

**Aptima Combo 2™ Assay**

*In-vitro*-Diagnostikum.

Nur für den US-Export.

<b>Allgemeine Informationen</b> .....	<b>2</b>
Verwendungszweck .....	2
Zusammenfassung und Testerklärung .....	2
Testprinzip .....	4
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen .....	5
Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien .....	8
Probenentnahme und -lagerung .....	9
<b>Testauswertung - QC-/Patientenergebnisse</b> .....	<b>40</b>
<b>Einschränkungen</b> .....	<b>43</b>
<b>Erwartete Werte mit DTS-Systemen</b> .....	<b>46</b>
<b>DTS Systeme Klinische Leistungsdaten</b> .....	<b>48</b>
<b>Analytische Leistungsmerkmale der DTS-Systeme</b> .....	<b>71</b>
<b>Übereinstimmung klinischer Proben mit dem Tigris DTS System</b> ..	<b>75</b>
<b>Analytische Leistung auf dem Tigris DTS System</b> .....	<b>82</b>
<b>Analytische Leistung des Panther Systems</b> .....	<b>86</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>91</b>

**DTS™ Systeme**

<b>DTS-Systeme</b> .....	<b>12</b>
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien ...	12
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien .....	13
Optionale Materialien .....	14
<b>Testverfahren mit DTS-Systemen</b> .....	<b>14</b>
Verfahrenshinweise .....	21

**Tigris™ DTS™**

<b>Tigris DTS System</b> .....	<b>25</b>
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien .....	25
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien .....	26
Optionale Materialien .....	27
<b>Testverfahren mit dem Tigris DTS System</b> .....	<b>27</b>
Verfahrenshinweise .....	30

**Panther™**

<b>Panther System</b> .....	<b>32</b>
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien ...	32
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien .....	33
Optionale Materialien .....	34
<b>Testverfahren mit dem Panther System</b> .....	<b>34</b>
Verfahrenshinweise .....	38

## Allgemeine Informationen

### Verwendungszweck

Der Aptima Combo 2™ Assay ist ein Targetamplifikationstest mithilfe von Nukleinsäuresonden, der Target-Capture für den qualitativen *In-vitro*-Nachweis und zur Differenzierung von ribosomaler RNA (rRNA) aus *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (GC) verwendet, um die Diagnose von chlamydienbedingten und/oder gonorrhöischen Krankheiten mit Hilfe des Tigris™ DTS™ oder Panther™ Systems, wie angegeben, zu unterstützen. Der Assay kann zur Analyse der folgenden Patientenproben von sowohl symptomatischen als auch asymptomatischen Personen verwendet werden: vom Kliniker entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben sowie männliche und weibliche Hals- sowie rektale Abstrichproben; von Patienten selbst durchgeführte vaginale sowie männliche und weibliche Hals- sowie rektale Abstrichproben<sup>1</sup> sowie weibliche und männliche Harnproben. Der Assay ist auch für die Analyse gynäkologischer Patientenproben, sowohl von symptomatischen als auch asymptomatischen Personen, gedacht. Diese Zervixproben, die in den Fläschchen mit PreservCyt™-Lösung gesammelt werden, können entweder vor oder nach der Bearbeitung der Papanicolaou-Abstriche getestet werden. Die Testung von Patientenproben, die nach dem Papanicolaou-Abstrich bearbeitet wurden, ist auf Patientenproben beschränkt, die nur mit dem ThinPrep™ 2000 System und dem ThinPrep™ 5000 System bearbeitet wurden.

Der Aptima Combo 2 Assay ist ein Targetamplifikationstest mithilfe von Nukleinsäuresonden, der Target-Capture für den qualitativen *In-vitro*-Nachweis und zur Differenzierung von ribosomaler RNA (rRNA) aus *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (GC) verwendet, um die Diagnose von chlamydienbedingten und/oder gonorrhöischen Urogenitalkrankheiten mit Hilfe der halbautomatischen Instrumente des DTS Systems, wie angegeben, zu unterstützen. Der Assay kann für Tests mit den folgenden Probenotypen von symptomatischen Personen verwendet werden: vom Kliniker entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben sowie weibliche und männliche Urinproben. Der Assay kann für Tests mit den folgenden Probenotypen von asymptomatischen Personen verwendet werden: vom Kliniker entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben, von den Patienten (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche<sup>1</sup> sowie weibliche und männliche Urinproben. Der Assay ist auch für die Analyse gynäkologischer Patientenproben, sowohl von symptomatischen als auch asymptomatischen Personen, gedacht. Die Zervixproben, die in den Fläschchen mit PreservCyt-Lösung gesammelt werden, können entweder vor oder nach der Bearbeitung der Papanicolaou-Abstriche getestet werden. Die Testung von Patientenproben, die nach dem Papanicolaou-Abstrich bearbeitet wurden, ist auf Patientenproben beschränkt, die nur mit dem ThinPrep 2000 System und dem ThinPrep 5000 System bearbeitet wurden.

<sup>1</sup>Von den Patientinnen (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Möglichkeit der Vorsorgeuntersuchung für Frauen, bei denen anderweitig keine vaginale Untersuchung indiziert ist. Das Aptima Multitest-Tupfer-Probenentnahmekit ist nicht für den Gebrauch zu Hause bestimmt.

### Zusammenfassung und Testerklärung

*Chlamydia trachomatis* (CT)- und *Neisseria gonorrhoeae* (GC)-Infektionen sind weltweit zwei der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. Allein in den Vereinigten Staaten wurden den Centers for Disease Control im Jahre 2015 schätzungsweise 1.526.658 neue Infektionen mit CT (479 Fälle pro 100.000 Einwohner) und 395.216 neue Infektionen mit GC (124 Fälle pro 100.000 Einwohner) gemeldet (9).

Chlamydien sind unbewegliche, Gram-negative, obligat intrazelluläre Bakterien. Die CT-Spezies besteht aus 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 (50). Die Serovaren D bis K sind die Hauptursache von genitalen Chlamydieninfektionen beim Mann und bei der Frau (38). *C. trachomatis* kann nicht-gonorrhoeische Urethritis, Epididymitis, Proktitis, Zervizitis, akute Salpingitis und PID (entzündliche Beckenerkrankungen) verursachen (7, 23, 40, 41). *C. trachomatis*-Infektionen sind oft asymptomatisch bei Männern und Frauen. Bei Neugeborenen von infizierten Müttern besteht ein signifikant höheres Risiko für Einschlusskonjunktivitis und Chlamydienpneumonie (1, 17, 39).

In der Vergangenheit wurden mehrere Verfahren zur CT-Detektion im klinischen Labor verwendet, darunter Zellkulturen, direkte Fluoreszenz-Antikörpertests und Enzymimmunoassays (EIA). Die neueren Methoden zum CT-Nachweis umfassen direkte DNA-Sondentests und Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)/DNA-Sondentests. Zellkulturen galten einst als „Gold-Standard“ zum Nachweis von CT. Kulturen sind zwar spezifisch, aber wissenschaftliche Publikationen haben belegt, dass NAAT-DNA-Sondentechnologien eine höhere klinische Sensitivität als Kulturen haben (6, 14, 25, 44). Aufgrund ihrer geringeren klinischen Sensitivität und der Leistungsvariation zwischen den Labors sind Kulturen in vielen Labors von direkten DNA-Sondentests und NAATs abgelöst worden.

*N. gonorrhoeae* ist der Krankheitserreger von Gonorrhoe. *N. gonorrhoeae* sind unbewegliche, Gram-negative Diplokokken. Der Großteil der Gonorrhoeinfektionen 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. PID kann sich als Endometritis, Salpingitis, Beckenperitonitis und Tuboovarialabszess manifestieren. Bei Männern kann Gonorrhoe zu Komplikationen durch Epididymitis führen. In seltenen Fällen kann dies zu Unfruchtbarkeit führen (5). Bei einem kleineren Prozentsatz von Personen mit Gonokokkeninfektionen kann sich eine disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI) entwickeln (22, 29).

Die herkömmliche Diagnose einer GC-Infektion erfordert eine Isolierung des Organismus auf selektiven Mitteln oder die Beobachtung von Diplokokken in nach Gram gefärbten Ausstrichen (24). Die Kulturmethoden können eine gute klinische Sensitivität aufweisen, sind aber hochgradig abhängig von der vorschriftsmäßigen Probenhandhabung. Die falsche Probenlagerung und falscher Probentransport können zum Verlust der Lebensfähigkeit des Organismus führen und falsch negative Testergebnisse produzieren. Außerdem können eine unsachgemäße Probenentnahme, toxisches Probenmaterial und die Wachstumshemmung durch Bestandteile der Körpersekrete ebenfalls zu falsch negativen Testergebnissen führen (11, 26). Nicht-Kultur-Verfahren zum GC-Nachweis umfassen direkte DNA-Sondentests und Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs).

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 (10, 15, 20, 27, 37, 45, 48, 49). Der Aptima Combo 2 Assay ist ein NAAT der zweiten Generation, der die Technologien Target Capture, transkriptionsvermittelte Amplifikation (Transcription-Mediated Amplification, TMA™) und Dual Kinetic Assay (DKA) zur Rationalisierung der Probenbearbeitung, zur Ziel-rRNA-Amplifikation und zum Nachweis von Amplikon verwendet. Studien zum Vergleich der Leistung und Hemmung der Proben von verschiedenen Amplifikationssystemen haben die Vorteile von Target-Capture-, TMA- und DKA-Technologien nachgewiesen (12, 18). Der Aptima Combo 2 Assay weist CT und/oder GC rRNA qualitativ in vom Kliniker entnommenen endozervikalen, vaginalen und männlichen urethralen Abstrichproben, von den Patienten (selbst)

durchgeführten vaginalen Abstrichen, in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und in weiblichen und männlichen Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Personen nach.

## Testprinzip

Der Aptima Combo 2 Assay kombiniert die Technologien Target Capture, TMA und DKA. Die Proben werden in ihren jeweiligen Probenröhrchen gesammelt. Die Transportlösungen in diesen Reaktionsröhrchen setzen die rRNA-Targets frei und schützen sie vor Abbau während der Lagerung. Bei der Durchführung des Aptima Combo 2 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 Desoxyadenosinreste. 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. Die Isolierung des Fänger-Oligomer/Target-Komplexes aus der Lösung erfolgt dann durch Absenkung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur. Diese Temperatursenkung ermöglicht die Hybridisierung der Desoxyadenosinregion auf dem Fänger-Oligomer mit 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.

Targetamplifikationsassays basieren auf der Fähigkeit, komplementäre Oligonukleotid-Primer spezifisch reassoziieren zu lassen (Annealing) und eine enzymatische Amplifikation der Target-Nukleinsäurestränge zu ermöglichen. Der Aptima Combo 2 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 DNA-Sonden, die komplementär zu einer Region jedes Target-Amplikons sind, werden mit verschiedenen Acridiniumestern markiert. Die markierten DNA-Sonden vereinigen sich mit Amplikon und bilden stabile RNA:DNA-Hybride. Das Selection-Reagenz differenziert die hybridisierte von der nicht hybridisierten Sonde und eliminiert somit die Erzeugung eines Messsignals von einer nicht hybridisierten Sonde. Während des Detektionsschritts wird Licht, das von den markierten RNA:DNA-Hybriden emittiert wird, als Photonensignale in einem Luminometer gemessen und als RLU (Relative Light Units, relative Lichteinheiten) berichtet. 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 Nachweiszeit 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.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- A. *In-vitro*-Diagnostikum.
- B. Zusätzliche spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Einschränkung von Kontamination für das Tigris DTS System finden Sie in der Bedienungsanleitung des Tigris DTS Systems (*Tigris DTS System Operator's Manual*).
- C. Zusätzliche spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Einschränkung von Kontamination für das Panther System finden Sie in der Bedienungsanleitung für das Panther Systems (*Panther System Operator's Manual*).

## Laborbezogen

- D. Der Assay wurde nicht an Patientenpopulationen mit einer niedrigen Prävalenz von CT-Erkrankungen geprüft. Die Leistungsfähigkeit bei niedriger Prävalenz ist daher unbestimmt.
- E. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.
- F. Die normalen Vorsichtsmaßnahmen im Labor ergreifen. In den ausgewiesenen Arbeitsbereichen nicht essen, trinken oder rauchen. Beim Umgang mit Proben und Kitreagenzien ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel tragen. Nach der Handhabung von Proben und Kitreagenzien die Hände gründlich waschen.
- G. **Achtung: Reiz- und Ätzstoffe:** Kontakt von Auto Detect 1 und Auto Detect 2 mit der Haut, den Augen und Schleimhäuten vermeiden. Bei Kontakt dieser Flüssigkeiten mit der Haut oder den Augen den betroffenen Bereich mit Wasser spülen. Bei Verschüttung dieser Flüssigkeiten mit Wasser verdünnen und abwischen.
- H. Arbeitsflächen, Pipetten und andere Geräte müssen regelmäßig mit einer 2,5 bis 3,5 %igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden.

### *Spezifisch für DTS-Systeme*

- I. Ein getrennter Bereich für DKA wird dringend empfohlen, um die Amplikonkontamination im Assay auf ein Mindestmaß zu beschränken. Dieser speziell reservierte Bereich sollte sich nicht in der Nähe von Reagenzvorbereitungs-, Target-Capture- und Amplifikationsbereichen befinden.
- J. Um eine Kontamination der Laborbereiche mit Amplikon zu vermeiden, sollte im Laborbereich ein Arbeitsablauf in einer Richtung implementiert werden: von der Reagenzvorbereitung bis zum DKA. Proben, Geräte und Reagenzien sollten nicht in einen Bereich zurückgebracht werden, in dem ein vorheriger Schritt ausgeführt wurde. Auch sollte das Personal nicht in vorherige Arbeitsbereiche gehen, ohne die vorschriftsmäßigen Sicherheitsvorkehrungen gegen Kontamination zu treffen.

## Probenbezogen

- K. Dieser Assay wurde nur mit endozervikalen und männlichen urethralen Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), vaginalen Abstrichproben und weiblichen und männlichen Urinproben getestet. Die Leistung bei Proben, die nicht mit einem der unter *Probenentnahme und -lagerung* aufgeführten Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt.

Labors können auch andere Entnahmeinstrumente validieren (30, 33).

Gynäkologische Proben, die zur Vorbereitung mit dem ThinPrep 2000-System oder dem ThinPrep 5000-System gesammelt wurden, sollten mit einem besenartigen Gerät oder einem endozervikalen Bürsten-Kunststoffspatel-Kombinationsentnahmegesetzgerät gesammelt werden.

- L. 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 Entnahmeröhrchen überschritten wurde.
- M. Die PreservCyt-Lösung wurde als alternatives Medium zum Test mit dem Aptima Combo 2 Assay validiert. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die mit dem ThinPrep 3000-Prozessor oder anderen Geräten vorbereitet wurden, wurden nicht zum Test auf *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* mit dem Aptima Combo 2 Assay beurteilt.
- N. Nach der Zugabe von Urin muss der Füllstand im Urintransportröhrchen zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien auf dem Röhrchenetikett liegen. Ansonsten muss die Probe verworfen werden.
- O. Um die Probenintegrität zu wahren, müssen während des Probenversands die ordnungsgemäßen Lagerbedingungen aufrechterhalten werden. Die Probenstabilität unter anderen Versandbedingungen als den hier empfohlenen wurde nicht untersucht.
- P. Proben können infektiös sein. Bei der Durchführung dieses Assays sind die allgemeinen 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.
- Q. Kreuzkontaminationen während der Probenhandhabungsschritte vermeiden. Die Proben können sehr hohe Konzentrationen von Organismen aufweisen. Es ist sicherzustellen, dass die Probenbehälter nicht miteinander in Berührung kommen. Benutzte Materialien dürfen nicht über offene Behälter hinweg entsorgt werden. Wechseln Sie die Handschuhe, wenn diese mit Proben in Kontakt kommen.
- R. 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 Tupfertransportröhrchens ohne Tupfer sicherstellen, dass es kein Aptima™-Probentransferröhrchen ist, da dieses Probentransportröhrchen keinen Tupfer enthält.
- S. 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 Aptima Combo 2 Assay entnommen werden, dürfen nur mit dem Aptima-Probentransferkit bearbeitet werden.
- T. Nach der Punktion kann unter bestimmten Bedingungen aus dem mit Deckel versehenen Aptima-Transportröhrchen Flüssigkeit austreten. Um dies zu verhindern, sind die Anweisungen im jeweiligen Abschnitt *Testverfahren* zu befolgen.

**Testbezogen**

- U. Die Leistung des Aptima Combo 2 Assays mit Proben von Jugendlichen unter 14 Jahren wurde nicht bestimmt.
- V. Dieses Testkit nicht nach dem Verfallsdatum verwenden.
- W. **Assayreagenzien** aus Kits mit verschiedenen Chargennummern **nicht untereinander austauschen, vermischen oder kombinieren**. Aptima Kontrollen und Assayflüssigkeiten dürfen aus verschiedenen Chargen stammen.

*Spezifisch für DTS-Systeme*

- X. Es müssen Spitzen mit hydrophoben Stöpseln verwendet werden. Mindestens zwei Wiederholungspipettierer müssen zur ausschließlichen Verwendung mit diesem Assay reserviert werden: eine zur Verwendung in den Schritten Target Capture und Amplifikation und eine zur Verwendung in den DKA-Schritten. Zwei Mikropipetten müssen zur ausschließlichen Verwendung in diesem Assay reserviert werden: eine für den Probentransfer und eine für die Reagenzienvorbereitung. Alle Pipettierer müssen regelmäßig gereinigt werden, wie in *Testverfahren mit DTS-Systemen, Verfahrenshinweise* beschrieben.
- Y. Bei Verwendung von Wiederholungspipettierern zur Zugabe von Reagenzien darf das Röhrchen nicht mit der Pipettenspitze berührt werden, um eine Verschleppung von einem Röhrchen zum anderen zu vermeiden.
- Z. Ausreichendes Mischen ist erforderlich, um korrekte Testergebnisse zu erhalten. Umfassende Informationen finden Sie unter *Testverfahren mit DTS-Systemen, Verfahrenshinweise*.
- AA. Separate Wasserbäder sind für die ausschließliche Verwendung in den Assayschritten Target-Capture, Amplifikation und DKA bereitzustellen.
- AB. Abdeckfolien sollten sofort nach ihrer Entfernung von den Reaktionsröhrchen im Abfallbehälter entsorgt werden. Es sind stets neue Abdeckfolien zu verwenden. Sie dürfen niemals aus einem vorherigen Schritt noch einmal verwendet werden. Abdeckfolien sind oben auf allen Reaktionsröhrchen fest anzubringen.

	<p><b>Aptima Oil Reagent</b>  <b>Polydimethylsiloxane 100%</b></p> <p><b>Achtung</b>  H315 - Verursacht Hautreizungen  H319 - Verursacht schwere Augenreizung</p>
	<p><b>Selection Reagent</b>  Boric Acid 1-5%  Sodium Hydroxide &lt;1%</p> <p><b>Achtung</b>  H315 - Verursacht Hautreizungen  H319 - Verursacht schwere Augenreizung</p>
	<p><b>Target Capture Reagent</b>  <b>EDTA 1-5%</b></p> <p>H411 - Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung  P273 - Freisetzung in die Umwelt vermeiden  P280 - Augen-/Gesichtsschutz tragen</p>

**Hinweis:** Die Gefahrenkommunikation spiegelt die Einstufung der EU Sicherheitsdatenblätter (SDS) wider. Für Ihre Region spezifische Informationen zur Gefahrenkommunikation finden Sie im regionsspezifischen SDS der Sicherheitsdatenblattbibliothek unter [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com).

## Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien

- A. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei (gekühlter) Lagerung im Bereich von 2 °C bis 8 °C:
- Aptima Combo 2-Amplifikationsreagenz
  - Aptima Combo 2-Enzymreagenz
  - Aptima Combo 2-Sondenreagenz
  - Aptima Combo 2-Target-Capture-Reagenz B
  - APTIMA Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC
  - APTIMA Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT
- B. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 2 °C bis 30 °C:
- Aptima Combo 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung
  - Aptima Combo 2-Enzymrekonstitutionslösung
  - Aptima Combo 2-Sondenrekonstitutionslösung
  - Aptima Combo 2-Selektionsreagenz
- C. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 15 °C bis 30 °C (Raumtemperatur):
- Target-Capture-Reagenz
  - Aptima-Waschlösung
  - Aptima-Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit
  - Aptima-Ölreagenz
- D. Das Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR) ist 30 Tage lang stabil, wenn es bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Nicht gekühlt lagern.

- E. Nach der Rekonstitution sind das Enzymreagenz, das Amplifikationsreagenz und das Sondenreagenz 30 Tage lang stabil bei Lagerung im Temperaturbereich von 2 °C bis 8 °C.
- F. Entsorgen Sie alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien nach 30 Tagen bzw. nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend).
- G. Kontrollen sind bis zum auf dem jeweiligen Fläschchen angegebenen Datum stabil.
- H. Im Tigris DTS System aufbewahrte Reagenzien haben eine Haltbarkeit von 48 Stunden im System.
- I. Im Panther System aufbewahrte Reagenzien sind im Gerät 72 Stunden stabil.
- J. 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 Bestrahlung des rekonstituierten Sondenreagenzes durch zwei 60-Watt-Leuchtstoffbirnen, im Abstand von ca. 43 cm (17 Zoll) und bei einer Temperatur von weniger als 30 °C. Das rekonstituierte Sondenreagenz sollte dem Licht entsprechend eingeschränkt ausgesetzt werden.
- K. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur können manche Kontrollröhrchen eine Trübung aufweisen oder Präzipitate enthalten. Trübung oder Präzipitate in Verbindung mit Kontrollen haben keine Auswirkung auf die Leistung der Kontrollen. Die Kontrollen können sowohl klar als auch getrübt/mit Präzipitaten verwendet werden. Wenn klare Kontrollen gewünscht werden, kann die Solubilisierung beschleunigt werden, indem sie im oberen Raumtemperaturbereich (15 °C bis 30 °C) inkubiert werden.
- L. Die Reagenzien nicht einfrieren.**

## Probenentnahme und -lagerung

Der Aptima Combo 2 Assay ist auf den Nachweis von CT und GC in den folgenden Proben ausgelegt: endozervikale und männliche urethrale Abstriche, vaginale Abstriche, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) sowie weibliche und männliche Urinproben. Die Leistung bei Patientenproben, die nicht mit den folgenden Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt:

- Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikalabstriche und Abstriche der männlichen Harnröhre
  - Aptima Urinprobenentnahmekit für Männer und Frauen
  - Aptima Probenentnahmekit für Vaginalabstriche
  - Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche
  - Aptima Probentransfer-Kit (zur Verwendung bei gynäkologischen Proben, die in PreservCyt-Lösung abgenommen wurde)
- A. Anweisungen zur Probenentnahme:
- Die Anleitung zur Probengewinnung ist in der Packungsbeilage des entsprechenden Probenentnahmekits enthalten.

## B. Probentransport und -lagerung vor dem Test:

1. Abstrichproben:
  - a. Nach der Entnahme ist der 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 Aptima Combo 2 Assay getestet werden. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, bei -20 °C bis -70 °C bis zu 12 Monate nach der entnahme gefrieren (siehe *Probenstabilitätsstudien*).
2. Urinproben:
  - a. Urinproben, die sich noch im primären Entnahmebehälter befinden, müssen bei 2 °C bis 30 °C ins Labor gebracht werden. Die Urinprobe ist innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme in das Aptima Urinprobentransportröhrchen umzufüllen. Lagern Sie sie bei 2 °C bis 30 °C und testen Sie sie innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme.
  - b. Nach der Entnahme sind die behandelten Urinproben im Aptima-Urinproben-Transportröhrchen bei 2 °C bis 30 °C zu transportieren und bis zum Test bei 2 °C bis 30 °C zu lagern. Die verarbeiteten Urinproben sollten innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme mit dem Aptima Combo 2 Assay getestet werden. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, bei -20 °C bis -70 °C bis zu 12 Monate nach der Entnahme gefrieren (siehe *Probenstabilitätsstudien*).
3. 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-Tests bestimmt sind, müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme für die Zytologie durchgeführt und/oder in ein Aptima-Probenferröhrchen transferiert werden, wenn sie bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden (siehe *Probenstabilitätsstudien*).
  - b. Bei Verwendung des ThinPrep Aliquot-Entfernungsverfahrens beziehen Sie sich auf den Anhang der Bedienungsanleitung des ThinPrep 2000, ThinPrep 3000 oder ThinPrep 5000-Prozessors (*ThinPrep 2000, ThinPrep 3000, or ThinPrep 5000 Processor Operator's Manual—Addendum*) für eine Anleitung zur Aliquotentfernung. 1 ml des entfernten Aliquots gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits in ein Aptima-Probenferröhrchen transferieren.
  - c. Wenn die Probe nach der Bearbeitung mit dem ThinPrep 2000-Prozessor getestet wird, bearbeiten Sie den Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) gemäß der Bedienungsanleitung des ThinPrep 2000-Prozessors (*ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual*) und der Packungsbeilage des Aptima Probentransferkits. Wenn die Probe nach der Bearbeitung mit dem ThinPrep 5000-Prozessor getestet wird, bearbeiten Sie den Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) gemäß der Bedienungsanleitung des ThinPrep 5000-Prozessors (*ThinPrep 5000 Processor Operator's Manual*) und der Packungsbeilage des Aptima Probentransferkits. 1 ml der restlichen Flüssigkeit im Fläschchen mit der PreservCyt-Lösung gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits in ein Aptima-Probenferröhrchen transferieren.
  - d. Nach dem Transfer des Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) in das Aptima-Probenferröhrchen muss diese Probe innerhalb von 30 Tagen mit dem Aptima Combo 2 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, bei -20 °C bis -70 °C bis zu 12 Monate nach der Entnahme gefrieren (siehe *Probenstabilitätsstudien*).

C. Probenlagerung nach dem Test:

1. Die bereits getesteten Proben müssen aufrecht stehend in einem Ständer gelagert werden.
2. Die Probentransportröhrchen sind mit einem neuen Barrierschutz aus sauberer Kunststoffolie zu umschließen.
3. Wenn getestete Proben eingefroren oder versandt werden müssen, entfernen Sie die durchstechbaren Kappen und setzen Sie neue undurchlässige Kappen auf die Probentransportröhrchen. Wenn Proben zum Test an eine andere Einrichtung versendet werden müssen, müssen die empfohlenen Temperaturen eingehalten werden. Vor der Entfernung des Deckels von bereits getesteten und wieder verschlossenen Proben müssen die Probentransportröhrchen 5 Minuten bei 420 RCF (Relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um die gesamte Flüssigkeit zum Boden des Röhrchens zu bringen. **Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.**

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

**DTS-Systeme**

Die unten aufgeführten Reagenzien für den Aptima Combo 2 Assay für CT und GC werden für die DTS-Systeme bereitgestellt. 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) (Kat. Nr. 301032)**

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

Symbol	Komponente	Menge
<b>A</b>	<b>Aptima Combo 2-Amplifikationsreagenz</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen
<b>E</b>	<b>Aptima Combo 2-Enzymreagenz</b> <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit &lt; 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen
<b>P</b>	<b>Aptima Combo 2-Sondenreagenz</b> <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima Combo 2-Target-Capture-Reagenz B</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 x 0,35 ml
<b>PCT/NGC</b>	<b>Aptima Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC</b> <i>Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5 fg/Assay*).</i>	3 x 1,7 ml
<b>PGC/NCT</b>	<b>Aptima Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT</b> <i>Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250 fg/Assay*).</i>	3 x 1,7 ml

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

**Das gekühlte Kit enthält auch die folgenden Artikel:  
(Lagerung bei 2 °C bis 30 °C nach Empfang)**

Symbol	Komponente	Menge
<b>AR</b>	<b>Aptima Combo 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung</b> <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 x 9,3 ml
<b>ER</b>	<b>Aptima Combo 2-Enzymrekonstitutionslösung</b> <i>HEPES-gepufferte Lösung mit einer oberflächenaktiven Substanz und Glycerol.</i>	1 x 3,3 ml
<b>PR</b>	<b>Aptima Combo 2-Sondenrekonstitutionslösung</b> <i>Sukzinatgepufferte Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 x 12,4 ml
<b>S</b>	<b>Aptima Combo 2-Selektionsreagenz</b> <i>600 mM gepufferte Boratlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 x 31 ml
	<b>Rekonstitutionsverbindungsstücke</b>	3
	<b>Abdeckfolie</b>	1 Packung

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

Symbol	Komponente	Menge
TCR	<b>Aptima Combo 2- Target-Capture-Reagenz</b> <i>Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.</i>	1 x 22 ml
W	<b>Aptima-Waschlösung</b> <i>10 mM HEPES-gepufferte Lösung mit &lt; 2 %-Detergens.</i>	1 x 402 ml
DF	<b>Aptima-Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit</b> <i>800 mM Bicarbonat-gepufferte Lösung.</i>	1 x 402 ml
O	<b>Aptima-Ölreagenz</b> <i>Silikonöl.</i>	1 x 24,6 ml

**Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien**

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

	<u>Kat.- Nr.</u>
Leader™ HC+ Luminometer	104747-01
Hologic Target Capture System (TCS)	104555
Inkubatoren und Vortexer:	
2 Vortexer für mehrere Röhrchen	102160
3 zirkulierende Wasserbäder (62 °C ± 1 °C, 42 °C ± 1 °C, 62 °C ± 1 °C)	104586
3 Wasserbad-Distanzstücke	104627
ODER	
2 SB100™ Dry Heat Bath/Vortexer	105524
Bei steigendem Testvolumen werden eventuell weitere SB100-Bäder benötigt	
Aptima Auto Detect Kit	301048
2 eppendorf Repeater Plus Pipetten	105725
2 Pipetten, 1000 µl, RAININ PR1000	901715
eppendorf Pipette, 20 µl bis 200 µl	105726
Spitzen für Wiederholungspipetten, 2,5 ml	21-381-329
Spitzen für Wiederholungspipetten, 5,0 ml	21-381-330
Spitzen für Wiederholungspipetten, 25,0 ml	21-381-115
Spitzen, P1000-Ausführung	105049
Spitze mit Sonderdurchmesser, nur von Hologic erhältlich	
Pipettenspitzen, 20 µl bis 200 µl	705512 (Fisher)
Zehn-Röhrchen-Einheiten (TTU)	TU0022
Zehn-Spitzen-Kassetten (TTC)	104578
Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikalabstriche und Abstriche der männlichen Harnröhre	301041

	<u>Kat.- Nr.</u>
Aptima Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
Aptima Urinproben-Transportröhrchen für männliche und weibliche Urinproben	105575
Aptima Probenentnahmekit für Vaginalabstriche	301162
Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche	PRD-03546
Aptima Probentransferkit	301154C
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
Bleichmittel, 5 bis 7 %ige (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung	—
Standard-Urinsammelbehälter, ohne Konservierungsmittel	—
Plastikbehälter mit großem Deckel	—
Aptima Durchstechverschlüsse	105668
Undurchlässige Ersatzkappen	103036A

### Optionale Materialien

	<u>Kat.- Nr.</u>
Hologic Bleichmittel-Verstärker für die Reinigung <i>für die routinemäßige Reinigung von Oberflächen und Geräten</i>	302101
Aptima Kontrollenkit	301110
Aptima Assay Fluids <i>(Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Ölreagenz)</i>	302002C
STD Proficiency-Panel	102325
Spitzen, 1000 µl, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung	10612513 (Tecan)
TECAN Freedom EVO 100/4 mit	900932
<i>DTS 800-Systemen Aptima Combo 2-Deckplatte</i>	<i>105200</i>
<i>Reagenzbehälter (40 ml Viertelmodul)</i>	<i>104765</i>
<i>Geteilter Reagenzbehälter (19 ml x 2-Viertelmodul)</i>	<i>104763</i>

### Testverfahren mit DTS-Systemen

#### A. Gerätevorbereitung

1. Ein Wasserbad auf 62 °C ± 1 °C (für Target-Capture und Primer-Annealing), ein zweites Wasserbad auf 42 °C ± 1 °C (für Amplifikation) und ein drittes Wasserbad auf 62 °C ± 1 °C (für DKA) temperieren. Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe die *Anwendungshinweise für den SB100 Dry Heat Bath/Vortexer (SB100 Application Sheet)*.
2. Arbeitsflächen und Pipetten müssen vor Testbeginn mit einer 2,5 bis 3,5 %igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens eine 1 Minute auf den Flächen und Pipetten einwirken und spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung

darf nicht antrocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der der Test durchgeführt wird, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

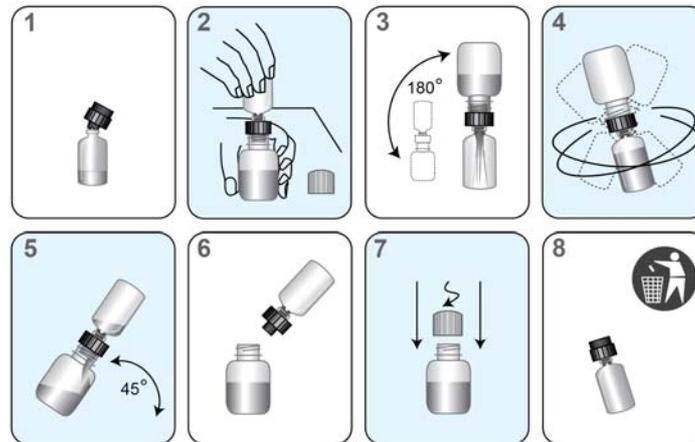
3. Setzen Sie eine ausreichende Anzahl Zehn-Spitzen-Kassetten in das Target-Capture-System (TCS). Stellen Sie sicher, dass die TCS-Waschflasche mit der Aptima-Waschlösung gefüllt ist und die Absaugvorrichtung an der Vakuumpumpe angeschlossen ist. (Siehe die Bedienungsanleitung des Target Capture Systems [*Target Capture System Operator's Manual*].)

#### B. Reagenzrekonstitution

**Hinweis:** Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn des Probentransfers durchgeführt werden.

1. Kombinieren Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Rekonstitutionslösungen, die möglicherweise gekühlt sind, vor Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
  - a. Paaren Sie die entsprechende Rekonstitutionslösung mit dem gefriergetrockneten Reagenz. Die Etiketten sind farbcodiert, um die korrekte Paarung zu erleichtern.
  - b. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abbildung 1, Schritt 1).
  - c. Die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.
  - d. 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).
  - e. Drehen Sie die zusammengefügte Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Fläschchen ablaufen (Abbildung 1, Schritt 3).
  - f. Mischen Sie die Lösung im Fläschchen durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken des Fläschchens Schaumbildung vermeiden (Abbildung 1, Schritt 4).
  - g. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengebaute Einheit aus Flasche und Fläschchen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abbildung 1, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Flasche zurücklaufen.
  - h. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück von der Flasche (Abbildung 1, Schritt 6).
  - i. Die Flasche wieder verschließen. Die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf das Etikett schreiben (Abbildung 1, Schritt 7).

- j. Entsorgen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Fläschchen (Abbildung 1, Schritt 8).



**Abbildung 1. Rekonstitutionsverfahren mit DTS-Systemen**

2. Zuvor rekonstituierte Sonden-, Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Tests auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden. Wenn das Sondenreagenz ein Präzipitat enthält, das bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie es 1 bis 2 Minuten auf 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Nach der Resuspension durch vorsichtiges Umdrehen vermischen; Schaumbildung vermeiden.

**Hinweis:** Dieser Umdrehschritt muss jedes Mal erfolgen, wenn das Präzipitat in Lösung gebracht wird, sei es durch Erhitzen auf 62 °C oder Erwärmen auf Raumtemperatur.

3. Vorbereitung des Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR)
- Transferieren Sie 20 ml des TCR in einen speziell reservierten, sauberen, trockenen Behälter von entsprechender Größe.
  - Geben Sie mit einem Mikropipettierer 200 µl des TCR-B in das TCR.
  - Mischen Sie die Lösung gründlich durch Schwenken.
  - Etikettieren Sie den Behälter. Tragen Sie die Initialen des Anwenders, das Herstellungsdatum und beide Chargennummern ein.

**Hinweis:** Für eine kleinere Anzahl an Reaktionen (Proben und Kontrollen) verwenden Sie die folgenden Angaben zur Berechnung der TCR- und TCR-B-Volumina:

Volumen von TCR (ml) = (Anzahl der Reaktionen + 5 zusätzliche Reaktionen) x 0,1 ml

Volumen von TCR-B (ml) = Volumen von TCR (ml) / 100

### C. Target Capture

Der für Target Capture und Amplifikation verwendete Wiederholungspipettierer muss ausschließlich zur Verwendung in diesen Schritten reserviert sein. Für nähere Informationen siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*.

#### Ständeraufbau

- Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
- Proben nicht mit dem Vortexer mischen.**

3. Optisch kontrollieren, ob jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
  - a. In Unisex-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner blauer Aptima Probenentnahmetupfer.
  - b. In Multitest- und Vaginalabstrich-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner rosafarbener Aptima Probenentnahmetupfer.
  - c. In Urin-Probentransportröhrchen liegt das Urinendvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.
  - d. In Aptima Probentransportröhrchen für Liquid-Pap-Proben in PreservCyt-Lösung befindet sich kein Tupfer.
4. Inspizieren Sie die Probenröhrchen vor dem Durchstechen:
  - a. Wenn sich in einem Probenröhrchen im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
  - b. Weist ein Probenröhrchen ein geringeres Volumen auf, als in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
  - c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urinprobenröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Röhrchen stechen.
  - d. Wenn ein Urinprobenröhrchen ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat nicht die Probenabgabe verhindert.

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

5. Vor dem Testen von Proben mit Standardkappen (undurchstechbar) müssen diese Proben 5 Minuten bei 420 RCF (Relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um vor der Abnahme der Kappe die gesamte Flüssigkeit zum Boden des Röhrchens zu bringen. **Spritzer und Kreuzkontamination vermeiden.**
6. Setzen Sie ausreichend TTU (Zehn-Röhrchen-Einheiten/Ten Tube Units) in den TTU-Ständer für die Kontrollen und Proben.
7. Wenn eine Arbeitsliste gewünscht wird, erstellen Sie diese jetzt. Die Anleitung zur Erstellung einer Arbeitsliste finden Sie in der Software-Bedienungsanleitung für den Aptima Assay (*Aptima Assay Software Operator's Manual*).
8. Das wTCR gründlich mischen. Geben Sie mit dem Wiederholungspipettierer 100 µl in jedes Reaktionsröhrchen hinzu.
9. Zur vorschriftsmäßigen Funktion mit der Aptima Assay Software müssen die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC in der ersten Position des ersten TTU sein.
  - a. Halten Sie das Röhrchen mit der Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC in einer Hand oder lassen Sie es im Ständer. Dieses Etikett ist rosa. Der Etikettentext lautet „KONTROLLE + CT PCT / KONTROLLE – GC NGC“. Durchstechen Sie den Verschluss mit einem Mikropipettierer. Dabei nicht die Spitze bis zum Boden des Röhrchens drücken. Geben Sie 400 µL der Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC in das erste Reaktionsröhrchen hinzu.
  - b. Geben Sie auf die gleiche Weise und mit einer neuen Pipettenspitze 400 µL der Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT zum zweiten Reaktionsröhrchen hinzu. Das Etikett der zweiten Kontrolle ist blau-grün. Der Etikettentext lautet „KONTROLLE + GC PGC / KONTROLLE – CT NCT“.

10. Fahren Sie mit dem Ständeraufbau fort, indem Sie 400 µl jeder Probe in die restlichen Reaktionsröhrchen hinzufügen. Verwenden Sie für jede Probe und Kontrolle eine neue Pipettenspitze. Das annehmbare Volumen der zum Reaktionsröhrchen hinzugefügten Kontrolle oder Probe ist 400 µl ± 100 µl. Für nähere Informationen siehe *Verfahrenshinweise, Pipettierung von Kontrolle und Probe*.

### Target Capture

Die Verwendung des Hologic Target Capture Systems ist in der Bedienungsanleitung des Target Capture Systems (*Target Capture System Operator's Manual*) beschrieben. Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe die Anwendungshinweise für SB100 (*SB100 Application Sheet*).

11. Bedecken Sie die TTU mit Abdeckfolien und schütteln Sie den Ständer vorsichtig von Hand. **Nicht mit dem Vortexer mischen.** Den Ständer 30 ± 5 Minuten lang bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad inkubieren.
12. Entfernen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und tupfen Sie den Boden der Röhrchen mit saugfähigem Material ab.
13. Stellen Sie sicher, dass die Abdeckfolien fest angelegt sind. Ersetzen Sie sie ggf. durch neue Abdeckfolien und versiegeln Sie die TTU fest.
14. Mischen Sie den Ständer 60 Sekunden mit dem Vortexer für mehrere Röhrchen. Näheres finden Sie unter *Verfahrenshinweise, Mischen mit dem Vortexer*. Beginnen Sie mit dem Mischen mit dem Vortexer innerhalb von 2 Minuten nach der Entnahme des Ständers aus dem Wasserbad.
15. Inkubieren Sie den Ständer mit angelegten Abdeckfolien bei Raumtemperatur für 30 ± 5 Minuten.
16. Setzen Sie den Ständer 5 bis 10 Minuten auf den magnetischen Sockel des TCS.
17. Entlüften Sie die Pumpleitung der Dispensierstation an, indem Sie Aptima-Waschlösung durch die Dispensiervorrichtung pumpen. Pumpen Sie ausreichend Flüssigkeit durch das System, so dass keine Luftblasen in der Leitung vorliegen und alle zehn Düsen einen ständigen Flüssigkeitsstrom abgeben.
18. Schalten Sie die Vakuumpumpe ein und trennen Sie die Absaugvorrichtung am ersten Anschluss zwischen der Absaugvorrichtung und der Auffangflasche. Vergewissern Sie sich, dass das Vakuummessgerät die Vorschriften für die Dichtheitsprüfung erfüllt.<sup>2</sup> Eventuell dauert es 15 Sekunden, bis dieser Messwert zur Verfügung steht. Schließen Sie die Absaugvorrichtung wieder an und stellen Sie sicher, dass das Vakuummessgerät der Spezifikation des Vakuumniveaus entspricht. Lassen Sie die Vakuumpumpe eingeschaltet, bis alle Target-Capture-Schritte abgeschlossen und die Schläuche der Absaugvorrichtung trocken sind.
19. Setzen Sie die Absaugvorrichtung fest auf dem ersten Satz Spitzen auf. Aspirieren Sie die gesamte Flüssigkeit, indem Sie die Spitzen in die erste TTU herablassen, bis sie kurz den Boden der Röhrchen berühren. Die Spitzen nicht länger mit dem Boden der Röhrchen in Kontakt lassen.
20. Nach Abschluss der Aspiration werfen Sie die Spitzen in ihre Original-TTC aus. Wiederholen Sie die Aspirationsschritte für die restlichen TTU, wobei Sie eine gesonderte Spitze für jede Probe verwenden.

---

<sup>2</sup> Beziehen Sie sich auf das Vakuumspezifikationsblatt für das Target Capture System (Target Capture System Vacuum Specifications Sheet) hinten in der Bedienungsanleitung des Target Capture Systems (*Target Capture System Operator's Manual*) oder nehmen Sie mit dem Technischen Kundendienst Kontakt auf.

21. Setzen Sie die Dispensiervorrichtung über jedes TTU und geben Sie, unter Verwendung der Dispensierstationspumpe, 1,0 ml der Aptima-Waschlösung in jedes TTU-Reaktionsröhrchen ab.
22. Decken Sie die Röhrchen mit Abdeckfolie ab und nehmen Sie den Ständer aus dem magnetischen Sockel des TCS. Mischen Sie den Ständer einmal mit dem Vortexer für mehrere Röhrchen. Näheres finden Sie unter *Verfahrenshinweise, Mischen mit dem Vortexer*.
23. Setzen Sie den Ständer 5 bis 10 Minuten auf den magnetischen Sockel des TCS.
24. Aspirieren Sie die gesamte Flüssigkeit wie in Schritte 19 und 20 beschrieben.
25. Entfernen Sie den Ständer nach der letzten Aspiration aus dem magnetischen Sockel des TCS und unterziehen Sie die Röhrchen einer Sichtprüfung, um sicherzustellen, dass die gesamte Flüssigkeit aspiriert wurde und dass alle Röhrchen Magnetpartikel-Pellets aufweisen. Wenn Flüssigkeit sichtbar ist, setzen Sie den Ständer noch einmal 2 Minuten auf den magnetischen Sockel des TCS, und wiederholen Sie die Aspiration für diese TTU mit den gleichen Spitzen, die zuvor für jede Probe verwendet wurden.

**Hinweis:** Wenn nach Abschluss der Aspiration ein Magnetpartikel-Pellet sichtbar ist, kann das Röhrchen angenommen werden. Wenn kein Pellet sichtbar ist, sollte die Probe erneut getestet werden. Wenn die gleiche Probe in diesem Schritt in einem anschließenden Lauf kein Magnetpartikel-Pellet enthält, kann dies ein Hinweis auf ein probenspezifisches Problem sein. In dieser Situation wird die erneute Entnahme der Probe empfohlen.

#### D. Amplifikation

Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe die Anwendungshinweise für SB100 (*SB100 Application Sheet*).

1. Geben Sie mit dem Wiederholungspipettierer 75 µl rekonstituiertes Amplifikationsreagenz in jedes Reaktionsröhrchen. Alle Reaktionsmischungen im Ständer sollten nun eine rote Färbung aufweisen.
2. Geben Sie mit dem Wiederholungspipettierer 200 µl Ölreagenz in jedes Reaktionsröhrchen hinzu.
3. Decken Sie die Röhrchen mit Abdeckfolie ab und mischen Sie sie mit dem Vortexer für mehrere Röhrchen.
4. Inkubieren Sie den Ständer 10 ± 5 Minuten lang bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad.
5. Den Ständer in ein Wasserbad mit 42 °C ± 1 °C transferieren und 5 ± 2 Minuten lang inkubieren.
6. Entfernen Sie, während der Ständer im Wasserbad ist, vorsichtig die Abdeckfolie und geben Sie mit dem Wiederholungspipettierer 25 µl des rekonstituierten Enzymreagenzes zu jedem Reaktionsröhrchen hinzu. Alle Reaktionsmischungen sollten jetzt orangefarben sein.
7. Bedecken Sie die Röhrchen sofort mit einer frischen Abdeckfolie, nehmen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und mischen Sie die Reaktionsröhrchen, indem Sie den Ständer vorsichtig von Hand schütteln.
8. Inkubieren Sie den Ständer 60 ± 15 Minuten lang bei 42 °C ± 1 °C in einem Wasserbad.

#### E. Dual Kinetic Assay (DKA)

Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe die Anwendungshinweise für SB100 (*SB100 Application Sheet*).

Der zur Hybridisierung und für die Selektionsschritte verwendete Wiederholungspipettierer muss zur ausschließlichen Verwendung in diesen Schritten bereitgestellt werden. Siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*.

1. Hybridisierung
  - a. Entfernen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und überführen Sie ihn in den DKA-Bereich. Geben Sie mit dem Wiederholungspipettierer 100 µl des rekonstituierten Sondenreagenzes in jedes Reaktionsröhrchen. Alle Reaktionsmischungen sollten jetzt eine gelbe Farbe aufweisen.
  - b. Decken Sie die Röhrchen mit Abdeckfolie ab und mischen Sie den Ständer mit dem Vortexer für mehrere Röhrchen.
  - c. Inkubieren Sie den Ständer 20 ± 5 Minuten lang bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad.
  - d. Entfernen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und inkubieren Sie ihn 5 Min. ± 1 Minute bei Raumtemperatur.
2. Auswahl
  - a. Geben Sie mit dem Wiederholungspipettierer 250 µl Selection-Reagenz in jedes Reaktionsröhrchen hinzu. Alle Reaktionsmischungen sollten jetzt eine rote Farbe aufweisen.
  - b. Decken Sie die Röhrchen mit Abdeckfolie ab, mischen Sie den Ständer 10 Sekunden in einem Vortexer oder bis sich eine gleichmäßige Färbung einstellt, und inkubieren Sie den Ständer 10 ± 1 Minuten bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad.
  - c. Nehmen Sie den Ständer aus dem Wasserbad.
3. Detektion

Die Detektion muss bei 18 °C bis 28 °C durchgeführt werden.

- a. Inkubieren Sie den Ständer 15 ± 3 Minuten lang bei 18 °C bis 28 °C.

**Hinweis:** Dieser Temperaturbereich ist kritisch für die Testleistung.

- b. Bei Einsatz des Leader HC+ Luminometers und der Aptima Assay Software beziehen Sie sich bitte auf die Bedienungsanleitung für das Leader HC+ Luminometer (*Leader HC+ Luminometer Operator's Manual*) und die Bedienungsanleitung für die Aptima Assay Software (*Aptima Assay Software Operator's Manual*).
- c. Stellen Sie sicher, dass ausreichende Volumina an Auto Detect 1 und Auto Detect 2 zur Durchführung der Tests vorhanden sind.
- d. Bereiten Sie das Leader HC+ Luminometer vor, indem Sie eine leere TTU in Kassettenposition 1 setzen und das **Wasch**-Protokoll durchführen.
- e. Laden Sie die TTU in das Luminometer.
- f. Melden Sie sich am Computer an. Klicken Sie auf **New Run** (Neuer Lauf), wählen Sie das **Aptima Combo 2** Testprotokoll und geben Sie die Anzahl der Röhrchen ein (Kontrollen und Proben). Klicken Sie auf **Next** (Weiter), um den Durchlauf zu beginnen.

**Hinweis:** Der Durchlauf muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Ende der Inkubation im Selektionsschritt abgeschlossen werden.

- g. Bereiten Sie die Deaktivierungsflüssigkeit vor, indem Sie gleiche Volumina einer 5 bis 7 %igen (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung und des Aptima-Puffers für Deaktivierungsflüssigkeit in einem Plastikbehälter mit großem Verschluss vermischen. Beschriften Sie den Plastikbehälter (einschl. Verfallsdatum). Deaktivierungsflüssigkeit ist bei Raumtemperatur 4 Wochen lang stabil. Entsorgen Sie die Deaktivierungsflüssigkeit nach 4 Wochen oder nachdem 100 verarbeitete Proben deaktiviert wurden (der zuerst eintretende Zeitpunkt ist maßgebend).

- h. Setzen Sie nach Entfernen der gebrauchten TTU aus dem Luminometer diese TTU in den Behälter mit der Deaktivierungsflüssigkeit. Belassen Sie die TTU vor der Entsorgung 15 Minuten im Behälter. Der Laborleiter muss die richtigen Handhabungs- und Entsorgungsverfahren festlegen.

## Verfahrenshinweise

### A. Kontrollen

Zur vorschriftsmäßigen Funktion mit der Aptima Assay Software müssen die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC in der ersten Position des ersten TTU sein. Das Etikett dieser Kontrolle ist rosa. Der Etikettentext lautet „KONTROLLE + CT PCT / KONTROLLE – GC NGC“. Die Positivkontrolle GC/Negativkontrolle CT muss in der zweiten Position der ersten TTU sein. Diese Kontrolle hat ein blau-grünes Etikett. Der Etikettentext lautet „KONTROLLE + GC PGC / KONTROLLE – CT NCT“. Eine Platzierung in der falschen Position führt zum Fehlschlagen des Durchlaufs. Alle zusätzlichen Kontrollen müssen als Patientenproben eingegeben werden und vom Anwender auf Akzeptanz überwacht werden.

### B. Pipettierung von Kontrolle und Probe

Das Volumen der Kontrolle oder Probe, die zum Reaktionsröhrchen hinzugegeben werden, muss  $400 \mu\text{l} \pm 100 \mu\text{l}$  betragen. Eine visuelle Kontrolle des in das Reaktionsröhrchen pipettierten Volumens wird empfohlen, um den Transfer des korrekten Volumens sicherzustellen. Das vorgeschriebene Kontroll- oder Probenvolumen ist für die Erzielung korrekter Ergebnisse erforderlich. Wenn nicht das richtige Volumen pipettiert wurde, pipettieren Sie das wTCR und die Kontrolle oder Probe neu in ein neues Reaktionsröhrchen.

### C. Reagenzien

In der Sondenrekonstitutionslösung kann sich während der Lagerung ein Niederschlag bilden. Erwärmen Sie in diesem Fall die Sondenrekonstitutionslösung 1 bis 2 Minuten auf  $62^\circ\text{C}$ . Nach diesem Schritt kann die Sondenrekonstitutionslösung verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Nach der Resuspension das Fläschchen durch vorsichtiges Umdrehen vermischen; Schaumbildung vermeiden.

### D. Temperatur

1. Die Schritte Target-Capture, Amplifikation, Hybridisierung und Selektion sind temperaturabhängig. Daher ist es unbedingt erforderlich, dass die Wasserbäder innerhalb der angegebenen Temperaturbereiche gehalten werden.
2. Raumtemperatur ist definiert als  $15^\circ\text{C}$  bis  $30^\circ\text{C}$ .
3. Die Detektionsschritte im Assay müssen bei  $18^\circ\text{C}$  bis  $28^\circ\text{C}$  ausgeführt werden.

### E. Zeit

Die Reaktionen für Target Capture, Amplifikation, Hybridisierung und Selektion sind zeitabhängig. Halten Sie die unter *Testverfahren mit DTS-Systemen* angegebenen Zeiten ein.

### F. Mischen mit dem Vortexer

Richtiges Mischen mit dem Vortexer ist für die erfolgreiche Performance des Aptima Combo 2 Assays wichtig. Bei Erzielung einer geeigneten Vortexbewegung rotiert die Suspension bei einer Geschwindigkeit, die in der Lage ist, die Lösung in die obere Hälfte des Röhrchens anzuheben. Diese Manipulation (Mischen mit dem Vortexer) wird für

angegebene Zeiträume aufrecht erhalten. Zum Mischen von Reaktionsmischungen mit dem Vortexer stellen Sie den Vortexer für mehrere Röhrchen auf die niedrigste Geschwindigkeitseinstellung ein, sichern den Ständer und schalten den Mischer ein. Steigern Sie langsam das Tempo, bis die Flüssigkeit auf die halbe Höhe des Röhrchen angestiegen ist. Mischen Sie mit dem Vortexer 10 Sekunden, über den angegebenen Zeitraum, oder bis sich eine gleichmäßige Farbe einstellt. Stellen Sie dann die Geschwindigkeit auf die niedrigste Einstellung, bevor Sie den Vortexer für mehrere Röhrchen ausschalten und den Ständer entnehmen. Die Reaktionsmischungen dürfen die Abdeckfolie keinesfalls berühren.

#### G. Wasserbäder

1. Der Wasserpegel in den Wasserbädern muss im Bereich von 3,8 bis 5 cm (1,5 bis 2 Zoll), gemessen von der Trägerwanne aus Metall (am Boden des Wasserbads) bis zur Wasseroberfläche, gehalten werden. Damit wird eine ordnungsgemäße Wärmeübertragung sichergestellt.
2. Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollten die Wasserbäder jeweils ausschließlich für einen bestimmten Testschritt reserviert werden.

#### H. Dekontamination

##### 1. Oberflächen und Pipettierer

Arbeitsflächen im Labor und Pipetten müssen regelmäßig mit einer 2,5 bis 3,5 %igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens eine 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Chlorlösungen können Geräte und Metall angreifen. Spülen Sie die Geräte gründlich mit Wasser ab, um Lochfraß zu verhindern.

##### 2. TCS-Absaugvorrichtung

- a. Setzen Sie eine neue TTC in den TTC-Ständer. Schalten Sie die Vakuumpumpe ein. Bringen Sie die Absaugvorrichtung an den Spitzen in der TTC an. Aspirieren Sie die gesamte Waschlösung, die noch in der Einspülwanne der Dispensierstation der Waschlösung ist. (Schieben Sie die Dispensiervorrichtung aus dem Weg.)
- b. Gießen Sie mindestens 100 ml 0,5 bis 0,7 %ige (0,07 M bis 0,1 M) oder, falls bevorzugt, 2,5 bis 3,5 %ige (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung in die Einspülwanne. Aspirieren Sie die gesamte Lösung durch die Absaugvorrichtung.
- c. Gießen Sie mindestens 100 ml entionisiertes Wasser in die Einspülwanne. Aspirieren Sie das gesamte Wasser durch die Absaugvorrichtung.
- d. Werfen Sie die Spitzen in ihre Original-TTC aus.
- e. Lassen Sie die Vakuumpumpe eingeschaltet, bis die Schläuche der Absaugvorrichtung trocken sind, um Rückfluss zu verhindern.
- f. Dekontaminieren Sie die Oberflächen der Absaugvorrichtung, wie in *TCS-Einheit* beschrieben.

##### 3. TCS-Abfallbehälter

Entfernen Sie die Abfallflasche aus dem Target Capture System, wenn die Abfallflasche 25 % voll ist, bzw. jede Woche.

- a. Schalten Sie die Vakuumpumpe aus und lassen Sie den Vakuumdruck angleichen.
- b. Geben Sie die Schnellverschlussvorrichtungen zwischen der Abfallflasche und der Überlaufflasche sowie der Abfallflasche und der Absaugvorrichtung frei.

- c. Entfernen Sie die Abfallflasche vom Plexiglasbehälter für die Absaugflaschen.
- d. Entfernen Sie den Deckel und geben Sie vorsichtig 400 ml 5 bis 7 %ige (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung in die Flasche hinzu (oder 1 l, wenn eine 10-Liter-Abfallflasche verwendet wird).

**Hinweis:** Das kann unter einem Dunstabzug erfolgen, um die Freisetzung von Dämpfen in das Labor zu verhindern.

- e. Verschließen Sie die Abfallflasche mit dem Deckel und vermischen Sie den Inhalt vollständig durch vorsichtiges Schwenken.
  - f. Lassen Sie die Abfallflasche 15 Minuten stehen und entsorgen Sie dann den Inhalt (Abfall).
  - g. Spülen Sie die Abfallflasche mit Wasser, um etwaigen Restabfall zu entfernen.
  - h. Verschließen Sie die leere Abfallflasche und stellen Sie sie in den Plexiglasbehälter für die Absaugflaschen. Bringen Sie die Schnellverschlussvorrichtung an der TCS-Einheit an. Entsorgen Sie beide Handschuhe vorsichtig.
4. TCS-Einheit

Wischen Sie die Oberflächen der TCS-Einheit, der Absaugvorrichtung und der Waschpuffer-Auswerferspitzen mit Papiertüchern ab, die mit 2,5 bis 3,5 %iger (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung angefeuchtet wurden. Spülen Sie sie im Anschluss an den Natriumhypochloritschritt mit Wasser ab und trocknen Sie die Oberflächen vollständig mit Papiertüchern ab.

5. Ständer

Tauchen Sie die Ständer in 2,5 bis 3,5 %ige (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung. Stellen Sie dabei sicher, dass sie von der Natriumhypochloritlösung bedeckt sind. Lassen Sie die Ständer 10 Minuten lang eingetaucht. Bei einer längeren Belastung können die Ständer beschädigt werden. Spülen Sie die Ständer gründlich mit Wasser ab und setzen Sie sie auf eine saubere, saugfähige Unterlage. Lassen Sie die Ständer gut an der Luft trocknen. Lassen Sie die Ständer aufrecht, nicht umgedreht, trocknen, um ihre Lebensdauer zu verlängern.

I. Assaykontamination

1. Verunreinigungsmaterialien können eingeschleppt werden, wenn während des Testprotokolls nicht mit genügend Vorsicht vorgegangen wird.
2. Die TTU müssen in Deaktivierungsflüssigkeit dekontaminiert werden, wie unter *Detektion* beschrieben. Die TTU dürfen nicht wiederverwendet werden.
3. Führen Sie eine regelmäßige Dekontamination der Geräte und Arbeitsflächen durch, wie in *Verfahrenshinweise, Dekontamination* beschrieben.
4. Wie bei jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Röhrchen verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

J. Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für DTS-Systeme

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

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

1. Beschriften Sie die Tupfertransportröhrchen mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Abstrichtupfer (Tupfer mit blauem Schaft und grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Tupfertransportmedium an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung einen Abstrich auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportröhrchen ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig abbrechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Das Transportröhrchen für den Tupfer wieder fest verschließen.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.
7. Testen Sie den Tupfer mit dem Aptima Combo 2 Assay gemäß *Testverfahren mit DTS-Systemen*.

Wenn die Ergebnisse CT- oder GC-positiv oder unbestimmt sind (siehe *Testauswertung - QC-/Patientenergebnisse*), ist möglicherweise die Oberfläche kontaminiert und sollte durch Behandlung mit Natriumhypochloritlösung, wie in *Testverfahren mit DTS-Systemen, Gerätevorbereitung* empfohlen, dekontaminiert werden.

**Hinweis:** Wenn eine Kontamination des Wasserbades vermutet wird, kann das Wasser mit dem Testverfahren für Urinproben getestet werden, indem 2,0 ml des Wassers in ein Urinproben-Transportröhrchen hinzugegeben wird.

#### K. Fehlersuche

1. Niedrige Werte bei positiven Kontrollen können durch falsche Temperaturen in verschiedenen Schritten des Tests oder durch Überschreiten der Selektionszeit im Selektionsschritt über die empfohlene Zeit hinaus verursacht werden.
2. Hohe Hintergrundwerte können auftreten, wenn die Selektionszeit im Selektionsschritt verkürzt wird, die Selektionstemperatur nicht korrekt ist oder nach der Zugabe des Selektionsreagenzes nicht ausreichend gemischt wird.
3. Wenn die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC positiv oder unbestimmt für GC ist, oder wenn die positive Kontrolle, GC/Negativkontrolle, CT positiv oder unbestimmt für CT ist, siehe *Verfahrenshinweise, Assaykontamination* für nähere Informationen.

**Tigris DTS System**

Die Reagenzien für den Aptima Combo 2 Assay für CT und GC auf dem Tigris DTS 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**, 250 Tests (2 Schachteln und 1 Kontrollenkit) (Kat.-Nr. 301130 und 301130B)

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

Symbol	Komponente	Menge
A	<b>Aptima Combo 2-Amplifikationsreagenz</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen
E	<b>Aptima Combo 2-Enzymreagenz</b> <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit &lt; 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen
P	<b>Aptima Combo 2-Sondenreagenz</b> <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen
TCR-B	<b>Aptima Combo 2-Target-Capture-Reagenz B</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 x 0,61 ml

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

Symbol	Komponente	Menge
AR	<b>Aptima Combo 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung</b> <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 x 27,7 ml
ER	<b>Aptima Combo 2-Enzymrekonstitutionslösung</b> <i>HEPES-gepufferte Lösung mit einer oberflächenaktiven Substanz und Glycerol.</i>	1 x 11,1 ml
PR	<b>Aptima Combo 2-Sondenrekonstitutionslösung</b> <i>Sukzinatgepufferte Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 x 35,4 ml
S	<b>Aptima Combo 2-Selektionsreagenz</b> <i>600 mM gepufferte Boratlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 x 108 ml
TCR	<b>Aptima Combo 2- Target-Capture-Reagenz</b> <i>Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.</i>	1 x 54 ml
	<b>Rekonstitutionsverbindungsstücke</b>	3
	<b>Barcode-Blatt für Hauptcharge</b>	1 Blatt

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

Symbol	Komponente	Menge
<b>PCT/NGC</b>	<b>Aptima Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC</b> <i>Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5 fg/Assay*).</i>	5 x 1,7 ml
<b>PGC/NCT</b>	<b>Aptima Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT</b> <i>Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250 fg/Assay*).</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:** Materialien, die von Hologic erhältlich sind, sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.

	<u>Kat.- Nr.</u>
Tigris DTS System	105118
Aptima Assayflüssigkeitskit <i>(Aptima Waschlösung, Aptima Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und Aptima Öreagenz)</i>	302382
Aptima Auto Detect Kit	301048
Aptima System Fluid Preservative Kit (Konservierungsmittel-Kit für Systemflüssigkeit)	302380
Spitzen, 1000 µl, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung	10612513 (Tecan)
Tigris DTS System Durchlaufkit mit <i>Multi-Röhrchen-Einheiten (MTU) 104772-02</i> <i>MTU-Spitzen-Entsorgungsbeutel-Kit 900907</i> <i>MTU-Abfalldeffektoren 900931</i> <i>MTU-Abfallabdeckung 105523</i>	301191
Aptima Probenentransferkit <i>Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung</i>	301154C
Aptima Probenentnahmekit für Vaginalabstriche	301162
Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche	PRD-03546
Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikalabstriche und Abstriche der männlichen Harnröhre	301041
Aptima Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
Aptima Urinproben-Transportröhrchen für männliche und weibliche Urinproben	105575
Bleichmittel, 5 bis 7 %ige (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung	—

	<u>Kat.- Nr.</u>
Wasser für das Tigris DTS System <i>Spezifikationen bitte der Bedienungsanleitung für das Tigris DTS System (Tigris DTS System Operator's Manual) entnehmen</i>	—
Einweghandschuhe	—
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
Aptima Durchstechverschlüsse	105668
Undurchlässige Ersatzkappen	103036A
Ersatzkappen für die Kits mit 250 Tests	—
<i>Rekonstitutionslösungen für Amplifikations- und     Sondenreagenz</i>	<i>CL0041 (100 Kappen)</i>
<i>Rekonstitutionslösung für Enzymreagenz</i>	<i>501616 (100 Kappen)</i>
<i>TCR und Selektionsreagenz</i>	<i>CL0040 (100 Kappen)</i>

### 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

### Testverfahren mit dem Tigris DTS System

**Hinweis:** Nähere Verfahrensinformationen zum Tigris DTS System finden Sie in der Bedienungsanleitung für das Tigris DTS System (Tigris DTS System Operator's Manual).

#### A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

1. Reinigen Sie die Arbeitsflächen, wo die Reagenzien und Proben vorbereitet werden. Die Arbeitsflächen mit einer 2,5 bis 3,5 %iger (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung abwischen. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

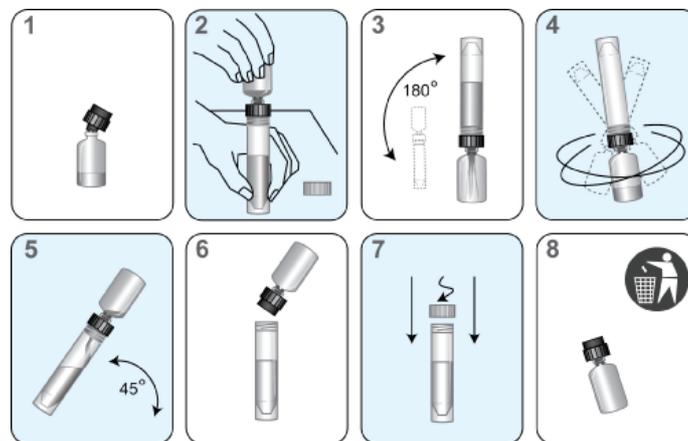
#### B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

**Hinweis:** Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn von Arbeiten mit dem Tigris DTS System durchgeführt werden.

1. Kombinieren Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Rekonstitutionslösungen, die möglicherweise gekühlt sind, vor Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
  - a. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem gefriergetrockneten Reagenz. Stellen Sie vor Anbringung des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicher, dass die Rekonstitutionslösung und das gefriergetrocknete Reagenz übereinstimmende Etikettenfarben aufweisen.
  - b. Die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt kontrollieren, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart werden.

- c. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abbildung 2, Schritt 1).
- d. Die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.
- e. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abbildung 2, Schritt 2).
- f. Drehen Sie die zusammengefügte Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abbildung 2, Schritt 3).
- g. Mischen Sie die Lösung im Fläschchen durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken des Fläschchens Schaumbildung vermeiden (Abbildung 2, Schritt 4).
- h. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügte Flaschen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abbildung 2, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Plastikflasche zurücklaufen.
- i. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 2, Schritt 6).
- j. Verschließen Sie die Plastikflasche wieder. Die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf das Etikett schreiben (Abbildung 2, Schritt 7).
- k. Rekonstitutionsverbindungsstück und Glasfläschchen entsorgen (Abbildung 2, Schritt 8).

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



**Abbildung 2. Rekonstitutionsverfahren mit dem Tigris DTS oder Panther System**

2. Vorbereitung des 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. Die TCR-Flasche öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.

- 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. Die TCR-Flasche verschließen und die Lösung behutsam schwenken, um den Inhalt zu durchmischen. Während dieses Schritts Schaumbildung vermeiden.
  - f. Die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf das Etikett schreiben.
  - g. Entsorgen Sie die TCR-B-Flasche und den Deckel.
3. Vorbereitung des Selektionsreagenz
    - a. Überprüfen Sie die Chargennummer auf der Reagenzflasche, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
    - b. Die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf das Etikett schreiben.

**Hinweis:** Alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durchmischen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.

#### C. Reagenzienvorbereitung für bereits rekonstituierte Reagenzien

1. Zuvor rekonstituierte Sonden-, Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Tests auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht 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 von nicht über 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Mischen Sie das Sondenreagenz vor dem Laden in das System durch Umdrehen, ohne Schaum zu bilden.
3. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.
4. Füllen Sie Reagenzflaschen nicht nach. Das Tigris DTS System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.

#### D. Probenhandhabung

1. Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Proben nicht mit dem Vortexer mischen.**
3. Optisch kontrollieren, ob jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
  - a. In Unisex-Proben-Transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner blauer Aptima Probenentnahmetupfer.
  - b. In Multitest- und Vaginalabstrich-Proben-Transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner rosafarbener Aptima Probenentnahmetupfer.
  - c. In Urin-Proben-Transportröhrchen liegt das Urinendvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.
  - d. In Aptima Proben-Transportröhrchen für Liquid-Pap-Proben in PreservCyt-Lösung befindet sich kein Tupfer.
4. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer:
  - a. Wenn sich in einem Transportröhrchen im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.

- b. Weist ein Probenröhrchen ein geringeres Volumen auf, als in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
- c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urinprobenröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Röhrchen stechen.
- d. Wenn eine Urinprobenröhrchen ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat nicht die Probenabgabe verhindert.

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

**Hinweis:** Je Probenröhrchen können bis zu 3 getrennte Aliquote getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als 3 Aliquote aus einem Probenröhrchen zu pipettieren, kann es zu Fehlern aufgrund unzureichender Mengen kommen.

#### E. Vorbereitung des Systems

Richten Sie das System und die Arbeitsliste entsprechend den Anweisungen in der Bedienungsanleitung für das Tigris DTS System (*Tigris DTS System Operator's Manual*) und im Abschnitt *Verfahrenshinweise* ein.

## Verfahrenshinweise

### A. Kontrollen

1. Anfangs- und Endkontrollen sind erforderlich, um einen vorschriftsmäßigen Betrieb mit der Tigris APTIMA Assay-Software sicherzustellen. Die Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC müssen in der ersten Position und der vorletzten Position einer Arbeitsliste sein. Das Etikett dieser Kontrolle ist rosa. Der Etikettentext lautet „KONTROLLE + CT PCT / KONTROLLE – GC NGC“. Die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT müssen in der zweiten Position und der letzten Position einer Arbeitsliste sein. Diese Kontrolle hat ein blau-grünes Etikett. Der Etikettentext lautet „KONTROLLE + GC PGC / KONTROLLE – CT NCT“.
2. 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 bei jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Röhrchen verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

### D. Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das Tigris DTS System

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

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

1. Beschriften Sie die Tupfertransportröhrchen mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Abstrichtupfer (Tupfer mit blauem Schaft und grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Tupfertransportmedium an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung einen Abstrich auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportröhrchen ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig abbrechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Das Transportröhrchen für den Tupfer wieder fest verschließen.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.

Wenn die Ergebnisse CT oder GC positiv oder unbestimmt sind, siehe *Testauswertung - QC-/Patientenergebnisse*. Für weitere Informationen über die spezifische Kontaminationsüberwachung des Tigris DTS Systems siehe die Bedienungsanleitung für das Tigris DTS System (*Tigris DTS System Operator's Manual*).

## Panther System

Die Reagenzien für den Aptima Combo 2 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. 302923)

250 Tests (2 Schachteln und 1 Kit mit Kontrollen). (Kat. Nr. 303094)

#### 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
<b>A</b>	<b>Aptima Combo 2-Amplifikationsreagenz</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Füllstoff.</i>	1 Fläschchen	1 Fläschchen
<b>E</b>	<b>Aptima Combo 2-Enzymreagenz</b> <i>Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit &lt; 10 % Füllreagenz.</i>	1 Fläschchen	1 Fläschchen
<b>P</b>	<b>Aptima Combo 2-Sondenreagenz</b> <i>Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 Fläschchen	1 Fläschchen
<b>TCR-B</b>	<b>Aptima Combo Target-Capture-Reagenz B</b> <i>Nicht infektiöse Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 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
<b>AR</b>	<b>Aptima Combo 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung</b> <i>Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.</i>	1 x 27,7 ml	1 x 11,9 ml
<b>ER</b>	<b>Aptima Combo 2-Enzymrekonstitutionslösung</b> <i>HEPES-gepufferte Lösung mit einer oberflächenaktiven Substanz und Glycerol.</i>	1 x 11,1 ml	1 x 6,3 ml
<b>PR</b>	<b>Aptima Combo 2-Sondenrekonstitutionslösung</b> <i>Sukzinatgepufferte Lösung mit &lt; 5 % Detergens.</i>	1 x 35,4 ml	1 x 15,2 ml
<b>S</b>	<b>Aptima Combo 2-Selektionsreagenz</b> <i>600 mM gepufferte Boratlösung mit oberflächenaktiver Substanz.</i>	1 x 108 ml	1 x 43,0 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
TCR	<b>Aptima Combo 2- Target-Capture-Reagenz</b> <i>Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.</i>	1 x 54 ml	1 x 26,0 ml
	<b>Rekonstitutionsverbindungsstücke</b>	3	3
	<b>Barcode-Blatt für Hauptcharge</b>	1 Blatt	1 Blatt

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

Symbol	Komponente	Menge
PCT/NGC	<b>Aptima Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC</b> <i>Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5 fg/Assay*).</i>	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	<b>Aptima Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT</b> <i>Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit &lt; 5 % Detergens. Jede 400 µl-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250 fg/Assay*).</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:** Materialien, die von Hologic erhältlich sind, sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.

	<u>Kat.- Nr.</u>
Panther System	303095
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 (MTUs)	104772-02
Panther Entsorgungsbeutel-Kit	902731
Panther Abfallabdeckung	504405
Oder Panther Durchlaufkit <i>enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abdeckungen für Abfallbehälter, Assayflüssigkeiten und Auto Detects</i>	303096 (5000 Tests)
Spitzen, 1000 µl, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung	10612513 (Tecan)

Aptima Probentransferkit <i>Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung</i>	301154C
Aptima Probenentnahmekit für Vaginalabstriche	301162
Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche	PRD-03546
Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikalabstriche und Abstriche der männlichen Harnröhre	301041
Aptima Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
Aptima Urinproben-Transportröhrchen für männliche und weibliche Urinproben	105575
Bleichmittel, 5 bis 7 %ige (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung	—
Einweghandschuhe	—
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
Aptima Durchstechverschlüsse	105668
Undurchlässige Ersatzkappen	103036A
Ersatzkappen für die Kits mit 250 Tests	—
<i>Rekonstitutionslösungen für Amplifikations- und Sondenreagenz</i>	<i>CL0041 (100 Kappen)</i>
<i>Rekonstitutionslösung für Enzymreagenz</i>	<i>501616 (100 Kappen)</i>
<i>TCR und Selektionsreagenz</i>	<i>CL0040 (100 Kappen)</i>
Ersatzkappen für die Kits mit 100 Tests	—
<i>Rekonstitutionslösungen für Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz</i>	<i>CL0041 (100 Kappen)</i>
<i>TCR und Selektionsreagenz</i>	<i>501604 (100 Kappen)</i>

## 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

## Testverfahren mit dem Panther System

**Hinweis:** Nähere Verfahrensinformationen zum Panther System finden sich in der Bedienungsanleitung für das Panther System (Panther System Operator's Manual).

### A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

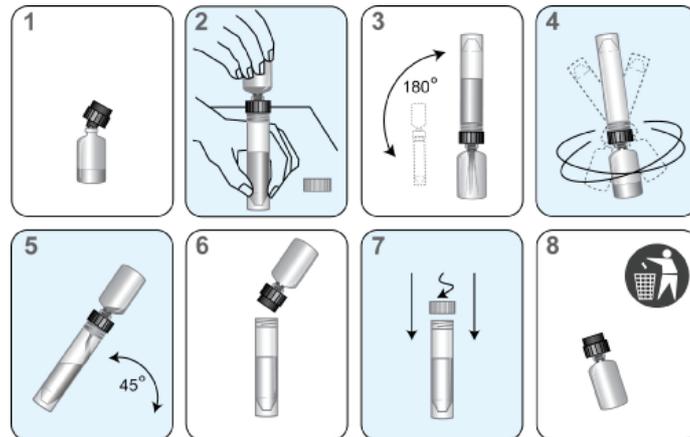
1. Reinigen Sie die Arbeitsflächen, wo die Reagenzien und Proben vorbereitet werden. Die Arbeitsflächen mit einer 2,5 bis 3,5 %iger (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung abwischen. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Die Natriumhypochloritlösung darf nicht antrocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

## B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

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

1. Kombinieren Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Rekonstitutionslösungen, die möglicherweise gekühlt sind, vor Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
  - a. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem gefriergetrockneten Reagenz. Stellen Sie vor Anbringung des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicher, dass die Rekonstitutionslösung und das gefriergetrocknete Reagenz übereinstimmende Etikettenfarben aufweisen.
  - b. Die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt kontrollieren, um sicherzustellen, dass die richtigen Reagenzien miteinander gepaart werden.
  - c. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abbildung 3, Schritt 1).
  - d. Die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.
  - e. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abbildung 3, Schritt 2).
  - f. Drehen Sie die zusammengefügt Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abbildung 3, Schritt 3).
  - g. Mischen Sie die Lösung in der Flasche durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken der Flasche Schaumbildung vermeiden (Abbildung 3, Schritt 4).
  - h. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügt Flaschen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abbildung 3, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Plastikflasche zurücklaufen.
  - i. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abbildung 3, Schritt 6).
  - j. Verschließen Sie die Plastikflasche wieder. Die Initialen des Anwenders und das Rekonstitutionsdatum auf das Etikett schreiben (Abbildung 3, Schritt 7).
  - k. Rekonstitutionsverbindungsstück und Glasfläschchen entsorgen (Abbildung 3, Schritt 8).

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



**Abbildung 3. Rekonstitutionsverfahren mit dem Tigris DTS oder Panther System**

2. Vorbereitung des 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. Die TCR-Flasche öffnen und den Verschluss auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche legen.
  - 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. Die TCR-Flasche verschließen und die Lösung behutsam schwenken, um den Inhalt zu durchmischen. Während dieses Schritts Schaumbildung vermeiden.
  - f. Die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf das Etikett schreiben.
  - g. Entsorgen Sie die TCR-B-Flasche und den Deckel.
3. Vorbereitung des Selektionsreagenz
  - a. Überprüfen Sie die Chargennummer auf der Reagenzflasche, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
  - b. Die Initialen des Anwenders und das aktuelle Datum auf das Etikett schreiben.

**Hinweis:** Alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durchmischen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.

- C. Reagenzienvorbereitung für bereits rekonstituierte Reagenzien
  1. Zuvor rekonstituierte Sonden-, Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Tests auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht 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 von nicht über 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Mischen Sie das Sondenreagenz vor dem Laden in das System durch Umdrehen, ohne Schaum zu bilden.

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

#### D. Probenhandhabung

1. Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Proben nicht mit dem Vortexer mischen.**
3. Optisch kontrollieren, ob jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
  - a. In Unisex-Proben-Transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner blauer Aptima Probenentnahmetupfer.
  - b. In Multitest- und Vaginalabstrich-Proben-Transportröhrchen befindet sich jeweils nur ein einzelner rosafarbener Aptima Probenentnahmetupfer.
  - c. In Urin-Proben-Transportröhrchen liegt das Urinendvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.
  - d. In Aptima Proben-Transportröhrchen für Liquid-Pap-Proben in PreservCyt-Lösung befindet sich kein Tupfer.
4. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer:
  - a. Wenn sich in einem Transportröhrchen im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
  - b. Weist ein Probenröhrchen ein geringeres Volumen auf, als in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
  - c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urinprobenröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Röhrchen stechen.
  - d. Wenn eine Urinprobenröhrchen ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat nicht die Probenabgabe verhindert.

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

**Hinweis:** Je Probenröhrchen können bis zu 3 getrennte Aliquote getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als 3 Aliquote aus einem Probenröhrchen zu pipettieren, kann dies zu Verarbeitungsfehlern führen.

#### E. Vorbereitung des Systems

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

## Verfahrenshinweise

### A. Kontrollen

1. Um einen vorschriftsmäßigen Betrieb mit der Panther Aptima Assay Software sicherzustellen, ist ein Paar Kontrollen erforderlich. Die Röhren 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 Kontrollenröhren für ein bestimmtes 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 Assay-Reagenzien-Kit aus dem System genommen wird.
  - c. das zugehörige Assay-Reagenzien-Kit die Stabilitätsgrenze überschritten hat.
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 bei 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 einer Kontamination beitragen können, darunter Testvolumen, Arbeitsablauf, Krankheitsprävalenz und verschiedene andere Laboraktivitäten. Diese Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn die Häufigkeit der Kontaminationsüberwachung festgelegt wird. Die Intervalle zur Kontaminationsüberwachung sollten im Hinblick auf die Praktiken und Verfahren jedes Labors festgelegt werden.

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

1. Beschriften Sie die Tupfertransportröhren mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Abstrichtupfer (Tupfer mit blauem Schaft und grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Tupfertransportmedium an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung einen Abstrich auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportröhrchen ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig abbrechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Das Transportröhrchen für den Tupfer wieder fest verschließen.

6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.

Wenn die Ergebnisse CT oder GC positiv oder unbestimmt sind, siehe *Testauswertung - QC-/Patientenergebnisse*. Für weitere Informationen über die spezifische Kontaminationsüberwachung des Panther Systems wenden Sie sich an den Technischen Kundendienst von Hologic.

**Testauswertung - QC-/Patientenergebnisse**

## A. Testauswertung

Die Testergebnisse werden automatisch von der Aptima Assay Software mit dem Aptima Combo 2-Protokoll ausgewertet und als einzelne CT- und GC Testergebnisse präsentiert. Ein Test kann gemäß Feststellung anhand des Kinetiktyps und der Gesamtanzahl der 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. Anfängliche unbestimmte oder ungültige Testergebnisse sollten durch Testwiederholung neu bestimmt werden.

Kinetiktyp	Gesamtanzahl der 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 unbest.	1 bis < 85	85 bis < 4.500	n. z.

Kinetiktyp	Gesamtanzahl der 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. z.

## 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 und/oder staatlichen 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 Hintergrundsignals eine vom Benutzer bereitgestellte doppelte Negativkontrolle hinzugefügt werden. Die richtige Vorbereitung der Proben wird visuell durch das Vorhandensein eines einzigen Aptima -Probenabstrichtupfers im Probentransportröhrchen, ein endgültiges Urinvolumen zwischen den schwarzen Fülllinien eines Urinproben-Transportröhrchens oder die Abwesenheit eines Abstrichtupfers im Aptima-Probenferröhrchen für Papanicolaou-Abstriche PreservCyt (liquid Pap) bestätigt.

Die positiven Kontrollen müssen die folgenden Testergebnisse produzieren:

Kontrolle	Gesamtanzahl der 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 Aptima Assay Software beurteilt die Kontrollen automatisch entsprechend den vorstehenden Kriterien und berichtet den Run-Status als PASS (ERFOLGREICH), wenn die Laufkontrollkriterien erfüllt sind, und FAIL (FEHLGESCHLAGEN), wenn die Laufkontrollkriterien nicht erfüllt sind.
2. Wenn der Run-Status FAIL (FEHLGESCHLAGEN) ist, sind alle Testergebnisse im gleichen Lauf ungültig und dürfen nicht berichtet werden.
3. Jedes Labor sollte entsprechende Kontrollverfahren implementieren, um die Anforderungen der CLIA-Bestimmungen (Abschnitt 493.1256) zu erfüllen.

**Hinweis:** Siehe *Fehlersuche* oder kontaktieren Sie den Technischen Kundendienst von Hologic, wenn Sie Hilfe bei Kontrollen außerhalb des zulässigen Bereichs mit den DTS-Systemen benötigen.

4. Ein Tigris DTS System-Parameter ermöglicht jedem Standort die Angabe einer „Kontrollensegmentierungs“-Häufigkeit, wonach zusätzliche Sätze von Kontrollen an definierten Intervallen in die Arbeitsliste gesetzt werden können. Wenn dieser Parameter angegeben wird, erfordert das Tigris DTS System, dass ein Satz Kontrollen nach der festgelegten Zahl von Proben im Kontrollensegment gesetzt wird. Das Tigris DTS System beurteilt automatisch jede Kontrolle in der Arbeitsliste gemäß den vorstehenden Kriterien und macht alle Proben im (in den) betroffenen Kontrollensegment(en) ungültig, wenn die Kontrollkriterien nicht erfüllt sind. Weitere Einzelheiten finden Sie in der Bedienungsanleitung des Tigris DTS Systems (*Tigris DTS System Operator's Manual*).
5. Negativkontrollen sind u. U. bei der Überwachung von zufälliger Verschleppung nicht effektiv. Siehe *Analytische Leistung auf dem Tigris DTS System* für die Ergebnisse einer analytischen High-Target-Verschleppungsstudie, die durchgeführt wurde, um die Kontrolle einer Verschleppung auf das Tigris DTS System nachzuweisen. Siehe *Analytische Leistung des Panther Systems* 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 unbekanntem Proben vorbereitet und getestet werden. Proben, die als Vorbereitungskontrollen verwendet werden, müssen gemäß den Informationen in der Packungsbeilage gelagert, gehandhabt und getestet werden. Die Probenvorbereitungskontrollen sollten in der gleichen Weise ausgewertet werden, wie es für die Patiententestproben beschrieben wurde. Siehe *Testauswertung - QC-/Patientenergebnisse, Patienten-Testergebnisse*.

#### D. Patienten-Testergebnisse

1. Wenn die Kontrollen in einem Lauf nicht die erwarteten Ergebnisse produzieren, dürfen die Testergebnisse für die Patientenproben des gleichen Laufs nicht berichtet werden.
2. Ergebnisse von Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben. (Siehe die Hinweise unten.)

## a. Ursprüngliche Ergebnisse

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

*Hinweise:*

- Eine sorgfältige Betrachtung der Leistungsdaten wird bei der Auswertung von Aptima HPV Assay-Ergebnissen für asymptomatische Personen oder Personen in Populationen mit niedriger Prävalenz empfohlen.
- 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.
- Wie bei allen Urinestverfahren gilt, dass ein negatives Urinergebnis bei einer Patientin mit Verdacht auf eine Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion nicht die Präsenz von CT oder GC im Urogenitaltrakt ausschließt. In solchen Fällen werden Tests einer endozervikalen Probe empfohlen. Ein negatives Urinergebnis für GC von einer Probandin hat ebenfalls einen niedrigeren negativ prädiktiven Wert als ein endozervikales Abstrichergebnis.
- Der Test von Endozervikalproben wird bei Patientinnen empfohlen, bei denen der klinische Verdacht auf eine Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion besteht. Wenn sowohl ein Papanicolaou-Abstrich als auch eine endozervikale Abstrichprobe entnommen werden, muss der Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) vor der Endozervikale Abstrichprobe entnommen werden.

## Einschränkungen

- A. Dieser Assay darf nur von Mitarbeitern durchgeführt werden, die im Verfahren unterwiesen wurden. Eine Nichtbefolgung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage kann fehlerhafte Ergebnisse zur Folge haben.
- B. Abstrichproben wurden im Aptima Combo 2 Assay auf dem DTS-System auf eine Interferenz durch Blut, gynäkologische Gleitmittel und Spermizide beurteilt. Urinproben wurden auf eine Interferenz durch Blut, häufig eingenommene Vitamine, Mineralien und rezeptfreie Schmerzmittel beurteilt. Die Interferenz durch Blut wurde auf dem Tigris DTS System sowie dem Panther System beurteilt. Abstrichproben wurden am Panther System auch auf Interferenzen durch Fieberblasenmedikamente, Lippenbalsam, Hustenmittel, Zahnpasta, Mundspülung, Hämorrhoidencreme, Abführmittel, Medikamente gegen Durchfall, Antazida und Fäkalien beurteilt. Die Daten zeigten auf, dass keine Testinterferenz durch diese Stoffe auftrat.
- C. Die Auswirkungen von Tamponverwendung, Intimduschen und variablen Faktoren bei der Probenentnahme auf den Nachweis von CT oder GC wurden nicht beurteilt.
- D. Die Präsenz von Schleim in Endozervikalproben beeinträchtigt den Nachweis von CT oder GC mit dem Aptima Combo 2 Assay nicht. Um die Entnahme von Zellen, die mit CT infiziert sind, sicherzustellen, sollten jedoch säulenförmige Epithelzellen entlang der Endozervix entnommen werden. Wenn übermäßiger Zervikalschleim nicht entfernt wird, ist die Probenentnahme dieser Zellen nicht gewährleistet.
- E. Dieser Assay wurde nur mit den folgenden Proben getestet:
- vom Kliniker entnommenen endozervikalen, vaginalen, männlichen urethralen und Hals- und rektale Abstrichproben
  - vom Kliniker entnommene Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap)
  - von den Patienten (selbst) durchgeführten vaginalen, Hals- und rektalen Abstrichen
  - von den Patienten (selbst) gesammelten weiblichen und männlichen Urinproben

Die Leistung bei Patientenproben, die nicht mit den folgenden Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt:

- Aptima Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für Endozervikalabstriche und Abstriche der männlichen Harnröhre
  - Aptima Urinprobenentnahmekit für Männer und Frauen
  - Aptima Probenentnahmekit für Vaginalabstriche
  - Aptima Multitest-Probenentnahmekit für Abstriche
  - Aptima Probentransfer-Kit (zur Verwendung bei gynäkologischen Proben, die in PreservCyt-Lösung abgenommen wurde)
- F. Die Entnahme von Urinproben, Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) soll kein Ersatz für Gebärmutterhalsuntersuchungen und endozervikale Proben zur Diagnose von urogenitalen Infektionen bei Frauen sein. Die Patientinnen können Zervizitis, Urethritis, Harnwegsinfektionen oder Vaginalinfektionen anderer Ursache oder als gleichzeitig vorliegende Infektionen durch andere Erreger aufweisen.

- G. Der Aptima Combo 2 Assay ist nicht zur Beurteilung bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch oder für andere gerichtsmedizinische Indikationen vorgesehen. Bei Patienten, wo ein falsch positives Ergebnis zu einer psychosozialen Beeinträchtigung führen kann, empfehlen die CDC einen Wiederholungstest (8).
- H. Zuverlässige Ergebnisse hängen von einer angemessenen Probenentnahme ab. Weil das für diesen Assay verwendete Transportsystem keine mikroskopische Beurteilung der Probeneignung zulässt, muss das klinische Personal in den ordnungsgemäßen Probenentnahmetechniken geschult werden. Bitte lesen Sie dazu die Packungsbeilage des entsprechenden Hologic-Probenentnahmekits.
- I. Ein therapeutischer Misserfolg oder Erfolg kann nicht mit dem Aptima Combo 2 Assay bestimmt werden, da Nukleinsäure nach der entsprechenden antimikrobiellen Therapie fortbestehen kann.
- J. Die Ergebnisse des Aptima Combo 2 Assays sollten in Verbindung mit anderen, dem Arzt verfügbaren Labor- oder klinischen Daten ausgewertet werden.
- K. Ein negatives Ergebnis schließt eine mögliche Infektion nicht aus, weil die Ergebnisse von der angemessenen Probenentnahme abhängen. Die Testergebnisse können durch eine unsachgemäße Probenentnahme, technische Fehler, Probenverwechslung oder Target-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze des Tests beeinträchtigt sein.
- L. Der Aptima Combo 2 Assay liefert qualitative Ergebnisse. Daher kann keine Korrelation zwischen der Größe eines positiven Testmesssignals und der Anzahl der Organismen in einer Probe aufgestellt werden.
- M. Für klinische Studien mit Vaginalabstrichen, endozervikalen Proben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben wird die Leistung zum Nachweis von CT und GC von Populationen mit hoher Prävalenz abgeleitet. Positive Ergebnisse bei Populationen mit niedriger Prävalenz sollten sorgfältig interpretiert werden, unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines wahren positiven Ergebnisses.
- N. Für die klinischen Studien mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) stammen die Leistungsangaben des Aptima Combo 2 Assays beim Nachweis von CT und GC primär aus Populationen mit niedriger Prävalenz. Trotzdem sollten positive Ergebnisse bei Populationen mit niedriger Prävalenz vorsichtig interpretiert werden, unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines wahren positiven Ergebnisses.
- O. 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.
- P. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap specimens), die mit anderen Geräten als den ThinPrep 2000 oder ThinPrep 5000 Prozessoren bearbeitet wurden, wurden nicht für die Verwendung in Aptima Assays beurteilt.
- Q. Von den Patienten (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Möglichkeit der Vorsorgeuntersuchung für Frauen, wenn anderweitig keine vaginale Untersuchung indiziert ist.

- R. Die Anwendung von vaginalen, Hals- und rektalen Abstrichen, die von den Patienten (selbst) durchgeführt werden, ist auf Gesundheitsversorgungseinrichtungen beschränkt, wo Unterstützung/Beratung zur Erläuterung der Verfahren und Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung stehen.
- S. Der Aptima Combo 2 Assay wurde nicht zur Verwendung mit Proben beurteilt, die von Patienten zuhause entnommen wurden.
- T. Die Leistung des Aptima Combo 2 Assays mit Proben von Jugendlichen unter 14 Jahren wurde nicht bestimmt.
- U. Die Leistung des Tigris DTS Systems wurde nicht auf Höhen über 2240 m (7355 Fuß) ermittelt. Weitere volumetrische Prüfungen und assayspezifische Untersuchungen werden vor oder im Zuge des Aufstell- und Abnahmeverfahrens in Laboren, die auf einer Höhe über N.N. von mehr als 2240 m (7355 Fuß) liegen, durchgeführt.
- V. Die Leistung des Panther Systems wurde nicht auf Höhen über 2000 m (6561 Fuß) ermittelt.
- W. Es gibt keinen Nachweis für einen Abbau von Nukleinsäuren in PreservCyt-Lösung. Wenn ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) geringe Mengen an zellulärem CT- und GC-Material aufweist, kann eine ungleiche Verteilung dieses Zellmaterials auftreten. Im Vergleich zur direkten Probenentnahme mit dem Aptima-Tupfertransportmedium 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.
- X. Kunden müssen ein LIS-Transferverfahren unabhängig validieren.

**Erwartete Werte mit DTS-Systemen****Prävalenz**

Die CT- und/oder GC-Prävalenz in Patientenpopulationen hängt von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Präsenz von Symptomen, Art der Klinik und dem Testverfahren ab. Eine Zusammenfassung der Prävalenz von drei CT- und GC-Krankheitsergebnissen, die mit dem Aptima Combo 2 Assay bestimmt wurden, ist in Tabellen 1a, 1b und 1c für drei multizentrische klinische Studien nach Prüfzentrum und insgesamt aufgezeigt.

**Prävalenz von *C. trachomatis* und/oder *N. gonorrhoeae*-Erkrankung gemäß Bestimmung anhand der Ergebnisse des Aptima Combo 2 Assays nach Prüfzentrum****Tabelle 1a: Endozervikale und männliche urethrale Abstriche und Urinproben**

Prüfzentrum	Endozervikale und männliche urethrale Abstriche						Urin					
	% Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)						% Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Alle	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

**Tabelle 1b: Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichproben**

Prüfzentrum	Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich						Vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe					
	% Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)						% Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Alle	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

**Tabelle 1c: Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung  
(PreservCyt Solution Liquid Pap)**

Prüf- zentrum	Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt liquid Pap) % Prävalenz (Anz. positiv / Anz.)		
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+
1	3,0 (3/100)	13,0 (13/100)	2,0 (2/100)
2	0 (0/124)	3,2 (4/124)	0,8 (1/124)
3	0,4 (2/475)	6,1 (29/475)	0,4 (2/475)
4	0,4 (1/287)	4,2 (12/287)	0 (0/287)
5	0 (0/297)	5,1 (15/297)	1,0 (3/297)
6	0 (0/364)	5,5 (20/364)	0,6 (2/364)
<b>ALLE</b>	<b>0,4 (6/1647)</b>	<b>5,6 (93/1647)</b>	<b>0,6 (10/1647)</b>

Die CT- und GC-Prävalenz wurde anhand der Ergebnisse des Aptima Combo 2 Assays für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) berechnet.

### Positiv und negativ prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten in Nordamerika

Die geschätzten positiv und negativ prädiktiven Werte (PPV und NPV) für verschiedene Prävalenzraten unter Einsatz des Aptima Combo 2 Assay sind in Tabellen 2 und 3 jeweils für CT und GC aufgeführt. Diese Berechnungen basieren auf hypothetischen Prävalenzraten und der Gesamtsensitivität und -spezifität, die vom Patienteninfektionsstatus für zwei multizentrische klinische Prüfungen berechnet wurden. Die Gesamtsensitivität und -spezifität für CT betrug jeweils 96,1 % und 98,0 % (Tabelle 2). Die Gesamtsensitivität und -spezifität für GC betrug jeweils 97,8 % und 99,2 % (Tabelle 3). Die tatsächlichen PPV und NPV, die aus den klinischen Prüfungsdaten berechnet wurden, sind in Tabellen 6a und 10a (Abstriche und Urinproben), Tabellen 6b und 10b (vaginale Abstrichproben) und Tabellen 6c und 10c (Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]) aufgeführt.

**Tabelle 2: Hypothetische PPV und NPV für CT**

Prävalenzrate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

**Tabelle 3: Hypothetische PPV und NPV für GC**

Prävalenzrate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
1	97,8	99,2	55,3	100,0
2	97,8	99,2	71,4	100,0
5	97,8	99,2	86,6	99,9
10	97,8	99,2	93,2	99,7
15	97,8	99,2	95,6	99,6
20	97,8	99,2	96,8	99,4
25	97,8	99,2	97,6	99,2
30	97,8	99,2	98,1	99,0

## **DTS Systeme Klinische Leistungsdaten**

Siehe *Übereinstimmung klinischer Proben mit dem Tigris DTS System* im Anschluss an den Abschnitt *Analytische Leistungsmerkmale der DTS-Systeme* für die klinische Leistung, die spezifisch für das Tigris DTS System ist.

### **Ergebnisse von klinischen Studien**

Die Leistung für den Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systemen wurde in drei multizentrischen klinischen Studien, die in Nordamerika durchgeführt wurden, bestimmt. Die erste multizentrische klinische Studie beurteilte vom Kliniker entnommene endozervikale und männliche urethrale Abstriche und männliche und weibliche Urinproben von 1.363 männlichen und 1.569 weiblichen Probanden, die an sieben geographisch verschiedenen Prüfzentren aufgenommen wurden. Die zweite multizentrische klinische Studie beurteilte von den Patienten (selbst) durchgeführte und vom Kliniker entnommene Vaginalabstriche von 1.464 Probandinnen, die an acht geographisch verschiedenen Prüfzentren aufgenommen wurden. Die dritte multizentrische klinische Studie beurteilte Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) von 1.647 Probandinnen, die an sechs Prüfzentren aufgenommen wurden. Bei auf dem Symptomstatus basierenden Leistungsberechnungen wurden die Probanden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome wie Ausfluss, Dysurie und Unterleibsschmerzen berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten.

### **Klinische Studie mit endozervikalen Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben**

In der multizentrischen klinischen Studie mit Endozervikalen Abstrichproben, urethralen Abstrichproben und Urinproben wurden 2.932 symptomatische und asymptomatische männliche und weibliche Probanden aufgenommen, die zu einer Klinik für Geschlechtskrankheiten (STD), Familienplanung und Frauenheilkunde/Geburtshilfe kamen. Bis zu drei urethrale Abstrichproben und eine Urinprobe wurden von den männlichen Probanden, und vier endozervikale Abstriche und eine Urinprobe wurden von den Probandinnen entnommen. Bei Männern, die eine urethrale Abstrichprobe bereitstellten, wurde nur ein GC-Kulturtest durchgeführt. Bei Männern, die drei Abstrichproben bereitstellten, umfassten die Tests eine GC-Kultur, den Aptima Combo 2 Assay und einen im Handel erhältlichen NAAT für CT und GC. Die Tests der endozervikalen Abstrichproben umfassten den Aptima Combo 2 Assay, zwei im Handel erhältliche NAATs für CT, einen im Handel erhältlichen NAAT für GC und eine GC-Kultur. Der Abstrich für die GC-Kultur wurde zuerst entnommen und die Reihenfolge der Entnahme der restlichen Abstriche wurde abgewechselt, um eine entnahmebedingte Verfälschung (Bias) auf ein Mindestmaß zu beschränken. Urin wurde mit dem Aptima Combo 2 Assay, zwei im Handel erhältlichen NAATs für CT und einem im Handel erhältlichen amplifizierten Assay für GC getestet. Die im Handel erhältlichen Amplifikationsassays wurden als Referenztests in dieser klinischen Studie mit dem Aptima Combo 2 Assay verwendet.

Alle Leistungsberechnungen beruhten auf der Gesamtanzahl der Aptima Combo 2 Assay-Ergebnisse für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben und männliche und weibliche Urinproben, im Vergleich zu einem Algorithmus zur Bestimmung des Patienteninfektionsstatus für jedes Geschlecht. In jedem geschlechtsspezifischen Algorithmus wurde die Kennzeichnung eines Probanden als infiziert, nicht infiziert oder nicht eindeutig auf der Grundlage der kombinierten Ergebnisse für die endozervikalen Proben und männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben im Referenz-NAAT getroffen. Für den Status CT-

infiziert kennzeichneten zwei beliebige positive Referenz-NAAT-Ergebnisse einer Kombination einer Abstrichprobe und Urin den Probanden als infiziert. Wenn alle Referenztest-Ergebnisse negativ waren, wurde der Proband als nicht infiziert ausgewiesen. Wenn es nur ein positives Ergebnis gab, wurde der Patient mit dem Status „nicht eindeutig“ belegt. Für den Status GC-infiziert kennzeichneten eine positive Kultur oder positive Abstrich- und Urinergebnisse im amplifizierten Referenztest den Probanden als infiziert. Eine negative Kultur und ein einziges positives Ergebnis im amplifizierten Referenztest ergab den Status „nicht eindeutig“. Wenn alle Referenztest-Ergebnisse negativ waren, wurde der Proband als nicht infiziert ausgewiesen. Tabellen 7a, 7b, 7c, 8, 11a, 11b, 11c und 12 fasst die Häufigkeit der Testergebnisse für die beiden Referenz-NAATs und den Aptima Combo 2 Assay für die Teilnehmer der klinischen Studie zusammen.

Die Aptima Combo 2 Assay-Ergebnisse der vom Kliniker entnommenen endozervikalen und männlichen urethralen Abstriche und der männlichen und weiblichen Urinproben wurden mit dem Algorithmus des Patienteninfektionsstatus verglichen, um die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte zu bestimmen. Insgesamt 15.661 CT- und 14.144 GC Testergebnisse wurden in der Datenanalyse verwendet. Die Sensitivität und Spezifität für CT nach Geschlecht, Probenotyp und Symptomstatus werden in Tabelle 5a gezeigt. Tabelle 6a zeigt die Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte des Aptima Combo 2 Assays für CT im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von GC nach Geschlecht, Probenotyp und Symptomstatus werden in Tabelle 9a gezeigt. Tabelle 10a zeigt die Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte des Aptima Combo 2 Assays für GC im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Proben, die positiv im Aptima Combo 2 Assay waren und einen negativen Patienteninfektionsstatus hatten (d. h. offenbar falsch Positive), wurden in alternativen Hologic-Amplifikationsassays für CT und GC getestet. Diese Tests amplifizieren andere CT- und GC-Sequenzen als die, die im Aptima Combo 2 Assay amplifiziert werden. Die Tests erfolgten jeweils an einer Probe (d. h. nicht unbedingt an gepaarten Abstrich- und Urinproben) und die Ergebnisse der alternativen Amplifikationsassays wurden nicht verwendet, um die ursprünglichen Patientenkategorisierungen zu ändern (Tabellen 5a und 9a).

Endozervikale Abstrichproben wurden auf die Wirkung von Blut auf die CT- und GC-Assayleistung beurteilt. Von den 2.454 Proben, die auf CT-Leistung hin beurteilt wurden, waren 234 (9,5 %) blutig. Von den 2.829 Proben, die auf GC-Leistung hin beurteilt wurden, waren 247 (8,7 %) blutig. Weder die CT- noch die GC-Assayleistung zeigte einen statistischen Unterschied für blutige im Vergleich zu unblutigen Proben. Zusätzliche Daten zu Bluttests finden Sie in *Interferierende Substanzen*.

Die Leistung des Assays mit endozervikalen Abstrichen und Urinproben von Schwangeren wurde in der klinischen Studie beurteilt. Für CT betrug die Sensitivität für die endozervikalen Abstriche und Urinproben jeweils 100 % (8/8) und 100 % (8/8). Die Spezifität für endozervikale Abstriche und Urinproben betrug jeweils 95,8 % (23/24) und 100 % (24/24). Für GC betrug die Sensitivität für die endozervikalen Abstriche und Urinproben jeweils 100 % (8/8) und 100 % (8/8). Die Spezifität für endozervikale Abstriche und Urinproben betrug jeweils 100 % (26/26) und 100 % (26/26).

Von den 11.406 Testergebnissen des Aptima Combo 2 Assays aus dieser multizentrischen klinischen Studie waren drei CT-Ergebnisse und neun GC-Ergebnisse in Wiederholungstests unbestimmt und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Eine Probe wurde wegen Ungültigkeit der CT- und der GC-Ergebnisse aus der Studie ausgeschlossen.

## Klinische Studie der vaginalen Abstrichproben

In der multizentrischen klinischen Studie von Vaginalabstrichen wurden 1.464 symptomatische und asymptomatische Probandinnen, die in Kliniken für Geschlechtskrankheiten (STD), Frauenheilkunde/Geburtshilfe, Teenager und Familienplanung kamen, in die klinische Studie aufgenommen. Von den 646 asymptomatischen Probandinnen, die an der Studie teilnahmen, waren 2 im Alter von unter 16 Jahren, 158 waren im Altersbereich von 16 bis 20, 231 waren im Altersbereich von 21 bis 25 und 255 waren im Alter von über 25 Jahren. Von den 818 symptomatischen Probandinnen, die an der Studie teilnahmen, waren 160 im Altersbereich von 16 bis 20, 324 waren im Altersbereich von 21 bis 25 und 334 waren im Alter von über 25 Jahren. Von allen geeigneten Probandinnen wurden fünf Proben genommen: eine Urinprobe, ein von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich, ein vom Kliniker entnommener vaginaler Abstrich sowie zwei randomisierte endozervikale Abstriche. Aptima Combo 2 Assay-Ergebnisse wurden aus zwei vaginalen Abstrichen, einem der endozervikalen Abstriche und einem Aliquot der Urinprobe bezogen. Der zweite endozervikale Abstrich und ein zweites Aliquot der Urinprobe wurden mit einem anderen im Handel erhältlichen NAAT auf CT und einem anderen im Handel erhältlichen NAAT auf GC getestet. Die endozervikalen Abstriche und Urinproben, die im Aptima Combo 2 Assay und den anderen im Handel erhältlichen NAATs getestet wurden, wurden als Referenz-NAATs verwendet, um den Infektionsstatus für jede Probandin in der klinischen Studie mit vaginalen Abstrichproben zu bestimmen. Die Proben wurden entweder am Prüfzentrum des jeweiligen Probanden oder an einem externen Testzentrum getestet.

Alle Leistungsberechnungen basierten auf der Gesamtanzahl der Aptima Combo 2 Assay-Ergebnisse für die von der Patientin (selbst) durchgeführten und vom Kliniker entnommenen vaginalen Abstriche im Vergleich zu einem Algorithmus für den Patienteninfektionsstatus. Insgesamt 2.073 CT- und 2.073 GC Testergebnisse für Vaginalabstriche wurden in der Datenanalyse verwendet. Im Algorithmus beruhte die Kennzeichnung eines Probanden als mit CT oder GC infiziert oder nicht infiziert auf Ergebnissen für endozervikale Abstrichproben und Urinproben des im Handel erhältlichen Aptima Combo 2 Assays und dem anderen im Handel erhältlichen NAAT. Die Probandinnen wurden als mit CT oder GC infiziert angesehen, wenn zwei der vier endozervikalen Abstrichproben und Urinproben im Aptima Combo 2 Assay und dem anderen Referenz-NAAT ein positives Ergebnis aufwiesen (positives Testergebnis für eine Probe in jedem NAAT). Die Probandinnen wurden als nicht infiziert angesehen, wenn weniger als zwei Referenz-NAAT-Ergebnisse positiv waren. Tabellen 7b und 11b fassen die Anzahl der Ergebnisse von symptomatischen und asymptomatischen Probandinnen, die jeweils als mit CT oder GC infiziert oder nicht infiziert ausgewiesen wurden, nach dem Algorithmus für den Patienteninfektionsstatus zusammen. Für diese klinische Studie wurden zwei im Handel erhältliche NAATs zur Bestimmung des GC-Infektionsstatus verwendet. Eine Kultur wurde nicht als Referenztest verwendet, da der Aptima Combo 2 Assay bereits im Vergleich zur Kultur für andere Probentypen beurteilt wurde (für nähere Informationen siehe die *Klinische Studie mit endozervikalen Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben*).

Die Sensitivität und Spezifität für CT nach Geschlecht, Probentyp und Symptomstatus werden in Tabelle 5b gezeigt. Tabelle 6b zeigt die Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte des Aptima Combo 2 Assays für CT im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von GC nach Geschlecht, Probentyp und Symptomstatus werden in Tabelle 9b gezeigt. Tabelle 9b zeigt die Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte des Aptima Combo 2 Assays für GC im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Proben, die positiv im Aptima Combo 2 Assay waren und einen negativen Patienteninfektionsstatus hatten (d. h. offenbar falsch Positive), wurden in alternativen TMA-Assays für CT und GC getestet. Diese alternativen TMA-Assays zielen

auf Sequenzen ab, die sich von den Zielsequenzen des Aptima Combo 2 Assays eindeutig unterscheiden. Die Ergebnisse der alternativen TMA-Tests wurden nicht verwendet, um die ursprünglichen Patientenklassifikationen zu ändern (Tabellen 5b und 9b).

Von den 1.464 in die Studie aufgenommenen Probandinnen hatten 13 einen unbekanntem Patienteninfektionsstatus für CT und 14 Probandinnen hatten einen unbekanntem Patienteninfektionsstatus für GC. Die Probandinnen wurden mit einem unbekanntem Patienteninfektionsstatus belegt, wenn es keine Ergebnisse gab, die eine endgültige Entscheidung über den Infektionsstatus erlaubt hätten. Die Ergebnisse dieser Probandinnen wurden in den Leistungsberechnungen nicht berücksichtigt. Unter den 5.782 Vaginalabstrichergebnissen des Aptima Combo 2 Assays in der multizentrischen klinischen Studie gab es einen kleinen Prozentsatz (28, 0,5 %) von Vaginalabstrichproben, die anfänglich ein ungültiges oder unbestimmtes Testergebnis für CT oder GC hatten. Nach Wiederholungstests waren nur drei CT- Ergebnisse und zwei GC-Ergebnisse unbestimmt und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Keine Proben hatten bei den Wiederholungstests ein ungültiges Ergebnis.

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

Eine prospektive multizentrische klinische Studie wurde durchgeführt, um die Verwendung der PreservCyt-Lösung (eine Komponente des ThinPrep 2000-Systems) als alternatives Medium für gynäkologische Proben zum Nachweis von CT und GC zu beurteilen. Eintausendsechshundertsiebenundvierzig (1647) symptomatische und asymptomatische Probandinnen, die zu Kliniken für Gynäkologie/Geburtshilfe, Familienplanung, öffentliche Gesundheitspflege, Frauenleiden oder sexuell übertragbare Krankheiten (STD) kamen, wurden in der klinischen Studie beurteilt. Von den 1.647 verfügbaren Probandinnen waren 1.288 asymptomatisch und 359 waren symptomatisch. Die Probandinnen wurden an Prüfzentren mit einer CT-Prävalenz im Bereich von 3,2 % bis 14,0 % und GC-Prävalenz im Bereich von 0 % bis 5,0 % aufgenommen. Von allen geeigneten Probandinnen wurden zwei Proben genommen: ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt liquid Pap) und ein endozervikaler Abstrich. Die flüssigen Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden gemäß der Bedienungsanleitung des ThinPrep 2000-Prozessors (ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual) und der Packungsbeilage des Aptima-Probentransferkits bearbeitet. Nach der Bearbeitung des Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) mit dem ThinPrep 2000-Prozessor wurde die Probe in das Aptima-Probentransferkit zum Test mit dem Aptima Combo 2 Assay transferiert. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und endozervikalen Abstrichproben wurden mit dem Aptima Combo 2 Assay getestet.

Die Sensitivität und Spezifität wurden für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) berechnet, indem die Ergebnisse mit einem Algorithmus für den Patienteninfektionsstatus verglichen wurden. Im Algorithmus beruhte die Kennzeichnung eines Probanden als mit CT oder GC infiziert oder nicht infiziert auf Ergebnissen für endozervikale Abstrichproben aus zwei im Handel erhältlichen NAATs (Tabellen 7c und 11c). Für CT enthielten die Referenz-NAATs den Aptima Combo 2 Assay und den Aptima CT-Assay. Für GC enthielten die Referenz-NAATs den Aptima Combo 2 Assay und den Aptima GC Assay. Positive Ergebnisse von beiden Referenz-NAATs waren zur Bestimmung eines *infizierten* Patienten erforderlich. Ein *nicht infizierter* Patient ergab sich, wenn die Ergebnisse aus den beiden Referenz-NAATs widersprüchlich oder negativ waren.

Die Sensitivität und Spezifität für CT in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die im Aptima Combo 2 Assay getestet wurden, werden nach Symptomstatus und insgesamt in Tabelle 5c präsentiert. Für CT betrug die

Gesamtsensitivität 96,7 % (87/90). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden lag die Sensitivität jeweils bei 96,7 % (29/30) und 96,7 % (58/60). Die Gesamtspezifität für die Papanicolaou-Abstriche in CT PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) betrug 99,2 % (1545/1557). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden betrug die Spezifität jeweils 98,5 % (324/329) und 99,4 % (1221/1228). Tabelle 6c zeigt die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für CT in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) im Aptima Combo 2 Assay nach Prü fzentrum und insgesamt auf. Für CT lag die Sensitivität im Bereich von 92,9 % bis 100 %. Die Spezifität lag im Bereich von 97,7 % bis 100 %.

Die Sensitivität und Spezifität für GC in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die im Aptima Combo 2 Assay getestet wurden, werden nach Symptomstatus und insgesamt in Tabelle 9c präsentiert. Für GC betrug die Gesamtsensitivität 92,3 % (12/13). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden lag die Sensitivität jeweils bei 100 % (7/7) und 83,3 % (5/6). Die Gesamtspezifität für die Papanicolaou-Abstriche in GC PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) betrug 99,8 % (1630/1634). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden betrug die Spezifität jeweils 100 % (352/352) und 99,7 % (1278/1282). Tabelle 10c zeigt die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für GC in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) im Aptima Combo 2 Assay nach Prü fzentrum und insgesamt auf. Für GC lag die Sensitivität im Bereich von 80,0 % bis 100 %. Die Spezifitäten lagen im Bereich von 99,0 % bis 100 %.

Die Verteilung der zervikalen Probenentnahmeeinstrumente, die in dieser klinischen Studie verwendet wurden, ist nach Prü fzentrum in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Zusammenfassung der zervikalen Probenentnahmeeinstrumente, die in der Studie mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) verwendet wurden**

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

Leistungstabellen für *Chlamydia trachomatis*

## C. trachomatis Sensitivität und Spezifität

Tabelle 5a: Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten

Patientenprobe	Symptomstatus	N	TP	FP <sup>a</sup>	TN	FN	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	
Männlich	Abstrichprobe	Sympt.	676	190	15 <sup>a</sup>	464	7	96,4 % (92,8-98,6)	96,9 % (94,9-98,2)
		Asympt.	388	70	5 <sup>b</sup>	309	4	94,6 % (86,7-98,5)	98,4 % (96,3-99,5)
		All <sup>1</sup>	1065	260	20 <sup>c</sup>	774	11	95,9 % (92,9-98,0)	97,5 % (96,1-98,5)
	Urin	Sympt.	694	199	8 <sup>d</sup>	484	3	98,5 % (95,7-99,7)	98,4 % (96,8-99,3)
		Asympt.	400	77	4 <sup>e</sup>	316	3	96,3 % (89,4-99,2)	98,8 % (96,8-99,7)
		All <sup>1</sup>	1095	276	12 <sup>f</sup>	801	6	97,9 % (95,4-99,2)	98,5 % (97,4-99,2)
Weiblich	Abstrichprobe	Sympt.	819	133	22 <sup>g</sup>	653	11	92,4 % (86,7-96,1)	96,7 % (95,1-97,9)
		Asympt.	569	61	6 <sup>h</sup>	501	1	98,4 % (91,3-100)	98,8 % (97,4-99,6)
		All <sup>2</sup>	1389	195	28 <sup>i</sup>	1154	12	94,2 % (90,1-97,0)	97,6 % (96,6-98,4)
	Urin	Sympt.	821	136	8 <sup>j</sup>	668	9	93,8 % (88,5-97,1)	98,8 % (97,7-99,5)
		Asympt.	569	60	5 <sup>k</sup>	502	2	96,8 % (88,8-99,6)	99,0 % (97,7-99,7)
		All <sup>2</sup>	1391	197	13 <sup>l</sup>	1170	11	94,7 % (90,7-97,3)	98,9 % (98,1-99,4)
Gesamt	Abstrichprobe	Sympt.	1495	323	37 <sup>m</sup>	1117	18	94,7 % (91,8-96,8)	96,8 % (95,6-97,7)
		Asympt.	957	131	11 <sup>n</sup>	810	5	96,3 % (91,6-98,8)	98,7 % (97,6-99,3)
		All <sup>3</sup>	2454	455	48 <sup>o</sup>	1928	23	95,2 % (92,9-96,9)	97,6 % (96,8-98,2)
	Urin	Sympt.	1515	335	16 <sup>p</sup>	1152	12	96,5 % (94,0-98,2)	98,6 % (97,8-99,2)
		Asympt.	969	137	9 <sup>q</sup>	818	5	96,5 % (92,0-98,8)	98,9 % (97,9-99,5)
		All <sup>3</sup>	2486	473	25 <sup>r</sup>	1971	17	96,5 % (94,5-98,0)	98,7 % (98,2-99,2)

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

<sup>1</sup> Umfasst einen männlichen Probanden, für den keine Symptome berichtet wurden.

<sup>2</sup> Umfasst eine weibliche Probandin, für die keine Symptome berichtet wurden.

<sup>3</sup> Umfasst einen männlichen Probanden und eine weibliche Probandin, für die keine Symptome berichtet wurden.

<sup>4</sup> Alternative TMA-Ergebnisse für CT stellen # Anzahl positive Ergebnisse/# Anzahl getestete Proben dar: a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4;

f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13; m: 29/36; n: 7/11; o: 36/47; p: 6/16; q: 1/9 und r: 7/25.

Tabelle 5b: Vaginale Abstrichproben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Patientenprobe	Symptomstatus	N	TP	FP <sup>1</sup>	TN	FN	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	
Von der Patientin (selbst) durchgeführter	Vaginalabstrich	Asympt.	628	60	18 <sup>a</sup>	549	1	98,4 % (91,2-100)	96,8 % (95,0-98,1)
		Sympt.	809	111	25 <sup>b</sup>	669	4	96,5 % (91,3-99,0)	96,4 % (94,7-97,7)
Vom Kliniker entnommener	Vaginalabstrich	Asympt.	636	59	16 <sup>c</sup>	559	2	96,7 % (88,7-99,6)	97,2 % (95,5-98,4)
		Alle	1445	170	41 <sup>d</sup>	1228	6	96,6 % (92,7-98,7)	96,8 % (95,6-97,7)

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

<sup>1</sup> Alternative TMA-Ergebnisse für CT stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16 und d: 32/41.

**Tabelle 5c: PreservCyt-Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin**

Symptomstatus	AC2/CT PreservCyt- Ergebnis					Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)
		+/+	+/-	-/+	-/-		
<b>Asympt.</b>	Positiv	58	1	0	6	96,7 % (88,5-99,6)	99,4 % (98,8-99,8)
	Negativ	2	1	12	1208		
	Gesamt	60	2	12	1214		
<b>Sympt.</b>	Positiv	29	0	0	5	96,7 % (82,8-99,9)	98,5 % (96,5-99,5)
	Negativ	1	3	4	317		
	Gesamt	30	3	4	322		
<b>Alle</b>	Positiv	87	1	0	11	96,7 % (90,6-99,3)	99,2 % (98,7-99,6)
	Negativ	3	4	16	1525		
	Gesamt	90	5	16	1536		

+/+ = Positives Ergebnis der endozervikalen Abstrichprobe im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

+/- = Positives Ergebnis der endozervikalen Abstrichprobe im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

-/+ = Negatives Ergebnis der endozervikalen Abstrichprobe im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

-/- = Negatives Ergebnis der endozervikalen Abstrichprobe im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

## C. trachomatis Leistung nach Prüfzentrum

Tabelle 6a: Probe mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten

Patientenprobe	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Präv. (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
Abstrichprobe	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5-99,9)	95,0 % (89,5-98,2)	85,4	99,1
	2	93	19	2	72	0	20,4	100 % (82,4-100)	97,3 % (90,6-99,7)	90,5	100
	3	248	76	5	165	2	31,5	97,4 % (91,0-99,7)	97,1 % (93,3-99,0)	93,8	98,8
	4	51	12	1	38	0	23,5	100 % (73,5-100)	97,4 % (86,5-99,9)	92,3	100
	5	138	24	0	113	1	18,1	96,0 % (79,6-99,9)	100 % (96,8-100)	100	99,1
	6	353	74	6	268	5	22,4	93,7 % (85,8-97,9)	97,8 % (95,3-99,2)	92,5	98,2
	7	25	20	0	3	2	88,0*	90,9 % (70,8-98,9)	100 % (29,2-100)	100	60,0
	ALLE	1065	260	20	774	11	25,4	95,9 % (92,9-98,0)	97,5 % (96,1-98,5)	92,9	98,6
<b>Männlich</b>											
Urin	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2 % (85,5-99,9)	95,0 % (89,5-98,2)	85,4	99,1
	2	96	22	1	73	0	22,9	100 % (84,6-100)	98,6 % (92,7-100)	95,7	100
	3	249	78	2	169	0	31,3	100 % (95,4-100)	100 % (95,8-99,9)	97,5	100
	4	51	12	0	39	0	23,5	100 % (73,5-100)	98,8 % (91,0-100)	100	100
	5	162	31	2	129	0	19,1	100 % (88,8-100)	98,5 % (94,6-99,8)	93,9	100
	6	353	74	1	273	5	22,4	93,7 % (85,8-97,9)	99,6 % (98,0-100)	98,7	98,2
	7	27	24	0	3	0	88,9*	100 % (85,8-100)	100 % (29,2-100)	100	100
	ALLE	1095	276	12	801	6	25,8	97,9 % (95,4-99,2)	98,5 % (97,4-99,2)	95,8	99,3
Abstrichprobe	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3-99,3)	96,5 % (91,3-99,0)	89,5	98,2
	2	81	11	1	68	1	14,8	91,7 % (61,5-99,8)	98,6 % (92,2-100)	91,7	98,6
	3	184	51	13	114	6	31,0	89,5 % (78,5-96,0)	89,8 % (83,1-94,4)	79,7	95,0
	4	196	27	2	167	0	13,8	100 % (87,2-100)	98,8 % (95,8-99,9)	93,1	100
	5	370	27	1	341	1	7,6	96,4 % (81,7-99,9)	99,7 % (98,4-100)	96,4	99,7
	6	274	35	7	230	2	13,5	94,6 % (81,8-99,3)	97,0 % (94,0-98,8)	83,3	99,1
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2-100)	100 % (97,1-100)	100	100
	ALLE	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2 % (90,1-97,0)	97,6 % (96,6-98,4)	87,4	99,0
<b>Weiblich</b>											
Urin	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4 % (81,3-99,3)	96,5 % (91,3-99,0)	89,5	98,2
	2	81	12	1	68	0	14,8	100 % (73,5-100)	98,6 % (92,2-100)	92,3	100
	3	185	54	3	125	3	30,8	94,7 % (85,4-98,9)	97,7 % (93,3-99,5)	94,7	97,7
	4	196	24	2	167	3	13,8	88,9 % (70,8-97,6)	98,8 % (95,8-99,9)	92,3	98,2
	5	369	28	2	338	1	7,9	96,6 % (82,2-99,9)	99,4 % (97,9-99,9)	93,3	99,7
	6	276	35	1	238	2	13,4	94,6 % (81,8-99,3)	99,6 % (97,7-100)	97,2	99,2
	7	134	10	0	124	0	7,5	100 % (69,2-100)	100 % (97,1-100)	100	100
	ALLE	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7 % (90,7-97,3)	98,9 % (98,1-99,4)	93,8	99,1

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

\* Prävalenz überschätzt aufgrund Einschränkung der anfänglichen Probenentnahme auf Screening für symptomatische Probanden.

**Tabelle 6b: Vaginale Abstrichproben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin**

Patientenprobe	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Präv. (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich	1	70	14	3	53	0	20,0	100 % (76,8-100)	94,6 % (85,1-98,9)	82,4	100
	2	45	13	3	29	0	28,9	100 % (75,3-100)	90,6 % (75,0-98,0)	81,3	100
	3	45	4	2	39	0	8,9	100 % (39,8-100)	95,1 % (83,5-99,4)	66,7	100
	4	152	6	3	142	1	4,6	85,7 % (42,1-99,6)	99,7 % (94,1-99,6)	66,7	99,3
	5	130	7	3	120	0	5,4	100 % (59,0-100)	97,6 % (93,0-99,5)	70,0	100
	6	75	8	2	65	0	10,7	100 % (63,1-100)	97,0 % (89,6-99,6)	80,0	100
	7	68	5	1	62	0	7,4	100 % (47,8-100)	98,4 % (91,5-100)	83,3	100
	8	43	3	1	39	0	7,0	100 % (29,2-100)	97,5 % (86,8-99,9)	75,0	100
	ALLE	628	60	18	549	1	9,7	98,4 % (91,2-100)	96,8 % (95,0-98,1)	76,9	99,8
Vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4 % (81,3-99,3)	95,3 % (91,2-97,8)	79,1	98,9
	2	196	50	5	139	2	26,5	96,2 % (86,8-99,5)	96,5 % (92,1-98,9)	90,9	98,6
	3	113	9	3	101	0	8,0	100 % (66,4-100)	97,1 % (91,8-99,4)	75,0	100
	4	262	19	11	231	1	7,6	95,0 % (75,1-99,9)	95,5 % (92,0-97,7)	63,3	99,6
	5	199	13	2	184	0	6,5	100 % (75,3-100)	98,9 % (96,2-99,9)	86,7	100
	6	296	33	9	254	0	11,1	100 % (89,4-100)	96,6 % (93,6-98,4)	78,6	100
	7	102	9	1	91	1	9,8	90,0 % (55,5-99,7)	98,9 % (94,1-100)	90,0	98,9
	8	50	3	1	46	0	6,0	100 % (29,2-100)	97,9 % (88,7-99,9)	75,0	100
	ALLE	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6 % (92,7-98,7)	96,8 % (95,6-97,7)	80,6	99,5

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

**Tabelle 6c: PreservCyt-Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin**

Prüfzentrum	AC2/CT PreservCyt-Ergebnis	+/+	+/-	-/+	-/-	Präv. (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
1	Positiv	14	0	0	2	14,0	100 % (76,8-100)	97,7 % (91,9-99,7)	87,5	100
	Negativ	0	0	1	83					
	Gesamt	14	0	1	85					
2	Positiv	4	0	0	0	3,2	100 % (39,8-100)	100 % (97,0-100)	100	100
	Negativ	0	0	2	118					
	Gesamt	4	0	2	118					
3	Positiv	29	0	0	2	6,5	93,5 % (78,6-99,2)	99,5 % (98,4-99,9)	93,5	99,5
	Negativ	2	0	2	440					
	Gesamt	31	0	2	442					
4	Positiv	8	1	0	4	2,8	100 % (63,1-100)	98,2 % (95,9-99,4)	61,5	100
	Negativ	0	2	1	271					
	Gesamt	8	3	1	275					
5	Positiv	13	0	0	2	4,7	92,9 % (66,1-99,8)	99,3 % (97,5-99,9)	86,7	99,6
	Negativ	1	1	4	276					
	Gesamt	14	1	4	278					
6	Positiv	19	0	0	1	5,2	100 % (82,4-100)	99,7 % (98,4-100)	95,0	100
	Negativ	0	1	6	337					
	Gesamt	19	1	6	338					
Alle	Positiv	87	1	0	11	5,5	96,7 % (90,6-99,3)	99,2 % (98,7-99,6)	87,9	99,8
	Negativ	3	4	16	1525					
	Gesamt	90	5	16	1536					

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.  
 +/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.  
 -/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.  
 -/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

**Chlamydia trachomatis** Analyse auf Infektionsstatus bei weiblichen Patienten**Tabelle 7a: Endozervixabstrich und Urinprobe**

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt.	Asympt.
infiziert	NA	NA	+	+	+	+	1	0
infiziert	NA	+	NA	+	+	+	1	0
infiziert	NA	+	+	+	-	+	0	1
infiziert	-	+	NA	+	-	+	1	0
infiziert	-	+	-	+	-	+	4	0
infiziert	-	+	-	+	+	+	6	1
infiziert	-	+	+	+	-	+	1	0
infiziert	-	+	+	+	+	+	7	3
infiziert	+	NA	+	+	+	+	1	0
infiziert	+	-	NA	+	+	-	1	0
infiziert	+	-	+	-	-	-	1	0
infiziert	+	-	+	-	+	-	7	1
infiziert	+	-	+	-	+	+	2	1
infiziert	+	-	+	+	+	-	1	0
infiziert	+	-	+	+	+	+	3	3
infiziert	+	+	NA	+	+	+	6	2
infiziert	+	+	-	NA	+	+	1	0
infiziert	+	+	-	+	+	+	7	3
infiziert	+	+	+	NA	+	+	1	0
infiziert	+	+	+	-	+	+	2	2
infiziert	+	+	+	+	-	-	1	0
infiziert	+	+	+	+	-	+	1	1
infiziert	+	+	+	+	+	NA	1	0
infiziert	+	+	+	+	+	+	88	44
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	-	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	NA	2	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	648	497
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	18	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	4	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	4	2
Gesamt							822	570

**FU** = Female Urine (weibl. Urin); **FS** = Female Endocervical swab (weibl. endozervikaler Abstrich).  
 Nicht zutr. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

**Tabelle 7b: Von den Patienten (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe**

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
infiziert	+	+	+	+	+	+	79	43	122
infiziert	+	+	+	+	+	-	0	1	1
infiziert	+	+	+	+	-	+	1	0	1
infiziert	+	+	+	+	NA	-	1	0	1
infiziert	+	-	+	+	+	+	8	5	13
infiziert	+	-	+	+	-	-	1	0	1
infiziert	+	-	+	+	NA	+	1	0	1
infiziert	+	=	+	+	+	+	1	0	1
infiziert	-	+	+	+	+	+	8	3	11
infiziert	-	+	+	+	-	-	1	0	1
infiziert	-	-	+	+	+	+	1	2	3
infiziert	-	NA	+	+	+	+	1	0	1
infiziert	+	+	+	-	+	+	5	3	8
infiziert	+	-	+	-	+	+	5	0	5
infiziert	+	-	+	-	-	+	2	0	2
infiziert	+	+	-	+	+	+	0	1	1
infiziert	-	+	-	+	+	+	1	4	5
infiziert	-	+	-	+	+	-	1	0	1
infiziert	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Nicht infiziert	-	-	+	-	NA	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	NA	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	-	11	8	19
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	=	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	-	0	1	1

**Tabelle 7b: Von den Patienten (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe (Fortsetzung)**

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2 (Aptima Combo 2)		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
Nicht infiziert	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Gesamt							811	640	1451

FS = Female Endocervical Swab (weibl. endozervikaler Abstrich); FU = Female Urine (weibl. Urin); PVS = Asymptomatic Patient-Collected Vaginal Swab (von der Patientin (selbst) durchgeführter asymptomatischer Vaginalabstrich); CVS = Clinician-Collected Vaginal Swab (vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe). Nicht zutr. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar. Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

**Tabelle 7c: Ergebnisse für Patienteninfektionsstatus für C. trachomatis in klinischer Studie mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)**

Patienteninfektionsstatus	Endozervixabstrich- Ergebnis		Symptomstatus	
	AC2	ACT	Sympt.	Asympt.
infiziert	+	+	30	60
nicht infiziert	-	+	4	12
nicht infiziert	+	-	3	2
nicht infiziert	-	-	322	1214
Gesamt			359	1288

**C. trachomatis Analyse auf Infektionsstatus bei männlichen Patienten****Tabelle 8: C. trachomatis - Analyse der urethralen Abstrichproben und Urinproben auf Patienteninfektionsstatus bei Männern**

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sympt.	Asympt.
infiziert	NA	+	+	+	+	2	0
infiziert	-	+	+	+	+	10	4
infiziert	+	NA	+	+	NA	4	6
infiziert	+	NA	+	+	-	2	0
infiziert	+	NA	+	+	+	21	1
infiziert	+	-	+	+	-	3	3
infiziert	+	-	+	+	+	4	3
infiziert	+	+	NA	-	+	1	0
infiziert	+	+	NA	+	+	8	2
infiziert	+	+	-	+	+	12	4
infiziert	+	+	+	-	-	1	0
infiziert	+	+	+	-	+	1	3
infiziert	+	+	+	+	NA	1	0
infiziert	+	+	+	+	-	1	1
infiziert	+	+	+	+	+	131	53
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	13	8
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	461	303
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	10	5
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	3	4
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	5	0
Gesamt						694	402

MU = Male Urine (männl. Urin); MS = Male Urethral Swab (männl. urethrale Abstrichprobe).  
Nicht zutr. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

Leistungstabellen für *Neisseria gonorrhoeae**N. gonorrhoeae* Sensitivität und Spezifität

Tabelle 9a: Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten

Patientenprobe	Symptome	N	TP	FP <sup>a</sup>	TN	FN	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	
Männlich	Abstrichprobe	Sympt.	724	304	5 <sup>a</sup>	412	3	99,0 % (97,2–99,8)	98,8 % (97,2–99,6)
		Asympt.	378	15	12 <sup>b</sup>	351	0	100 % (78,2–100)	96,7 % (94,3–98,3)
		All <sup>1</sup>	1103	319	17 <sup>c</sup>	764	3	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)
	Urin	Sympt.	750	311	1 <sup>d</sup>	433	5	98,4 % (96,3–99,5)	99,8 % (98,7–100)
		Asympt.	383	13	2 <sup>e</sup>	368	0	100 % (75,3–100)	99,5 % (98,1–99,9)
		All <sup>1</sup>	1134	324	3 <sup>f</sup>	802	5	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)
Weiblich	Abstrichprobe	Sympt.	881	94	15 <sup>g</sup>	772	0	100 % (96,2–100)	98,1 % (96,9–98,9)
		Asympt.	596	31	2 <sup>h</sup>	562	1	96,9 % (83,8–99,9)	99,6 % (98,7–100)
		All <sup>2</sup>	1479	126	17 <sup>i</sup>	1335	1	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)
	Urin	Sympt.	883	87	7 <sup>j</sup>	782	7	92,6 % (85,3–97,0)	99,1 % (98,2–99,6)
		Asympt.	599	28	3 <sup>k</sup>	564	4	87,5 % (71,0–96,5)	99,5 % (98,5–99,9)
		All <sup>2</sup>	1484	116	10 <sup>l</sup>	1347	11	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)
Gesamt	Abstrichprobe	Sympt.	1605	398	20 <sup>m</sup>	1184	3	99,3 % (97,8–99,8)	98,3 % (97,4–99,0)
		Asympt.	974	46	14 <sup>n</sup>	913	1	97,9 % (88,7–99,9)	98,5 % (97,5–99,2)
		All <sup>3</sup>	2582	445	34 <sup>o</sup>	2099	4	99,1 % (97,7–99,8)	98,4 % (97,8–98,9)
	Urin	Sympt.	1633	398	8 <sup>p</sup>	1215	12	97,1 % (94,9–98,5)	99,3 % (98,7–99,7)
		Asympt.	982	41	5 <sup>q</sup>	932	4	91,1 % (78,8–97,5)	99,5 % (98,8–99,8)
		All <sup>3</sup>	2618	440	13 <sup>r</sup>	2149	16	96,5 % (94,4–98,0)	99,4 % (99,0–99,7)

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

<sup>1</sup> Umfasst einen männlichen Probanden, für den keine Symptome berichtet wurden.

<sup>2</sup> Umfasst eine weibliche Probandin, für die keine Symptome berichtet wurden.

<sup>3</sup> Umfasst einen männlichen Probanden und eine weibliche Probandin, für die keine Symptome berichtet wurden.

<sup>4</sup> Alternative TMA-Ergebnisse für GC stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4 und r: 6/12.

Tabelle 9b: Vaginale Abstrichproben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Patientenprobe	Symptomstatus	N	TP	FP <sup>1</sup>	TN	FN	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	
Von der Patientin (selbst) durchgeführter	Vaginalabstrich	Asympt.	629	21	3 <sup>a</sup>	605	0	100 % (83,9–100)	99,5 % (98,6–99,9)
		Sympt.	807	51	7 <sup>b</sup>	747	2	96,2 % (87,0–99,5)	99,1 % (98,1–99,6)
Vom Kliniker entnommener	Vaginalabstrich	Asympt.	637	21	4 <sup>c</sup>	611	1	95,5 % (77,2–99,9)	99,3 % (98,3–99,8)
		Alle	1444	72	11 <sup>d</sup>	1358	3	96,0 % (88,8–99,2)	99,2 % (98,6–99,6)

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

<sup>1</sup> Alternative TMA-Ergebnisse für GC stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4 und d: 9/11.

**Tabelle 9c: PreservCyt-Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin**

Symptomstatus	AC2/GC PreservCyt- Ergebnis	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)
Asympt.	Positiv	5	0	1 <sup>1</sup>	3	83,3 % (35,9-99,6)	99,7 % (99,2-99,9)
	Negativ	1	0	5	1273		
	Gesamt	6	0	6	1276		
Sympt.	Positiv	7	0	0	0	100 % (59,0-100)	100 % (99,0-100)
	Negativ	0	0	0	352		
	Gesamt	7	0	0	352		
Alle	Positiv	12	0	1	3	92,3 % (64,0-99,8)	99,8 % (99,4-99,9)
	Negativ	1	0	5	1625		
	Gesamt	13	0	6	1628		

<sup>1</sup> Eine Probe wies ein widersprüchliches Ergebnis auf: Unbestimmtes Endozervixabstrich-Ergebnis im Aptima Combo 2 Assay/Positives Endozervixabstrich-Ergebnis im APTIMA GC Assay.

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

+/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

**Neisseria gonorrhoeae Leistung nach Prüfzentrum****Tabelle 10a: Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten**

Patientenprobe	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Präv. (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Abstrichprobe	1	159	56	1	101	1	35,8	98,2 % (90,6–100)	99,0 % (94,7–100)	98,2	99,0
	2	97	13	0	84	0	13,4	100 % (75,3–100)	100 % (95,7–100)	100	100
	3	264	71	6	187	0	26,9	100 % (94,9–100)	96,9 % (93,4–98,9)	92,2	100
	4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
	5	139	12	0	127	0	8,6	100 % (73,5–100)	100 % (97,1–100)	100	100
	6	336	94	10	231	1	28,3	98,9 % (94,3–100)	95,9 % (92,5–98,0)	90,4	99,6
	7	55	53	0	1	1	98,2*	98,1 % (90,1–100)	100 % (2,5–100)	100	50,0
	ALLE	1103	319	17	764	3	29,2	99,1 % (97,3–99,8)	97,8 % (96,5–98,7)	94,9	99,6
<b>Männlich</b>											
Urin	1	161	57	0	103	1	36,0	98,3 % (90,8–100)	100 % (96,5–100)	100	99,0
	2	104	19	0	85	0	18,3	100 % (82,4–100)	100 % (95,8–100)	100	100
	3	265	71	2	192	0	26,8	100 % (94,9–100)	99,0 % (96,3–99,9)	97,3	100
	4	53	20	0	33	0	37,7	100 % (83,2–100)	100 % (89,4–100)	100	100
	5	160	14	0	146	0	8,8	100 % (76,8–100)	100 % (97,5–100)	100	100
	6	335	89	1	241	4	27,8	95,7 % (89,4–98,8)	99,6 % (97,7–100)	98,9	98,4
	7	56	54	0	2	0	96,4*	100 % (93,4–100)	100 % (15,8–100)	100	100
	ALLE	1134	324	3	802	5	29,0	98,5 % (96,5–99,5)	99,6 % (98,9–99,9)	99,1	99,4
Abstrichprobe	1	196	30	2	164	0	15,3	100 % (88,4–100)	98,8 % (95,7–99,9)	93,8	100
	2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
	3	191	31	2	158	0	16,2	100 % (88,8–100)	98,8 % (95,6–99,8)	93,9	100
	4	215	7	0	208	0	3,3	100 % (59,0–100)	100 % (98,2–100)	100	100
	5	382	8	1	373	0	2,1	100 % (63,1–100)	99,7 % (98,5–100)	88,9	100
	6	278	36	8	234	0	12,9	100 % (90,3–100)	96,7 % (93,6–98,6)	81,8	100
	7	134	5	3	126	0	3,7	100 % (47,8–100)	97,7 % (93,4–99,5)	62,5	100
	ALLE	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2 % (95,7–100)	98,7 % (98,0–99,3)	88,1	99,9
<b>Weiblich</b>											
Urin	1	196	24	2	164	6	15,3	80,0 % (61,4–92,3)	98,8 % (95,7–99,9)	92,3	96,5
	2	83	9	1	72	1	12,0	90,0 % (55,5–99,7)	98,6 % (92,6–100)	90,0	98,6
	3	191	30	2	158	1	16,2	96,8 % (83,3–99,9)	98,8 % (95,6–99,8)	93,8	99,4
	4	215	5	2	206	2	3,3	71,4 % (29,0–96,3)	99,0 % (96,6–99,9)	71,4	99,0
	5	383	8	0	375	0	2,1	100 % (63,1–100)	100 % (99,0–100)	100	100
	6	282	35	2	244	1	12,8	97,2 % (85,5–99,9)	99,2 % (97,1–99,9)	94,6	99,6
	7	134	5	1	128	0	3,7	100 % (47,8–100)	99,2 % (95,8–100)	83,3	100
	ALLE	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3 % (85,0–95,6)	99,3 % (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

\* Prävalenz überschätzt aufgrund Einschränkung der anfänglichen Probenentnahme auf Screening für symptomatische Probanden.

**Tabelle 10b: Vaginale Abstrichproben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin**

Patientenprobe	Prüfzentrum	N	TP	FP	TN	FN	Präv. (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
Von der Patientin (selbst) durchgeführter Vaginalabstrich	1	70	5	1	65	0	7,1	100 % (47,8-100)	98,5 % (91,7-100)	83,3	100
	2	46	7	0	39	0	15,2	100 % (59,0-100)	100 % (91,0-100)	100	100
	3	45	2	0	43	0	4,4	100 % (15,8-100)	100 % (91,8-100)	100	100
	4	152	1	0	151	0	0,7	100 % (2,5-100)	100 % (97,6-100)	100	100
	5	130	1	0	129	0	0,8	100 % (2,5-100)	100 % (97,2-100)	100	100
	6	75	5	2	68	0	6,7	100 % (47,8-100)	97,1 % (90,1-99,7)	71,4	100
	7	68	0	0	68	0	0,0	n. z.	100 % (94,7-100)	n. z.	100
	8	43	0	0	43	0	0,0	n. z.	100 % (91,8-100)	n. z.	100
	ALLE	629	21	3	605	0	3,3	100 % (83,9-100)	99,5 % (98,6-99,9)	87,5	100
Vom Kliniker entnommener Vaginalabstrich	1	227	12	3	212	0	5,3	100 % (73,5-100)	98,6 % (96,0-99,7)	80,0	100
	2	196	31	2	163	0	15,8	100 % (88,8-100)	98,8 % (95,7-99,9)	93,9	100
	3	113	3	0	109	1	3,5	75,0 % (19,4-99,4)	100 % (96,7-100)	100	99,1
	4	262	5	2	255	0	1,9	100 % (47,8-100)	99,2 % (97,2-99,9)	71,4	100
	5	198	2	0	196	0	1,0	100 % (15,8-100)	100 % (98,1-100)	100	100
	6	296	18	4	272	2	6,8	90,0 % (68,3-98,8)	98,6 % (96,3-99,6)	81,8	99,3
	7	102	0	0	102	0	0,0	n. z.	100 % (96,4-100)	n. z.	100
	8	50	1	0	49	0	2,0	100 % (2,5-100)	100 % (92,7-100)	100	100
	ALLE	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0 % (88,8-99,2)	99,2 % (98,6-99,6)	86,7	99,8

TP = True Positive (echt positiv); FP = False Positive (falsch positiv); TN = True Negative (echt negativ); FN = False Negative (falsch negativ).

**Tabelle 10c: PreservCyt-Proben mit dem Aptima Combo 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin**

Prüf- zentrum	AC2/GC PreservCyt- Ergebnis					Präv. (%)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (%)	NPV (%)
		+/+	+/-	-/+	-/-					
1	Positiv	5	0	0	0	5,0	100 % (47,8-100)	100 % (96,2-100)	100	100
	Negativ	0	0	0	95					
	Gesamt	5	0	0	95					
2	Positiv	1	0	0	0	0,8	100 % (2,5-100)	100 % (97,0-100)	100	100
	Negativ	0	0	0	123					
	Gesamt	1	0	0	123					
3	Positiv	4	0	0	0	1,1	80,0 % (28,4-99,5)	100 % (99,2-100)	100	99,8
	Negativ	1	0	0	470					
	Gesamt	5	0	0	470					
4	Positiv	1	0	0	0	0,3	100 % (2,5-100)	100 % (98,7-100)	100	100
	Negativ	0	0	3	283					
	Gesamt	1	0	3	283					
5	Positiv	0	0	0	3	0,0	n. z.	99,0 % (97,1-99,8)	0,0	100
	Negativ	0	0	0	294					
	Gesamt	0	0	0	297					
6	Positiv	1	0	1 <sup>1</sup>	0	0,3	100 % (2,5-100)	99,7 % (98,5-100)	50,0	100
	Negativ	0	0	2	360					
	Gesamt	1	0	3	360					
Alle	Positiv	12	0	1	3	0,8	92,3 % (64,0-99,8)	99,8 % (99,4-99,9)	75,0	99,9
	Negativ	1	0	5	1625					
	Gesamt	13	0	6	1628					

<sup>1</sup> Eine Probe wies ein widersprüchliches Ergebnis auf: Unbestimmtes Endozervixabstrich-Ergebnis im Aptima Combo 2 Assay/Positives Endozervixabstrich-Ergebnis im APTIMA GC Assay.

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

+/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

**Neisseria gonorrhoeae Analyse auf Infektionsstatus bei weiblichen Patienten****Tabelle 11a: Endozervixabstrich und Urinprobe**

Patienteninfektionsstatus	NAAT		Kultur	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	FU	FS	FS	FU	FS	Sympt.	Asympt.
infiziert	NA	+	+	+	+	1	1
infiziert	-	-	+	-	-	0	1
infiziert	-	+	+	-	+	5	2
infiziert	-	+	+	+	+	9	2
infiziert	+	NA	+	+	+	1	0
infiziert	+	-	+	+	+	3	1
infiziert	+	+	NA	+	+	0	1
infiziert	+	+	-	+	+	11	2
infiziert	+	+	+	-	+	2	1
infiziert	+	+	+	+	+	62	21
nicht infiziert	-	-	-	-	NA	2	3
nicht infiziert	-	-	-	-	-	768	559
nicht infiziert	-	-	-	-	+	12	2
nicht infiziert	-	-	-	+	-	4	3
nicht infiziert	-	-	-	+	+	3	0
<b>Gesamt</b>						<b>883</b>	<b>599</b>

**FU** = Female Urine (weibl. Urin); **FS** = Female Endocervical swab (weibl. endozervikaler Abstrich).  
Nicht zutr. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

**Tabelle 11b: Von den Patienten (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe - Probenanalyse**

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2		Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
infiziert	+	+	+	+	+	+	44	15	59
infiziert	+	+	+	+	+	-	1	0	1
infiziert	+	+	+	+	NA	+	0	1	1
infiziert	+	-	+	+	+	+	2	2	4
infiziert	+	NA	+	+	+	+	1	0	1
infiziert	-	+	+	+	+	+	1	1	2
infiziert	-	-	+	+	+	+	1	1	2
infiziert	+	+	+	-	+	+	1	0	1
infiziert	+	-	+	-	+	+	1	1	2
infiziert	+	-	+	-	+	-	1	0	1
infiziert	+	+	-	+	+	+	1	0	1
infiziert	-	+	-	+	+	+	0	1	1
infiziert	-	+	-	+	+	-	0	1	1
infiziert	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Nicht infiziert	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	-	15	9	24
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nicht infiziert	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Gesamt							810	640	1450

**FS** = Female Endocervical Swab (weibl. endozervikaler Abstrich); **FU** = Female Urine (weibl. Urin);  
**PVS** = Asymptomatic Patient-Collected Vaginal Swab (von der Patientin (selbst) durchgeführter asymptomatischer Vaginalabstrich); **CVS** = Clinician-Collected Vaginal Swab (vom Kliniker entnommene Vaginalabstrichprobe);  
Nicht zutr. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar. Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

***N. gonorrhoeae* Analyse auf Infektionsstatus bei weiblichen Patienten**  
**Tabelle 11c: Ergebnisse für Patienteninfektionsstatus für *N. gonorrhoeae* in klinischer Studie mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)**

Patienteninfektionsstatus	Endozervixabstrich-Ergebnis		Symptomstatus	
	AC2	AGC	Sympt.	Asympt.
infiziert	+	+	7	6
nicht infiziert	=	+	0	1
nicht infiziert	-	+	0	5
nicht infiziert	-	-	352	1276
Gesamt			359	1288

***N. gonorrhoeae* Analyse auf Infektionsstatus bei männlichen Patienten**

**Tabelle 12: Urethrale Abstrichprobe und Urinprobe**

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		Kultur	Aptima Combo 2 Assay		Symptomstatus	
	MU	MS	MS	MU	MS	Sympt.	Asympt.
infiziert	NA	+	+	+	+	1	0
infiziert	-	NA	+	NA	+	0	1
infiziert	-	NA	+	+	+	1	0
infiziert	-	-	+	-	-	1	0
infiziert	-	+	+	+	+	4	1
infiziert	+	NA	+	NA	+	0	1
infiziert	+	NA	+	+	NA	8	0
infiziert	+	NA	+	+	-	1	0
infiziert	+	NA	+	+	+	50	1
infiziert	+	-	+	+	+	4	1
infiziert	+	+	NA	+	+	1	0
infiziert	+	+	-	+	+	11	1
infiziert	+	+	+	-	-	1	0
infiziert	+	+	+	-	+	3	0
infiziert	+	+	+	+	NA	1	0
infiziert	+	+	+	+	+	229	9
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	NA	+	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	17	9
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	411	349
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	5	10
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	0	1
Gesamt						750	387

**MU** = Male Urine (männl. Urin); **MS** = Male Urethral Swab (männl. urethrale Abstrichprobe);  
 Nicht zutr. = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

## RLU-Verteilung von Aptima-Kontrollen

Die Verteilung der RLU für die Aptima Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT und die Aptima Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC aus allen Aptima Combo 2 Assay-Läufen, die während der klinischen Probenstudien durchgeführt wurden, werden in Tabelle 13 präsentiert.

**Tabelle 13: Verteilung der Gesamtanzahl der RLU der Aptima Combo 2 Assay-Kontrollen**

Kontrolle	Statistik	Gesamtanzahl der RLU (x 1000)		
		Klinische Studie mit Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben	Klinische Studie der vaginalen Abstrichproben	Klinische Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt liquid Pap)
Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC	Maximum	1572	1996	1747
	75. Perzentil	1160	1279	1264
	Median	1063	1135	1165
	25. Perzentil	996	933	1024
	Minimum	274	174	494
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	Maximum	1359	1420	1438
	75. Perzentil	1202	1255	1288
	Median	1093	1169	1201
	25. Perzentil	989	1084	1099
	Minimum	167	249	166

## Präzisionsstudie

Präzisionstests wurden an drei Prüfzentren durchgeführt, um Maße der Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit zu erhalten. Die Präzisionsstudien wurden als Teil der klinischen Studie der Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben sowie der klinischen Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) durchgeführt. Für die erstere Studie wurden jedem Prüfzentrum drei identische Panels mit 13 Proben mit 0 bis 500 fg CT rRNA, 0 bis 25.000 fg GC rRNA oder Kombinationen von CT- und GC rRNA bereitgestellt. Die Tests wurden über einen Zeitraum von drei Tagen mit verschiedenen Assay Kit-Chargen an jedem Tag durchgeführt. Die Gesamtanzahl der RLU und die deskriptiven Statistiken für laufintern, zwischen Läufen und zwischen Prüfzentren sind in Tabelle 14a zusammengefasst.

Für die spätere Präzisionsstudie wurde die Reproduzierbarkeit mit einem 12-Elemente-Panel bestimmt, das durch Spiken der PreservCyt-Lösung mit 0 bis 2.000 fg/Assay CT und 0 bis 5.000 fg/Assay GC rRNA und Aliquotieren von 1,0 ml in das Aptima-Probentransferkit-Sammelröhrchen erzeugt wurde. Zwei (2) Anwender an jedem der drei Prüfzentren führten einen Lauf pro Tag an jedem der drei Tage durch, was insgesamt drei gültige Läufe pro Anwender ergab. Die Tests wurden mit einer Assay Kit-Charge durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Präzisionsstudie sind in Tabelle 14b zusammengefasst.

Für beide Studien wurde die Reproduzierbarkeit durch Spiken des entsprechenden Transportmediums (STM; PreservCyt-Lösung) mit rRNA bestimmt. Die Reproduzierbarkeit von Tests von Abstrichproben, Urinproben oder klinischen Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) mit Zielorganismen wurde nicht ermittelt.

Tabelle 14a: Tupfertransportmedium

Panelprobe	N	RLU- Mittelwert (x1000)	Laufintern		Zwischen Läufen		Zwischen Prüfzentren		
			SA (RLU)	VK (%)	SA (RLU)	VK (%)	SA (RLU)	VK (%)	
Hoch	CT-Abstrich	54	1.055	76.588	7,3	83.711	7,9	150.332	14,2
	Doppel- Abstrich*	54	2.338	93.449	4,0	90.317	3,9	142.898	6,1
	Doppel-Urin*	54	2.281	91.487	4,0	106.715	4,7	152.747	6,7
	GC-Abstrich	54	1.265	30.561	2,4	55.642	4,4	34.413	2,7
Mittel	CT-Abstrich	54	1.001	69.831	7,0	77.701	7,8	159.774	16,0
	Doppel- Abstrich*	54	2.241	152.377	6,8	58.353	2,6	139.983	6,2
	GC-Abstrich	54	1.249	35.142	2,8	60.638	4,9	46.364	3,7
Niedrig	CT-Abstrich	54	1.013	61.795	6,1	90.906	9,0	131.207	13,0
	Doppel- Abstrich*	54	2.085	286.034	13,7	161.764	7,8	58.837	2,8
	Doppel-Urin*	54	2.201	95.705	4,3	118.760	5,4	106.802	4,9
	GC-Abstrich	54	1.177	42.478	3,6	69.821	5,9	29.836	2,5
Negativ	Abstrichprobe	54	7	1.301	18,3	2.311	32,5	1.901	26,8
	Urin	54	7	861	12,0	2.299	32,1	1.994	27,9

\* Doppelt positive Panelproben enthielten CT und GC rRNA.

Tabelle 14b: PreservCyt-Lösung

Konzentration (fg/Assay)		N	Übereinstimmung	RLU- Mittelwert (x1000)	Laufintern		Zwischen Läufen		Zwischen Prüfzentren		Zwischen Anwendern	
CT	GC				SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)
0	0	162	97,5 %	9,7	31,6	n. z.	3,4	n. z.	6,4	n. z.	4,7	n. z.
0	5.000	54	96,3 %	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2.000	0	54	100 %	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2.000	5.000	54	100 %	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100 %	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100 %	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1.000	2.500	54	100 %	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1 %	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5.000	54	100 %	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2.000	250	54	96,3 %	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU - Relative Light Units (relative Lichteinheiten); SA = Standardabweichung; VK = Variationskoeffizient; N. zutr. bedeutet, dass die Probe für negative Panelproben nicht zutrifft.

Proben mit widersprüchlichen und unbestimmten Ergebnissen wurden in der Signalvariabilitätsanalyse berücksichtigt.

Für VK- und SA-Werte gleich 0,0 ist die Variabilität aufgrund dieser Quelle sehr gering relativ zu anderen Variationsquellen.

## Analytische Leistungsmerkmale der DTS-Systeme

Siehe *Analytische Leistungsmerkmale des Tigris DTS Systems* im Anschluss an den Abschnitt *Übereinstimmung klinischer Proben mit dem Tigris DTS System* für analytische Leistungsmerkmale, die spezifisch für das Tigris DTS System sind.

Siehe *Analytische Leistungsmerkmale des Panther Systems* für analytische Leistungscharakteristika, die spezifisch für das Panther System sind.

### **Analytische Sensitivität**

Die analytische Sensitivität für *Chlamydia trachomatis* (Nachweisgrenze) wurde durch direkten Vergleich von Verdünnungen von CT-Organismen in Zellkultur und im Assay bestimmt. Der analytische Sensitivitätsanspruch für den Assay ist eine einschlussbildende Einheit (IFU; Inclusion-Forming Unit) pro Assay (7,25 IFU/Abstrichprobe, 5,0 IFU/ml Urin und 9,75 IFU/ml Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]) für alle 15 CT-Serovaren (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 und L3). Verdünnungen von unter 1,0 IFU/Assay aller Serovaren zeigten jedoch ein positives Testergebnis im Aptima Combo 2 Assay.

Die analytische Sensitivität von *Neisseria gonorrhoeae* wurde durch direkten Vergleich von Verdünnungen von 57 verschiedenen klinischen Isolaten in Kultur und im Aptima Combo 2 Assay mit Abstrichproben und Urinproben sowie 20 klinischen Isolaten mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) bestimmt. Der analytische Sensitivitätsanspruch für den Assay ist 50 Zellen/Assay (362 Zellen/Abstrich, 250 Zellen/ml Urin und 488 Zellen/ml Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]). Alle getesteten Stämme waren jedoch positiv mit weniger als 50 Zellen/Assay.

### **Analytische Spezifität**

Insgesamt 198 Organismen wurden mit dem Aptima Combo 2 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 weitere Studie für extragenitale Proben umfasste 44 Mikroben, die in den extragenitalen Abstrichen zu finden sind. Die getesteten Organismen umfassten Bakterien, Pilze, Hefe, Parasiten und Viren.

In der ersten Studie wurden alle Organismen, außer *C.psittaci*, *C.pneumoniae* und den Viren, bei  $1,0 \times 10^6$  Zellen/Assay in Abstrichproben- und Urintransportmedium 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:  $2,5 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/Assay, (b) Humanes Papillomavirus 16:  $2,9 \times 10^6$  DNA-Kopien/Assay und (c) Zytomegalie-Virus:  $4,8 \times 10^5$  infizierte Zellkulturzellen/Assay.

In der zweiten Studie wurden alle Organismen im STM getestet. Alle nicht viralen Isolate wurden bei  $1,0 \times 10^6$  KBE/ml getestet, außer *Bacteriodes oralis*, *Fusobacterium necrophorum* und *Peptostreptococcus micros*, die bei  $1,0 \times 10^6$  RNA Kopien/ml getestet wurden. Die Viren wurden bei  $1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml getestet, außer die Norovirus-Gruppe II:  $1,0 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/ml, Enterovirus Typ 68:  $1,0 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml und Influenzaviren wurden bei  $2,0 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/ml getestet. Nur CT- und GC-Proben produzierten positive Ergebnisse im Aptima Combo 2 Assay. Die Liste der in der ersten Studie getesteten Organismen werden in Tabelle 15 und die in der zweiten Studie getesteten Organismen in Tabelle 16 gezeigt.

Tabelle 15: 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 paramensenteroides</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Chlamydia psittaci</i> (2)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogruppe A	<i>Streptococcus mutans</i>
Cytomegalievirus	<i>N. meningitidis</i> Serogruppe B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogruppe C (4)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogruppe D	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogruppe Y	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>N. meningitidis</i> Serogruppe W135	<i>Streptomyces griseinus</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria cinerea</i> (4)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria dentrificans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria elongata</i> (3)	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria flavescens</i> (2)	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria lactamica</i> (9)	

(n) = Anzahl der getesteten Stämme.

Alle getesteten Organismen produzierten ein negatives Ergebnis im Aptima Combo 2 Assay aufgrund des Kinetikprofiltyps und RLU.

Tabelle 16: Kreuzreaktivität Mikroorganismen für Hals- und rektale Proben

Organismus	Organismus	Organismus
Adenovirus	<i>Eggerthella lenta</i>	Metapneumovirus
<i>Anaerococcus spp.</i>	<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 spp.</i>
<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>Clostridium 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 group</i>
Coxsackie-Virus	<i>Legionella jordanis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
Echovirus	<i>Legionella micdadei</i>	

## Interferierende Substanzen

Die folgenden interferierenden Substanzen wurden einzeln in Abstrichproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) gespikt: 10 % Blut, Verhütungscreme, Spermizid, Feuchtigkeitscremes, Anästhetika für Hämorrhiden, Körperöl, Puder, Fungizidcreme, Gleitmittel, Intimsprays und Leukozyten ( $1,0 \times 10^6$  Zellen/ml). Urinproben wurden einzeln mit den folgenden interferierenden Substanzen gespikt: 30 % Blut, Urinanalyte, Protein, Glukose, Ketone, Bilirubin, Nitrat, Urobilinogen, pH 4 (sauer), pH 9 (basisch), Leukozyten ( $1,0 \times 10^6$  Zellen/ml), Zellfragmente, Vitamine, Mineralien, Acetaminophen, Aspirin und Ibuprofen. Alle wurden auf potenzielle Testinterferenz bei Abwesenheit und Gegenwart von CT und GC beim geschätzten rRNA-Äquivalent von 1,0 CT IFU/Assay (5 fg/Assay) und 50 GC Zellen/Assay (250 fg/Assay) getestet. Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Bei keiner der getesteten Substanzen wurde eine Interferenz beobachtet. Keine Amplifikationsinhibitoren wurden im Aptima Combo 2 Assay beobachtet.

## Gewinnung

*Escherichia coli* und *Gardnerella vaginalis* ( $2,4 \times 10^5$  Zellen/Assay) und *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* und *Staphylococcus epidermis* ( $1,0 \times 10^8$  Zellen/Assay) wurden Proben hinzugefügt, die das rRNA-Äquivalent von ca. 1,0 CT IFU (5 fg) und 50 GC-Zellen (250 fg) enthielten. Durch diese Zusätze ergab sich keine Interferenz der Amplifikation und Nachweis des CT oder GC rRNA mit dem Aptima Combo 2 Assay.

## Probenstabilitätsstudien

### A. Endozervikale Abstrichproben

Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für endozervikale Abstrichproben wurden mit gepoolten negativen Abstrichproben erzeugt. Fünf gepoolte Proben wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 10 IFU und 100 KBE pro Reaktion gespikt. Die gespikten Proben wurden bei  $-70\text{ °C}$ ,  $-20\text{ °C}$ ,  $4\text{ °C}$  und  $30\text{ °C}$  gehalten. Die Proben wurden im Duplikat an den Tagen 0, 20, 35, 60 und 90 getestet. Alle Testbedingungen waren positiv für CT und GC zu allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

**B. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap):**

Die Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit gepoolten negativen Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) erzeugt. Vier gepoolte Proben wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 10 IFU und 100 KBE pro Reaktion gespikkt. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden 7 Tage lang bei 30 °C gehalten. Danach wurde 1,0 ml der Probe zu einem Aptima-Transferröhrchen hinzugefügt. Die gespikkten Proben wurden bei 4 °C, 10 °C und 30 °C gehalten. Die Proben wurden bei 4 °C und 10 °C gelagert und im Duplikat an den Tagen 0, 6, 13, 26, 30 und 36 getestet. Die bei 30 °C gelagerten Proben wurden an den Tagen 0, 5, 8, 14 und 17 im Duplikat getestet. Vier gespikkte Papanicolaou-Abstrich-Pools in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden in Aptima Transferröhrchen hinzugefügt und bei 30 °C für 14 Tage aufbewahrt, bevor sie entweder bei -20 °C oder -70 °C gelagert wurden. Die -20 °C-Proben und die -70 °C-Proben wurden im Duplikat nach 0, 30, 60, 90 und 106 Tagen Lagerung getestet. Alle Testbedingungen waren positiv für CT und GC zu allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

**C. Vaginale Abstrichproben**

Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für vaginale Abstrichproben wurden mit gepoolten negativen Abstrichproben erzeugt. Fünfzehn vaginale Abstrichproben-Pools wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 1,0 IFU und 50 KBE pro Reaktion gespikkt. Die gespikkten Proben wurden bei -70 °C, -20 °C, 4 °C und 30 °C gehalten. Die Proben wurden unter Einsatz eines Aliquots an den Tagen 0, 20, 36, 73 und 114 getestet. Alle Testbedingungen waren positiv für CT und GC zu allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

**D. Urinproben**

Die Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für Urinproben wurden mit zehn weiblichen und zehn männlichen negativen Urinproben erzeugt. Die Urinproben wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 10 IFU und 100 KBE pro Reaktion gespikkt. Zwei Reihen von gespikkten Urinproben wurden 24 Stunden bei 4 °C und 30 °C belassen, bevor sie dem Urintransportmedium (UTM) hinzugegeben wurden. Die beiden Reihen von UTM-Proben wurden dann bei 4 °C und 30 °C gehalten und dreifach an den Tagen 0, 1, 5, 20 und 35 getestet. Alle Proben waren positiv für CT und GC, wenn die Urinproben vor der Hinzugabe des UTM bei 4 °C gehalten wurden. Wenn die Urinproben vor der Hinzugabe des UTM bei 30 °C gehalten wurden, waren alle Proben positiv für CT und 95 % der Proben waren positiv für GC an Tag 35. Diese Proben wurden nach 116 Tagen Lagerung bei -20 °C und -70 °C getestet. Alle Proben waren sowohl für CT als auch GC unter beiden Lagerbedingungen positiv.

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

Die Daten zur Belegung der empfohlenen Lagerbedingungen bei -20 °C für endozervikale, urethrale, vaginale, weibliche und männliche Urinproben sowie Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit 90 Proben für jeden Typ mit negativem Ergebnis erzeugt, wobei 30 Proben mit CT und GC bei jeweils 1,0 IFU und 50 KBE pro Reaktion versetzt wurden, 30 Proben bei jeweils 0,1 IFU und 5 KBE pro Reaktion versetzt wurden sowie 30 Proben ohne Zusatz blieben. Alle Proben wurden bei -20 °C gelagert und nach 0, 200 und 400 Tagen getestet. Alle gespikkten Proben erfüllten das Annahmekriterium von 95 % Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen.

## Übereinstimmung klinischer Proben mit dem Tigris DTS System

### Übereinstimmung mit dem Tigris DTS System

Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des Aptima Combo 2 Assay, die mit dem vollautomatischen Tigris DTS System und den halbautomatischen DTS-Systemen erzeugt wurden, wurde anhand von Tests von endozervikalen Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben, männlichen und weiblichen Urinproben, Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) beurteilt. Jede der klinischen Proben wurde einzeln mit dem Aptima Combo 2 Assay sowohl auf dem Tigris DTS System als auch den DTS-Systemen bei Hologic getestet.

### Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben — endozervikaler Abstrich, männliche urethrale Abstrichprobe, weibliche und männliche Urinproben

Probanden und Probandinnen, die eine Klinik für Geschlechtskrankheiten, dringende Behandlung, öffentliche Gesundheit und Familienplanung besuchten, wurden an sieben geographisch verschiedenen Prüfzentren mit geringer bis hoher CT- und GC-Prävalenz aufgenommen. Die Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben beurteilte die Übereinstimmung zwischen den beiden Systemen unter Einsatz von Abstrich- und Urinproben von 485 männlichen und 576 weiblichen Probanden. Unter den 1.991 getesteten Proben gab es einen kleinen Prozentsatz von Proben, die zunächst ein ungültiges oder unbestimmtes CT- oder GC-Ergebnis auf dem Tigris DTS System (20; 1,0 %) und auf den DTS Systeme (14; 0,7 %) aufwiesen. Bei den Wiederholungstests gab es zwei (2) klinische Proben mit unbestimmten GC- Ergebnissen auf dem Tigris DTS System, die nicht in den Äquivalenzberechnungen berücksichtigt wurden. Die prozentuale Gesamtübereinstimmung und die prozentuale positive und negative Übereinstimmung wurden berechnet. Die Proben, die widersprüchliche Ergebnisse zwischen dem DTS-System und Tigris DTS System ergaben, wurden in alternativen TMA-Amplifikationsassays für CT und GC getestet; hierbei handelte es sich um Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs), die auf CT oder GC rRNA-Sequenzen abzielen, die sich von den Targets im Aptima Combo 2 Assay unterscheiden. Wiederholungstests mit dem Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme wurden ebenfalls an Proben durchgeführt, die widersprüchliche Ergebnisse mit dem Tigris DTS System und DTS Systeme ergaben.

Tabellen 17 und 18 zeigen die prozentualen Gesamtübereinstimmungen für alle gepaarten Testergebnisse auf, die mit dem Tigris DTS System und DTS Systeme jeweils für Abstrich- und Urinproben erhalten wurden. Die Gesamtübereinstimmung lag bei 98,3 % für Abstrichproben und 99,2 % für Urinproben. Siehe Tabellen 5a und 9a für die Leistungsschätzwerte für den Aptima Combo 2-Test für endozervikale Abstrichproben, männliche urethrale Abstrichproben sowie weibliche und männliche Urinproben, die auf den DTS-Systemen getestet wurden. Die klinischen Leistungsschätzwerte für das Tigris DTS System mit endozervikalen Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben sowie männlichen und weiblichen Urinproben würden angesichts der Übereinstimmungsergebnisse erwartungsgemäß ähnlich sein.

## Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben - Vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Weibliche Probanden, die eine Klinik für Geschlechtskrankheiten, öffentliche Gesundheit und Frauenheilkunde/Geburtshilfe aufsuchten, steuerten vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) bei. Die vaginalen Abstrichproben wurden direkt an Hologic zum Test transferiert. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden vor dem Transfer in zwei Zytopathologielaboren bearbeitet. Bei Hologic wurden die vaginalen Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) zuerst mit dem Aptima Combo 2 Assay auf den DTS-Systemen gescreent. Proben mit endgültig ungültigen oder unbestimmten Ergebnissen auf den DTS-Systemen wurden nicht für weitere Tests auf dem Tigris DTS System ausgewählt. Proben mit positivem Ergebnis im Aptima Combo 2 Assay und eine Teilmenge von im Aptima Combo 2 Assay negativen Proben wurden für Vergleichstests auf dem Tigris DTS System ausgewählt. 170 vaginale Abstrichproben und 170 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) von 181 weiblichen Probanden wurden auf beiden Systemen getestet. Die Mehrheit der Proben (110 vaginale Abstrichproben und 107 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]), die für Vergleichstests ausgewählt wurden, stammten von symptomatischen Frauen. 17 Arbeitslisten wurden gestartet: 13 (76,5 %) waren gültig und 4 (23,5 %) waren ungültig, weil das Gerät einen hohen Hintergrund im Luminometer erfasste. Das Gerät wies lockere Detect 1 und 2-Anschlussstücke auf, die es ermöglichen haben könnten, dass Luft in die Leitungen geriet oder dass falsche Mengen Detect-Reagenzien eingespritzt wurden. Diese Arbeitslisten waren bei Wiederholungstests gültig. Von den 340 getesteten Proben wiesen keine anfänglich ungültige oder unbestimmte Testergebnisse auf dem Tigris DTS System auf.

Tabellen 19 und 20 zeigen die prozentualen Gesamtübereinstimmungen für die CT- und GC-Detektion für alle gepaarten Testergebnisse auf, die auf dem Tigris DTS System und den DTS-Systemen jeweils für vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) erhalten wurden. Die Gesamtübereinstimmung betrug 98,2 % für vaginale Abstrichproben und 98,2 % für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap). Siehe Tabellen 5b, 5c, 9b und 9c für die Leistungsschätzwerte für den Aptima Combo 2 Assay für vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die auf den DTS-Systemen getestet wurden. Die klinischen Leistungsschätzwerte für das Tigris DTS System mit vaginalen Abstrichproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) würden angesichts der Übereinstimmungsergebnisse erwartungsgemäß ähnlich sein.

## Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels - endozervikaler Abstrich, männliche urethrale Abstrichprobe, weibliche und männliche Urinproben

Die Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels beurteilte die Äquivalenz zwischen den beiden Systemen unter Einsatz von 13 von Hologic hergestellten klinischen CT/GC-Panels, die 0 bis 2.500 einschlussbildende Einheiten (IFU)/ml CT und/oder 0 bis 125.000 koloniebildende Einheiten (KBE)/ml GC enthielten. Die klinischen CT/GC-Panels wurden aus Abstrich- und Urinproben hergestellt, die von 222 männlichen und 117 weiblichen Probanden entnommen wurden, die aufgrund von negativen Abstrichprobenergebnissen mit dem Aptima Combo 2 Assay und Urinprobenergebnissen auf den DTS Systeme für nicht infiziert befunden wurden. Jedes der 13 CT/GC-Panels bestand aus 5 Replikaten eines jeden Probentyps (endozervikale Abstrichprobe, männliche urethrale Abstrichprobe, weibliche Urinprobe, männliche Urinprobe) für insgesamt 20 Replikate pro Panel.

Tabelle 21 zeigt die prozentualen Übereinstimmungen mit den erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für das Tigris DTS System und für DTS Systeme für jedes der 13 CT/GC-Panels. Die Konzentrationen lagen im Bereich vom 10-fachen unterhalb bis zum 1000-fachen oberhalb der beanspruchten Analysegrenzwerte des Aptima Combo 2 Assay von 1 IFU/Assay für CT und 50 KBE/Assay für GC. Tabelle 21 zeigt auch die prozentuale Gesamtübereinstimmung (99,3 %) zwischen den CT/GC-Panel-Ergebnissen vom Tigris DTS System und von den DTS Systeme. Die positiven und negativen Übereinstimmungen sind jeweils in den Tabellen 22 und 23 für CT- und GC-Panel-Ergebnisse aufgezeigt. Für Abstrichproben- und Urin-Panels lagen die positiven Übereinstimmungen für CT jeweils bei 100 % und 96,2 % und für GC jeweils bei 100 %. Für Abstrichproben- und Urin-Panels lagen die negativen Übereinstimmungen für CT jeweils bei 100 % und 98,0 % und für GC jeweils bei 100 %. Drei der 5 weiblichen Urin-Panel-Replikate, die ein Log unter der beanspruchten analytischen Sensitivität des Aptima Combo 2 Assay von 1 IFU/Assay für CT lagen, waren CT- auf dem Tigris System. Eines der 5 weiblichen Urin-Panel-Replikate von einem separaten Panel war CT- auf den DTS Systeme.

**Tabelle 17: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben: Ergebnisse für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben<sup>1</sup>**

Tigris DTS System	DTS Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	30	0	0	0	30
CT+/GC-	0	108	0	2 <sup>5</sup>	110
CT-/GC+	1 <sup>2</sup>	0	67	0	68
CT-/GC-	0	12 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	796	810
Gesamt	31	120	69	798	1018
Prozentuale Übereinstimmung (95 % KI)	96,8 % (83,3-99,9)	90,0 % (83,2-94,7)	97,1 % (89,9-99,6)	99,7 % (99,1-100)	n. z.
Prozentuale Gesamtübereinstimmung (95 % KI): 98,3 % (97,3-99,0)					

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

<sup>1</sup> Daten nicht gezeigt: Zwei Proben waren CT-/GC-unbestimmt auf dem Tigris und den DTS Systeme. Eine Probe war CT-/GC- auf dem Tigris DTS System, aber CT-/GC-unbestimmt auf den DTS Systeme. Beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme war diese Probe CT-/GC-. Die Probe war auch GC- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

<sup>2</sup> 1/1 war CT+/GC+ beim Wiederholungstest auf den DTS Systeme und CT+ im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

<sup>3</sup> 11/12 wurden wiederholt getestet. Beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme waren 11/11 CT-/GC-. 9/11 waren CT- beim Wiederholungstest im alternativen TMA-Amplifikationsassay und 2/11 waren CT+.

<sup>4</sup> 2/2 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme und GC- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

<sup>5</sup> 2/2 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme und CT- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

**Tabelle 18: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben: Ergebnisse für weibliche und männliche Urinproben**

Tigris DTS System	DTS Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>32</b>	0	0	0	32
CT+/GC-	0	<b>100</b>	0	1 <sup>3</sup>	101
CT-/GC+	0	0	<b>52</b>	0	52
CT-/GC-	0	8 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	<b>776</b>	785
Gesamt	32	108	53	777	970
Prozentuale Übereinstimmung (95 % KI)	100 % (89,1-100)	92,6 % (85,9-96,7)	98,1 % (89,9-100)	99,9 % (99,3-100)	n. z.
Prozentuale Gesamtübereinstimmung (95 % KI): 99,2 % (98,1-99,5)					

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

<sup>1</sup> 7/8 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme und CT- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

1/8 waren CT+/GC- beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme und CT+ im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

<sup>2</sup> 1/1 war CT-/GC- beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme und waren GC- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

<sup>3</sup> 1/1 war CT-/GC- beim Wiederholungstest im Aptima Combo 2 Assay auf den DTS Systeme und CT+ im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

**Tabelle 19: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben: Ergebnisse für vaginale Abstrichproben**

Tigris DTS System	DTS-Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>26</b>	0	0	0	26
CT+/GC-	0	<b>44</b>	0	2	46
CT-/GC+	0	0	<b>24</b>	0	24
CT-/GC-	0	0	1	<b>73</b>	74
Gesamt	26	44	25	75	170
Prozentuale Übereinstimmung (95 % KI)	100 % (86,8-100)	100 % (92,0-100)	96,0 % (79,6-99,9)	97,3 % (90,7-99,7)	n. z.
Prozentuale Gesamtübereinstimmung (95 % KI): 98,2 % (94,9-99,6)					

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

**Tabelle 20: Studie zur Übereinstimmung klinischer Proben: Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)**

Tigris DTS System	DTS-Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	<b>26</b>	0	0	0	26
CT+/GC-	0	<b>44</b>	0	1	45
CT-/GC+	0	0	<b>24</b>	0	24
CT-/GC-	0	1	1	<b>73</b>	75
Gesamt	26	45	25	74	170
Prozentuale Übereinstimmung (95 % KI)	100 % (86,8-100)	97,8 % (88,2-99,9)	96,0 % (79,6-99,9)	98,6 % (92,7-100)	n. z.
Prozentuale Gesamtübereinstimmung (95 % KI): 98,2 % (94,9-99,6)					

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

**Tabelle 21: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels: Übereinstimmung mit erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für endozervikale Abstrichproben, männliche urethrale Abstrichproben sowie weibliche und männliche Urin-Panels**

Panelprobe CT/GC	Panelprobenkonzentration <sup>1</sup>		Replikate	CT		GC	
	CT IFU/ml	GC KBE/ml		Tigris % Übereinst.	DTS % Übereinst.	Tigris % Übereinst.	DTS % Übereinst.
Niedrig/niedrig	2,5	125	20	100	100	100	100
Niedrig/hoch	2,5	125.000	20	100	95 <sup>3</sup>	100	100
Hoch/niedrig	2.500	125	20	100	100	100	100
Hoch/hoch	2.500	125.000	20	100	100	100	100
Sehr niedrig/neg.	0,25 <sup>2</sup>	0	20	85 <sup>4</sup>	100	100	100
Niedrig/neg.	2,5	0	20	100	100	100	100
Mittel/neg.	25	0	20	100	100	100	100
Hoch/neg.	2.500	0	20	100	100	100	100
Neg./sehr niedrig	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg./niedrig	0	125	20	100	100	100	100
Neg./mittel	0	1.250	19	100	100	100	100
Neg./hoch	0	125.000	20	100	100	100	100
Neg./neg.	0	0	20	100	100	100	100

% Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris und DTS (95 % KI): 99,3 % (98,3-99,8)

IFU = Inclusion Forming Units (einschlussbildende Einheiten), KBE = koloniebildende Einheiten, Tigris %Agrmt = Übereinstimmung zwischen Tigris und erwarteten Ergebnissen, DTS %Agrmt = Übereinstimmung zwischen DTS und erwarteten Ergebnissen.

<sup>1</sup> Ein Entnahmeröhrchen enthält ca. 2,9 ml Transportmedium für Abstrichproben und 4,0 ml einer Transportmedium/Urin-Mischung für Urinproben.

<sup>2</sup> Die CT-Konzentration in dieser klinischen CT/GC-Panelprobe beträgt ein Log unter der beanspruchten analytischen Sensitivität für den Aptima Combo 2 Assay von 1 IFU/Assay (7,25 IFU/Abstrich, 5 IFU/ml Urin).

<sup>3</sup> Eines von 5 weiblichen Urin-Panel-Replikaten war CT- auf den DTS Systeme.

<sup>4</sup> Drei von 5 weiblichen Urin-Panel-Replikaten waren CT- auf dem Tigris System.

**Tabelle 22: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels: CT-Ergebnisse für die endozervikalen und männlichen urethralen Abstrichproben- und weiblichen und männlichen Urin-Panels**

Patientenprobe	N	DTS+	DTS+	DTS-	DTS-	Positive Übereinstimmung (95 % KI)	Negative Übereinstimmung (95 % KI)
		Tigris+	Tigris-	Tigris+	Tigris-		
		n	n	n	n		
Abstrichprobe	129	80	0	0	49	100 (95,5-100)	100 (92,7-100)
Urin	130	76	3 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	50	96,2 (89,3-99,2)	98,0 (89,6-100)

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, KI = Vertrauensintervall

<sup>1</sup> Drei der 5 weiblichen Urin-Panel-Replikate, die ein Log unter der beanspruchten analytischen Sensitivität des Aptima Combo 2 Assay von 1 IFU/Assay für CT lagen, waren CT- auf dem Tigris System.

<sup>2</sup> Eines von 5 weiblichen Urin-Panel-Replikaten war CT- auf den DTS Systeme.

**Tabelle 23: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels: GC-Ergebnisse für die endozervikalen und männlichen urethralen Abstrichproben- und weiblichen und männlichen Urin-Panels**

Patientenprobe	N	DTS+ Tigris+ n	DTS+ Tigris- n	DTS- Tigris+ n	DTS- Tigris- n	Positive Übereinstimmung (95 % KI)	Negative Übereinstimmung (95 % KI)
Abstrichprobe	129	79	0	0	50	100 (95,4-100)	100 (92,9-100)
Urin	130	80	0	0	50	100 (95,5-100)	100 (92,9-100)

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, KI = Vertrauensintervall, Tigris = Tigris DTS.

## Präzisionsstudie

Die Präzision (d. h. Reproduzierbarkeit) des Tigris DTS Systems wurde an einem externen Prüfzentrum und bei Hologic beurteilt. Die Präzision des Aptima Combo 2 Assay wurde über drei Tigris Systeme, zwei Prüfzentren, zwei Aptima Combo 2 Assay-Kitchargen und vier Anwender beurteilt. Tabelle 24 stellt die Präzisions-RLU-Daten als Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient (VK) und prozentuale Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für Berechnungen der Variabilität zwischen Prüfzentren, zwischen Anwendern, zwischen Chargen, zwischen Läufen und der laufinternen Variabilität dar.

Am externen Testzentrum führten zwei Anwender jeweils drei gültige Arbeitslisten (d. h. Durchläufe) pro Kitcharge des Aptima Combo 2 Assay auf einem Tigris DTS System aus, was insgesamt jeweils 6 vollständige Arbeitslisten ergab. Bei Hologic führten zwei Anwender drei Arbeitslisten pro Kitcharge des Aptima Combo 2 Assay auf jedem von zwei Tigris DTS Systemen aus, d.h. sie führten jeweils insgesamt 12 Arbeitslisten durch. Es wurden somit insgesamt 36 Arbeitslisten durchgeführt. Jede Arbeitsliste bestand aus sechs identischen 12-Element-Präzisionspanels mit 0 bis 2.000 fg/Assay CT rRNA und/oder 0 bis 2.433 fg/Assay GC rRNA. Jede Arbeitsliste bestand aus sechs identischen 12-Element-Präzisionspanels mit 0 bis 2.000 fg/Assay CT rRNA und/oder 0 bis 5.000 fg/Assay GC rRNA. Panelproben, die CT und GC enthielten, wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: niedrige (5 oder 100 fg/Assay), mittlere (1000 fg/Assay) oder hohe ( $\geq 2000$  fg/Assay) CT-Konzentration sowie niedrige ( $\leq 250$  fg/Assay), mittlere (ca. 2400 fg/Assay) oder hohe (5000 fg/Assay) GC-Konzentration. Die Reproduzierbarkeit wurde mit einem gespikten Tupfertransportmedium mit rRNA ermittelt. Die Reproduzierbarkeit von Tests von Abstrich- und Urinproben mit Zielorganismen wurde nicht ermittelt. Die Präzision wurde nach den NCCLS Guidelines (NCCLS-Dokument EP5-A, 32) geschätzt.

Tabelle 24: Präzisionsdaten mit Tigris DTS System

Konz.		N	Mittelwert RLU (x1000)	% Übereinst.	Laufintern		Zwischen Prüfzentren		Zwischen Chargen		Zwischen Anwendern		Zwischen Läufen	
CT	GC				SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)
Neg.	Neg.	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg.	Hoch	215	1.216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Hoch	Neg.	216	1.266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Hoch	Hoch	210	2.445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg.	Niedrig <sup>1</sup>	217	1.132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Niedrig <sup>1</sup>	Neg.	214	1.053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Mittel	Mittel	214	2.429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Niedrig <sup>1</sup>	Niedrig <sup>1</sup>	216	2.112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Niedrig <sup>1</sup>	Hoch	216	2.282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Hoch	Niedrig <sup>1</sup>	215	2.318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SA = Standardabweichung; % VK = Prozentualer Variationskoeffizient; % Übereinst. = Prozentuale Übereinstimmung, Konz = Konzentration.

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. Siehe die NCCLS Approved Guidelines EP5-A (32).

<sup>1</sup> Niedrige Panelproben wurden bei den beanspruchten analytischen Sensitivitäten des Tests gespikt (5 fg CT rRNA/Assay, 250 fg GC rRNA/Assay oder beide für die doppelt positive Panelprobe). Für CT ist das getestete Target-Level das Äquivalent von ca. 36 fg/Abstrichprobe und 25 fg/ml Urin. Für GC entspricht der getestete Target-Spiegel ca. 1800 fg/Abstrichprobe und 1250 fg/ml Urin. Auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus ist 5 fg das Äquivalent von 1 IFU CT und 250 fg das Äquivalent von 50 Zellen GC.

## **Analytische Leistung auf dem Tigris DTS System**

Siehe *Analytische Leistungsmerkmale des Panther Systems* für analytische Leistungscharakteristika, die spezifisch für das Panther System sind.

### **Äquivalenzstudie zur analytischen Sensitivität**

Verdünnungen von drei CT-Serovaren (E, F, G), die mit Urogenitalkrankheiten assoziiert sind, wurden auf drei Tigris DTS System-Geräten und parallel dazu auf den DTS Systeme getestet. Die CT-Serovaren wurden in Tuppertransportmedien und einem Pool von bearbeiteten Urinproben verdünnt. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 3 einschlussbildenden Einheiten (IFU) pro Assay bis 0,1 IFU pro Assay, was ein log unter der beanspruchten analytischen Sensitivität für den Assay von einer IFU pro Assay ist (7,25 IFU/Abstrichprobe, 5 IFU/ml Urin). Die prozentuale Positivität zwischen dem Tigris DTS System und den DTS Systeme war äquivalent zu einem 95 %-Vertrauensbereich für alle drei Serovaren bis hinunter zum beanspruchten analytischen Level. Die Verdünnungen unterhalb dieses Levels zeigten ebenfalls positive Ergebnisse auf beiden Plattformen. Insgesamt wurde eine vergleichbare Sensitivität auf einer Detektionsstufe von einer IFU pro Assay zwischen dem Tigris DTS System und den DTS Systeme nachgewiesen.

Ein Sensitivitätspanel im Vaginalabstrichproben-Pool und ein Sensitivitätspanel im nachbearbeiteten Pool der Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit CT 5 fg rRNA hergestellt und 60 Replikate wurden auf dem Tigris DTS System getestet. Die prozentuale Positivität (95 % KI) auf dem Tigris DTS System betrug 100 % (95,1 – 100) für vaginale Abstrichproben und 100 % (95,1 – 100) für nachbearbeitete Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap).

Verdünnungen von drei klinischen GC-Isolaten wurden auf drei Tigris DTS Systemen und parallel dazu auf den DTS Systeme getestet. Die GC-Isolate wurden in Tuppertransportmedien und einem Pool von bearbeiteten Urinproben verdünnt. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 150 Zellen pro Assay bis 5 Zellen pro Assay, was einen Log unterhalb der beanspruchten analytischen Sensitivität für den Assay mit 50 Zellen/Assay (362 Zellen/Abstrichprobe, 250 Zellen/ml Urin) ist. Die prozentuale Positivität zwischen dem Tigris DTS System und den DTS Systeme war äquivalent zu einem 95 %-Vertrauensbereich für alle drei Isolate bis hinunter zum beanspruchten analytischen Level. Die Verdünnungen unterhalb dieses Levels zeigten ebenfalls positive Ergebnisse auf beiden Plattformen. Insgesamt wurde eine vergleichbare Sensitivität auf einer Detektionsstufe von 50 Zellen pro Assay zwischen dem Tigris DTS System und den DTS Systeme nachgewiesen.

Ein Sensitivitätspanel im Vaginalabstrichproben-Pool und ein Sensitivitätspanel im nachbearbeiteten Pool der Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit GC 250 fg rRNA hergestellt und 60 Replikate wurden auf dem Tigris DTS System getestet. Die prozentuale Positivität (95 % KI) auf dem Tigris DTS System betrug 100 % (95,1 – 100) für vaginale Abstrichproben und 100 % (95,1 – 100) für nachbearbeitete Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap).

### **Studie mit einem mit CT/GC rRNA gespickten klinischen Panel – Vaginalabstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)**

Die CT/GC rRNA-gespickte klinische Panelstudie beurteilte die Übereinstimmung zwischen den beiden Systemen unter Verwendung von zwei von Hologic hergestellten klinischen CT/GC-Panels, die mit 0 bis 5.000 fg rRNA/Assay CT und/oder 0 bis 250.000 fg rRNA/Assay GC

gespikt wurden. Die klinischen CT/GC-Panels wurden aus Vaginalabstrichproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) hergestellt, die von 309 weiblichen Probanden entnommen wurden, deren Proben negative Ergebnisse beim Aptima Combo 2 Assay auf den DTS-Systemen hatten, als sie bei Hologic getestet wurden. Die negativen Proben wurden nach Probentyp gepoolt, entweder mit CT und/oder GC rRNA gespikt oder nicht und als Replikate einer jeden Panelprobe aliquotiert. Replikate der einzelnen 13 Panelproben mit unterschiedlichen gespikten rRNA-Konzentrationen wurden kombiniert, um ein klinisches Panel für jeden Probentyp zu erstellen. Jedes Panel enthielt insgesamt 132 Replikate.

Ein Vaginalabstrichproben-Replikat der Panelprobe mit sehr niedriger CT-Konzentration (0,05 fg rRNA/Assay) hatte ein unbestimmtes CT-Ergebnis auf den DTS-Systemen.

Tabelle 25 zeigt die prozentualen Übereinstimmungen für jede rRNA-Konzentration in den Panels für die vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), jeweils mit den erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für das Tigris DTS System und für die DTS-Systeme. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 1 Log unterhalb bis 3 Log oberhalb von 5 fg rRNA/Assay für CT und 250 fg rRNA/Assay für GC. Tabelle 25 zeigt auch die prozentualen Gesamtübereinstimmungen (99,2 % für das Panel mit Vaginalabstrichproben und 100 % für das Panel mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]).

**Tabelle 25: Studie zur Übereinstimmung der CT/GC rRNA-gespikten klinischen Panels: Übereinstimmung mit erwarteten CT- und GC Ergebnissen für das Panel mit Vaginalabstrichproben und das Panel mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)**

Panelprobe CT/GC	Konzentration (fg rRNA/ Assay)		Replikate	Vaginalabstrichproben-Panel				Panel mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)			
	CT	GC		CT		GC		CT		GC	
				Tigris % Übereinst.	DTS % Übereinst.	Tigris % Übereinst.	DTS % Übereinst.	Tigris % Übereinst.	DTS % Übereinst.		
Niedrig/ niedrig	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Niedrig/hoch	5	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoch/niedrig	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoch/hoch	5000	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Sehr niedrig/ neg.	0,5	0	10	100	88,9 <sup>1</sup>	100	100	100	100	100	100
Niedrig/neg.	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Mittel/neg.	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoch/neg.	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./sehr niedrig	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./niedrig	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./mittel	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./hoch	0	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./neg.	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				% Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris und DTS (95 % KI): 99,2 % (95,8-100)				% Gesamtübereinstimmung zwischen Tigris und DTS (95 % KI): 100 % (97,2-100)			

DTS % Übereinst. = Übereinstimmung zwischen DTS und erwarteten Ergebnissen, Tigris % Übereinst. = Übereinstimmung zwischen Tigris DTS und erwarteten Ergebnissen.

<sup>1</sup> 1/10 Replikaten hatte unbestimmte CT-Ergebnisse auf den DTS-Systemen und wurde aus dieser Analyse ausgeschlossen. 8/9 stimmten mit den erwarteten Ergebnissen überein. 1/9 war CT- auf den DTS-Systemen. Die CT-Konzentration dieser Panelprobe ist 1 Log unter 5 fg rRNA/Assay.

## Äquivalenzstudie zur analytischen Spezifität

Für einen Nukleinsäure-Amplifikationstest wird die analytische Spezifität hinsichtlich einzelner Organismen zum Großteil durch die Chemie des Tests (z. B. Oligonukleotidsequenzen) anstatt durch die Plattform bestimmt. Weil die Reagenzien für den Aptima Combo 2 Assay identisch für das Tigris DTS System und die DTS Systeme sind, wurden die analytischen Spezifitätsversuche auf dem Tigris DTS System so konzipiert, dass sie sich auf die Kulturoisolate, die die größte Herausforderung darstellen, konzentrieren. Diese Organismen umfassten diejenigen, die bekanntermaßen in anderen Amplifikationsassays eine Kreuzreaktion zeigen. 24 Kulturoisolate wurden aus dem Panel der Organismen in Tabelle 15 ausgewählt, darunter 3 Organismen, die am nächsten mit CT verwandt sind, und 17 Organismen, die am nächsten mit GC verwandt sind. Alle getesteten Organismen produzierten negative Ergebnisse auf dem Tigris DTS System.

## Äquivalenzstudie zu interferierenden Substanzen

Blut, das häufig in Urogenitalproben vorgefunden wird, kann in manchen Amplifikationsassays interferierend wirken. Vollblut wurde verwendet, um das Ausmaß der Blutinterferenz auf dem Tigris DTS System und die Äquivalenz zwischen dem Tigris DTS System und den DTS-Systemen hinsichtlich dieser potenziell interferierenden Substanz zu bestimmen. Frisches Blut wurde Pools der klinischen Abstrichproben, vaginalen Abstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben hinzugesetzt. Dann wurden sie auf potenzielle Testinterferenz in Abwesenheit und Gegenwart von CT- und GC-Target getestet. Das geschätzte rRNA-Äquivalent von einer CT IFU/Assay (5 fg/Assay) und 50 GC Zellen/ Assay (250 fg/Assay) wurde verwendet, da diese die analytische Sensitivität des Assays darstellen. Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet. Die Proben wurden auf zwei Tigris DTS Systemen getestet. Alle Proben, die Target-Nukleinsäuren enthielten, waren positiv, als sie bei einem Gehalt von 10 % (vol/vol) Blut in Abstrichproben, Vaginalabstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und bei einem Gehalt von 30 % (vol/vol) Blut in Urinproben getestet wurden. Alle Proben, die kein Target enthielten, wurden korrekt als negativ für CT und GC identifiziert. Diese Ergebnisse sind identisch mit denen, die für die DTS-Systeme aufgezeigt wurden, wenn die Proben mit den gleichen Blutmengen gespikelt wurden.

Blut, das Abstrichproben, Vaginalabstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben in viel größeren Mengen hinzugesetzt wurde, als bei der normalen Probenentnahme erwartet würde, zeigte keine interferierende Wirkung auf die Ergebnisse mit dem Tigris DTS System.

## Verschleppungsstudien für das Tigris DTS System

Um nachzuweisen, dass das Tigris DTS System das Risiko falsch positiver Ergebnisse infolge von Verschleppungskontamination auf ein Mindestmaß beschränkt, wurde eine Analysestudie über mehrere Tage mit gespikten Panels auf drei Tigris DTS Systemen durchgeführt. Die Studie verwendete 20 % High-Target-GC-Proben, die  $1,0 \times 10^9$  Zellen/Reaktion enthielten und die im Zufallsverfahren unter 80 % negativen Proben, die Tuffertransportmedium enthielten, verteilt wurden. Im Verlauf der Studie wurden 1.372 High-Target-Proben und 5.516 negative Proben auf den drei Tigris DTS Systemen getestet. Die Gesamtverschleppungsrate, einschließlich falsch positiver und unbestimmter Ergebnisse, lag im Durchschnitt bei 0,3 % (18/5491). Insgesamt 25 negative Proben wurden als ungültig berichtet und aus der Berechnung ausgeschlossen. Eine separate Analyse wurde an einer Teilmenge der Studienpopulation durchgeführt, die aus den negativen Proben bestand, die

sich unmittelbar an ein High-Target-positives Ergebnis anschließen. Die Verschleppungsrate für diese Teilmenge der Population, einschließlich falsch positiver und unbestimmter Ergebnisse, lag im Durchschnitt bei 1,1 % (12/1097). Für falsch Positive in dieser Teilmenge lag die Verschleppungsrate im Bereich von 0 % bis 1,1 % auf den drei Tigris DTS Systemen. Für Unbestimmte in dieser Teilmenge lag die Verschleppungsrate im Bereich von 0 % bis 0,9 % auf den drei Tigris DTS Systemen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Verschleppungskontamination auf dem Tigris DTS System auf ein Mindestmaß beschränkt ist.

## Analytische Leistung des Panther Systems

### Übereinstimmungsstudie mit einem gespikten klinischen Panel

Einzelne negative Urinproben wurden mit CT-Serovar G, GC oder einer Kombination aus CT und GC gespikt, sodass sich ein Panel mit 120 CT-positiven, 120 GC-positiven und 120 für beide Erreger positiven Panelproben ergab. Die CT-positiven Panelproben wurden mit Organismen in den Konzentrationen 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml oder 25 IFU/ml (0,5 fg/Assay, 5 fg/Assay oder 50 fg/Assay) gespikt. Die GC-positiven Panelproben wurden mit Organismen in den Konzentrationen 12,5 KBE/ml, 125 KBE/ml oder 1.250 KBE/ml (25 fg/Assay, 250 fg/Assay oder 2.500 fg/Assay) gespikt. Die für beide Erreger positiven Panelproben wurden mit Organismen in den folgenden Konzentrationen gespikt: CT bei 2,5 IFU/ml (5 fg/Assay) und GC bei 2.500.000 KBE/ml (5.000.000 fg/Assay) oder CT bei 25 IFU/ml (50 fg/Assay) und GC bei 1.250 KBE/ml (2.500 fg/Assay) oder CT bei 25.000 IFU/ml (50.000 fg/Assay) und GC bei 125 KBE/ml (250 fg/Assay) oder CT bei 2,5 IFU/ml (5 fg/Assay) und GC bei 125 KBE/ml (250 fg/Assay). Darüber hinaus wurden 120 CT- und GC-negative Urinproben entnommen. Die positiven und negativen Panels wurden auf drei Panther Systemen und drei Tigris DTS Systemen getestet. Die positive prozentuale Übereinstimmung zwischen dem Panther System und dem Tigris DTS System betrug 100 % mit einem unteren 95 %-Vertrauensintervall von 99,5 für CT und GC. Die negative prozentuale Übereinstimmung zwischen dem Panther System und dem Tigris DTS System betrug 99,9 % mit einem unteren 95 %-Vertrauensintervall von 99,5. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

**Tabelle 26: Übereinstimmungsstudie mit einem gespikten klinischen Panel: Übereinstimmung mit erwarteten CT- und GC-Ergebnissen**

Panelprobe	Konzentration (IFU oder KBE/ml)		Konzentration (fg/Assay)		Replikate	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		Tigris	Panther	Tigris	Panther
						% Übereinst.	% Übereinst.	% Übereinst.	% Übereinst.
<b>CT/GC Panels<sup>1,2</sup></b>									
Niedrig/niedrig	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Mittel/mittel	25	1.250	50	2.500	90	100	100	100	100
Niedrig/hoch	2,5	2.500.000	5	5.000.000	90	100	100	100	100
Hoch/niedrig	25.000	125	50.000	250	90	100	100	100	100
<b>GC Panels<sup>2,3</sup></b>									
Neg./sehr niedrig	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg./niedrig	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg./mittel	0	1.250	0	2.500	120	100	99,2	100	100
<b>CT Panels<sup>1,3</sup></b>									
Sehr niedrig/neg.	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Niedrig/neg.	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Mittel/neg.	25	0	50	0	120	100	100	100	100
<b>Negative Panels<sup>3</sup></b>									
Neg./neg.	0	0	0	0	360	100	100	99,7	99,7

\* Eine Panelprobe wurde unsachgemäß hergestellt und von der Analyse ausgeschlossen.

<sup>1</sup> CT-positive Gesamtübereinstimmung in % zwischen Tigris und Panther (95 % KI): 100 % (99,5-100).

<sup>2</sup> GC-positive Gesamtübereinstimmung in % zwischen Tigris und Panther (95 % KI): 100 % (99,5-100).

<sup>3</sup> Negative Gesamtübereinstimmung in % zwischen Tigris und Panther (95 % KI): 99,9 % (99,5-100).

## Studie zur analytischen Sensitivität

Die analytische Sensitivität des Aptima Combo 2 Assays wurde mithilfe von drei Matrices aus repräsentativen Proben geprüft. Dabei handelte es sich um mit Urintransportmedium (UTM) bearbeiteten Urin, mit Tuppertransportmedium (STM) verdünnte PreservCyt-Lösung sowie STM. Pools dieser drei Matrices wurden mit CT- und GC rRNA bei den folgenden Konzentrationen (RNA-Äquivalenten) gespickt: 0,5 fg/Assay, 5 fg/Assay und 50 fg/Assay (rRNA-äquivalent zu 0,25 IFU/ml, 2,5 IFU/ml oder 25 IFU/ml) für CT oder 25 fg/Assay, 250 fg/Assay oder 2500 fg/Assay für GC (rRNA-äquivalent zu 12,5 KBE/ml, 125 KBE/ml oder 1.250 KBE/ml). Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet. Diese Panels wurden auf drei Panther Systemen unter Verwendung von drei Reagenzienchargen in 96 Replikaten getestet. Die Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis wurde berechnet. Die Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen betrug 100 % (95 % KI 96,1–100 %) für alle Urin-Panels, 100 % (95 % KI 96,0–100 %) für alle PreservCyt-Lösung-Panels und 100 % (95 % KI 96,1–100 %) für alle STM-Panels. Die analytische Sensitivität für den Assay beträgt 2,5 IFU/ml für CT und 125 KBE/ml für GC.

## Reproduzierbarkeitsstudie

Die Präzision des Aptima Combo 2 Assays wurde über drei Panther Systeme, drei Kitchargen des Aptima Combo 2 Assays und einen Zeitraum von 24 Tagen hinweg beurteilt. Die Panels wurden hergestellt, indem STM bei den in Tabelle 27 gezeigten Konzentrationen mit CT und/oder GC rRNA versetzt wurde. Die Anwender führten zwei Durchläufe pro Tag durch, wobei jede Panelprobe in zwei Replikaten pro Durchlauf analysiert wurde. Die Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis wurde berechnet und die Präzision wurde gemäß den NCCLS Guidelines EP5-A2 (34) geschätzt. Die Gesamtzahl der Replikate für jedes Panel betrug 96. Tabelle 27 stellt die RLU-Präzisionsdaten nach Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient (VK) und prozentualer Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für die Berechnung der Variabilität zwischen Geräten, zwischen Chargen, zwischen Läufen, innerhalb des Laufs sowie insgesamt dar.

Tabelle 27: Panther Präzision für den Aptima Combo 2 Assay

Matrix	CT IFU/ml	GC KBE/ml	N	RLU- Mittelwert (x1000)	% Über- einst.	Zwischen Geräten		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
						SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96	1309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96	2509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1000	2500	96	2496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
1000	125	96	2471	100	83,63	3,4	9,36	0,4	0	0	52,35	2,1	99,1	4	
Urin	0	0	94	6	100	0,2	3,2	0,66	10,8	0,36	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95	863	100	70,73	8,2	165,65	19,2	47,97	5,6	132,27	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95	1129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96	1252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95	2290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
PreservCyt	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96	1113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1250	95	1239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95	2333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5

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

\* Gesamtzahl der Replikate für jedes Panel = 96. In ausgewählten Durchläufen wurden einzelne ungültige Replikate nicht erneut getestet.

## Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität wurde nicht auf dem Panther System geprüft. Bitte nehmen Sie bezüglich der *Äquivalenzstudie zur analytischen Spezifität auf Analytische Leistung auf dem Tigris DTS System* Bezug.

## Äquivalenzstudie zu interferierenden Substanzen

Blut, das häufig in Urogenitalproben vorgefunden wird, kann in manchen Amplifikationsassays interferierend wirken. Vollblut wurde verwendet, um das Ausmaß der Blutinterferenz auf dem Panther System hinsichtlich dieser potenziell interferierenden Substanz zu bestimmen. Frisches Blut wurde Pools der klinischen vaginalen Abstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben hinzugesetzt. Dann wurden sie auf potenzielle Assayinterferenz in Abwesenheit und Gegenwart von CT- und GC-Target getestet. Das geschätzte rRNA-

Äquivalent von einer CT-IFU/Assay (5 fg/Assay) bzw. 50 GC-Zellen/Assay (250 fg/Assay) wurde als Zielkonzentration verwendet, da diese Werte die analytische Sensitivität des Assays darstellen. Die Proben wurden auf dem Panther System getestet. Alle Proben, die Target-Nukleinsäuren enthielten, waren positiv, als sie bei einem Gehalt von 10 % (vol/vol) Blut in Abstrichproben, Vaginalabstrichproben, nachbehandelten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und bei einem Gehalt von 30 % (vol/vol) Blut in Urinproben getestet wurden. Alle Proben, die kein Target enthielten, wurden korrekt als negativ für CT und GC identifiziert. Diese Ergebnisse sind identisch mit denen, die für das Tigris DTS-System aufgezeigt wurden, wenn die Proben mit den gleichen Blutmengen gespikt wurden. Blut, das Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben in viel größeren Mengen hinzugesetzt wurde, als bei der normalen Probenentnahme erwartet würde, zeigte keine interferierende Wirkung auf die Ergebnisse mit dem Panther System.

### Verschleppungsstudien für das Panther System

Um nachzuweisen, dass das Panther System das Risiko falsch positiver Ergebnisse infolge einer Verschleppungskontamination auf ein Mindestmaß beschränkt, wurde eine Analysestudie über mehrere Tage mit gespikten Panels auf drei Panther Systemen durchgeführt. Die Verschleppung wurde beurteilt, indem etwa 20 % Proben mit hohem GC-Titer zwischen negative Proben gestellt wurden. Es wurden Durchläufe sowohl mit Ansammlungen hoch positiver Proben und Ansammlungen negativer Proben als auch mit einzelnen, im Durchlauf nach einem bestimmten Muster verteilten hoch positiven Proben durchgeführt. Die Proben mit hohem Titer wurden hergestellt, indem STM mit GC rRNA bei einer Endkonzentration von  $5 \times 10^5$  fg rRNA/Reaktion (rRNA-äquivalent zu  $2,5 \times 10^5$  KBE/ml) versetzt wurde. Die Tests erfolgten anhand von jeweils 5 Durchläufen auf drei Panther Systemen mit insgesamt 2.936 negativen Proben. Die Gesamtverschleppungsrate betrug 0 % bei einem 95 %-Vertrauensintervall von 0–0,1 %. Vier negative Proben wurden als ungültig berichtet und aus der Berechnung ausgeschlossen.

### Extragenitale Probentypen (Hals- und rektale Abstrichproben)

#### Zusammenfassung

Insgesamt belegen die unten aufgeführten analytischen und klinischen Daten die Verwendung des Aptima Combo 2 Assays für die Testung rektaler und Hals-Abstrichproben für den qualitativen Nachweis und die Differenzierung von ribosomaler RNA (rRNA) aus *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (GC), um die Diagnose einer Chlamydien- und/oder Gonokokkenkrankung zu unterstützen.

#### Analytische Sensitivität

Eine Nachweisgrenze von 95 % für extragenitale Abstriche mit dem Aptima Combo 2 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.

Die Nachweisgrenze von 95 % für Halsabstriche beträgt 0,005 IFU/ml (95 % KI 0,003-0,020) für CT und 0,10 KBE/ml (95 % KI 0,09-0,13) für GC. Die Nachweisgrenze von 95 % für rektale Abstriche beträgt 0,007 IFU/ml (95 % KI 0,005-0,023) für CT und 0,10 KBE/ml (95 % KI 0,09-0,12) für GC.

### Klinische Leistungsdaten

Die klinische Leistungsdaten wurden aus 15 Artikeln der wissenschaftlichen Literatur (1, 2, 3, 13, 16, 19, 21, 28, 31, 35, 36, 42, 43, 46, 47) beurteilt, bei denen jeweils die Verwendung des Aptima Combo 2 Assays zur Testung von extragenitalen Proben berichtet wurde.

Für CT-Halsabstrichproben berichteten die Studien Punktschätzungen von 100 % für die Sensitivität und 100 % für die Spezifität (35). Für rektale CT-Abstrichproben berichteten die Studien Punktschätzungen der Sensitivität zwischen 71 % und 100 % und Punktschätzungen der Spezifität zwischen 95,6 % und 100 % (1, 2, 3, 13, 31, 35).

Für GC-Halsabstrichproben berichteten die Studien Punktschätzungen der Sensitivität zwischen 88,2 % und 100 % und Punktschätzungen der Spezifität zwischen 87,8 % und 100 % (2, 35). Für rektale GC-Abstrichproben berichteten die Studien Punktschätzungen der Sensitivität zwischen 75 % und 100 % und Punktschätzungen der Spezifität zwischen 87,9 % und 100 % (3, 13, 21, 31, 35, 42).

### Kreuzreaktivität von Mikroorganismen

Die Liste der auf Kreuzreaktivität in Hals- und rektalen Abstrichen getesteten Mikroorganismen entnehmen Sie der Tabelle 16.

### Stoffe mit möglicher beeinträchtigender Wirkung

Die folgenden Stoffe mit beeinträchtigender Wirkung, die möglicherweise in extragenitalen Abstrichen zu finden sind, wurden einzeln in STM gespikt: Fieberblasenmedikamente, Lippenbalsam, Hämorrhoidencreme, menschliche Fäkalien, Hustenmittel, Zahnpasta, Mundspülung, Abführmittel in Zäpfchenform, Medikamente gegen Durchfall und Antazida. Alle wurden auf potenzielle Assayinterferenz bei Abwesenheit und Gegenwart von CT und GC bei 3X einer Nachweisgrenze von 95 % des Probenotyps getestet. Mit CT und GC gespikte Proben zeigten eine Positivität von mindestens 95 % bei Vorhandensein der Stoffe. Stoffe, die nicht mit CT oder GC gespikt wurden, ergaben weder für CT noch für GC ein positives Ergebnis.

### Handhabung und Stabilität von Proben

Daten zur Belegung der empfohlenen Lagerbedingungen für extragenitale Abstrichproben wurden mit gepoolten negativen Abstrichproben erzeugt. Pools von rektalen und Halsproben wurden mit CT und GC bei Konzentrationen von 2X der Nachweisgrenze von 95 % für jeden Abstrichprobenotyp gespikt. Die gespikten Proben wurden bei -70 °C, -20 °C, 4 °C und 30 °C gehalten. Die Proben wurden an den Tagen 0, 8, 15, 23, 36 und 60 getestet. Alle Testbedingungen waren mindestens 95 % positiv für CT und GC zu allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

## Literatur

1. **Alexander S et al.** 2007. *Confirming the Chlamydia trachomatis status of referred rectal specimens.* Sex Transm Infect. Jul 83(4):327-9. Epub 2007 May 2.
2. **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):488-92.
3. **Bachmann LH et al.** 2010. Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* Rectal Infections. J. Clin. Microbiol. 48(5):1827.
4. **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.
5. **Berger R, Alexander E, Harnisch J et al.** 1979. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 121(6), 750-754.
6. **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.
7. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit.** 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164:1771-1781.
8. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. 51 (RR-15).
9. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2016. Reported STDs in the United States, 2015 National Data for Chlamydia, Gonorrhea, and Syphilis. CDC Fact Sheet.
10. **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.
11. **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.
12. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, 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.
13. **Cosentino LA et al.** 2012. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. J Clin Microbiol. Jun 50(6): 2005-2008.
14. **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.
15. **Farrel, D. J.** 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. 37:386-390.
16. **Freeman AH 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.
17. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh.** 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics 95:28-32.
18. **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.
19. **Geiger R et al.** 2016. Investigation of the GeneXpertCT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Int J STD AIDS. August.
20. **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.
21. **Harryman L et al.** 2012. Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extra-genital sites: a retrospective study. Sex Transm Infect. Feb 88(1):27-31.
22. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz.** 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. 74:979-993.
23. **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.
24. **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.
25. **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.
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. **Mahto M., Mallinson H.** 2012. Response to 'Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of *Neisseria gonorrhoeae* from genital and extra-genital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect.* Apr; **88**(3):211.
29. **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.
30. **McCurdy, Brenda W.** 1997. *Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory.* February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
31. **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): 1657-62.
32. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
33. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
34. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
35. **Ota KV et al.** 2009. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Hologic Aptima Combo 2 assay and culture. *Sex Transm Infect.* Jun **85**(3):182-6.
36. **Papp JR et al.** 2007. The use and performance of oral-throat rinses to detect pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Nov **59**(3):259-264. Epub 2007 Jul 26.
37. **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.
38. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
39. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. chlamydial infections. *Ann. Rev. Med.* **32**:45-61.
40. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). *NEJM* **298**:540-549.
41. **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.
42. **Schachter J et al.** 2008. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* Jul **35**(7):637-642.
43. **Sexton ME 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.
44. **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.
45. **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.
46. **Turner AN et al.** HIV, rectal chlamydia, and rectal gonorrhoeae in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease clinic in a Midwestern US city. *Sex Transm Dis.* Jun **40**(6):433-438.
47. **Turra M et al.** 2015. Detection and Confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* Infections in Genital and Extragenital Samples using Aptima Assays on the Panther™ Instrument. *Microbiol Pathol.* **1**(2): 018.
48. **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.
49. **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.* **3**:74-80.
50. **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.



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



**Emergo Europe**  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands

Kundendienst: +1 844 Hologic (+1 844 465 6442)  
customersupport@hologic.com

Technischer Kundendienst: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Weitere Kontaktinformationen finden Sie unter [www.hologic.com](http://www.hologic.com).

Hologic, Aptima, Aptima Combo 2, DTS, Leader, Panther, PreservCyt, SB100, ThinPrep, Tigris und TMA sind Marken und/oder Marken von Hologic, Inc. und/oder verbundenen Unternehmen in den Vereinigten Staaten und/oder anderen Ländern.

eppendorf (stilisiert) und REPEATER sind Marken der Eppendorf AG.  
TECAN und FREEDOM EVO sind Marken der Tecan Group AG.

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

© 2001-2017 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

502183DE Rev. 004  
2017-5