche Version des AC2 Assays beeinträchtigen (20, 25, 32, 33, 45, 46). Stammvarianten von Chlamydien mit Mutationen, welche die Leistung des Diagnosetests beeinträchtigen, wurden bereits zuvor gemeldet (44) und sind eine natürliche Folge der mikrobiellen Evolution. Die aktualisierte Version des AC2 Assay bietet auch eine Nachweisabdeckung für die Stammvarianten von *C. trachomatis*, die im Jahr 2019 aufgetreten sind.

Verfahrensprinzipien

Der AC2 Assay kombiniert die Technologien Target Capture, TMA und DKA.

Die Proben werden in ihren jeweiligen Probentransportgefäßen gesammelt. Die Transportlösungen in diesen Reaktionsröhrchen setzen die rRNA-Targets frei und schützen sie vor Abbau während der Lagerung. Bei der Durchführung des AC2 Assays im Labor werden die Ziel-rRNA-Moleküle durch Verwendung von Fänger-Oligomeren mittels Target Capture mit magnetischen

Mikropartikeln von den Proben isoliert. Die Fänger-Oligomere enthalten Sequenzen, die zu spezifischen Bereichen der Targetmoleküle komplementär sind, sowie Deoxyadenosinreste. Für jedes Target wird ein separates Fänger-Oligomer verwendet. Während des Hybridisierungsschritts binden sich die sequenzspezifischen Regionen der Fänger-Oligomere an spezifische Regionen der Targetmoleküle. 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, einschließlich 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 können. 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. Der AC2 Assay repliziert eine spezifische Region der 23S rRNA von CT und eine spezifische Region der 16S rRNA von GC über DNA-Intermediate. Für jedes Targetmolekül wird eine spezifische Reihe von Primern verwendet. Die Detektion der rRNA-Amplifikationsproduktsequenzen (Amplikon) wird durch Nukleinsäurehybridisierung erbracht. Einsträngige chemilumineszierende Nukleinsäure-Sonden, die komplementär zu einer Region jedes Target-Amplikons sind, werden mit verschiedenen Acridiniumestermolekülen markiert. Die aktualisierte Version des AC2 Assay umfasst eine zweite CT-Sonde, die komplementär zu einer spezifischen Region des vorhandenen CT-Amplikons ist. Diese Tandem-Sonde bietet auch eine Nachweisabdeckung für die Stammvarianten von *C. trachomatis*, die im Jahr 2019 aufgetreten sind. Die markierten Sonden vereinigen sich mit Amplikon und bilden stabile Hybride. Das Selektionsreagenz 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 Hybriden emittiert wird, als Photonensignale in einem Luminometer gemessen und als Relative Lichteinheiten (Relative Light Units, RLU) berichtet. Bei DKA ermöglichen Unterschiede in den kinetischen Profilen der CT- und GC-markierten Sonden die Signaldifferenzierung; kinetische Profile werden von Messungen der Photonenausgabe während der Nachweisablesezeit abgeleitet. Die chemilumineszierende Nachweisreaktion für das CT-Signal hat eine sehr schnelle Kinetik und ist vom „Flasher“-Kinetiktyp. Die chemilumineszierende Nachweisreaktion für das GC-Signal ist relativ langsamer und ist vom „Glower“-Kinetiktyp. Die Testergebnisse werden nach einem Grenzwert auf der Grundlage der Gesamtanzahl der RLU und des kinetischen Kurventyps ermittelt.

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 Combo 2 Assay finden sie unter der grundlegenden eindeutigen Gerätekennung (Basic Unique Device Identifier, BUDI): 54200455DIAGAPTCOMBO2P8.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- A. Zur *In-vitro*-Diagnostik.
- B. Für den professionellen Einsatz.

- C. Zusätzliche spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Einschränkung von Kontamination für das Panther System finden Sie in der *Panther/Panther Fusion™ System Operator's Manual (Bedienungsanleitung des Panther/Panther™ Fusion Systems.)*
- D. Zur Verringerung des Risikos ungültiger Ergebnisse lesen Sie vor Durchführung des Assays auf dem Panther System die gesamte Packungsbeilage durch und schlagen Sie in der *Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System* nach, um Informationen zum Verfahrensablauf zu erhalten.
- E. Dieses Verfahren darf nur von ausreichend im Gebrauch des AC2 Assays und im Umgang mit potentiell infektiösem Material geschultem Personal durchgeführt werden. Im Falle einer Verschüttung ist unverzüglich eine Desinfektion nach den entsprechenden standortspezifischen Verfahren durchzuführen.

Laborbezogen

- F. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.
- G. Die normalen Vorsichtsmaßnahmen im Labor ergreifen. In 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: Reiz- und Ätzstoffe:** 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. Bei Verschütten dieser Flüssigkeit die Verschüttung mit Wasser verdünnen und dann aufwischen.
- I. Arbeitsflächen, Pipetten und andere Geräte müssen regelmäßig mit einer 2,5% bis 3,5% (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden.
- J. Alle Materialien, die mit Proben und Reagenzien in Berührung gekommen sind, gemäß den geltenden nationalen, internationalen und regionalen Vorschriften entsorgen.
- K. Bewährte Verfahren für Molekularbiologie-Labore einschließlich der Umweltüberwachung sind anzuwenden. Siehe *Verfahrenshinweise* für das empfohlene Protokoll zur Überwachung von Laborkontaminationen auf dem Panther System.

Probenbezogen

- L. Dieser Assay wurde mit den folgenden Patientenproben auf dem Panther System getestet:
 - Vom Kliniker entnommene endozervikale, vaginale, laryngeale, rektale und männliche Urethralabstriche
 - Weibliche und männliche Urinproben
 - Vom Kliniker entnommene Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap)
 - Von der Patientin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche
- M. Gynäkologische Proben, die zur Vorbereitung mit dem ThinPrep™-Prozessor gesammelt wurden, sollten mit einem besenartigen Gerät oder einem endozervikalen Bürsten-Kunststoffspatel-Kombinationsentnahmegesamt werden.

- N. 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.
- O. Die PreservCyt-Lösung wurde als alternatives Medium zum Test mit dem AC2 Assay validiert. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap specimens), die mit anderen Geräten als dem ThinPrep Prozessor bearbeitet wurden, wurden nicht für die Verwendung in Aptima Assays beurteilt.
- P. Nach der Zugabe von Urin muss der Füllstand im Urintransportröhrchen zunächst zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien auf dem Reaktionsgefäßetikett liegen. Sonst muss die Probe verworfen werden.
- Q. 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.
- R. Kreuzkontaminationen sind zu vermeiden, indem gebrauchte Materialien entsorgt werden, ohne sie über andere Behälter hinweg zu bewegen.
- S. 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.
- T. Kreuzkontamination während der Probenhandhabungsschritte vermeiden. Die Proben können sehr hohe Konzentrationen von Organismen aufweisen. Sicherstellen, dass die Probenbehälter während der Handhabung der Proben im Labor nicht miteinander in Kontakt kommen. Die Handschuhe wechseln, wenn diese mit Proben in Kontakt kommen.
- U. 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 Tupfertransportgefäßes ohne Tupfer sicherstellen, dass es kein Aptima-Probentransferröhrchen ist, da dieses Probentransferröhrchen keinen Tupfer enthält.
- V. Für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) ist die Probenentnahme entsprechend der Herstelleranleitung vorzunehmen. Aliquote, die anschließend aus dem PreservCyt-Fläschchen zum Test mit dem AC2 Assay entnommen werden, dürfen nur mit dem Aptima-Probentransferkit bearbeitet werden.
- W. Nach der Punktion kann unter bestimmten Bedingungen aus dem mit Deckel versehenen Aptima-Transportröhrchen Flüssigkeit austreten. Befolgen Sie die Anweisungen in *Testverfahren mit dem Panther System*, um das zu verhindern.

Hinweise zum Assay

- X. Die Reagenzien verschließen und bei den angegebenen Temperaturen lagern. Die Leistung des Assays kann durch die Verwendung unsachgemäß gelagerter Reagenzien beeinträchtigt werden. Weitere Informationen sind den *Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien* und dem *Testverfahren mit dem Panther System* zu entnehmen.
- Y. Bei der Handhabung von Kontrollen die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen einhalten.
- Z. Eine mikrobielle und Ribonuklease-Kontamination der Reagenzien vermeiden.
- AA.Kits und Kontrollen dürfen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.
- AB.Assay-Reagenzien aus Kits mit unterschiedlichen Master-Chargennummern dürfen nicht untereinander ausgetauscht, gemischt oder kombiniert werden. Kontrollen und Assay-Flüssigkeiten dürfen untereinander ausgetauscht werden.
- AC.Assay-Reagenzien oder -Flüssigkeiten nicht ohne ausdrückliche Anweisung kombinieren. Reagenzien oder Flüssigkeiten nicht nachfüllen. Das Panther System überprüft die Füllstände der Reagenzien.
- AD.Einige Reagenzien dieses Kits sind mit Gefahren- und Sicherheitssymbolen gekennzeichnet.
Hinweis: Die Gefahrenkommunikation spiegelt die Einstufung der EU Sicherheitsdatenblätter (SDS) wider. Informationen zur Gefahrenkommunikation spezifisch für Ihre Region finden Sie im regionsspezifischen SDB in der Sicherheitsdatenblatt-Sammlung (Safety Data Sheet Library) unter www.hologicsds.com. Weitere Informationen zu anderen Symbolen finden Sie in der Symbollegende auf www.hologic.com/package-inserts.

Gefahreninformationen für Europa	
—	Amplifikationsreagenz <i>HEPES 25 – 30 %</i> — H402 – Schädlich für Wasserorganismen. H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 – Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.
—	Enzymreagenz <i>HEPES 1 – 5 %</i> <i>TRITON X-100 1 – 5 %</i> — H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 – Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.
—	Sondenreagenz <i>LAURYL SULFAT-LITHIUMSALZ 35 bis 40 %</i> <i>BERNSTEINSÄURE 10 – 15 %</i> — H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 – Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.
—	Enzymrekonstitutionslösung <i>GLYCERIN 20 – 25 %</i> <i>TRITON X-100 5 – 10 %</i> <i>HEPES 1 – 5 %</i> — H412 – Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P273 – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P501 – Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.
 	Selektionsreagenz <i>BORSÄURE 1 – 5 %</i> <i>TRITON X-100 1 – 5 %</i> <i>NATRIUMHYDROXID < 1 %</i> 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. P302 + P352 – BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. P332 + P313 – Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364 – Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P201 – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. P202 – Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen. P308 + P313 – BEI Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. P405 – Unter Verschluss aufbewahren. P501 – Inhalt/Behälter einer zugelassenen Einrichtung zur Abfallentsorgung zuführen.
—	Target Capture-Reagenz <i>HEPES 5 – 10 %</i> <i>EDTA 1 – 5 %</i> <i>LITHIUMHYDROXID, MONOHYDRAT 1 bis 5 %</i> — 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 folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 2 °C bis 8 °C (gekühlt).

Reagenz	Lagerung ungeöffnet	Geöffnetes Kit (rekonstituiert)	
		Aufbewahrung	Stabilität
Amplifikationsreagenz	2 °C bis 8 °C	n. z.	n. z.
Enzymreagenz	2 °C bis 8 °C	n. z.	n. z.
Sondenreagenz	2 °C bis 8 °C	n. z.	n. z.
Target Capture-Reagenz B	2 °C bis 8 °C	n. z.	n. z.
Amplifikationsrekonstitutionslösung	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage
Enzymrekonstitutionslösung	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage
Sondenrekonstitutionslösung	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 8 °C	30 Tage
Selektionsreagenz	2 °C bis 30 °C	2 °C bis 30 °C	n. z.
Target Capture-Reagenz	15 °C bis 30 °C	15 °C bis 30 °C	30 Tage
Positivkontrolle, CT/ Negativkontrolle, GC	2 °C bis 8 °C	n. z.	Probengefäß zum Einmalgebrauch
Positivkontrolle, GC/ Negativkontrolle, CT	2 °C bis 8 °C	n. z.	Probengefäß zum Einmalgebrauch

- B. Wenn das Selektionsreagenz gekühlt gelagert wird, muss es vor dem Einsetzen in das Panther System Raumtemperatur annehmen.
- C. Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR) ist 30 Tage lang stabil, wenn es bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Nicht gekühlt lagern.
- D. Nach der Rekonstitution sind das Enzymreagenz, Amplifikationsreagenz und das Sondenreagenz stabil für 30 Tage bei Lagerung im Temperaturbereich von 2 °C bis 8 °C.
- E. Entsorgen Sie alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien einschließlich wTCR nach 30 Tagen oder nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend).
- F. Während der Handhabung und Lagerung der Reagenzien Kreuzkontamination vermeiden. Alle rekonstituierten Reagenzien vor jeder Lagerung mit neuen Reagenzienkappen verschließen.
- G. Kontrollen sind bis zum auf dem jeweiligen Fläschchen angegebenen Datum stabil.
- H. Im Panther System aufbewahrte Reagenzien sind im Gerät 72 Stunden stabil.
- I. Das Sondenreagenz und das rekonstituierte Sondenreagenz sind lichtempfindlich. Die Reagenzien sind vor Licht geschützt zu lagern. Die angegebene rekonstituierte Stabilität basiert auf einer 12-stündigen Aussetzung des rekonstituierten Sondenreagenzes gegenüber zwei 60-Watt-Leuchtstoffbirnen, im Abstand von ca. 43 cm und einer Temperatur unter 30 °C. Die Lichtexposition des rekonstituierten Sondenreagenzes sollte entsprechend eingeschränkt werden.
- J. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur können manche Kontrollenröhrchen eine Trübung aufweisen oder Präzipitate enthalten. Trübung oder Präzipitate in Verbindung mit Kontrollen haben keine Auswirkung auf die Leistung der Kontrollen. 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.
- K. Die Reagenzien nicht einfrieren.

Probenentnahme und -lagerung

Der AC2 Assay ist auf den Nachweis des Vorhandenseins von CT und GC in den folgenden Patientenproben ausgelegt: vom Kliniker entnommene endozervikale Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), vaginale, laryngeale, rektale und männliche Urethralabstriche; von den Patientinnen (selbst) durchgeführte vaginale, laryngeale und rektale Abstriche und weibliche und männliche Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Personen.

- Aptima™ Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale Abstriche und Abstriche der männlichen Harnröhre
- Aptima™ Urinprobenkit für Urinproben von Männern und Frauen
- Aptima™ Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche (für die Verwendung mit vaginalen, laryngealen und rektalen Abstrichproben)
- Aptima Probentransferkit (zur Verwendung bei gynäkologischen Proben, die in PreservCyt-Lösung abgenommen wurden)

A. Anweisungen zur Probenentnahme

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

B. Probentransport und -lagerung vor dem Test

1. Urogenitale Abstriche

- a. Nach der Entnahme ist der Tupfer bis zum Test im Swab Specimen Transportröhrchen bei 2 °C bis 30 °C zu transportieren und aufzubewahren. Die Proben müssen innerhalb von 60 Tagen nach der Entnahme mit dem AC2 Assay getestet werden. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, müssen die Urogenitalproben innerhalb von 7 Tagen nach der Entnahme bei –20 °C bis –70 °C im Swab Specimen Transportröhrchen eingefroren werden, damit das Testen bis zu 12 Monate nach der Entnahme möglich ist.

2. Extragenitale Abstriche (laryngeal und rektal)

- a. Nach der Entnahme ist der Tupfer bis zum Test im Swab Specimen Transportröhrchen bei 4 °C bis 30 °C oder –20 °C bis –70 °C zu transportieren und aufzubewahren. Die Proben müssen innerhalb von 60 Tagen nach der Entnahme mit dem AC2 Assay getestet werden.

3. Urinproben

- a. Lagern Sie die Urinprobe nach der Entnahme bei 2 °C bis 30 °C und transferieren Sie sie innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme in das Aptima Urinproben-Transportröhrchen. 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 AC2 Assay getestet werden.
- b. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, müssen die Urinproben innerhalb von 7 Tagen nach der Entnahme bei –20 °C bis –70 °C im Aptima Urinproben-Transportröhrchen eingefroren werden, damit das Testen bis zu 12 Monate nach der Entnahme möglich ist.

4. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)
 - a. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die für CT und/oder GC Assays bestimmt sind, müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme für die Zytologie bearbeitet und/oder in ein Aptima-Probentransferröhrchen überführt werden, wenn sie bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden.
 - b. Bei Verwendung des ThinPrep Aliquot-Entfernungsverfahren beziehen Sie sich auf die *Bedienungsanleitung des ThinPrep Prozessors* 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 Aptima-Probentransferröhrchen transferieren.
 - c. Wenn die Probe nach der Bearbeitung mit dem ThinPrep System-Prozessor getestet wird, bearbeiten Sie den Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) gemäß der *Bedienungsanleitung des ThinPrep System-Prozessors* sowie der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits und der Packungsbeilage der Aptima-Transferlösung. 1 ml der restlichen Flüssigkeit im Fläschchen mit der PreservCyt-Lösung gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits und der Packungsbeilage der Aptima-Transferlösung in ein Aptima-Probentransferröhrchen überführen.
 - d. Nach dem Transfer des Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) in das Aptima-Probentransferröhrchen muss diese Probe innerhalb von 30 Tagen mit dem AC2 Assay getestet werden, wenn sie bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird, oder innerhalb von 14 Tagen, wenn sie bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Wenn eine längere 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, damit das Testen bis zu 12 Monate nach der Überführung möglich ist.

C. Probenlagerung nach dem Test

1. Die bereits getesteten Proben müssen aufrecht in einem Ständer gelagert werden.
2. Die Probentransportröhrchen sollten mit einer neuen, sauberen Plastikfolie, einer Folienbarriere oder einer Kappe abgedeckt werden.

Hinweis: Jede Bedingung, die zu einem Verlust oder einer Verdunstung von Medium während des Transports, der Handhabung oder der Lagerung führt, kann die Pipettierung von mehreren Aliquotierungen beeinträchtigen.

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.

Hinweis: Jede Bedingung, die zu einem Verlust oder einer Verdunstung von Medium während des Transports, der Handhabung oder der Lagerung führt, kann die Pipettierung von mehreren Aliquotierungen beeinträchtigen.

4. 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 zum Boden des Röhrchens zu bringen. **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 AC2 Assay für CT und GC 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 Combo 2 Assay Kit

100 Tests (2 Schachteln und 1 Kit mit Kontrollen). (Kat. Nr. PRD-05576)

250 Tests (2 Boxen und 1 Kit mit Kontrollen) (Kat. Nr. PRD-05571)

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

Symbol	Komponente	Menge Kit für 250 Tests	Menge Kit für 100 Tests
A	Amplifikationsreagenz <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit < 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen	1 Fläschchen
E	Enzymreagenz <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit < 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen	1 Fläschchen
P	Sondenreagenz <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in Succinatpufferlösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen	1 Fläschchen
TCR-B	Target-Capture-Reagenz B <i>Nicht infektiöse Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit <5 % Detergens.</i>	1 x 0,61 ml	1 x 0,30 ml

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

Symbol	Komponente	Menge Kit für 250 Tests	Menge Kit für 100 Tests
AR	Amplifikationsrekonstitutionslösung <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
ER	Enzymrekonstitutionslösung <i>HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glycerol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
PR	Sondenrekonstitutionslösung <i>Succinatgepufferte Lösung mit < 5 % Detergens.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
S	Selektionsreagenz <i>600 mM Boratpufferlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 ml

Aptima Combo 2, Raumtemperatur-Schachtel (Schachtel 2 von 2) (Fortsetzung)
(Lagerung bei 15°C bis 30°C nach Empfang)

Symbol	Komponente	Menge Kit für 250 Tests	Menge Kit für 100 Tests
TCR	Target-Capture-Reagenz <i>Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	Rekonstitutionsverbindungsstücke	3	3
	Barcode-Blatt für Hauptcharge	1 Blatt	1 Blatt

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

Symbol	Komponente	Menge
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
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

*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)

	<u>Kat.- Nr.</u>
Spitzen, 1000 µL gefiltert, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung und Einwegmaterial	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Nicht alle Produkte sind in allen Regionen verfügbar. Wenden Sie sich an Ihren Vertreter, um regionsspezifische Informationen zu erhalten</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Probentransferkit	301154C
<i>Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung</i>	
Aptima Probentransferkit – druckfähig	PRD-05110
<i>Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung</i>	
Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche	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	—
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
Aptima™ Durchstechverschlüsse	105668
Ersatzkappen, undurchlässig	103036A
Ersatzkappen für die Kits mit 250 Tests	—
<i>Rekonstitutionslösungen für Amplifikations- und Sondenreagenz</i>	CL0041 (100 Kappen)
<i>Rekonstitutionslösung für Enzymreagenz</i>	501616 (100 Kappen)
<i>TCR und Selektionsreagenz</i>	CL0040 (100 Kappen)
Ersatzkappen für die Kits mit 100 Tests	—
<i>Rekonstitutionslösungen für Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz</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	—

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. Die Arbeitsflächen, auf denen Reagenzien vorbereitet werden, reinigen.
Die Arbeitsflächen mit einer 2,5 %-igen bis 3,5 %-igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung abwischen. Die Natriumhypochlorit-Lösung mindestens 1 Minute auf den Oberflächen einwirken lassen und anschließend mit deionisiertem (DI) Wasser nachspülen. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Die Labortisch-Oberfläche, auf der die Reagenzien vorbereitet werden, mit sauberen, saugfähigen Labortischtüchern mit Kunststoffunterseite abdecken.
2. Eine separate Arbeitsfläche, auf der die Proben vorbereitet werden, reinigen. Das oben beschriebene Verfahren (Schritt A.1) anwenden.
3. Alle Pipetten reinigen. Das oben beschriebene Reinigungsverfahren (Schritt A.1) anwenden.

B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

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

1. Vor dem Test müssen die Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien rekonstituiert werden, indem der Inhalt der Flaschen mit lyophilisierten Reagenzien mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung vermischt wird.
 - a. Die lyophilisierten Reagenzien vor der Verwendung Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) erreichen lassen.
 - b. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem lyophilisierten Reagenz.
Vor Anschluss des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicherstellen, dass die Rekonstitutionslösung und das Reagenz übereinstimmende Etikettensymbole aufweisen.
 - c. Prüfen Sie die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart wurden.
Die Kappen der Flaschen mit Rekonstitutionslösung beschriften.
 - d. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abbildung 1, Schritt 1).
 - e. Öffnen Sie die entsprechende Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
 - f. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abbildung 1, Schritt 2).
 - g. Drehen Sie die zusammengefügt Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abbildung 1, Schritt 3).
 - h. Die Lösung in der Flasche durch vorsichtiges Schwenken mischen. Beim Schwenken der Flasche Schaumbildung vermeiden (Abbildung 1, Schritt 4).

- i. 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 Plastikflasche zurücklaufen.
- j. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 1, Schritt 6).
- k. Die Kunststoffflasche wieder mit der aufbewahrten Etikettenkappe, die dem Reagenz entspricht, oder mit einer neuen Kappe verschließen. Die Kappen nicht verwechseln. Die Initialen des Bedieners und das Datum der Rekonstitution auf dem Etikett notieren (Abbildung 1, Schritt 7).
- l. Rekonstitutionsverbindungsstück und Glasfläschchen entsorgen (Abbildung 1, Schritt 8).
- m. Jedes Reagenz vor dem Laden in das Panther System durch vorsichtiges Überkopfdrehen gründlich durchmischen.

Option: Ein zusätzliches Mischen der Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien ist möglich, indem die wiederverschlossenen Kunststoffflaschen mindestens 5 Minuten lang auf einem Wippschüttler für Röhrchen mit moderater Geschwindigkeit und Neigung gerockt werden. Sicherstellen, dass die Reagenzien gründlich gemischt werden.

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.

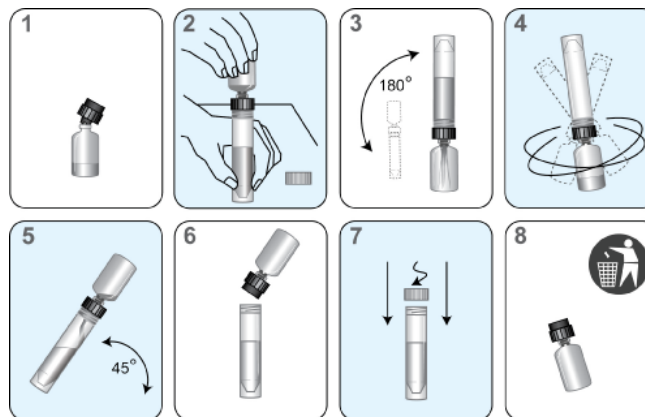


Abbildung 1. Rekonstitution von Reagenzien

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 Anwenders und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.
 - g. Werfen Sie die TCR-B-Flasche und den Deckel weg.
3. Vorbereitung von Selektionsreagenz
- a. Die Chargennummer auf der Reagenzflasche überprüfen, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
 - b. Tragen Sie die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.

Hinweis: Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. 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 verschlossenen Plastikflaschen mit den rekonstituierten Amplifikations-, Enzym- und Sonden-Reagenzien können für mindestens 25 Minuten auf einen Wippschüttler (Tube Rocker) mit moderater Geschwindigkeit und Neigung gestellt werden, um sicherzustellen, dass die Reagenzien Raumtemperatur erreichen und gründlich durchgemischt werden.

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 durch Umdrehen, ohne Schaum zu bilden, vor der Ladung ins System.
3. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Dieser Schritt ist nicht erforderlich, wenn Reagenzien nach dem Mischen auf dem Wippschüttler für Röhrchen direkt in das System geladen werden.
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. Vorbereitung der Kontrollen

1. Die Kontrollen aus der Lagerung (2 °C bis 8 °C) entnehmen und die Kontrollen vor der Verarbeitung Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) annehmen lassen.

E. Probenhandhabung

1. Überprüfen Sie optisch, dass jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
 - a. In Unisex-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner blauer Aptima Probenentnahmetupfer.
 - b. In Multitest- und Swab Specimen Transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner rosafarbener Aptima Probenentnahmetupfer.
 - c. In Urin-Probentransportröhrchen liegt das End-Urinvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.

- d. Im Aptima Probentransportröhrchen für flüssige Pap-Proben in PreservCyt-Lösung befindet sich kein Tupfer.
2. Die Proben vor der Verarbeitung Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) annehmen lassen.
Hinweis: Vor dem Testen und/oder zur Behebung vermuteter probenbedingter ungültiger Ergebnisse können die Proben für mindestens 3 Minuten bei hoher Geschwindigkeit mit dem Vortexer gemischt und anschließend für 1 Minute bei niedriger Geschwindigkeit mit dem Vortexer gemischt werden (um die Flüssigkeit im Röhrchen nach unten zu ziehen).
3. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer:
 - a. Wenn sich in einem Transportgefäß im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Gefäß 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
 - b. Wenn ein Transportgefäß ein geringeres Volumen aufweist, als es in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Gefäß 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
 - c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urinprobenröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Patientenprobe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Reaktionsgefäß stechen.
 - d. Wenn eine Urinprobe 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 der Schritte 3a–c kann aus der Kappe des Probenröhrchens Flüssigkeit auslaufen.

Hinweis: Aus jedem Probenröhrchen können bis zu 5 separate Aliquoten getestet werden. Der Versuch, mehr als 5 Aliquote aus dem Probenröhrchen zu pipettieren, kann zu Verarbeitungsfehlern führen.

F. Vorbereitung des Systems

1. Das System entsprechend den Anweisungen im *Panther/Panther Fusion System Operator's Manual* (Bedienungsanleitung für das Panther/Panther Fusion System) und den *Verfahrenshinweise* einrichten. Achten Sie darauf, dass Reagenzienstände und TCR-Adapter geeigneter Größe verwendet werden.
2. Laden Sie die Proben.

Verfahrenshinweise

A. Kontrollen

1. Um mit der Panther System-Software unter Verwendung des AC2 Assay-Protokolls korrekt zu arbeiten, ist ein Kontrollpaar 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 bearbeitet derzeit ein Kontrollenpaar.
 - b. Gültige Ergebnisse für die Kontrollen werden auf dem System registriert.

2. Sobald die Kontrollenröhrchen für ein bestimmtes Reagenzien-Kit pipettiert wurden und in Bearbeitung sind, können mit dem zugehörigen Kit 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 überschritten ist.
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 von Laborkontaminationen kann das folgende Verfahren unter Verwendung des Aptima Unisex Abstrichkit für endozervikale Abstriche und Abstriche der männlichen Urethra oder des Aptima Multitest-Tupfer-Probenentnahmekits durchgeführt werden.

1. Beschriften Sie die Tupfertransportgefäße mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Den Probenentnahmetupfer (Tupfer mit blauem Schaft und grünem Aufdruck bei Verwendung des Aptima Unisex-Probenabstrichbestecks) aus der Verpackung entnehmen, den Tupfer im Aptima Probentransportmedium (STM) anfeuchten und den vorgesehenen Bereich mit einer kreisenden Bewegung abwischen.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportgefäß ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig brechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Das Transportgefäß für den Probenentnahmetupfer wieder fest verschließen.
6. Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche wiederholen.
7. Die Proben unter Verwendung des AC2 Assay-Protokolls auf dem Panther System testen.
8. Falls die Proben ein positives Ergebnis liefern, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Wenn die Ergebnisse CT oder GC positiv oder unbestimmt sind, 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 Assay-Testergebnisse werden von der Panther Systemsoftware unter Verwendung des AC2 Protokolls automatisch ausgewertet und als separate CT- und GC-Testergebnisse dargestellt. Ein Test kann gemäß Feststellung anhand des Kinetiktyps und der Gesamt-RLU im Nachweisschritt negativ, unbestimmt, positiv oder ungültig sein (siehe unten). Ein Testergebnis kann aufgrund eines Parameters, der außerhalb der normal erwarteten Bereiche liegt, ungültig sein. Das erste gültige Ergebnis befunden. Anfängliche unbestimmte oder ungültige Testergebnisse sollten durch Testwiederholung neu bestimmt werden. Ist das Ergebnis auch bei der Wiederholung des Tests ungültig, sollte eine neue Probe entnommen werden.

Kinetiktyp	Gesamt-RLU (x1000) für CT-Ergebnis		
	Negativ	Unbestimmt	Positiv
Nur CT	1 bis < 25	25 bis < 100	100 bis < 4,500
CT und GC	1 bis < 85	85 bis < 250	250 bis < 4,500
CT unbestimmt	1 bis < 85	85 bis < 4,500	N. zutr.

Kinetiktyp	Gesamt-RLU (x1000) für GC-Ergebnis		
	Negativ	Unbestimmt	Positiv
Nur GC	1 bis < 60	60 bis < 150	150 bis < 4,500
GC und CT	1 bis < 85	85 bis < 250	250 bis < 4,500
GC unbestimmt	1 bis < 85	85 bis < 4,500	N. zutr.

B. Ergebnisse und Akzeptanz von Qualitätskontrollen

Die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC und die Positivkontrolle, GC/Negativkontrolle, CT fungieren als Kontrollen für die Assayschritte Target Capture, Amplifikation und Nachweis. Es können weitere Kontrollen für Zytolyse und RNA-Stabilisierung mit aufgenommen werden, um den Richtlinien oder Anforderungen von örtlichen/regionalen Bestimmungen und Akkreditierungsorganisationen zu genügen. Die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC dient als Negativkontrolle für die GC Testergebnisse. Die Positivkontrolle, GC/Negativkontrolle, CT dient als Negativkontrolle für die CT-Testergebnisse. Auf Wunsch kann zur Überwachung des Assay-Hintergrunds eine vom Benutzer bereitgestellte doppelte Negativkontrolle hinzugefügt werden. Die korrekte Vorbereitung von Proben wird visuell bestätigt durch das Vorhandensein eines einzelnen Aptima Entnahmetupfers in einem Probenabstrichtransportröhrchen, endgültiges Urinvolumen zwischen den schwarzen Fülllinien eines Urinproben-Transportröhrchens oder das Fehlen eines Abstrichtupfers in einem Aptima Probenentransferröhrchen für Pap-Proben in PreservCyt-Lösung.

Die positiven Kontrollen müssen die folgenden Testergebnisse produzieren:

Kontrolle	Gesamt-RLU (x1000)	CT-Ergebnis	GC-Ergebnis
Positivkontrolle, CT/ Negativkontrolle, GC	≥ 100 und < 3.000	Positiv	Negativ
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	≥ 150 und < 3.000	Negativ	Positiv

1. Die Panther Systemsoftware wertet die Kontrollen unter Verwendung des AC2 Assay-Protokolls automatisch gemäß den oben genannten Kriterien aus, und die Ergebnisse werden im Ergebnisbericht ausgewiesen.

2. Jedes Labor sollte geeignete Kontrollverfahren implementieren, um die lokalen Anforderungen zu erfüllen.
3. Negative Kontrollen sind u.U. bei der Überwachung von zufälliger Kontamination nicht effektiv. Siehe *Analytische Leistung* 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 im Kit bereitgestellte Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC und die Positivkontrolle, GC/Negativkontrolle, CT fungieren als Kontrollen für die Assayschritte Target Capture, Amplifikation und Nachweis 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 in entsprechenden Transportmedien (PreservCyt-Lösung, STM) getestet werden. Bekannte positive Proben können als Kontrollen dienen, indem sie in Verbindung mit unbekannten 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*.

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 Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben (siehe Hinweise unten).
 - a. Erste Ergebnisse

CT Pos	Positiv für CT-rRNA.
CT Neg	Vermutlich negativ für CT-rRNA.
CT Unbestimmt	Die Probe sollte neu getestet werden.
GC Pos	Positiv für GC-rRNA.
GC Neg	Vermutlich negativ für GC-rRNA.
GC unbest.	Die Probe sollte neu getestet werden.
Invalid (Ungültig)	Die Probe sollte neu getestet werden.

b. Ergebnisse des wiederholten Tests

CT Pos	Positiv für CT-rRNA.
CT Neg	Vermutlich negativ für CT-rRNA.
CT Unbestimmt	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.
GC Pos	Positiv für GC-rRNA.
GC Neg	Vermutlich negativ für GC-rRNA.
GC unbest.	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.
Invalid (Ungültig)	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.

Hinweise

- Bei der Auswertung von Ergebnissen mit dem AC2 Assay für asymptomatische Personen oder Personen in Populationen mit niedriger Prävalenz empfiehlt sich eine sorgfältige Betrachtung der Leistungsdaten.
- Das erste gültige Ergebnis für jeden Analyten ist das Ergebnis, das berichtet werden sollte.
- Ein negatives Ergebnis schließt nicht das Vorliegen einer CT- oder GC-Infektion aus, weil die Ergebnisse von der angemessenen Probenentnahme, Abwesenheit von Inhibitoren und ausreichender nachzuweisender rRNA abhängen. Die Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, falsche Probenlagerung, technische Fehler oder Probenverwechslung beeinträchtigt sein.
- Wie bei allen anderen Nicht-Kultur-Verfahren gilt, dass eine positive Probe, die von einem Patienten nach einer therapeutischen Behandlung bezogen wurde, nicht so ausgelegt werden kann, dass sie die Präsenz von lebensfähigen CT oder GC anzeigt.
- Ein Vaginalabstrich ist der empfohlene Probentyp bei Patientinnen, bei denen der klinische Verdacht auf eine Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion besteht (30).
- Wenn sowohl ein Papanicolaou-Abstrich als auch ein Endozervikalabstrich entnommen werden, muss der Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) vor dem Endozervikalabstrich 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 Auswirkungen von Tamponverwendung, Intimduschen und variablen Faktoren bei der Probenentnahme auf den Nachweis von CT oder GC wurden nicht beurteilt.
- C. Die Entnahme Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid 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 mit anderen Ursachen oder gleichzeitige Infektionen durch andere Erreger haben.
- D. Der AC2 Assay ist nicht zur Beurteilung bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch oder für andere rechtsmedizinische Indikationen bestimmt.
- E. Zuverlässige Ergebnisse hängen von einer angemessenen Probenentnahme ab. Weil das für diesen Test verwendete Transportsystem keine mikroskopische Beurteilung der Eignung der Probe zulässt, ist eine Schulung des klinischen Personals in den ordnungsgemäßen Probenentnahmetechniken erforderlich. Bitte lesen Sie dazu die Packungsbeilage des entsprechenden Hologic-Probenentnahmekits.
- F. Ein therapeutischer Misserfolg oder Erfolg kann nicht mit dem AC2 Assay bestimmt werden, da Nukleinsäure nach der entsprechenden antimikrobiellen Therapie fortbestehen kann.
- G. Die Ergebnisse des AC2 Assay sollten in Verbindung mit anderen, dem Arzt verfügbaren Labor- oder klinischen Daten ausgewertet werden.
- H. 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 Detektionsgrenze des Tests beeinträchtigt sein.
- I. Der AC2 Assay liefert qualitative Ergebnisse. Daher kann keine Korrelation zwischen der Größe eines positiven Testmesssignals und der Anzahl der Organismen in einer Probe aufgestellt werden.
- J. Die Leistung des Aptima Probentransferkit wurde nicht vor und nach der ThinPrep Pap-Bearbeitung für den Test desselben Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap specimen) beurteilt.
- K. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap specimens), die mit anderen Geräten als dem ThinPrep Prozessor bearbeitet wurden, wurden nicht für die Verwendung in Aptima Assays beurteilt.
- L. Von den Patientinnen (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Diagnoseoption für Frauen, wenn anderweitig keine gynäkologische Untersuchung indiziert ist.
- M. Die Anwendung der von Patienten (selbst) durchgeführten vaginalen Abstriche ist auf klinische Umgebungen beschränkt, in denen Unterstützung/Beratung zur Erläuterung der Verfahren und Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung stehen.

- N. Der AC2 Assay wurde nicht zur Verwendung mit Proben beurteilt, die von Patienten zuhause entnommen wurden.
- O. Die Leistung des Panther Systems wurde nicht auf Höhen über 2.000 m (6.561 Fuß) ermittelt.
- P. Es gibt keinen Nachweis für Abbau von Nukleinsäuren in PreservCyt-Lösung. Wenn ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) geringe Mengen an CT- und GC-Zellmaterial aufweist, kann eine ungleiche Verteilung dieses Zellmaterials auftreten. Im Vergleich zur direkten Probenentnahme mit dem Aptima-Probentransportmedium ergibt auch 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.
- Q. Die Kunden müssen einen LIS-Transfer unabhängig validieren.
- R. Erststrahlurinproben von Frauen sind akzeptabel, können jedoch bis zu 10 % weniger CT-/GC-Infektionen im Vergleich zu Vaginalabstrichen und Endozervikalabstrichen nachweisen (5).

Erwartete Werte

Prävalenz

Die CT und GC-Prävalenz in Patientenpopulationen hängt von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Präsenz oder Abwesenheit von Symptomen, der Art der Klinik und der Sensitivität des Tests zur Infektionserkennung ab. Eine Zusammenfassung der Positivität von drei CT- und GC-Krankheitsergebnissen, die mit dem AC2 Assay auf dem Panther System bestimmt wurden, ist in den Tabellen 1, 2, 3 und 4 und für vier multizentrische klinische Studien nach Prüfbzentrum und insgesamt dargestellt.

Tabelle 1: Klinische Studie 1. Positivität von CT- und GC-Infektionen gemäß Bestimmung anhand des AC2 Assay mit männlichen Urethralabstrichen, Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und Endozervikalabstrichen durch das Prüfbzentrum

Prüfbzentrum	Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen)											
	MS			CVS/PVS			PCyt			FS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	0 (-)	0 (-)	0 (-)	9,9 (21/212)	3,3 (7/212)	3,8 (8/212)	8,9 (20/225)	2,7 (6/225)	3,1 (7/225)	10,4 (20/193)	3,1 (6/193)	3,6 (7/193)
2	13,9 (28/202)	5,9 (12/202)	3,0 (6/202)	8,3 (19/230)	3,9 (9/230)	1,3 (3/230)	8,8 (21/239)	4,6 (11/239)	0,8 (2/239)	8,2 (19/231)	4,8 (11/231)	0,9 (2/231)
3	1,3 (1/76)	1,3 (1/76)	0,0 (0/76)	2,7 (6/222)	0,5 (1/222)	0,0 (0/222)	3,1 (7/226)	0,4 (1/226)	0,0 (0/226)	2,7 (6/223)	0,4 (1/223)	0,0 (0/223)
4	24,4 (33/135)	1,5 (2/135)	4,4 (6/135)	11,7 (40/342)	1,5 (5/342)	1,2 (4/342)	10,2 (35/342)	1,5 (5/342)	0,9 (3/342)	11,3 (38/337)	1,8 (6/337)	0,9 (3/337)
5	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4,5 (1/22)	0,0 (0/22)	0,0 (0/22)	4,8 (1/21)	0,0 (0/21)	0,0 (0/21)	4,3 (1/23)	0,0 (0/23)	0,0 (0/23)
6	21,5 (28/130)	5,4 (7/130)	0,8 (1/130)	11,9 (13/109)	3,7 (4/109)	0,9 (1/109)	8,7 (10/115)	1,7 (2/115)	0,9 (1/115)	8,8 (10/114)	1,8 (2/114)	0,9 (1/114)
7	16,7 (1/6)	0,0 (0/6)	0,0 (0/6)	3,2 (5/157)	2,5 (4/157)	0,6 (1/157)	2,5 (4/161)	2,5 (4/161)	0,6 (1/161)	2,6 (4/152)	2,6 (4/152)	0,7 (1/152)
Alle	16,6 (91/549)	4,0 (22/549)	2,4 (13/549)	8,1 (105/1294)	2,3 (30/1294)	1,3 (17/1294)	7,4 (98/1329)	2,2 (29/1329)	1,1 (14/1329)	7,7 (98/1273)	2,4 (30/1273)	1,1 (14/1273)

CVS = Vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; MS = männlicher Urethralabstrich; PCyt = Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap); PVS = Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich.

Tabelle 2: Klinische Studie 1 und Klinische Studie 2. Positivität von CT- und GC-Infektionen gemäß Bestimmung anhand des AC2 Assay mit Urinproben von Männern durch das Prüfbzentrum

Prüfbzentrum	Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	6,0 (6/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
2	3,0 (2/67)	3,0 (2/67)	0,0 (0/67)
3	0,0 (0/109)	0,9 (1/109)	0,0 (0/109)
4	13,0 (13/100)	3,0 (3/100)	1,0 (1/100)
5	13,6 (17/125)	5,6 (7/125)	0,0 (0/125)
6	15,1 (43/284)	7,0 (20/284)	2,1 (6/284)
7	1,4 (3/212)	0,9 (2/212)	0,0 (0/212)
8	1,3 (1/75)	0,0 (0/75)	0,0 (0/75)
9	16,7 (42/251)	5,2 (13/251)	3,2 (8/251)
10	20,5 (17/83)	1,2 (1/83)	0,0 (0/83)
11	4,1 (6/146)	0,7 (1/146)	0,7 (1/146)
12	14,3 (16/112)	4,5 (5/112)	2,7 (3/112)
13	8,9 (10/112)	2,7 (3/112)	2,7 (3/112)
14	7,7 (2/26)	0,0 (0/26)	0,0 (0/26)
Alle	9,9 (178/1802)	3,2 (58/1802)	1,2 (22/1802)

Hinweis. Die CT- und GC-Positivität wurde mit Urinproben von symptomatischen Männern aus der klinischen Studie 2 und Urinproben von asymptomatischen Männern aus beiden Studien geschätzt.

Tabelle 3: Klinische Studie 3. Positivität von CT- und GC-Infektionen gemäß Bestimmung anhand des AC2 Assay mit Urinproben von Frauen durch das Prüfbzentrum

Prüfbzentrum	Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen)		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	14,8 (23/155)	3,2 (5/155)	1,9 (3/155)
2	2,5 (5/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
3	2,0 (4/199)	0,0 (0/199)	0,0 (0/199)
4	6,3 (5/79)	0,0 (0/79)	0,0 (0/79)
5	5,1 (5/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
6	9,8 (15/153)	2,0 (3/153)	2,0 (3/153)
7	7,3 (18/247)	0,0 (0/247)	0,0 (0/247)
8	7,4 (14/189)	1,1 (2/189)	0,0 (0/189)
9	6,7 (6/90)	0,0 (0/90)	1,1 (1/90)
10	6,1 (6/99)	0,0 (0/99)	0,0 (0/99)
11	3,2 (3/93)	0,0 (0/93)	0,0 (0/93)
12	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)	0,0 (0/97)
13	8,7 (26/299)	1,0 (3/299)	0,3 (1/299)
14	4,6 (9/196)	0,0 (0/196)	0,0 (0/196)
15	5,0 (5/100)	0,0 (0/100)	0,0 (0/100)
16	8,8 (23/261)	1,5 (4/261)	0,8 (2/261)
17	20,0 (5/25)	4,0 (1/25)	0,0 (0/25)
Alle	6,7 (172/2580)	0,7 (18/2580)	0,4 (10/2580)

Tabelle 4: Klinische Studie 4. Positivität von CT- und GC-Infektionen gemäß Bestimmung anhand des AC2 Assay mit rektalen und laryngealen Abstrichen durch das Prüfzentrum

Prüfzentrum	Positivität in % (Anz. positiv/Anz. getestet mit gültigen Ergebnissen)					
	RS			TS		
	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT+/GC+
1	10,6 (15/141)	6,4 (9/141)	2,1 (3/141)	2,8 (4/143)	9,8 (14/143)	0,0 (0/143)
2	6,3 (14/223)	1,3 (3/223)	0,4 (1/223)	0,4 (1/225)	1,3 (3/225)	0,0 (0/225)
3	4,5 (16/357)	4,5 (16/357)	3,4 (12/357)	0,8 (3/363)	5,5 (20/363)	0,3 (1/363)
4	1,8 (2/110)	0,9 (1/110)	0,0 (0/110)	0,9 (1/112)	1,8 (2/112)	0,0 (0/112)
5	4,2 (14/332)	3,6 (12/332)	2,4 (8/332)	1,5 (5/333)	4,5 (15/333)	0,6 (2/333)
6	2,5 (10/395)	5,8 (23/395)	0,8 (3/395)	1,0 (4/398)	7,8 (31/398)	0,3 (1/398)
7	5,5 (16/290)	5,5 (16/290)	3,4 (10/290)	1,7 (5/288)	9,7 (28/288)	0,3 (1/288)
8	10,9 (40/366)	6,3 (23/366)	1,6 (6/366)	4,1 (15/367)	10,4 (38/367)	0,3 (1/367)
9	9,8 (34/348)	12,9 (45/348)	4,6 (16/348)	1,7 (6/355)	17,2 (61/355)	0,8 (3/355)
Alle	6,3 (161/2562)	5,8 (148/2562)	2,3 (59/2562)	1,7 (44/2584)	8,2 (212/2584)	0,3 (9/2584)

RS = rektaler Abstrich; TS = laryngealer Abstrich.

Hinweis. Die CT- und GC-Positivität wurde mit rektalen Abstrichen und laryngealen Abstrichproben von symptomatischen und asymptomatischen Probanden aus der klinischen Studie 4 geschätzt.

Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten

Die geschätzten positiven und negativen prädiktiven Werte (PPV und NPV) des AC2 Assays für verschiedene hypothetische Prävalenzraten werden für jede Probenart in Tabelle 5 angegeben. Für jeden Probentyp werden die PPV und NPV für verschiedene hypothetische Prävalenzraten unter Verwendung der Sensitivitäts- und Spezifitätsschätzungen aus drei multizentrischen klinischen Studien abgeleitet (siehe Tabellen 6, 8, 12 und 14).

Tabelle 5: Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten nach Probenart

Probenart	Hypothetische Prävalenz (%)	CT-Detektion		GC-Detektion	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe/ Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich	1	38,9	100	70,6	100
	2	56,3	99,9	82,9	100
	5	76,8	99,9	92,6	99,9
	10	87,5	99,7	96,3	99,7
	15	91,7	99,5	97,7	99,6
	20	94,0	99,3	98,3	99,4
	25	95,5	99,1	98,8	99,2
Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)	1	100	100	100	100
	2	100	100	100	100
	5	100	99,9	100	100
	10	100	99,8	100	100
	15	100	99,7	100	100
	20	100	99,6	100	100
	25	100	99,4	100	100
Weiblicher Endozervikalabstrich	1	58,5	100	85,8	100
	2	74,0	99,9	92,4	100
	5	88,0	99,9	96,9	100
	10	93,9	99,7	98,5	100
	15	96,1	99,5	99,1	100
	20	97,2	99,3	99,3	100
	25	97,9	99,1	99,5	100
Urethralabstrich Mann	1	53,1	100	100	100
	2	69,6	100	100	100
	5	85,5	100	100	100
	10	92,6	100	100	100
	15	95,2	100	100	100
	20	96,6	100	100	100
	25	97,4	100	100	100
Männliche Urinprobe	1	83,6	100	77,4	100
	2	91,2	99,9	87,4	100
	5	96,4	99,7	94,7	99,9
	10	98,2	99,5	97,4	99,9
	15	98,9	99,2	98,4	99,8
	20	99,2	98,8	98,8	99,7
	25	99,4	98,4	99,1	99,6
Rektaler Abstrich	1	46,5	99,9	64,2	100
	2	63,7	99,8	78,4	99,9
	5	81,9	99,6	90,3	99,9
	10	90,5	99,1	95,2	99,7
	15	93,8	98,5	96,9	99,6
	20	95,6	97,9	97,8	99,4
	25	96,6	97,3	98,3	99,2

Tabelle 5: Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten nach Probenart (Fortsetzung)

Probenart	Hypothetische Prävalenz (%)	CT-Detektion		GC-Detektion	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
Laryngealer Abstrich	1	73,8	99,9	48,0	100
	2	85,1	99,8	65,1	99,9
	5	93,6	99,4	82,8	99,8
	10	96,9	98,7	91,0	99,6
	15	98,0	98,0	94,2	99,3
	20	98,6	97,1	95,8	99,0
	25	98,9	96,2	96,8	98,7

Hinweis. Die Leistung des AC2 Assay wurde mit Ergebnissen von Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap), weiblichen Endozervikalabstrichen und männlichen Urethralabstrichen aus der klinischen Studie 1, Ergebnissen von Urinproben symptomatischer Männer aus der klinischen Studie 2, Urinproben asymptomatischer Männer aus den klinischen Studien 1 und 2 sowie Ergebnissen von rektalen und laryngealen Abstrichproben aus der klinischen Studie 4 geschätzt.

Klinische Leistungsdaten

Die klinischen Prüfungen zur Ermittlung der Sensitivität, Spezifität und der prädiktiven Werte des AC2 Assays wurden mit einem halbautomatischen DTS™-System durchgeführt. Anschließend wurde der Assay in ein vollständig automatisiertes Tigris™ DTS System integriert und dann abschließend auf das vollständig automatisierte Panther System migriert.

Eine multizentrische klinische Studie (17) wurde unter Verwendung des DTS Systems durchgeführt, um die Sensitivität und Spezifität des Assays mit endozervikalen Abstrichen und Urinproben zu testen, die weiblichen Patientinnen entnommen wurden. Die Testergebnisse des AC2 wurden mit einem Patienteninfektionsstatus für 1.391 Patienten für die CT-Detektion und 1.484 Patienten für die GC-Detektion verglichen.

Für die CT-Detektion betrugen die Sensitivität und Spezifität der Endozervikalabstriche jeweils 94,2 % (95 % KI: 90,1–97,0 %) und 97,6 % (95 % KI: 96,6–98,4 %). Im Vergleich betrug die Sensitivität und Spezifität von Urinproben 94,7 % (95 % KI: 90,7–97,3 %) und 98,9 % (95 % KI: 98,1–99,4 %).

Für die GC-Detektion betrugen die Sensitivität und Spezifität der Endozervikalabstriche jeweils 99,2 % (95 % KI: 95,7–100 %) und 98,7 % (95 % KI: 98,0–99,3 %). Im Vergleich betrug die Sensitivität und Spezifität von Urinproben 91,3 % (95 % KI: 85,0–95,6 %) und 99,3 % (95 % KI: 98,6–99,6 %).

Nachfolgende klinische Studien zur Ermittlung der Leistung des AC2 Assay auf dem Panther System sind unten ausführlich beschrieben.

Es wurden vier klinische Studien durchgeführt. Die klinische Leistung des AC2 Assay wurde mit männlichen Urethralabstrichen, Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und endozervikalen Abstrichproben in der klinischen Studie 1, mit männlichen Urinproben in der klinischen Studie 2, mit weiblichen Urinproben in der klinischen Studie 3 und mit rektalen und laryngealen Abstrichproben in der klinischen Studie 4 geschätzt.

Klinische Studie 1. Klinische Studie mit Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap), weiblichen Endozervikalabstrichen und männlichen Urethralabstrichen²

Eine prospektive, multizentrische klinische Studie wurde durchgeführt, um die Leistungscharakteristika des AC2 Assay auf dem Panther System festzustellen. Die Proben wurden von symptomatischen und asymptomatischen Männern (n=580) und Frauen (n=1332) entnommen, die aus 7 geografisch und ethnisch unterschiedlichen klinischen Zentren in den USA rekrutiert wurden, darunter Kliniken für Geburtshilfe und Gynäkologie, Familienplanung, das öffentliche Gesundheitswesen sowie STI-Kliniken. Die Probanden wurden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten. Von den 580 männlichen Probanden war keiner jünger als 18 Jahre, 72 Probanden waren 18 bis 20 Jahre alt, 201 Probanden waren 21 bis 25 Jahre alt und 307 Probanden waren älter als 25 Jahre. Von den 1332 Probandinnen waren 11 Probandinnen 14 bis 15 Jahre alt, 59 Probandinnen waren 16 bis 17 Jahre alt, 319 Probandinnen waren 18 bis 20 Jahre alt, 401 Probandinnen waren 21 bis 25 Jahre alt und 542 Probandinnen waren älter als 25 Jahre.

2 Diese Studie umfasste Testungen von männlichen Urinproben mit dem AC2 Assay auf dem Panther System, die aufgrund der niedrigen Prävalenz von GC in der Studienpopulation nicht in den ursprünglichen Leistungsergebnissen enthalten waren.

Von jedem männlichen Probanden wurden bis zu 2 Proben entnommen (1 Urethralabstrich und 1 Erststrahlurinprobe, in dieser Reihenfolge) und von jeder weiblichen Probandin wurden bis zu 4 Proben entnommen (1 Erststrahlurinprobe, 1 Vaginalabstrich, 1 Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und 1 Endozervikalabstrich, in dieser Reihenfolge). Alle Proben wurden vom Kliniker entnommen, außer Urinproben und etwa die Hälfte der Vaginalabstriche, die vom Probandinnen in der Klinik entnommen wurden. Etwa die Hälfte der Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) wurde mit einem besenartigen Instrument und die andere Hälfte mit einem Spatel und der Cytobrush entnommen. Die Proben wurden für das Testen mit Aptima gemäß den Anweisungen in der entsprechenden Packungsbeilage des Aptima Multitest-Tupfer-Probenentnahmekits vorbereitet.

Alle beurteilbaren Proben (567 männliche Urethralabstriche, 580 männliche Urinproben, 1319 Vaginalabstriche, 1330 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution Liquid Pap] und 1310 endozervikale Abstrichproben) wurden mit dem AC2 Assay auf dem Panther System in Übereinstimmung mit den Anweisungen der Packungsbeilage getestet. Die Proben wurden auf drei Labore aufgeteilt (zwei externe Labore und ein internes Labor). Proben mit anfänglich ungültigen, unbestimmten oder fehlerhaften Ergebnissen wurden erneut getestet. Die Endergebnisse von Achtzehn (18) männlichen Urethralabstrichen, 25 Vaginalabstrichen, 1 Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und 37 Endozervikalabstrichen waren ungültig und wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die Ursache der meisten ungültigen Ergebnisse war ein unzureichendes Probenvolumen. Bei einem Vaginalabstrich und 1 Endozervikalabstrich waren die CT-Endergebnisse unbestimmt und bei 1 Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und 1 Endozervikalabstrich waren die GC-Endergebnisse unbestimmt und wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Männliche Urethralabstriche, männliche und weibliche Urinproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) wurden mit Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs) mit CE-Kennzeichnung getestet, um den Infektionsstatus zu ermitteln. Der Infektionsstatus-Algorithmus verwendete Ergebnisse von zwei Patientenproben und zwei Referenz-NAATs. Probanden wurden als infiziert eingestuft, wenn bei beiden der zwei Referenz-NAATs ein positives Ergebnis vorlag. Wenn die positiven NAAT-Ergebnisse bei weiblichen Probandinnen nur bei den Urinproben und nicht bei den Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) auftraten, wurde die Probandin als infiziert eingestuft; bei der Beurteilung der Patientenprobentypen, die kein Urin sind, wurden die Patientenproben jedoch als nicht infiziert angesehen. Probanden, die nicht als infiziert oder nicht infiziert eingestuft werden konnten, wurden von den Leistungsanalysen ausgeschlossen.

Außerdem wurden männliche Urinproben, die mit dem AC2 Assay auf dem Panther System getestet wurden, aufgrund der niedrigen Prävalenz von GC in der Studienpopulation, insbesondere bei asymptomatischen Probanden, ausgeschlossen.

Klinische Studie 2. Klinische Studie mit männlichen Urinproben

Eine prospektive, multizentrische klinische Studie wurde durchgeführt, um klinische Leistungscharakteristika des AC2 Assay in männlichen Urinproben auf dem Panther System festzustellen. Die Proben wurden von symptomatischen und asymptomatischen Männern (n=1.492) entnommen, die aus 13 geografisch und ethnisch unterschiedlichen klinischen Forschungszentren in den USA sowie Kliniken für Familienplanung, das öffentliche Gesundheitswesen, Männergesundheit und STI-Kliniken rekrutiert wurden. Die Probanden wurden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten. Von den 1492 aufgenommenen Probanden wurden 14 ausgeschlossen.

Jedem Probanden wurden zwei Patientenproben entnommen (1 Urethralabstrich und 1 Erststrahlurinprobe, in dieser Reihenfolge). Die Urethralabstrichen wurden vom Kliniker entnommen und Urinproben wurden vom Probanden in der Klinik entnommen. Aus Urinproben von jedem Probanden wurden mehrere Proben für CT-/GC-Tests mit verschiedenen NAATs in Übereinstimmung mit den Anweisungen in der Packungsbeilage des entsprechenden Probenentnahmekits vorbereitet. Die männlichen Urinproben für die Tests mit dem AC2 Assay auf dem Panther System wurden auf drei externe Labore aufgeteilt.

Alle 1478 männlichen Urinproben von nicht ausgeschlossenen Probanden wurden mit dem AC2 Assay auf dem Panther System in Übereinstimmung mit den Anweisungen der Packungsbeilage des AC2 Assay getestet. Proben mit anfänglich ungültigen, unbestimmten oder fehlerhaften Ergebnissen wurden erneut getestet. Bei einer männlichen Urinprobe war das Endergebnis ungültig und wurde von den Analysen ausgeschlossen. Die Ursache des ungültigen Ergebnisses war unzureichendes Probenvolumen. Von den verbleibenden 1477 beurteilbaren männlichen Probanden waren 46 Probanden 16 bis 17 Jahre alt, 155 Probanden waren 18 bis 20 Jahre alt, 524 Probanden waren 21 bis 30 Jahre alt, 279 Probanden waren 31 bis 40 Jahre alt und 473 Probanden waren älter als 40 Jahre.

Männliche Urethralabstriche und Urinproben wurden mit zugelassenen NAATs getestet, um den Infektionsstatus zu ermitteln. Der Infektionsstatus-Algorithmus verwendete Ergebnisse von Urethralabstrichen und Urinproben von einem CT- und GC-Referenz-NAAT sowie Ergebnisse von Urinproben von zwei zusätzlichen CT- und GC-Referenz-NAATs, um für jeden Analyten vier Referenzergebnisse zu generieren. Probanden wurden als infiziert eingestuft, wenn bei mindestens zwei der Referenz-NAATs ein positives Ergebnis vorlag. Probanden, die nicht als infiziert oder nicht infiziert eingestuft werden konnten, wurden von den Leistungsanalysen ausgeschlossen; 1 Proband hatte einen unbestimmten CT-Infektionsstatus und wurde von den Leistungsanalysen für die Detektion von CT ausgeschlossen.

Klinische Studie 3. Klinische Studie mit weiblichen Urinproben

Eine retrospektive Studie, bei der Ergebnisse und verbleibende weibliche Urinproben aus einer früheren, abgeschlossenen prospektiven, multizentrischen klinischen Studie verwendet wurden, wurde durchgeführt, um die Leistungsmerkmale des AC2 Assay auf dem Panther System mit weiblichen Urinproben festzustellen. Es wurden Patientenproben von symptomatischen und asymptomatischen Männern (n=580) und Frauen (n=1332) entnommen, die aus 7 geografisch und ethnisch unterschiedlichen klinischen Einrichtungen in den USA stammten, darunter Geburtshilfe und Gynäkologie, Familienplanung, öffentliche Gesundheit und Kliniken für sexuell übertragbare Krankheiten (STD). Die Probanden wurden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten. Von den 2640 aufgenommenen Probanden wurden 42 ausgeschlossen.

Von jeder Probandin wurden jeweils drei Patientenproben verwendet (1 Erststrahlurinprobe und 2 Vaginalabstriche, in dieser Reihenfolge). Die Urinproben wurden vom Probanden in der Klinik entnommen und die Vaginalabstriche wurde vom Kliniker entnommen. Aus Urinproben von jedem Probanden wurden mehrere Proben für CT-/GC-Tests mit verschiedenen NAATs in Übereinstimmung mit den Anweisungen in der Packungsbeilage des entsprechenden Probenentnahmekits vorbereitet. Die weiblichen Urinproben für die Tests mit dem AC2 Assay auf dem Panther System wurden auf drei externe Labore aufgeteilt.

Weibliche Urinproben wurden mit zugelassenen NAATs getestet, um das Ergebnis eines zusammengesetzten Vergleichsalgorithmus (Composite Comparator Algorithm, CCA) zu ermitteln. Der CCA verwendete Urinproben aus bis zu drei Referenz-CT- und -GC-NAATs, um Referenzergebnisse für jeden Analyten zu generieren. Probanden wurden als positiv eingestuft,

wenn bei 2 der 3 Referenz-NAATs ein positives Ergebnis vorlag, und Probanden wurden als negativ eingestuft, wenn bei 2 der 3 Referenz-NAATs ein negatives Ergebnis vorlag. Probanden, die nicht als CCA-positiv oder CCA-negativ eingestuft werden konnten, wurden von den Leistungsanalysen ausgeschlossen.

Von den 2598 nicht ausgeschlossenen Probanden, wurden die Urinproben von 2581 Probanden mit dem AC2 Assay auf dem Panther System in Übereinstimmung mit den Anweisungen in der Packungsbeilage des AC2 Assay getestet. Die Urinproben von 17 Probanden wurden ausgeschlossen oder nicht entnommen (es fehlen die Ergebnisse des AC2 Assay für CT und GC [Panther System]). Proben mit anfänglich ungültigen, unbestimmten oder fehlerhaften Ergebnissen wurden erneut getestet. Alle 2581 Proben hatten gültige Endergebnisse nach erforderlichen Wiederholungstests. Bei einer Probe war das CT-Ergebnis wiederholt unbestimmt und bei einer Probe war das GC-Ergebnis wiederholt unbestimmt.

Von den 2581 Probanden mit gültigen Ergebnissen beim AC2 Assay (Panther System) hatten 2580 Probanden einen aussagekräftigen zusammengesetzten CT- und/oder GC-Vergleichsstatus und waren hinsichtlich der Leistung beurteilbar; ein Proband hatte einen unbekannten zusammengesetzten Vergleichsstatus für CT und GC und war nicht beurteilbar. Bei einem beurteilbaren Probanden war das CT-Endergebnis unbestimmt (negatives GC-Ergebnis) und bei einem beurteilbaren Probanden war das GC-Endergebnis unbestimmt (negatives CT-Ergebnis). Von den 2580 beurteilbaren Probanden waren 47 Probanden 16 bis 17 Jahre alt, 346 Probanden waren 18 bis 20 Jahre alt, 1350 Probanden waren 21 bis 30 Jahre alt, 550 Probanden waren 31 bis 40 Jahre alt und 287 Probanden waren älter als 40 Jahre.

Von den 2580 beurteilbaren Probanden waren 2572 Probanden hinsichtlich der Leistungsanalysen für die CT-Detektion beurteilbar (einschließlich einem Proband mit einem unbestimmten Endergebnis). Die verbleibenden 8 Probanden hatte einen unbekannten zusammengesetzten Vergleichsstatus für CT. Von den 2580 beurteilbaren Probanden waren 2579 Probanden hinsichtlich der Leistungsanalysen für die GC-Detektion beurteilbar (einschließlich einem Proband mit einem unbestimmten Endergebnis). Der verbleibende Proband hatte einen unbekannten zusammengesetzten Vergleichsstatus für GC. Proben mit unbestimmten Endergebnissen wurden als falsch negativ relativ zum CCA-Ergebnis eingestuft (1).

Außerdem wurden in weiblichen Urinproben 8,3 % weniger CT-Infektionen nachgewiesen als in Vaginal- und Endozervikalabstrichen und 12,9 % weniger GC-Infektionen als in Vaginalabstrichen sowie 15,2 % weniger GC-Infektionen als in Endozervikalabstrichen, wenn diese mit dem Patienteninfektionsstatus (PIS)-Algorithmus verglichen wurden.

Klinische Studie 4. Klinische Studie mit laryngealen und rektalen Abstrichproben

Eine prospektive, multizentrische klinische Studie wurde durchgeführt, um klinische Leistungscharakteristika des AC2 Assay in laryngealen und rektalen Abstrichproben auf dem Panther System festzustellen. Es wurden Patientenproben von symptomatischen und asymptomatischen Frauen und Männern entnommen, die aus 9 geografisch und ethnisch unterschiedlichen klinischen Einrichtungen in den USA stammten, darunter Vorsorgeuntersuchungen auf und Management von sexuell übertragbaren Infektionen (STIs), Familienplanung, Gesundheit von Studenten, Frauenkliniken, Kliniken für HIV-Management und Kliniken mit dem Schwerpunkt auf die homosexuelle, bisexuelle und Transgender-Population (LGBT). Die Probanden wurden im anatomischen Bereich des Rachens und/oder Rektums als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine für den anatomischen Bereich spezifischen Symptome berichteten. Von den 2767 aufgenommenen Probanden haben 8 Probanden den Besuch zur Entnahme nicht abgeschlossen und von ihnen wurden keine Patientenproben zum Testen versendet, von 167 Probanden wurden Proben getestet, die jedoch aufgrund von

Temperaturabweichungen ausgeschlossen wurden, die die Integrität der Patientenproben beeinträchtigten, und von 1 Probanden wurden versehentlich keine Proben getestet.

Von den 2591 nicht ausgeschlossenen Probanden, bei denen mindestens ein Probentyp getestet wurde, waren 181 Probanden 18 bis 20 Jahre alt, 565 Probanden waren 21 bis 25 Jahre alt und 1845 Probanden waren älter als 25 Jahre.

Jedem Probanden wurden bis zu acht Patientenproben vom Kliniker entnommen: 4 laryngeale und 4 rektale Abstrichproben, entnommen in zufälliger Reihenfolge. Die Patientenproben wurden in Übereinstimmung mit den Anweisungen in der Packungsbeilage des entsprechenden Probenentnahmekits auf den CT-/GC-Test mit dem AC2 Assay und verschiedenen NAATs vorbereitet.

Es wurden Ergebnisse von bis zu drei Referenz-NAATs – zugelassen für die Detektion von urogenitalen CT-/GC-Infektionen und validiert für die Verwendung mit laryngealen und rektalen Abstrichen – für die Ermittlung des Infektionsstatus des anatomischen Bereichs (Anatomic Site Infected Status, ASIS) in jedem anatomischen Bereich bei jedem Probanden verwendet. Der ASIS wurde auf Grundlage der Ergebnisse aus Tests desselben Probentyps ermittelt. Probanden wurden als infiziert eingestuft, wenn bei mindestens zwei Referenz-NAATs ein positives Ergebnis vorlag, und als nicht infiziert, wenn mindestens 2 der Referenzergebnisse negativ waren; die dritte (entscheidende) Referenz war nur erforderlich, wenn die ersten 2 Ergebnisse voneinander abwichen.

Insgesamt wurden 5500 Proben mit dem AC2 Assay auf dem Panther System getestet, einschließlich Proben von den 167 Probanden mit Ergebnissen, die aufgrund von Temperaturabweichungen ausgeschlossen wurden. Die Proben wurden zwischen zwei externen Laboren aufgeteilt. Die Prüfsentren wurden angewiesen, Proben mit anfänglich ungültigen, unbestimmten oder fehlerhaften Ergebnissen erneut zu testen. Von den getesteten 5500 Proben waren bei 2 Proben (0,04 %) die ersten Ergebnisse ungültig und bei 30 Proben (0,55 %) waren die ersten Ergebnisse für CT oder GC unbestimmt. Beide Proben mit anfänglich ungültigen Ergebnissen wurden erneut getestet; eine Probe war beim erneuten Test negativ für CT und GC und die andere Probe war beim erneuten Test ungültig. Von den 30 Proben mit anfänglich unbestimmten Ergebnissen wurden 5 Proben nicht erneut getestet, bei 14 Proben waren die Ergebnisse beim erneuten Test unbestimmt, bei 5 Proben waren die Ergebnisse beim erneuten Test negativ und bei 5 Proben waren die Ergebnisse beim erneuten Test positiv und 1 Probe war beim erneuten Test ungültig.

Von den 2591 nicht ausgeschlossenen Probanden, bei denen mindestens ein Probentyp getestet wurde, wurden die folgenden Proben von Leistungsanalysen ausgeschlossen: 6 laryngeale Proben wurden von den Beurteilungen der CT-Leistung ausgeschlossen (4 wurden nicht mit dem AC2 Assay getestet, und 2 mit ungültigem/unbestimmtem ASIS); 12 laryngeale Proben wurden von den Beurteilungen der GC-Leistung ausgeschlossen (4 ohne gemeldetes Ergebnis für den AC2 Assay, 3 unbestimmten Endergebnissen für den AC2 Assay und 5 mit ungültigem/unbestimmtem ASIS); 29 rektale Proben wurden von den Beurteilungen der CT-Leistung ausgeschlossen (2 Proben wurden nicht entnommen, 1 mit ungültigen Ergebnissen für den AC2 Assay, 9 wurden nicht mit dem AC2 Assay getestet, 12 mit unbestimmten Endergebnissen für den AC2 Assay [2 von diesen mit unbestimmtem ASIS] und 5 mit ungültigem/unbestimmtem ASIS); und 22 rektale Abstrichproben wurden von den Beurteilungen der GC-Leistung ausgeschlossen (2 Proben wurden nicht entnommen, 1 mit ungültigen Ergebnissen für den AC2 Assay, 9 wurden nicht mit dem AC2 Assay getestet, 5 mit unbestimmten Endergebnissen für den AC2 Assay und 5 mit ungültigem/unbestimmtem ASIS).

Leistungsergebnisse für *Chlamydia trachomatis*

Die Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion wurden für jeden Patientenprobenotyp geschätzt und sind in Tabelle 6, 7 und 8 einschließlich der Daten aus den vier klinischen Studien angegeben. Der Infektionsstatus-Algorithmus variierte in den vier klinischen Studien (siehe die Tabellen 18 bis 23 für die CT-Infektionsstatus-Algorithmen). Tabelle 6 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die CT-Detektion und die Prävalenz von CT (basierend auf dem Infektionsstatus) in männlichen Urinproben und Urethralabstrichen sowie in weiblichen Vaginalabstrichen, Endozervikalabstrichen und PCyt-Proben.

Tabelle 7 zeigt die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) und negative prozentuale Übereinstimmung (NPA) des AC2 Assay für die CT-Detektion basierend auf dem CCA in weiblichen Urinproben.

Tabelle 8 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die CT-Detektion und die Prävalenz von CT basierend auf dem ASIS in laryngealen und rektalen Abstrichproben.

Tabelle 6: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion bei Patientenproben von Frauen und Männern

Patientenprobe ¹	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	1274	104	18	1149	3	8,4	97,2 (92,1-99,0)	98,5 (97,6-99,0)	85,2 (78,8-90,5)	99,7 (99,3-99,9)
PCyt	1311	112	0	1197	2	8,7	98,2 (93,8-99,5)	100 (99,7-100)	100 (96,9-100)	99,8 (99,4-100)
FS	1254	104	8	1139	3	8,5	97,2 (92,1-99,0)	99,3 (98,6-99,6)	92,9 (87,1-96,7)	99,7 (99,3-99,9)
MS	549	100	4	445	0	18,2	100 (96,3-100)	99,1 (97,7-99,7)	96,2 (90,8-98,9)	100 (99,2-100)
MU	1799	197	3	1589	10	11,5	95,2 (91,3-97,4)	99,8 (99,4-99,9)	98,5 (95,8-99,7)	99,4 (98,9-99,7)

KI = Konfidenzintervall; CVS = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NPV = negativ prädiktiver Wert; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap); PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; PVS = von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; TN = echt negativ; TP = echt positiv.

¹ Die Ergebnisse der männlichen Urethralabstriche, Vaginalabstriche, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und Endozervikalabstriche stammen aus der klinischen Studie 1. Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen Männern stammen aus der klinischen Studie 2 und die Ergebnisse der Urinproben von asymptomatischen Männern stammen aus den klinischen Studien 1 und 2.

² KI-Wert.

³ PPV 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 7: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion bei Urinproben von Frauen

Patientenprobe ¹	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	2572	174	5	2391	2	98,9 (96,0-99,7)	99,8 (99,5-99,9)

AC2 = AC2 Assay; CCA = zusammengesetzter Vergleichsalgorithmus; KI = Konfidenzintervall; FU = weibliche Urinprobe; NPA = negative prozentuale Übereinstimmung; PPA = positive prozentuale Übereinstimmung.

¹ Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Frauen stammen aus der klinischen Studie 3.

² Umfasst unbestimmte Ergebnisse aus Panther AC2-Tests. Unbestimmte Ergebnisse von AC2-Tests gelten als unbestimmt; Neue Probe entnehmen.

³ KI-Wert.

Tabelle 8: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion bei rektalen und laryngealen Abstrichproben

Patientenprobe ¹	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	2562	197	25	2322	18	8,4	91,6 ⁴ (87,2-94,6)	98,9 ⁴ (98,4-99,3)	88,7 (84,4-92,3)	99,2 (98,8-99,5)
TS	2585	45	8	2526	6	2,0	88,2 (76,6-94,5)	99,7 (99,4-99,8)	84,9 (74,5-92,5)	99,8 (99,5-99,9)

KI = Konfidenzintervall; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; NPV = negativ prädiktiver Wert; PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; RS = rektaler Abstrich; TN = echt negativ; TP = echt positiv; TS = laryngealer Abstrich.

¹ Die Ergebnisse der rektalen und laryngealen Abstrichproben stammen aus der klinischen Studie 4.

² KI-Wert.

³ PPV 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.

⁴ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,4 % (10/2572). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 89,5 % (197/220), 95 % KI: 84,8 % - 92,9 % und Spezifität = 98,7 % (2322/2352), 95 % KI: 98,2 % - 99,1).

Tabelle 9 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die CT-Detektion und die Prävalenz von CT (basierend auf dem Infektionsstatus) in männlichen Urinproben und Urethralabstrichen sowie in weiblichen Vaginalabstrichen, Endozervikalabstrichen und PCyt-Proben nach Symptomstatus. Die CT-Prävalenz war bei symptomatischen Männern und Frauen im Vergleich zu asymptomatischen Probanden höher.

Tabelle 10 zeigt die PPA und NPA des AC2 Assay für die CT-Detektion basierend auf dem CCA in weiblichen Urinproben nach Symptomstatus.

Tabelle 11 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für CT basierend auf dem ASIS in laryngealen und rektalen Abstrichproben nach Symptomstatus. Die CT Prävalenz war bei symptomatischen Probanden im Vergleich zu asymptomatischen Probanden höher.

Tabelle 9: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion nach Symptomstatus bei Patientenproben von Frauen und Männern

Patientenprobe ¹	Symptom-status	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	Sym	810	73	8	729	0	9,0	100 (95,0-100)	98,9 (97,9-99,4)	90,1 (82,3-95,5)	100 (99,5-100)
	Asym	464	31	10	420	3	7,3	91,2 (77,0-97,0)	97,7 (95,8-98,7)	75,6 (63,1-86,2)	99,3 (98,1-99,8)
PCyt	Sym	838	76	0	762	0	9,1	100 (95,2-100)	100 (99,5-100)	100 (95,4-100)	100 (99,5-100)
	Asym	473	36	0	435	2	8,0	94,7 (82,7-98,5)	100 (99,1-100)	100 (91,1-100)	99,5 (98,5-99,9)
FS	Sym	794	71	5	718	0	8,9	100 (94,9-100)	99,3 (98,4-99,7)	93,4 (85,9-97,8)	100 (99,5-100)
	Asym	460	33	3	421	3	7,8	91,7 (78,2-97,1)	99,3 (97,9-99,8)	91,7 (79,9-98,0)	99,3 (98,1-99,8)
MS	Sym	238	59	1	178	0	24,8	100 (93,9-100)	99,4 (96,9-99,9)	98,3 (91,5-100)	100 (98,0-100)
	Asym	311	41	3	267	0	13,2	100 (91,4-100)	98,9 (96,8-99,6)	93,2 (82,5-98,5)	100 (98,7-100)
MU	Sym	497	85	1	406	5	18,1	94,4 (87,6-97,6)	99,8 (98,6-100)	98,8 (94,1-100)	98,8 (97,3-99,6)
	Asym	1302	112	2	1183	5	9,0	95,7 (90,4-98,2)	99,8 (99,4-100)	98,2 (94,1-99,8)	99,6 (99,1-99,9)

Asym = asymptomatisch; KI = Konfidenzintervall; CVS = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NPV = negativ prädiktiver Wert; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap); PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; PVS = Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; Sym = symptomatisch; TN = echt negativ; TP = echt positiv.

¹ Die Ergebnisse der männlichen Urethralabstriche, Vaginalabstriche, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und Endozervikalabstriche stammen aus der klinischen Studie 1. Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen Männern stammen aus der klinischen Studie 2 und die Ergebnisse der Urinproben von asymptomatischen Männern stammen aus den klinischen Studien 1 und 2.

² KI-Wert.

³ PPV 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 10: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion nach Symptomstatus bei Urinproben von Frauen

Patientenprobe ¹	Symptom-status	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	Sym	1379	109	2 ⁴	1267 ⁵	1	99,1 (95,0-99,8)	99,8 (99,4-100)
	Asym	1193	65	3 ⁶	1124 ⁷	1 ²	98,5 (91,9-99,7)	99,7 (99,2-99,9)

AC2 = AC2 Assay; Asym = asymptomatisch; CCA = zusammengesetzter Vergleichsalgorithmus; KI = Konfidenzintervall; FU = weibliche Urinprobe; NPA = negative prozentuale Übereinstimmung; PPA = positive prozentuale Übereinstimmung; Sym = symptomatisch.

¹ Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Frauen stammen aus der klinischen Studie 3.

² Umfasst unbestimmte Ergebnisse aus Panther AC2-Tests. Unbestimmte Ergebnisse von AC2-Tests gelten als unbestimmt; Neue Probe entnehmen.

³ KI-Wert.

⁴ Bei 2 von 2 Probandinnen waren die CT-Ergebnisse der Vaginalabstrichprobe bei beiden Referenz-NAATs positiv.

⁵ Bei 38 von 1267 Probandinnen war mindestens ein CT-Ergebnis der Vaginalabstrichprobe durch einen Referenz-NAAT positiv; bei 11 von 1267 Probandinnen waren ein oder mehrere Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe nicht verfügbar; Bei 1218 von 1267 Probandinnen waren die Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe negativ.

⁶ Bei 1 von 3 Probandinnen waren die CT-Ergebnisse der Vaginalabstrichprobe bei beiden Referenz-NAATs positiv; Bei 2 von 3 Probandinnen waren die Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe negativ.

⁷ Bei 20 von 1124 Probandinnen war mindestens ein CT-Ergebnis der Vaginalabstrichprobe durch einen Referenz-NAAT positiv; bei 11 von 1124 Probandinnen waren ein oder mehrere Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe nicht verfügbar; Bei 1093 von 1124 Probandinnen waren die Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe negativ.

Tabelle 11: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die CT-Detektion nach Symptomstatus bei rektalen und laryngealen Abstrichproben

Patientenprobe ¹	Symptom Status	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	Sym	190	23	2	164	1	12,6	95,8 ⁴ (79,8-99,3)	98,8 ⁴ (95,7-99,7)	92,0 (77,0-98,8)	99,4 (97,0-100)
	Asym	2372	174	23	2158	17	8,1	91,1 ⁵ (86,2-94,4)	98,9 ⁵ (98,4-99,3)	88,3 (83,6-92,1)	99,2 (98,8-99,5)
TS	Sym	306	9	1	296	0	2,9	100 (70,1-100)	99,7 (98,1-99,9)	90,0 (61,9-99,7)	100 (99,0-100)
	Asym	2279	36	7	2230	6	1,8	85,7 (72,2-93,3)	99,7 (99,4-99,8)	83,7 (71,9-92,4)	99,7 (99,5-99,9)

KI = Konfidenzintervall; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; NPV = negativ prädiktiver Wert; PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; RS = rektaler Abstrich; Sym = symptomatisch; TN = echt negativ; TP = echt positiv; TS = laryngealer Abstrich.

¹ Die Ergebnisse der rektalen und laryngealen Abstrichproben stammen aus der klinischen Studie 4.

² KI-Wert.

³ PPV 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.

⁴ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,5 % (1/191). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 95,8 % (23/24), 95 % KI: 79,8 % - 99,3 % und Spezifität = 98,2 % (164/167), 95 % KI: 94,9 % - 99,4 %.

⁵ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,4 % (9/2381). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 88,8 % (174/196), 95 % KI: 83,6 % - 92,5 % und Spezifität = 98,8 % (2158/2185), 95 % KI: 98,2 % - 99,1 %.

Leistungsergebnisse für *Neisseria gonorrhoeae*

Die Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion wurden für jeden Patientenprobenotyp geschätzt und sind in Tabelle 12, 13 und 14 einschließlich der Daten aus den vier klinischen Studien angegeben. Der Infektionsstatus-Algorithmus variierte in den vier klinischen Studien (siehe die Tabellen 24 bis 29 für die GC-Infektionsstatus-Algorithmen). Tabelle 12 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die GC-Detektion und die Prävalenz von GC (basierend auf dem Infektionsstatus) in männlichen Urinproben und Urethralabstrichen sowie in weiblichen Vaginalabstrichen, Endozervikalabstrichen und PCyt-Proben.

Tabelle 13 zeigt die PPA und NPA des AC2 Assay für die GC-Detektion basierend auf dem CCA in weiblichen Urinproben.

Tabelle 14 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die GC-Detektion und die Prävalenz von GC basierend auf dem ASIS in rektalen und laryngealen Abstrichproben.

Tabelle 12: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion bei Patientenproben von Frauen und Männern

Patientenprobe ¹	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	1258	42	5	1210	1	3,4	97,7 (87,9-99,6)	99,6 (99,0-99,8)	89,4 (78,6-96,1)	99,9 (99,6-100)
PCyt	1293	43	0	1250	0	3,3	100 (91,8-100)	100 (99,7-100)	100 (92,1-100)	100 (99,7-100)
FS	1238	42	2	1194	0	3,4	100 (91,6-100)	99,8 (99,4-100)	95,5 (85,4-99,4)	100 (99,7-100)
MS	546	34	0	512	0	6,2	100 (89,8-100)	100 (99,3-100)	100 (90,2-100)	100 (99,3-100)
MU	1797	75	5	1716	1	4,2	98,7 (92,9-99,8)	99,7 (99,3-99,9)	93,8 (86,7-97,8)	99,9 (99,7-100)

KI = Konfidenzintervall; CVS = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NPV = negativ prädiktiver Wert; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap); PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; PVS = von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; TN = echt negativ; TP = echt positiv.

¹ Die Ergebnisse der Vaginalabstriche, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap), Endozervikalabstriche und männlichen Urethralabstriche stammen aus der klinischen Studie 1. Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen Männern stammen aus der klinischen Studie 2 und die Ergebnisse der Urinproben von asymptomatischen Männern stammen aus den klinischen Studien 1 und 2.

² KI-Wert.

³ PPV 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 13: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion bei Urinproben von Frauen

Patientenprobe ¹	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	2579	28	0	2550	1	96,6 (82,8-99,4)	100 (99,8-100)

AC2 = AC2 Assay; CCA = zusammengesetzter Vergleichsalgorithmus; KI = Konfidenzintervall; FU = weibliche Urinprobe; NPA = negative prozentuale Übereinstimmung; PPA = positive prozentuale Übereinstimmung.

¹ Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Frauen stammen aus der klinischen Studie 3.

² Umfasst unbestimmte Ergebnisse aus Panther AC2-Tests. Unbestimmte Ergebnisse von AC2-Tests gelten als unbestimmt; Neue Probe entnehmen.

³ KI-Wert.

Tabelle 14: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion bei rektalen und laryngealen Abstrichproben

Patientenprobe ¹	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	2569	192	13	2359	5	7,7	97,5 ⁴ (94,2-98,9)	99,5 ⁴ (99,1-99,7)	93,7 (89,8-96,4)	99,8 (99,5-99,9)
TS	2579	195	25	2351	8	7,9	96,1 ⁵ (92,4-98,0)	98,9 ⁵ (98,5-99,3)	88,6 (84,2-92,2)	99,7 (99,3-99,9)

KI = Konfidenzintervall; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; NPV = negativ prädiktiver Wert; PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; RS = rektaler Abstrich; TN = echt negativ; TP = echt positiv; TS = laryngealer Abstrich.

¹ Die Ergebnisse der rektalen und laryngealen Abstrichproben stammen aus der klinischen Studie 4.

² KI-Wert.

³ PPV 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.

⁴ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,2 % (5/2574). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 96,5 % (192/199), 95 % KI: 92,9 % - 98,3 % und Spezifität = 99,3 % (2359/2375), 95 % KI: 98,9 % - 99,6 %.

⁵ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,1 % (3/2582). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 96,1 % (195/203), 95 % KI: 92,4 % - 98,0 % und Spezifität = 98,8 % (2351/2379), 95 % KI: 98,3 % - 99,2 %.

Tabelle 15 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die GC-Detektion und die Prävalenz von GC (basierend auf dem Infektionsstatus) in männlichen Urinproben und Urethralabstrichen sowie in weiblichen Vaginalabstrichen, Endozervikalabstrichen und PCyt-Proben nach Symptomstatus. Die GC Prävalenz war bei symptomatischen Männern höher, aber gleich bei symptomatischen und asymptomatischen Frauen.

Tabelle 16 zeigt die PPA und NPA des AC2 Assay für die GC-Detektion basierend auf dem CCA in weiblichen Urinproben nach Symptomstatus.

Tabelle 17 zeigt die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des AC2 Assay für die GC-Detektion und die Prävalenz von GC basierend auf dem ASIS in laryngealen und rektalen Abstrichproben nach Symptomstatus. Die GC Prävalenz war bei symptomatischen Probanden im Vergleich zu asymptomatischen Probanden höher.

Tabelle 15: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion nach Symptomstatus bei Patientenproben von Frauen und Männern

Patientenprobe ¹	Symptom-status	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
CVS/PVS	Sym	802	27	4	771	0	3,4	100 (87,5-100)	99,5 (98,7-99,8)	87,1 (72,6-96,1)	100 (99,6-100)
	Asym	456	15	1	439	1	3,5	93,8 (71,7-98,9)	99,8 (98,7-100)	93,8 (74,0-99,8)	99,8 (98,9-100)
PCyt	Sym	829	27	0	802	0	3,3	100 (87,5-100)	100 (99,5-100)	100 (88,0-100)	100 (99,6-100)
	Asym	464	16	0	448	0	3,4	100 (80,6-100)	100 (99,1-100)	100 (81,3-100)	100 (99,3-100)
FS	Sym	785	26	1	758	0	3,3	100 (87,1-100)	99,9 (99,3-100)	96,3 (82,4-99,9)	100 (99,5-100)
	Asym	453	16	1	436	0	3,5	100 (80,6-100)	99,8 (98,7-100)	94,1 (74,3-99,8)	100 (99,3-100)
MS	Sym	236	31	0	205	0	13,1	100 (89,0-100)	100 (98,2-100)	100 (89,5-100)	100 (98,3-100)
	Asym	310	3	0	307	0	1,0	100 (43,9-100)	100 (98,8-100)	100 (44,4-100)	100 (99,3-100)
MU	Sym	497	66	1	430	0	13,3	100 (94,5-100)	99,8 (98,7-100)	98,5 (92,3-100)	100 (99,2-100)
	Asym	1300	9	4	1286	1	0,8	90,0 (59,6-98,2)	99,7 (99,2-99,9)	69,2 (45,6-91,7)	99,9 (99,7-100)

Asym = asymptomatisch; KI = Konfidenzintervall; CVS = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NPV = negativ prädiktiver Wert; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap); PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; PVS = Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; Sym = symptomatisch; TN = echt negativ; TP = echt positiv.

¹ Die Ergebnisse der Vaginalabstriche, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap), Endozervikalabstriche und männlichen Urethralabstriche stammen aus der klinischen Studie 1. Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen Männern stammen aus der klinischen Studie 2 und die Ergebnisse der Urinproben von asymptomatischen Männern stammen aus den klinischen Studien 1 und 2.

² KI-Wert.

³ PPV 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 16: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion nach Symptomstatus bei Urinproben von Frauen

Patientenprobe ¹	Symptom-status	n	CCA+ AC2+	CCA- AC2+	CCA- AC2-	CCA+ AC2- ²	PPA % (95 % KI) ³	NPA % (95 % KI) ³
FU	Sym	1383	19	0	1363 ⁴	1	95,0 (76,4-99,1)	100 (99,7-100)
	Asym	1196	9	0	1187 ⁵	0	100 (70,1-100)	100 (99,7-100)

AC2 = AC2 Assay; Asym = asymptomatisch; CCA = zusammengesetzter Vergleichsalgorithmus; KI = Konfidenzintervall; FU = weibliche Urinprobe; NPA = negative prozentuale Übereinstimmung; PPA = positive prozentuale Übereinstimmung; Sym = symptomatisch.

¹ Die Ergebnisse der Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Frauen stammen aus der klinischen Studie 3.

² Umfasst unbestimmte Ergebnisse aus Panther AC2-Tests. Unbestimmte Ergebnisse von AC2-Tests gelten als unbestimmt; Neue Probe entnehmen.

³ KI-Wert.

⁴ Bei 5 von 1363 Probandinnen war mindestens ein GC-Ergebnis der Vaginalabstrichprobe durch einen Referenz-NAAT positiv; bei 11 von 1363 Probandinnen waren ein oder mehrere Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe nicht verfügbar; Bei 1347 von 1363 Probandinnen waren die Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe negativ.

⁵ Bei 6 von 1187 Probandinnen war mindestens ein GC-Ergebnis der Vaginalabstrichprobe durch einen Referenz-NAAT positiv; bei 11 von 1187 Probandinnen waren ein oder mehrere Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe nicht verfügbar; Bei 1170/1187 asymptomatischen Probandinnen waren die Referenzergebnisse der Vaginalabstrichprobe negativ.

Tabelle 17: Leistungsmerkmale des AC2 Assay für die GC-Detektion nach Symptomstatus bei rektalen und laryngealen Abstrichproben

Patientenprobe ¹	Symptom Status	n	TP	FP	TN	FN	Präv %	Sensitivität % (95 % KI) ²	Spezifität % (95 % KI) ²	PPV % (95 % KI) ³	NPV % (95 % KI) ³
RS	Sym	192	38	0	154	0	19,8	100 ⁴ (90,8-100)	100 ⁴ (97,6-100)	100 (91,2-100)	100 (97,8-100)
	Asym	2377	154	13	2205	5	6,7	96,9 ⁵ (92,9-98,6)	99,4 ⁵ (99,0-99,7)	92,2 (87,6-95,6)	99,8 (99,5-99,9)
TS	Sym	303	39	2	262	0	12,9	100 ⁶ (91,0-100)	99,2 ⁶ (97,3-99,8)	95,1 (84,5-99,4)	100 (98,7-100)
	Asym	2276	156	23	2089	8	7,2	95,1 ⁷ (90,7-97,5)	98,9 ⁷ (98,4-99,3)	87,2 (82,1-91,4)	99,6 (99,3-99,8)

KI = Konfidenzintervall; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; NPV = negativ prädiktiver Wert; PPV = positiv prädiktiver Wert; Präv = Prävalenz; RS = rektaler Abstrich; Sym = symptomatisch; TN = echt negativ; TP = echt positiv; TS = laryngealer Abstrich.

¹ Die Ergebnisse der rektalen und laryngealen Abstrichproben stammen aus der klinischen Studie 4.

² KI-Wert.

³ PPV 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.

⁴ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,5 % (1/193). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 97,4 % (38/39), 95 % KI: 86,8 % - 99,5 % und Spezifität = 100 % (154/154), 95 % KI: 97,6 % - 100 %.

⁵ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,2 % (4/2381). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 96,3 % (154/160), 95 % KI: 92,1 % - 98,3 % und Spezifität = 99,3 % (2205/2221), 95 % KI: 98,8 % - 99,6 %.

⁶ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,7 % (2/305). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 100 % (39/39), 95 % KI: 91,0 % - 100 % und Spezifität = 98,5 % (262/266), 95 % KI: 96,2 % - 99,4 %.

⁷ Unbestimmte Ergebnisse ausgeschlossen; der prozentuale Anteil unbestimmter Ergebnisse liegt bei 0,04 % (1/2277). Wenn alle unbestimmten Ergebnisse als abweichende Ergebnisse erachtet werden (z. B. falsch positiv oder falsch negativ), Sensitivität = 95,1 % (156/164), 95 % KI: 90,7 % - 97,5 % und Spezifität = 98,9 % (2089/2113), 95 % KI: 98,3 % - 99,2 %.

Tabellen des Infektionsstatus für *Chlamydia trachomatis*

Für CT ist die Häufigkeit der Testergebnisse von Referenz-NAATs und Ermittlungstest auf dem Panther System sind in den Tabellen 18 bis 23 zusammengefasst.

Tabelle 18: Klinische Studie 1. Status CT-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei weiblichen Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und Endozervikalabstrichen

Status CT-infiziert	Testergebnisse							Symptomstatus	
	AC2 Tigris		ACT Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infiziert	+	+	+	+	+	+	+	62	26
Infiziert	+	+	+	+	+	+	-	0	1
Infiziert	+	+	+	+	+	+	N. z.	3	0
Infiziert	+	+	+	+	+	-	+	0	2
Infiziert	+	+	+	+	-	+	+	0	1
Infiziert	+	+	+	+	N. z.	+	+	1	1
Infiziert	+	+	+	+	N. z.	+	N. z.	2	1
Infiziert	+	-	+	+	+	+	+	4	1
Infiziert	+	-	+	+	N. z.	+	N. z.	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	+	+	4	0
Infiziert	+	-	+	-	-	+	-	0	1
Infiziert	+	-	+	-	N. z.	+	+	0	1
Infiziert	+	N. z.	+	N. z.	+	+	+	0	1
Infiziert	+	N. z.	+	N. z.	-	+	-	0	1
Infiziert ¹	-	+	-	+	+	-	+	1	0
Infiziert ¹	-	+	-	+	+	-	-	2	0
Infiziert ¹	-	+	-	+	-	-	-	1	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	-	0	2
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	-	1	0
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	-	5	0
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	-	-	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	-	N. z.	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	-	1	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	+	1	0
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	-	2	7
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	N. z.	2	0
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	+	2	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	-	680	396
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	N. z.	29	8
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	N. z.	-	1	0
Nicht infiziert	-	-	-	-	N. z.	-	-	17	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	N. z.	-	N. z.	8	1
Nicht infiziert	-	N. z.	-	-	-	-	-	8	6
Nicht infiziert	-	N. z.	-	-	-	-	N. z.	0	1
Nicht infiziert	N. z.	-	-	-	-	-	-	0	1
Nicht infiziert	N. z.	-	-	-	-	-	N. z.	1	0
Nicht infiziert	N. z.	-	-	-	N. z.	-	+	1	0

AC2 = AC2 Assay; ACT = Aptima CT Assay; Asym = asymptomatisch; CVS = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; FU = weibliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; Panther = Panther System; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung; PVS = Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; Sym = symptomatisch; Tigris = Tigris DTS System.

¹ Bei der Beurteilung der Patientenproben, die kein Urin sind, wurden die Patientenproben als nicht infiziert angesehen.

Tabelle 19: Klinische Studie 1. Status CT-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei männlichen Urethralabstrichen

Status CT-infiziert	Testergebnisse					Symptomstatus	
	AC2 DTS		ACT Tigris		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infiziert	+	+	+	+	+	50	37
Infiziert	+	+	+	+	N. z.	4	1
Infiziert	+	+	+	-	+	2	0
Infiziert	+	-	+	+	+	4	2
Infiziert	+	-	+	-	+	3	2
Nicht infiziert	+	+	-	-	-	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	+	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	1	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	3	2
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	173	262
Nicht infiziert	-	-	-	-	N. z.	10	9
Nicht infiziert	N. z.	-	-	-	N. z.	1	2

AC2 = AC2 Assay; ACT = Aptima CT Assay; Asym = asymptomatisch; DTS = DTS Systeme; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; Panther = Panther System; Sym = symptomatisch; Tigris = Tigris DTS System.

Tabelle 20: Klinische Studie 1 und Klinische Studie 2. Status CT-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei männlichen Urinproben

Status CT-infiziert	Testergebnisse						Symptomstatus		
	AC2 ¹		ACT Tigris		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³			AC2 Panther
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU	Sym	Asym
Klinische Studie 1									
Infiziert	+	+	+	+			+		38
Infiziert	+	-	+	+			+		2
Infiziert	+	-	+	-			-		2
Klinische Studie 2									
Infiziert	+	+			+	+	+	73	66
Infiziert	+	+			+	+	-	2	1
Infiziert	+	+			+	-	+	0	1
Infiziert	+	+			+	N. z.	+	0	1
Infiziert	+	+			-	+	+	3	0
Infiziert	+	+			-	+	-	0	1
Infiziert	+	-			+	+	+	4	0
Infiziert	+	-			+	+	-	3	0
Infiziert	+	=			-	+	-	0	1
Infiziert	-	+			+	+	+	5	4
Klinische Studie 1									
Nicht infiziert	+	+	-	-			-		1
Nicht infiziert	+	-	-	-			-		2
Nicht infiziert	-	-	+	-			-		2

Tabelle 20: Klinische Studie 1 und Klinische Studie 2. Status CT-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei männlichen Urinproben (Fortsetzung)

Status CT-infiziert	Testergebnisse						Symptomstatus		
	AC2 ¹		ACT Tigris		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³			AC2 Panther
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU	Sym	Asym
Nicht infiziert	-	-	-	+			+		1
Nicht infiziert	-	-	-	-			-		273
Nicht infiziert	N. z.	-	-	-			-		2
Klinische Studie 2									
Nicht infiziert	+	-			-	-	-	1	6
Nicht infiziert	-	+			-	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	-			+	-	+	1	0
Nicht infiziert	-	-			+	-	-	0	2
Nicht infiziert	-	-			-	-	-	388	874
Nicht infiziert	-	-			-	=	-	0	1
Nicht infiziert	-	-			-	N. z.	-	10	18
Nicht infiziert	-	-			N. z.	-	-	1	2
Nicht infiziert	-	N. z.			-	-	-	2	0
Nicht infiziert	N. z.	-			-	-	-	4	0

AC2 = AC2 Assay; ACT = Aptima CT Assay; Asym = asymptomatisch; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; Panther = Panther System; Sym = symptomatisch; Tigris = Tigris DTS System.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Ergebnis dar.

¹ Männliche Urethralabstriche und männliche Urinproben wurden mit dem AC2 Assay auf den DTS Systemen in der klinischen Studie 1 und auf dem Tigris DTS System in der klinischen Studie 2 getestet.

² Männliche Urethralabstriche und männliche Urinproben wurden mit dem Aptima CT Assay auf dem Tigris DTS Systeme in der klinischen Studie 1 getestet.

³ In der klinischen Studie 2 wurden männliche Urinproben mit zwei von der FDA zugelassenen CT NAATs getestet.

Hinweis. Daten von asymptomatischen Männern in der klinischen Studie 1 werden mit Daten aus der klinischen Studie 2 kombiniert.

Tabelle 21: Klinische Studie 3. Zusammengesetzter CT-Vergleichsstatus für die Leistungsbeurteilung bei weiblichen Urinproben

Zusammengesetzter Vergleichsstatus	Testergebnisse				Symptomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Positiv	+	+	NR	+	101	61
Positiv	+	+	NR	-	1	0
Positiv	+	+	NR	=	0	1
Positiv	+	-	+	+	4	4
Positiv	-	+	+	+	3	0
Positiv	=	+	+	+	1	0
Negativ	-	+	-	+	1	0
Negativ	-	+	-	-	3	1
Negativ	-	-	NR	+	1	3
Negativ	-	-	NR	-	1261	1119
Negativ	-	N. z.	-	-	1	1
Negativ	N. z.	-	-	-	2	3

Asym = asymptomatisch; FU = weibliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; NR = nicht erforderlich; AC2 Panther = AC2 Assay auf dem Panther System; Sym = symptomatisch.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Endergebnis dar.

Tabelle 22: Klinische Studie 4. Status CT-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei rektalen Abstrichproben

Rektal Infektionsstatus	Testergebnisse				Rektal Symptomstatus	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infiziert	+	+	+	+	0	3
Infiziert	+	+	+	-	0	6
Infiziert	+	+	+	=	0	3
Infiziert	+	+	-	=	0	1
Infiziert	+	+	N. zutr.	+	21	148
Infiziert	+	-	+	+	1	13
Infiziert	+	-	+	-	0	7
Infiziert	+	NR	+	+	0	2
Infiziert	-	+	+	+	1	7
Infiziert	-	+	+	-	1	4
Infiziert	-	+	+	=	0	1
Infiziert	NR	+	+	+	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	+	0	2
Nicht infiziert	+	-	-	-	1	4
Nicht infiziert	-	+	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	1	10
Nicht infiziert	-	-	+	+	2	9
Nicht infiziert	-	-	+	=	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	+	0	10
Nicht infiziert	-	-	-	-	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	=	0	2
Nicht infiziert	-	-	N. zutr.	-	158	2062
Nicht infiziert	-	NR	-	-	0	47
Nicht infiziert	NR	-	-	+	0	1
Nicht infiziert	NR	-	-	-	4	33
Nicht infiziert	NR	-	-	=	1	0

AC2 Panther = AC2 Assay auf dem Panther System; Asym = asymptomatisch; N/A = nicht zutreffend; NR = Ergebnis nicht verfügbar; Sym = symptomatisch.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Ergebnis dar.

Tabelle 23: Klinische Studie 4. Status CT-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei laryngeale Abstrichproben

Rachen Infektionsstatus	Testergebnisse				Symptomstatus für den Rachen	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infiziert	+	+	+	+	0	1
Infiziert	+	+	+	-	0	2
Infiziert	+	+	-	-	0	1
Infiziert	+	+	=	-	0	1
Infiziert	+	+	N. zutr.	+	8	31
Infiziert	+	-	+	+	1	4
Infiziert	+	-	+	-	0	1
Infiziert	+	NR	+	-	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	+	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	0	3
Nicht infiziert	-	+	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	0	2
Nicht infiziert	-	-	+	+	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	1	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	1	6
Nicht infiziert	-	-	N. zutr.	-	295	2202
Nicht infiziert	-	=	-	-	0	1
Nicht infiziert	-	NR	-	-	0	6
Nicht infiziert	NR	-	-	-	0	10

AC2 Panther = AC2 Assay auf dem Panther System; Asym = asymptomatisch; N/A = nicht zutreffend; NR = Ergebnis nicht verfügbar; Sym = symptomatisch.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Ergebnis dar.

Tabellen des Infektionsstatus für *Neisseria gonorrhoeae*

Für GC ist die Häufigkeit der Testergebnisse von Referenz-NAATs und Ermittlungstest auf dem Panther System sind in den Tabellen 24 bis 29 zusammengefasst.

Tabelle 24: Klinische Studie 1. Status GC-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei weiblichen Vaginalabstrichen, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) und Endozervikalabstrichen

Status GC-infiziert	Testergebnisse							Symptomstatus	
	AC2 Tigris		AGC Tigris		AC2 Panther			Sym	Asym
	PCyt	FU	PCyt	FU	CVS/PVS	PCyt	FS		
Infiziert	+	+	+	+	+	+	+	22	10
Infiziert	+	+	+	+	+	+	N. z.	1	0
Infiziert	+	+	+	-	+	+	+	1	0
Infiziert	+	+	+	=	+	+	+	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	+	+	3	3
Infiziert	+	-	+	-	-	+	+	0	1
Infiziert	+	N. z.	+	N. z.	+	+	+	0	1
Nicht infiziert	+	N. z.	-	-	-	=	-	0	1
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	+	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	+	-	-	3	0
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	+	-	N. z.	1	0
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	-	-	+	1	0
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	-	-	-	736	429
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	-	-	=	1	0
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	-	-	N. z.	32	9
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	-	N. z.	-	1	0
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	N. z.	-	-	18	6
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	N. z.	-	N. z.	10	3

AC2 = AC2 Assay; AGC = Aptima GC Assay; Asym = asymptomatisch; CVS = vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich; FS = weiblicher Endozervikalabstrich; FU = weibliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; Panther = Panther System; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung; PVS = Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich; Sym = symptomatisch; Tigris = Tigris DTS System.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein nach Wiederholungstest unbestimmtes Ergebnis dar.

Tabelle 25: Klinische Studie 1. Status GC-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei männlichen Urethralabstrichen

Status GC-infiziert	Testergebnisse					Symptomstatus	
	AC2 DTS		AGC DTS		AC2 Panther	Sym	Asym
	MS	MU	MS	MU	MS		
Infiziert	+	+	+	+	+	30	2
Infiziert	+	+	+	+	N. z.	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	1	1
Infiziert	N. z.	+	N. z.	+	N. z.	1	0
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	-	205	307
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.	N. z.	14	9

AC2 = AC2 Assay; AGC = Aptima GC Assay; Asym = asymptomatisch; DTS = DTS Systeme; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; Panther = Panther System; Sym = symptomatisch.

Tabelle 26: Klinische Studie 1 und Klinische Studie 2. Status GC-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei männlichen Urinproben

Status GC-infiziert	Testergebnisse						Symptomstatus		
	AC2 ¹		AGC DTS ²		NAAT 1 ³	NAAT 2 ³			AC2 Panther
	MS	MU	MS	MU	MU	MU	MU	Sym	Asym
Klinische Studie 1									
Infiziert	+	+	+	+			+		3
Infiziert	+	-	+	-			-		1
Klinische Studie 2									
Infiziert	+	+			+	+	+	63	4
Infiziert	+	+			+	N. z.	+	1	1
Infiziert	-	+			+	-	+	0	1
Infiziert	N. z.	+			+	+	+	2	0
Klinische Studie 1									
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.			+		2
Nicht infiziert	-	-	N. z.	N. z.			-		314
Klinische Studie 2									
Nicht infiziert	+	-			-	-	-	2	4
Nicht infiziert	-	+			-	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	-			+	-	-	6	2
Nicht infiziert	-	-			-	+	-	1	0
Nicht infiziert	-	-			-	-	+	1	1
Nicht infiziert	-	-			-	-	-	407	945
Nicht infiziert	-	-			-	N. z.	-	9	19
Nicht infiziert	-	-			N. z.	-	-	1	2
Nicht infiziert	-	N. z.			-	-	-	2	0
Nicht infiziert	N. z.	-			-	-	-	2	0

AC2 = AC2 Assay; AGC = Aptima GC Assay; Asym = asymptomatisch; DTS = DTS Systeme; MS = männlicher Urethralabstrich; MU = männliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; Panther = Panther System; Sym = symptomatisch.

¹ Männliche Urethralabstriche und männliche Urinproben wurden mit dem AC2 Assay auf den DTS Systemen in der klinischen Studie 1 und auf dem Tigris DTS System in der klinischen Studie 2 getestet.

² Männliche Urethralabstriche und männliche Urinproben wurden mit dem Aptima GC Assay auf den DTS Systemen in der klinischen Studie 1 getestet.

³ In der klinischen Studie 2 wurden männliche Urinproben mit zwei von der FDA zugelassenen GC NAATs getestet.

Hinweis. Daten von asymptomatischen Männern in der klinischen Studie 1 werden mit Daten aus der klinischen Studie 2 kombiniert.

Tabelle 27: Klinische Studie 3. Zusammengesetzter GC-Vergleichsstatus für die Leistungsbeurteilung bei weiblichen Urinproben

Zusammengesetzter Vergleichsstatus	Testergebnisse				Symptomstatus	
	NAAT 1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
	FU	FU	FU	FU		
Positiv	+	+	NR	+	19	9
Positiv	=	+	+	=	1	0
Negativ	-	-	NR	-	1360	1183
Negativ	-	N. z.	-	-	1	1
Negativ	N. z.	-	-	-	2	3

Asym = asymptomatisch; FU = weibliche Urinprobe; NA = Ergebnis nicht verfügbar; NR = nicht erforderlich; AC2 Panther = AC2 Assay auf dem Panther System; Sym = symptomatisch.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Endergebnis dar.

Tabelle 28: Klinische Studie 4. Status GC-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei rektalen Abstrichproben

Rektal Infektionsstatus	Testergebnisse				Rektal Symptomstatus	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infiziert	+	+	+	+	1	0
Infiziert	+	+	+	-	0	1
Infiziert	+	+	+	=	1	0
Infiziert	+	+	-	-	0	2
Infiziert	+	+	-	=	0	1
Infiziert	+	+	N. zutr.	+	34	137
Infiziert	+	-	+	+	2	11
Infiziert	+	-	+	-	0	2
Infiziert	-	+	+	+	1	5
Infiziert	NR	+	+	+	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	0	4
Nicht infiziert	-	+	-	+	0	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	0	5
Nicht infiziert	-	-	+	+	0	8
Nicht infiziert	-	-	+	=	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	0	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	0	5
Nicht infiziert	-	-	-	=	0	2
Nicht infiziert	-	-	N. zutr.	-	148	2109
Nicht infiziert	-	NR	-	-	1	48
Nicht infiziert	NR	-	-	-	5	34

AC2 Panther = AC2 Assay auf dem Panther System; Asym = asymptomatisch; N/A = nicht zutreffend; NR = Ergebnis nicht verfügbar; Sym = symptomatisch.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Ergebnis dar.

Tabelle 29: Klinische Studie 4. Status GC-infiziert für die Leistungsbeurteilung bei laryngealen Abstrichproben

Rachen Infektionsstatus	Testergebnisse				Symptomstatus für den Rachen	
	NAAT1	NAAT 2	NAAT 3	AC2 Panther	Sym	Asym
Infiziert	+	+	+	+	1	3
Infiziert	+	+	+	-	0	2
Infiziert	+	+	-	-	0	4
Infiziert	+	+	N. zutr.	+	36	135
Infiziert	+	-	+	+	2	14
Infiziert	+	-	+	-	0	2
Infiziert	+	NR	+	+	0	2
Infiziert	-	+	+	+	0	2
Nicht infiziert	+	-	-	+	0	4
Nicht infiziert	+	-	-	-	1	15
Nicht infiziert	+	-	-	=	1	0
Nicht infiziert	-	+	-	+	0	2
Nicht infiziert	-	+	-	-	0	4
Nicht infiziert	-	+	-	=	1	0
Nicht infiziert	-	-	+	+	2	3
Nicht infiziert	-	-	+	=	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	0	14
Nicht infiziert	-	-	-	-	1	7
Nicht infiziert	-	-	N. zutr.	-	260	2049
Nicht infiziert	-	NR	-	-	0	5
Nicht infiziert	NR	-	-	-	0	9

AC2 Panther = AC2 Assay auf dem Panther System; Asym = asymptomatisch; N/A = nicht zutreffend;

NR = Ergebnis nicht verfügbar; Sym = symptomatisch.

Das Gleichheitszeichen (=) stellt ein unbestimmtes Ergebnis dar.

Klinische Leistung der von den Patienten (selbst) durchgeführten laryngealen und rektalen Abstrichen

Von den Patienten (selbst) durchgeführte laryngeale und rektale Abstriche wurden in der wissenschaftlichen Literatur beurteilt und funktionieren nachweislich ähnlich wie vom Kliniker entnommene laryngeale und rektale Proben (1,14 15, 18, 29, 38).

RLU-Verteilung von Aptima Combo 2-Kontrollen

In Tabelle 30 ist die Verteilung der RLU-Werte für die AC2-Kontrollen dargestellt, die aus allen gültigen Läufen auf Panther Systemen stammen, die während der klinischen Studie 1, klinischen Studie 2, klinischen Studie 3 und klinischen Studie 4 durchgeführt wurden.

Tabelle 30: RLU-Verteilung von AC2-Kontrollen

Kontrolle	Statistik	Gesamt-RLU (x1000)			
		Klinische Studie 1	Klinische Studie 2	Klinische Studie 3	Klinische Studie 4
Positivkontrolle, CT/ Negativkontrolle, GC	N	66	23	41	96
	Maximum	1335	1258	1577	1464
	Median	1081,5	1135,0	1091,0	1164,0
	Minimum	624	910	771	824
	VK%	11,2	7,5	13,5	8,4
Positive Kontrolle, GC / Negative Kontrolle, CT	N	66	23	41	96
	Maximum	1241	1311	1308	1137
	Median	1172,0	1174,0	1060,0	983,5
	Minimum	1063	1082	905	817
	VK%	3,2	4,9	8,9	8,4

Übereinstimmungsstudie mit klinischen Panels

In der Studie zur Übereinstimmung des klinischen Panels wurde die Äquivalenz zwischen der ursprünglichen und der aktualisierten Version des AC2 Assay unter Verwendung von 20 vorbereiteten CT-/GC-Panels mit 0 bis 2.500 IFU/ml von Wildtyp-CT und 0 bis 500 IFU/ml der finnischen Variante von *Chlamydia trachomatis* (FI-nvCT) und 0 bis 125.000 KBE/ml von GC in Urinproben untersucht. Jedes der 20 Panels wurde sechs Tage lang pro Tag dreimal in zwei Durchläufen auf drei Panther Systemen von zwei Anwendern unter Verwendung von drei Reagenzienchargen getestet. Tabelle 31 zeigt die prozentualen Übereinstimmungen mit den erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für die beiden Versionen des AC2 Assay.

Tabelle 31: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels mit der ursprünglichen und der aktualisierten AC2-Version

Konzentration der Panelproben			CT				GC			
CT IFU/ml	FI-nvCT IFU/ml*	GC KBE/ml	Original AC2 Erwartetes Ergebnis	Original AC2% Überein- stimmung	Aktualisiert AC2 Erwartetes Ergebnis	Aktualisiert AC2% Überein- stimmung	Original AC2 Erwartetes Ergebnis	Original AC2% Überein- stimmung	Aktualisiert AC2 Erwartetes Ergebnis	Aktualisiert AC2% Überein- stimmung
0	0	0	Neg.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
0	0	12,5	Neg.	100 %	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
0	0	125	Neg.	100 %	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
0	0	1.250	Neg.	100 %	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
0	0	125.000	Neg.	100 %	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
0,25	0	0	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
2,5	0	0	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
25	0	0	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
2.500	0	0	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
0	0,02	0	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
0	0,05	0	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
0	0,2	0	Neg.	98,2%	Pos.	100 %	Neg.	99,1%	Neg.	100 %
0	500	0	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Neg.	100 %	Neg.	100 %
2,5	0	125	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
25	0	1.250	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
2.500	0	125	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
2,5	0	125.000	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
0	500	125	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
0	0,05	125.000	Neg.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %
2.500	500	125	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %	Pos.	100 %

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

Analytische Leistung

Studie zur analytischen Sensitivität

Urogenitalproben

Die analytische Sensitivität für *Chlamydia trachomatis* (Nachweisgrenze) wurde durch das Testen von Verdünnungen von CT-Organismen im AC2 Assay getestet. Der analytische Sensitivitätsanspruch für den Assay ist 1 IFU/Assay (7,25 IFU/Abstrich, 9,75 IFU/ml Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap], 5,0 IFU/ml Urin). Für die folgenden 12 Serovare wurden Verdünnungen von weniger als 1 IFU/Assay im AC2 Assay positiv getestet: D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L2a und L3 (bei Proben mit CT-Konzentrationen von 1,89 IFU/ml wurde eine Positivität von ≥ 95 % beobachtet).

Die analytische Sensitivität für FI-nvCT wurde durch das Testen von Verdünnungen des *in-vitro*-Transkripts in negativen Urinproben, negativen ThinPrep-Proben und simulierten Abstrichmatrixproben nachgewiesen. Es wurden 30 Replikate jeder Verdünnung mit jeder der drei Reagenzienchargen des aktualisierten AC2 Assay für insgesamt 90 Replikate pro Patientenprobentyp auf dem Panther System getestet. Die analytische Sensitivität wurde auf weniger als eine IFU pro Assay in Urin-, ThinPrep-Lösungs- und simulierten Abstrichträgermaterial-Proben bestimmt. Die Nachweisfähigkeiten der aktualisierten Version des AC2 Assay wurden für zahlreiche CT-Varianten bestätigt.

Die analytische Sensitivität für *Neisseria gonorrhoeae* (Nachweisgrenze) wurde durch das Testen von Verdünnungen von GC-Organismen im AC2 Assay getestet. Der analytische Sensitivitätsanspruch für den Test ist 50 Zellen/Test (362 Zellen/Abstrich, 488 Zellen/ml Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap], 250 Zellen/ml Urin). Für 30 unterschiedliche GC-Stämme wurden jedoch Verdünnungen von weniger als 50 Zellen/Assay im AC2 Assay positiv getestet (bei Proben mit GC-Konzentrationen von 0,36 Zellen/ml wurde eine Positivität von ≥ 95 % beobachtet).

Extragenitale Patientenproben

Eine Nachweisgrenze von 95 % für extragenitale Abstriche mit dem AC2 Assay wurde für Hals- und rektale Abstriche bestimmt. Zwei CT Serovare (E und G) und zwei klinische GC-Isolate wurden in Pools dieser Abstriche gespikt. Die Panels wurden auf zwei Panther Systemen unter Verwendung einer Reagenzcharge in Replikaten von mindestens 20 über acht Tage hindurch getestet.

Für CT lag die Nachweisgrenze von 95 % für die Detektion von laryngealen und rektalen Abstrichen bei 0,007 IFU/ml. Für GC lag die Nachweisgrenze von 95 % für die Detektion von laryngealen und rektalen Abstrichen bei 0,10 KBE/ml.

Studie zur analytischen Spezifität

Insgesamt 198 Organismen wurden mit dem AC2 Assay in zwei Studien evaluiert. Die erste Studie enthielt 154 Kulturisolate, die 86 Organismen umfassten, die aus dem Urogenitaltrakt isoliert werden können, und 68 zusätzliche Organismen, die einen phylogenetischen Querschnitt von Organismen darstellen. Eine zusätzliche Studie für extragenitale Proben umfasste 44 Mikroben, die in extragenitalen Patientenproben gefunden werden können. Die getesteten Organismen umfassten Bakterien, Pilze, Hefe, Parasiten und Viren.

Die analytische Spezifität der aktualisierten Version des AC2 Assay wurde unter Verwendung einer Teilmenge der in Tabelle 32 und Tabelle 33 aufgeführten Mikroorganismen untersucht. Die 86 getesteten Mikroorganismen bestanden primär aus Virus-, Bakterien- und Hefestämmen. Von den getesteten Mikroorganismen hatte keiner eine Auswirkung auf die Leistung oder analytische Spezifität der aktualisierten Version des AC2 Assay.

Urogenitalproben

Diese Studie zur analytischen Spezifität wurde auf DTS Systems durchgeführt. Insgesamt 154 Kulturisolate wurden mit dem AC2 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* und die Viren wurden bei $1,0 \times 10^6$ Zellen/Assay in STM getestet. Die Chlamydia- und Neisseria-Organismen wurden im PreservCyt-Lösungsmedium getestet. *C. psittaci* und *C. pneumoniae* wurden bei $1,0 \times 10^5$ IFU/Assay getestet. Die Viren wurden wie folgt getestet: (a) Herpes-simplex-Virus I und II: $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀/Assay, (b) Humanes Papillomavirus 16: $2,9 \times 10^6$ DNA Kopien/Assay und (c) Cytomegalovirus: $4,8 \times 10^5$ infizierte Zellkulturzellen/Assay. Nur CT- und GC-Proben produzierten positive Ergebnisse im AC2 Assay. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 32 aufgelistet.

Tabelle 32: 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 brevi</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 paramensisenteroides</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>

„(n)“ = Anzahl der getesteten Stämme.

Alle getesteten Organismen produzierten ein negatives Ergebnis im AC2 Assay aufgrund des Kinetikprofiltyps und RLU.

Tabelle 32: Analytische Spezifität (Fortsetzung)

Organismus	Organismus	Organismus
<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 griseus</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 AC2 Assay aufgrund des Kinetikprofiltyps und RLU.

Extragenitale Patientenproben

Insgesamt wurden 44 Mikroben, die in extragenitalen Patientenproben gefunden werden können, mit dem AC2 Assay auf dem Panther System beurteilt. Die getesteten Organismen umfassten Bakterien, Parasiten und Viren. Nur CT- und GC-Proben produzierten positive Ergebnisse im AC2 Assay. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 33 aufgelistet.

Tabelle 33: Kreuzreaktivität Mikroorganismen für Hals- und rektale Proben

Organismus	Organismus	Organismus
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumovirus
<i>Anaerococcus</i> spp.	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	Epstein-Barr-Virus	Norovirus
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Prevotella</i> spp.
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Respiratory syncytial virus
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridioides difficile</i>	Hepatitis-B-Virus	<i>Shigella flexneri</i>
Coronavirus	Hepatitis-C-Virus	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Humanes Influenzavirus A	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	Humanes Influenzavirus B	<i>Streptococcus anginosus</i> -Gruppe
Coxsackie-Virus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

Interferierende Substanzen

Urogenitalproben

Die Leistung des AC2 Assay bei Vorhandensein potenziell interferierender Substanzen wurde auf DTS Systemen getestet, einschließlich der folgenden interferierenden Substanzen, die einzeln in Abstriche und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) gespikt wurden: 10 % Blut, Verhütungscreme, Spermizid, Feuchtigkeitscremes, Anästhetika für Hämorrhoiden, Körperöl, Puder, Fungizidcreme, Gleitmittel, Intimsprays und Leukozyten ($1,0 \times 10^6$ Zellen/ml). Alle wurden auf potenzielle Testinterferenz bei Abwesenheit und Gegenwart von CT und GC beim geschätzten rRNA-Äquivalent von 1,0 CT IFU/Test (5 fg/Test) und 50 GC Zellen/Test (250 fg/Test) getestet. Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Die Beeinträchtigung durch Blut wurde ebenfalls auf dem Panther System beurteilt und die Ergebnisse dieses Tests wiesen darauf hin, dass das Blut die Leistung des AC2 Assay nicht beeinträchtigt.

Extragenitale Patientenproben

Die folgenden interferierenden Substanzen wurden einzeln in STM gespikt und auf dem Panther System getestet: Arzneimittel für Lippenherpes, Lippenbalsam, Hämorrhoidencreme, menschlicher Kot, Hustenmittel, Zahnpasta, Mundwasser, Abführmittel in Zäpfchenform, Medikamente gegen Durchfall und Antazida. Alle wurden auf potenzielle Assayinterferenz bei Abwesenheit und Gegenwart von CT und GC leicht oberhalb der Nachweisgrenze getestet.

In den beiden oben genannten Studien wurde bei keiner der getesteten Substanzen eine Interferenz beobachtet. Keine Amplifikationsinhibitoren wurden im AC2 Assay beobachtet.

Präzisionsstudie innerhalb des Labors

Die Präzision des AC2 Assay wurde bei Hologic unter Verwendung des Panther Systems beurteilt. Die Tests wurden mit drei Panther Systemen und drei Chargen Assayreagenzien durchgeführt. Die Tests wurden 24 Tage lang durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeits-Panelproben wurden mit negativen Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap), Urin und STM erstellt. Die positiven Panelproben wurden durch das Spiken von CT- und/oder GC-Organismen auf die Zielkonzentrationen erstellt, die in Tabelle 34 dargestellt sind.

Tabelle 34 gibt für jede Panelprobe die Variation von RLU-Mittelwert, zwischen Geräten, zwischen Chargen, zwischen Läufen, innerhalb von Läufen und insgesamt als SAT und VK in Prozent an. Die prozentuale Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen ist ebenfalls dargestellt.

Tabelle 34: Präzisionsdaten innerhalb des Labors

Matrix	Target-Konzentration		Übereinst./N	Übereinst. (%)	Mean (Mittelwert) RLU (x1000)	Zwischen Geräten		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Innerhalb von Läufen		Gesamt	
	CT	GC				SAT	VK	SAT	VK	SAT	VK	SAT	VK	SAT	VK
	(IFU/ml)	(KBE/ml)				(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)	(x1000)	(%)
STM	0	0	96/96	100	6	0,1	1,0	0,9	13,5	0,0	0,0	1,0	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95/95	100	1226	70,0	5,7	20,0	1,6	8,4	0,7	47,1	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96/96	100	1249	78,0	6,2	6,1	0,5	0,0	0,0	32,9	2,6	84,8	6,8
	25	0	95/95	100	1268	72,9	5,7	15,3	1,2	0,0	0,0	39,6	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96/96	100	1081	18,4	1,7	28,6	2,6	0,0	0,0	26,7	2,5	43,2	4,0
	0	125	96/96	100	1266	29,8	2,4	0,0	0,0	8,9	0,7	27,6	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96/96	100	1309	29,4	2,2	0,0	0,0	9,8	0,8	31,8	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96/96	100	2456	86,6	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	53,0	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96/96	100	2509	73,1	2,9	0,0	0,0	19,8	0,8	46,8	1,9	89,0	3,5
	1000	2500	96/96	100	2496	31,7	1,3	6,1	0,2	0,0	0,0	193,7	7,8	196,3	7,9
	1000	125	96/96	100	2471	83,6	3,4	9,4	0,4	0,0	0,0	52,4	2,1	99,1	4,0
Urin	0	0	94/94	100	6	0,2	3,2	0,7	10,8	0,4	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95/95	100	863	70,7	8,2	165,7	19,2	48,0	5,6	132,3	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95/95	100	1129	56,0	5	89,6	7,9	8,6	0,8	74,2	6,6	129,4	11,5
	25	0	96/96	100	1246	60,5	4,9	14,0	1,1	13,4	1,1	43,0	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96/96	100	1016	18,8	1,9	31,8	3,1	7,9	0,8	49,5	4,9	62,3	6,1
	0	125	96/96	100	1209	49,3	4,1	23,5	1,9	1,7	0,1	40,3	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96/96	100	1252	53,0	4,2	40,3	3,2	7,7	0,6	40,2	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95/95	100	2290	73,9	3,2	40,9	1,8	10,4	0,5	56,1	2,5	101,9	4,4
PCyt	0	0	96/96	100	7	0,0	0,0	0,8	11,7	0,0	0,0	1,5	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96/96	100	1113	92,3	8,3	30,1	2,7	0,0	0,0	63,6	5,7	116,0	10,4
	2,5	0	96/96	100	1194	62,5	5,2	24,8	2,1	0,0	0,0	47,0	3,9	82,1	6,9
	25	0	95/95	100	1222	65,1	5,3	26,4	2,2	14,7	1,2	35,0	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93/93	100	994	33,3	3,3	36,9	3,7	16,0	1,6	26,2	2,6	58,4	5,9
	0	125	95/95	100	1189	40,1	3,4	4,5	0,4	10,9	0,9	21,4	1,8	47,0	4,0
	0	1250	95/95	100	1239	37,7	3,0	7,5	0,6	13,6	1,1	18,0	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95/95	100	2333	99,7	4,3	35,3	1,5	12,6	0,5	48,9	2,1	117,2	5,0

Agmt = Übereinstimmung; KBE = koloniebildende Einheit; VK = Variationskoeffizient; IFU = einschlussbildende Einheit; N = Anzahl der Proben; PCyt = Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung; RLU = relative Lichteinheit; SAT = Standardabweichung; STM = Aptima-Probentransportmedium.

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 wird die mit Standardabweichung und %VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt.

Reproduzierbarkeitsstudien

Die Reproduzierbarkeit des AC2 Assays auf dem Panther System wurde in zwei verschiedenen Studien evaluiert: unter Verwendung von Panelproben auf STM-Basis in Reproduzierbarkeitsstudie 1 und unter Verwendung von Panelproben auf Basis klinischer Urinproben in Reproduzierbarkeitsstudie 2.

Reproduzierbarkeitsstudie 1

Die Reproduzierbarkeit des AC2 Assay wurde mit Panelproben beurteilt, die mit STM an allen drei externen Laboren in den USA mit dem Panther System erstellt wurden. Die Tests wurden

unter Verwendung von einer Charge Assayreagenzien von insgesamt sechs Anwendern (zwei an jedem Standort) durchgeführt. Die Tests wurden an jedem Standort mindestens 10 Tage lang durchgeführt. Die negative Panelprobe besteht aus STM und die positiven Panelproben wurden durch das Spiken von negativem STM mit Lysat von CT- und/oder GC-Organismen erstellt, was zu Panelproben mit erwarteten Zielkonzentrationen führte. Tabelle 35 zeigt die CT- und GC-Konzentrationen für jede Panelprobe sowie Mittelwert, Standardabweichung (SAT) und Variationskoeffizient (VK) der RLU-Daten für jede Panelprobe zwischen Standorten, zwischen Anwendern, zwischen Tagen, zwischen Läufen, innerhalb von Läufen und insgesamt. Die prozentuale Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen ist ebenfalls dargestellt. Nur Proben mit gültigen Ergebnissen flossen in die Auswertungen ein.

Tabelle 35: Daten der Reproduzierbarkeitsstudie 1

Target-Konzentration		Übereinst./N	Übereinst. (%)	RLU-Mittelwert (x1000)	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Tagen		Zwischen Läufen		Innerhalb von Läufen		Gesamt	
CT (IFU/ml)	GC (KBE/ml)				SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)
0	0	180/180	100	6	1,0	17,5	0,5	8,1	0,2	3,7	0,5	8,2	1,5	24,4	1,9	32,4
0,25	0	180/180	100	1207	45,0	3,7	17,3	1,4	0,0	0,0	35,1	2,9	66,9	5,5	89,7	7,4
2,5	0	180/180	100	1272	41,3	3,2	19,2	1,5	0,0	0,0	31,0	2,4	36,8	2,9	66,3	5,2
25	0	180/180	100	1292	43,7	3,4	14,9	1,2	7,7	0,6	35,1	2,7	36,3	2,8	68,8	5,3
1000	0	180/180	100	1294	48,1	3,7	14,3	1,1	26,8	2,1	29,6	2,3	34,8	2,7	73,0	5,6
0	0,25	180/180	100	589	92,2	15,7	19,9	3,4	28,1	4,8	21,2	3,6	44,8	7,6	110,2	18,7
0	12,5	179/179	100	1251	163,5	13,1	0,0	0,0	15,1	1,2	31,5	2,5	29,8	2,4	169,8	13,6
0	125	180/180	100	1295	168,3	13,0	6,7	0,5	33,4	2,6	21,1	1,6	33,3	2,6	176,2	13,6
0	1250	180/180	100	1309	166,5	12,7	0,0	0,0	28,4	2,2	27,6	2,1	31,2	2,4	173,9	13,3
0	2500	179/179	100	1305	170,9	13,1	11,4	0,9	30,4	2,3	15,2	1,2	32,2	2,5	177,5	13,6
2,5	125	178/178	100	2513	123,9	4,9	24,6	1,0	24,0	1,0	57,5	2,3	52,4	2,1	150,3	6,0
2,5	2500	180/180	100	2515	123,5	4,9	6,5	0,3	33,8	1,3	39,3	1,6	59,4	2,4	146,6	5,8
1000	125	179/179	100	2524	117,4	4,6	35,2	1,4	52,1	2,1	28,9	1,1	54,7	2,2	146,8	5,8
1000	2500	180/180	100	2525	118,2	4,7	21,6	0,9	38,7	1,5	54,8	2,2	48,5	1,9	145,9	5,8

Agrmt = Übereinstimmung; KBE = koloniebildende Einheit; VK = Variationskoeffizient; IFU = einschlussbildende Einheit; RLU = relative Lichteinheit; SAT = Standardabweichung.

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 wird die mit Standardabweichung und %VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt.

Reproduzierbarkeitsstudie 2

Die Reproduzierbarkeit des AC2 Assay wurde mit Panelproben beurteilt, die mit klinischen Urinproben an zwei externen Laboren in den USA sowie intern mit dem Panther System erstellt wurden. Die Tests wurden unter Verwendung von einer Charge Assayreagenzien von insgesamt sechs Anwendern (zwei an jedem Standort) durchgeführt. Die Tests wurden an jedem Standort mindestens 10 Tage lang durchgeführt. Die negative Panelprobe besteht aus negativem Urin und die positiven Panelproben wurden durch das Spiken negativer Urinproben mit Lysat von CT- und/oder GC-Organismen erstellt, was zu Panelproben mit erwarteten Zielkonzentrationen führte.

Tabelle 36 zeigt die CT- und GC- Konzentrationen für jede Panelprobe sowie Mittelwert, SAT und VK der RLU-Daten für jede Panelprobe zwischen Standorten, zwischen Anwendern, zwischen Tagen, zwischen Läufen, innerhalb von Läufen und insgesamt. Die prozentuale Übereinstimmung mit erwarteten Ergebnissen ist ebenfalls dargestellt. Nur Proben mit gültigen Ergebnissen flossen in die Auswertungen ein.

Tabelle 36: Daten der Reproduzierbarkeitsstudie 2

Target-Konzentration		Übereinst./N	Übereinst. (%)	Mean (Mittelwert) RLU (x1000)	Zwischen Standorten		Zwischen Anwendern		Zwischen Tagen		Zwischen Läufen		Innerhalb von Läufen		Gesamt	
CT (IFU/ml)	GC (KBE/ml)				SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)	SAT (x1000)	VK (%)
0	0	178/180	98,9	6	1,2	19,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	131,7	8,3	133,0
0,25	0	180/180	100	1202	92,4	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	62,9	5,2	50,3	4,2	122,6	10,2
2,5	0	178/178	100	1185	90,9	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	53,8	4,5	34,6	2,9	111,1	9,4
25	0	180/180	100	1265	97,4	7,7	18,9	1,5	0,0	0,0	62,4	4,9	35,1	2,8	122,4	9,7
1000	0	180/180	100	1278	101,9	8,0	15,7	1,2	20,6	1,6	61,4	4,8	31,8	2,5	125,9	9,8
0	0,25	177/179	98,9	422	40,3	9,5	21,9	5,2	27,6	6,5	35,3	8,4	72,7	17,2	96,9	23,0
0	12,5	179/180	99,4	1142	11,9	1,0	0,0	0,0	44,4	3,9	37,3	3,3	75,8	6,6	96,2	8,4
0	125	180/180	100	1224	31,4	2,6	13,0	1,1	11,1	0,9	19,8	1,6	34,3	2,8	53,4	4,4
0	1250	180/180	100	1263	16,7	1,3	9,4	0,7	21,0	1,7	14,0	1,1	30,6	2,4	44,1	3,5
0	2500	180/180	100	1309	20,7	1,6	13,4	1,0	0,0	0,0	21,7	1,7	25,3	1,9	41,4	3,2
2,5	125	180/180	100	2468	71,9	2,9	31,5	1,3	21,7	0,9	64,8	2,6	44,4	1,8	113,1	4,6
2,5	2500	180/180	100	2453	76,2	3,1	30,9	1,3	0,0	0,0	62,5	2,5	51,6	2,1	115,4	4,7
1000	125	179/179	100	2504	74,0	3,0	38,5	1,5	0,0	0,0	59,1	2,4	39,1	1,6	109,4	4,4
1000	2500	180/180	100	2357	79,1	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	74,2	3,1	55,2	2,3	121,7	5,2

Agrmt = Übereinstimmung; KBE = koloniebildende Einheit; VK = Variationskoeffizient; IFU = einschlussbildende Einheit; RLU = relative Lichteinheit; SAT = Standardabweichung.

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 wird die mit Standardabweichung und %VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt.

Verschleppungsstudien für das Panther System

Es wurden zwei Studien durchgeführt, um die Verschleppung auf dem Panther System zu beurteilen. In der ersten Studie wurde die Verschleppung in mehreren Läufen auf drei Panther Systemen mit etwa 20 % Proben mit hohem GC-Titer beurteilt, die zwischen negative Proben gestellt wurden. Es wurden Durchläufe sowohl mit Ansammlungen hoch positiver Proben und Ansammlungen negativer Proben als auch mit einzelnen, im Durchlauf verteilten hoch positiven Proben durchgeführt. Die Proben mit hohem Titer wurden hergestellt, indem STM mit GC rRNA für eine Endkonzentration von $2,5 \times 10^5$ KBE/ml versetzt wurde. Auf jedem der drei Panther Systeme wurden fünf Läufe durchgeführt. Die Verschleppung wurde aus insgesamt 2938 gültigen negativen Ergebnissen berechnet. Die Gesamtverschleppungsrate aus dieser Studie betrug 0 % bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0–0,1 %.

Die zweite Verschleppungsstudie wurde auf einem Panther System mit positiven Proben mit einem hohen GC-Titer durchgeführt (GC rRNA in STM gespikt mit dem Äquivalent von $2,5 \times 10^5$ KBE/ml), die abwechselnd mit negativen Proben in einem Schachbrettformat bearbeitet wurden. Es wurden fünf Schachbrettläufe durchgeführt. Die Gesamtverschleppungsrate aus dieser Studie betrug 0,74 % (1/135 negative Proben).

Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben

Die Übereinstimmung klinischer Proben zwischen der ursprünglichen und der aktualisierten Version des AC2 Assay wurde unter Verwendung verbleibender Abstrichproben untersucht, die von Patienten entnommen wurden, die einem Screening für CT und/oder GC unterzogen werden. Ein einzelnes Replikat jeder Patientenprobe wurde mit der ursprünglichen und mit der aktualisierten Version des AC2 Assay auf dem Panther System getestet. Tabelle 37 und Tabelle 38 zeigen die prozentuale Übereinstimmung für CT und GC positiv, negativ und insgesamt für die 325 untersuchten Patientenproben.

Tabelle 37: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben für Chlamydia trachomatis

		Ursprüngliche AC2 Assay-Version	
		CT Positiv	CT Negativ
Aktualisierte AC2 Assay-Version	CT Positiv	49	3
	CT Negativ	0	273
Positive prozentuale Übereinstimmung (95%-KI): 100 % (92,7 % - 100 %)			
Negative Prozentuale Übereinstimmung (95%-KI): 98,9 % (96,9 % - 99,6 %)			
Prozentuale Gesamtübereinstimmung (95%-KI): 99,1% (97,3% - 99,7%)			

Tabelle 38: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben für Neisseria gonorrhoeae

		Ursprüngliche AC2 Assay-Version	
		GC Positiv	GC Negativ
Aktualisierte AC2 Assay-Version	GC Positiv	47	1
	GC Negativ	0	275
Positive prozentuale Übereinstimmung (95%-KI): 100 % (92,4 % - 100 %)			
Negative Prozentuale Übereinstimmung (95%-KI): 99,6% (98,0% - 99,9%)			
Prozentuale Gesamtübereinstimmung (95%-KI): 99,7% (98,3% - 99,9%)			

Zwei Proben mit unbestimmten GC-Ergebnissen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Literatur

1. **Alexander, S., et al.** 2008. Self-taken pharyngeal and rectal swabs are appropriate for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic men who have sex with men. *Sex. Transm. Infect.* Nov 84(6):488-492.
2. **Beem, M. O., and E. M. Saxon.** 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *NEJM* 296:306-310.
3. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee.** 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. *J. Clin. Microbiol.* 34:2395-2400.
4. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164:1771-1781.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prepared by Rapp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B). Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*- 2014. *Morb Mortal Wkly Rpts* 2014;63(RR2):1-19.
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Gonorrhea-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/gonorrhea/stdfact-gonorrhea-detailed.htm>.
7. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. STD Risk and Oral Sex-CDC Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/healthcomm/stdfact-stdriskandoralsex.htm>.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2021. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Last reviewed April 13, 2021. Accessed May 6, 2021. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>
9. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony.** 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. *Mol. Cell. Probes.* 11:243-249.
10. **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.
11. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahoney, A. Petrich, P. Barriga, and 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 Combo 2 Assay when testing for inhibitors. *J. Clin. Microbiol.* 41:778-782.
12. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Hologic AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis Assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J. Clin. Microbiol.* 36:391-394.
13. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* 37:386-390.
14. **Footman, A., Dionne-Odom, J., Aaron, K.J., Raper, J.L., Van Der Pol B.** 2020. Performance of 4 Molecular Assays for Detection of Chlamydia and Gonorrhea in a Sample of Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men. *Sex. Transm. Dis.* 47(3):158-161.
15. **Freeman, A.H., et al.** 2011. Evaluation of self-collected versus clinician-collected swabs for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection among men who have sex with men. *Sex. Transm. Dis.* Nov 38(11):1036-1039.
16. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. *J. Pediatr.* 95:28-32.
17. **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.
18. **Geiger, R., et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. *Int. J. STD. AIDS.* August.
19. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J. Clin. Microbiol.* 35:2628-2633.
20. **Hokynar, K., et al.** The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. *Microorganisms* 2019, 7(8), 227. <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/8/227/html>.
21. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. *Ann. Intern. Med.* 74:979-993.
22. **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.
23. **Hook, E. W., III, 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, NY.
24. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. *J. Clin. Microbiol.* 31:1209-1212.

25. **Johansen, T.B., et al.** The 'Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*' escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900592. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>.
26. **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.
27. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky.** 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. *J. Clin. Microbiol.* 36:3122-3126.
28. **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.
29. **Moncada, J., et al.** 2009. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* Jun 47(6): 1657-1662.
30. **Papp, JR., Schachter, J., Gaydos, C.A., et al.** Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63:1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047970>.
31. **Peterson, E. M., V. Darrow, J., Blanding, S., Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, *J. Clin. Microbiol.* 35:957-959.
32. **Rantakokko-Jalava et al.** *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(22):pii=1900298. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>.
33. **Roberts, D.J., et al.** Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 Assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):pii=1900557. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>.
34. **Schachter, J.,** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
35. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* 32:45-61.
36. **Schachter, J.,** 1978. Medical progress: Chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* 298:540-549.
37. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:753-757.
38. **Sexton, M.E., et al.** 2013. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J. Fam. Pract.* Feb 62(2):70-78.
39. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee.** 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. *J. Clin. Microbiol.* 36:2666-2670.
40. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. *J. Clin. Microbiol.* 36:2356-2358.
41. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. *J. Clin. Microbiol.* 34:3072-3074.
42. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. *J. Clin. Microbiol.* 37:74-80.
43. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. *Infect. Immun.* 57:1040-1049.
44. **Unemo and Clarke.** The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011 Feb;24(1):62-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157332>.
45. **Unemo, M., et al.** Letter to the editor: *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Euro. Surveill.* 2019;24(24):pii=1900354. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.24.1900354>.
46. **Unemo, M., et al.** Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 Assay also present in Örebro County, Sweden, May 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(26):pii=1900370. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>.
1. **U.S. Food and Drug Administration.** 2007. *Guidance for Industry and FDA Staff: Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests.*

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 Kundendienstes und des Kundendienstes finden Sie unter www.hologic.com/support.

Schwerwiegende Vorkommnisse im Zusammenhang mit dem Produkt in der Europäischen Union sollten 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 zugehörige Logos 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 erscheinen, gehören dem jeweiligen Eigentümer.

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

©2001-2026 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

AW-27745-801 Rev. 002

2026-03

Änderungsprotokoll	Datum	Beschreibung
AW-27745-Rev. 001	September 2023	• Eine neue Gebrauchsanweisung für den Aptima Combo 2 Assay erstellt AW-27745 Rev. 001 zur Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen für IVDR und ersetzt AW-19693. • Verwendungszweck aktualisiert, indem der Hinweis auf die Verwendung auf dem Tigris DTS-System entfernt wurde. • Zusammenfassung von Sicherheit und Leistung hinzugefügt. • Aktualisierte Gefahreninformationen für Europa. • Die Abschnitte Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Probenentnahme und -lagerung, Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltenen Materialien, Panther System, Testauswertung - Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse, Einschränkungen, Klinische Leistungsdaten, Analytische Leistungsdaten und Bibliographie aktualisiert. • Kontaktinformationen einschließlich der folgenden aktualisiert: Bevollmächtigter für die Europäische Gemeinschaft, CE-Zeichen, Details zum australischen Sponsor und Informationen zum technischen Kundendienst. • Verschiedene Aktualisierungen von Stil und Formatierung.

Änderungsprotokoll	Datum	Beschreibung
AW-27745-801 Rev. 002	März 2026	• Die zulässige Anzahl separater Aliquote pro Probe und Röhrchen wurde aktualisiert. • Ein Hinweis bezüglich der Auswirkungen von Medienverlusten oder Medienverdunstung wurde hinzugefügt. • Der SDS-Abschnitt wurde entsprechend den neuesten veröffentlichten SDS aktualisiert. • Die Formulierungen wurden durchgehend klargestellt. • Dem Abschnitt zur Überwachung von Laborkontaminationen wurde ein entsprechendes Testüberwachungs-Kit hinzugefügt. • Der Abschnitt „Probenstabilitätsstudien“ wurde entfernt. Zur Klarstellung siehe den Abschnitt „Probenentnahme und -lagerung“. • Routinemäßige administrative Aktualisierungen wurden durchgeführt.