

cobas [®] 4800 System Sample Preparation Kit	c4800 SMPL PREP	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235804190 P/N: 05235782190
cobas [®] 4800 HPV Amplification/Detection Kit	c4800 HPV AMP/DET	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235910190 P/N: 05235901190
cobas [®] 4800 HPV Controls Kit	c4800 HPV CTLS	10 Sets	P/N: 05235855190
cobas [®] 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit	c4800 LIQ CYT	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235839190 P/N: 05235812190
cobas [®] 4800 System Wash Buffer Kit	c4800 WB	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235871190 P/N: 05235863190

MEGJEGYZÉS: A termék megvásárlása a vevő számára nukleinsav-szekvenciák amplifikálását és kimutatását teszi lehetővé polimeráz láncreakció (PCR) és rokon eljárások révén humán *in vitro* diagnosztikai célból. A termék megvásárlásával a vevő a konkrét használati jogon túl semmilyen általános szabadalmi jogot vagy egyéb engedélyt nem kap.

FELHASZNÁLÁS MÓDJA

A cobas[®] 4800 humán papillomavírus (HPV) teszt egy minőségi *in vitro* vizsgálat a humán papillomavírus kimutatására betegmintákból. A vizsgálat a target DNS amplifikálására polimeráz láncreakciót (PCR), a kimutatásra nukleinsav-hibridizációt alkalmaz a 14 magas kockázatú HPV típus esetében egyetlen vizsgálat során. A vizsgálat kifejezetten a HPV16 és HPV18 típusokat azonosítja, mialatt a többi magas kockázatú típust (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68) is egyidejűleg kimutatja. A vizsgálathoz kizárólag a következő közeg típusokba levett méhnyaki sejtminták használhatók: Roche sejt minta-gyűjtőközeg (Roche Molecular Systems, Inc), PreservCyt[®] oldat (Hologic Corp.) és SurePath[™] konzerváló folyadék (BD Diagnostics-TriPath).

A cobas[®] 4800 HPV teszt javasolt felhasználása:

- A cobas[®] 4800 HPV teszt felhasználható olyan betegek szűrése során, akiknél a Pap-kenet ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance, azaz ismeretlen eredetű atípusos hámsejtek) eredményű lett, annak felmérésére, hogy szükséges-e kolposzkópos vizsgálat.
- A cobas[®] 4800 HPV teszt az ASC-US Pap-kenet eredménnyel együttesen használható a magas kockázatú 16-os és 18-as HPV genotípusok jelenlétének vagy hiányának megállapítására.
- A cobas[®] 4800 HPV teszt a Pap-kenettel együttesen használható a magas kockázatú HPV típusok jelenlétének vagy hiányának megállapítására.
- A cobas[®] 4800 HPV teszt a Pap-kenettel együttesen használható a HPV16 és HPV18 genotípusok jelenlétének vagy hiányának megállapítására.
- A cobas[®] 4800 HPV teszt első vonalbeli szűrővizsgálatként alkalmazható méhnyakrák kialakulására nézve magas kockázatú nők azonosítására, illetve magas fokozatú betegség jelenlétének kimutatására.
- A cobas[®] 4800 HPV teszt első vonalbeli szűrővizsgálatként használható a HPV16 és HPV18 genotípusok jelenlétének vagy hiányának megállapítására.

A cobas[®] 4800 HPV teszt használható Roche Cell Collection Medium közegbe vagy PreservCyt[®] oldatba, egészségügyi szakember utasítására a beteg által levett hüvelyi mintákkal is.

A cobas[®] HPV teszt eredményeit az orvos a beteg citológiai anamnézisének, egyéb kockázati tényezőknek és szakmai irányelveknek az értékelésével együtt alkalmazhatja a beteg gondozása során. A cobas[®] HPV tesztnek nem célja, hogy a nők kolposzkópos vizsgálatát helyettesítse.

A VIZSGÁLAT ÖSSZEJÉSE ÉS MAGYARÁZATA

A méhnyakrák, valamint annak megelőző állapota, a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) oka a humán papillomavírus (HPV) okozta perzisztáló fertőzés¹⁻³. Világszerte a méhnyakrák esetek több, mint 99%-ában kimutatták a HPV jelenlétét³. A HPV egy kicsi, burokkal nem rendelkező, kettős szálú DNS-t tartalmazó vírus, amelynek genomja megközelítően 8000 nukleotidból áll. Több, mint 118 különböző HPV típus ismeretes^{4,5}, és mintegy 40 különböző HPV képes megfertőzni a humán anogenitális nyálkahártyát^{6,7}. Ugyanakkor ezek közül csak 13-18 típust tekintenek magas kockázatúknak a méhnyakrák és az azt megelőző állapotok kialakulásában^{3,8-13}. A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) multicentrikus esetkontroll vizsgálatának adatai alapján, amikor az adatelemzésben kizárólag jól validált HPV-kimutató technikákkal végzett vizsgálatok adatai szerepeltek, a laphámsejtes méhnyakrák HPV-fertőzéssel való társulásának összesített esélyaránya 158,2 volt¹². Ebben a vizsgálatban a méhnyakrákra vonatkozó esélyarányok a világ különböző részeiről származó vizsgálatokban 109 és 276 között változtak¹².

Bár a méhnyakrák és az azt megelőző állapotok szükségszerű oka a magas kockázatú HPV-fertőzés, csak a fertőzések nagyon kis hányadából fejlődnek ki ilyen kór állapotok. A szexuális úton átvitt HPV-fertőzés rendkívül általános, becslések szerint a nők mintegy 75%-a kerül élete során kapcsolatba HPV-expozícióval¹⁴. Ugyanakkor a fertőzött nők több, mint 90%-a mutat hatékony immunválaszt, és eliminálja a fertőzést 6-24 hónapon belül, minden hosszú távú következmény nélkül¹⁵⁻²⁰. Bármelyik HPV típusal történő fertőzés képes cervicalis intraepithelialis neoplasziát (CIN) okozni, bár rendszerint ez is meggyógyul, amint a HPV-fertőzés megszűnik²¹.

A fejlett országokban a méhnyakrákszűrés során az 1950-es évek közepétől a Pap-kenetet használják, mint elsődleges eszközt a méhnyakrák korai megelőző állapotainak kimutatására. Bár ennek folytán a méhnyakrák halálozási mutatói drámaian csökkentek ezekben az országokban, a Pap-kenet egy viszonylag pontatlan vizsgálat, az álnegatív eredmények nagy arányával, amelynek értékeléséhez magasan képzett citopatológus szükséges. A Pap-kenetben megfigyelt citológiai abnormalitások elsősorban a HPV-fertőzés következtében alakulnak ki; ugyanakkor a különböző gyulladásoz, illetve a kenetkészítéssel kapcsolatba hozható eltérések álpozitív Pap-eredményeket okozhatnak. Az abnormalis Pap-kenet triászba tartozik a vizsgálat megismétlése, a kolposzkópia és a biopszia. A szövettanilag alátámasztott magas fokozatú léziókat az invazív méhnyakrák kialakulását megelőzendő sebészileg el kell távolítani.

A papillomavírust rendkívül nehéz *in vitro* tenyésztetni, továbbá nem minden HPV-fertőzött betegnek van kimutatható antitestes válasza. A PCR segítségével történő nukleinsav- (DNS-) vizsgálat egy nem invazív módszer a méhnyaki HPV-fertőzés jelenlétének igazolására. A HPV DNS-vizsgálat bevezetése javította a méhnyakrák-szűrőprogramok hatékonyságát a magas kockázatú léziók 30 éves vagy idősebb NILM citológiájú nőkben való korábbi kimutatása révén, valamint azért, hogy csökkentette a feleslegesen végzett kolposzkópos vizsgálatok és kezelések számát 21 éves vagy idősebb ASC-US citológiájú nőkben. Továbbá egy szűrt populációban a HPV vizsgálat érzékenysége jól dokumentáltan meghaladta a Pap kenetét a magas fokozatú betegség kimutatásában^{22,23}. Az igazoltan jobb érzékenység miatt a HPV DNS-vizsgálat javasolt első vonalbeli szűrővizsgálatnak, és ezt több szűrőprogram át is vette.

ELJÁRÁS ALAPELVEI

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt két fő lépésből épül fel: (1) automatizált minta-előkészítés HPV- és sejt-DNS párhuzamos kivonására; (2) a target DNS-szekvenciák PCR-amplifikálása²⁴ mind HPV-, mind β -globin specifikus kiegészítő primerpárok segítségével, és a hasított, fluoreszcensen jelölt HPV és β -globin specifikus oligonukleotid kimutatási próbák valósidejű kimutatása. A **cobas**[®] 4800 HPV teszt során a β -globin párhuzamos extrakciója, amplifikálása és kimutatása kontrollálja a teljes vizsgálati eljárást.

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt master mix reagense a 14 magas kockázatú HPV típusra és β -globin DNS-re specifikus primerpárokat és próbákat tartalmaz. Az amplifikált DNS (amplikon) kimutatása négy különböző fluoreszcens festékkel jelölt oligonukleotid próba segítségével a hevítési lépések során történik. Az amplifikált tizenkét magas kockázatú HPV típus (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68) jelének kimutatása ugyanazzal a fluoreszcens festékkel, míg a HPV16 és HPV18, valamint β -globin jelek kimutatása a saját specifikus fluoreszcens festékükkel történik.

Minta előkészítése

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt minta előkészítése a **cobas x** 480 segítségével automatizáltan történik. A Roche sejt minta-gyűjtőközegbe, PreservCyt[®] oldatba vagy SurePath[™] konzerválófolyadékba levett méhnyaki minták emésztése denaturáló körülmények között, magas hőmérsékleten történik, majd a lízis a kaotróp reagens jelenlétében megy végbe. A felszabadított HPV nukleinsavak és a folyamat kontrolljaként szolgáló β -globin DNS tisztítása mágneses üvegparkulumokhoz abszorbeálás, kimosás és elválasztás lépéseiben át történik, amely után azok készen állnak a PCR-amplifikálásra és kimutatásra.

PCR-amplifikálás

A targetszekvencia kiválasztása

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt a HPV genom polimorf L1 régiójában elhelyezkedő kb. 200 nukleotidból álló szekvenciának megfelelő primereket használ. A master mixben levő HPV primereket a 14 magas kockázatú HPV típus (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68) DNS amplifikálására tervezték^{3,8-13,25}. A primerek által meghatározott szekvenciák polimorf régióhoz fluoreszcens oligonukleotid próbák kötődnek.

Egy további primerpár és próba targetja a humán β -globin gén (330 bp amplikon), így az a folyamat kontrolljaként szerepel.

Targetamplifikálás

EagleZ05 DNS-polimeráz²⁶, a *Thermus species* Z05 DNS-polimeráz egy kémiai módosított változatát²⁷ használják a HPV targetek és a β -globin kontroll „hot start” amplifikálására. Az EagleZ05 DNS-polimeráz aktiválása, a vírus és a genom DNS denaturálása valamint primer targetszekvenciák szabad tétele végett a PCR reakció elegyet először fel kell hevíteni. Az elegy kihűlésével az upstream és downstream primerek a target DNS-szekvenciákhoz kapcsolódnak. Az EagleZ05 DNS-polimeráz kétértékű fémion és feleslegben levő dNTP-k jelenlétében a primerre egy második DNS-szálat szintetizál. Ezzel a PCR első ciklusa véget ért, a HPV genom és a β -globin gén target régiójának egy kettős szálú DNS-másolatát létrehozva. A DNS-polimeráz a primerekre a targetemlékeknek megfelelően egy megközelítően 200 bázispár hosszúságú kettős szálú HPV target DNS molekulát, illetve egy 330 bázispár hosszúságú β -globin DNS molekulát szintetizál, amelyeket amplikonnak hívnak. Ez a folyamat számos cikluson keresztül ismétlődik, az amplikon DNS-mennyisége ciklusonként megduplázódik. Az amplifikálás a HPV-genomnak és/vagy a β -globin géneknek csak a megfelelő primer párok közötti régiójában zajlik. A teljes genom nem amplifikálódik.


Automatizált valós idejű kimutatás

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt valós idejű^{29,30} PCR technológiát alkalmaz. Minden egyes oligonukleotid próba a reakcióban egy jelzőként szolgáló fluoreszcens festékkel van jelölve, valamint egy blokkolóval, amely az érintetlen próbában blokkolja a festék fluoreszcens emisszióját. Az amplifikálás során az amplikonnal komplementer próbák specifikus egyszálú DNS-szekvenciákhoz kötődnek, és az 5', 3'-nukleáz aktivitású EagleZ05 DNS-polimeráz hasítja azokat. Amikor a jelzőfestéktől a blokkolót a nukleáz-aktivitás elválasztja, akkor az a megfelelő spektrumú fényel gerjesztve jellemző hullámhosszú fluoreszcens sugárzást bocsát ki. Ez az egyes festékekre jellemző hullámhossz teszi lehetővé a HPV16 amplikon, HPV18 amplikon, egyéb magas kockázatú amplikonok (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68), valamint a β -globin kontroll egymástól független mérését, miután az ezekre a szekvenciákra specifikus próbák különböző festékekkel vannak jelölve.

Szelektív amplifikálás


A **cobas**[®] 4800 HPV teszt a target-nukleinsav szelektív amplifikálását a klinikai mintából az AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim és deoxiuridin-trifoszfát (dUTP) használatával éri el. Az AmpErase enzim felismeri és katalizálja az olyan DNS-szálak megsemmisítését, amelyek deoxiuridint tartalmaznak²⁸, a deoxitimidint tartalmazókat viszont nem. A deoxiuridin a természetes DNS-ben nincs jelen, ugyanakkor az amplikonban mindig megtalálható, mivel a master mix reagens a dNTP-k egyikeként deoxiuridin-trifoszfátot használ a deoxitimidin-trifoszfát helyett; így csak az amplikon tartalmaz deoxiuridint. A deoxiuridinnak köszönhetően a szennyező amplikont az AmpErase enzim még a target DNS amplifikálását megelőzően lebontja. A master mix reagensben levő AmpErase enzim katalizálja a deoxiuridint tartalmazó DNS hasítását a deoxiuridin-csoportoknál úgy, hogy a deoxiribóz lánc felnyílását okozza a C1 helyen. Az első hevítési lépésben az amplikon DNS-lánc eltörik a deoxiuridin helyén, tehát a DNS nem lesz amplifikálható. Az AmpErase enzim 55 °C felett, azaz a hevítési lépések során inaktív, így nem bontja le a targetamplikont. Kimutatták, hogy a **cobas**[®] 4800 HPV teszt futásakor az AmpErase enzim legalább 10³ darab deoxiuridint tartalmazó HPV-amplikont inaktívál egy PCR során.

REAGENSEK

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 240 teszt (P/N: 05235782190)			
A készlet reagentjei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés ^a
MGP (cobas® 4800 rendszer mágneses üvegpartikulumok)	Mágneses üvegpartikulumok 93% izopropanol ^b	10 × 4,5 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H225: Fokozottan tűzveszélyes folyadék és gőz. H319: Súlyos szemirritációt okoz. H336: Álmoságot vagy szédülést okozhat. P210: Hőtől, forró felületektől, szikrától, nyílt lángtól és más gyújtóforrástól távol tartandó. Tilos a dohányzás. P233: Az edény szorosan lezárva tartandó. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P280: Védőkesztyű/szemvédő/arcvédő használata kötelező. P303 + P361 + P353: HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel/zuhanyozás. P370 + P378: Tűz esetén: Az oltáshoz száraz homok, száraz vegyszer vagy alkoholálló hab használandó. 67-63-0 Izopropanol</p>
EB (cobas® 4800 rendszer eluáló puffer)	Trisz puffer 0,09% nátrium-azid	10 × 18 ml	N/A

^a A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

^b Veszélyes anyag.



cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (c4800 SMPL PREP) 960 teszt (P/N: 05235804190)			
A készlet reagentjei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés ^a
MGP (cobas® 4800 rendszer mágneses üvegpartikulumok)	Mágneses üvegpartikulumok 93% izopropanol ^b	10 × 13,5 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H225: Fokozottan tűzveszélyes folyadék és gőz. H319: Súlyos szemirritációt okoz. H336: Álmoságot vagy szédülést okozhat. P210: Hőtől, forró felületektől, szikrától, nyílt lángtól és más gyújtóforrástól távol tartandó. Tilos a dohányzás. P233: Az edény szorosan lezárva tartandó. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P280: Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező. P303 + P361 + P353: HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel. P370 + P378: Tűz esetén: Az oltáshoz száraz homok, száraz vegyszer vagy alkoholálló hab használandó. 67-63-0 Izopropanol</p>
EB (cobas® 4800 rendszer eluáló puffer)	Trisz puffer 0,09% nátrium-azid	10 × 18 ml	N/A

^a A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

^b Veszélyes anyag.



cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 240 teszt (P/N: 05235863190)			
A készlet reagensjei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés
WB (cobas® 4800 rendszer mosópuffer)	Nátrium-citrát-dihidrát 0,05% N-metilizotiazolon-HCl	10 × 55 ml	N/A

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 960 teszt (P/N: 05235871190)			
A készlet reagensjei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés
WB (cobas® 4800 rendszer mosópuffer)	Nátrium-citrát-dihidrát 0,05% N-metilizotiazolon-HCl	10 × 200 ml	N/A

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 240 teszt (P/N: 05235812190)			
A készlet reagensjei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés ^a
PK (cobas® 4800 proteináz K)	Trisz puffer < 0,05% EDTA Kalcium-klorid Kalcium-acetát Glicerin < 2% proteináz K ^b	10 × 0,9 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki. H334: Belélegezve allergiás és asztmás tüneteket, és nehéz légzést okozhat. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P280: Védőkesztyű használata kötelező. P284: Légzésvédelem kötelező. P304 + P340: BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni. P342 + P311: Légzési problémák esetén: Forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. 39450-01-6 proteináz, tritirachium album szerin</p>
SDS (cobas® 4800 rendszer SDS-reagens)	Trisz puffer 0,2% SDS 0,09% nátrium-azid	10 × 3 ml	N/A
LYS (cobas® 4800 rendszer lízispuffer)	Trisz puffer 37% (w/w) guanidin-HCl ^b < 5% polidokanol ^b	10 × 10 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H302: Lenyelve ártalmas. H315: Bőrirritáló hatású. H318: Súlyos szemkárosodást okoz. P264: A használatot követően a bőrt alaposan meg kell mosni. P270: A termék használata közben tilos enni, inni vagy dohányozni. P280: Védőkesztyű/szemvédő/arcvédő használata kötelező. P301 + P312 + P330: LENYELÉS ESETÉN: Rosszullét esetén forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. A száját ki kell öblíteni. P305 + P351 + P338 + P310: SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben. 50-01-1 Guanidin-klorid 9002-92-0 Polidokanol</p>

^a A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

^b Veszélyes anyag.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 960 teszt (P/N: 05235839190)			
A készlet reagentsei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés ^a
PK (cobas® 4800 proteináz K)	Trisz puffer < 0,05% EDTA Kalcium-klorid Kalcium-acetát Glicerín < 2% proteináz K ^b	20 × 1,2 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki. H334: Belélegezve allergiás és asztmás tüneteket, és nehéz légzést okozhat.</p> <p>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P280: Védőkesztyű használata kötelező. P284: Légzésvédelem kötelező.</p> <p>P304 + P340: BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni. P342 + P311: Légzési problémák esetén: Forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. 39450-01-6 proteináz, tritirachium album szerin</p>
SDS (cobas® 4800 rendszer SDS-reagens)	Trisz puffer 0,2% SDS 0,09% nátrium-azid	10 x 9 ml	N/A
LYS (cobas® 4800 rendszer lízispuffer)	Trisz puffer 37% (w/w) guanidin-HCl ^b < 5% polidokanol ^b	10 × 36 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H302: Lenyelve ártalmas. H315: Bőrirritáló hatású. H318: Súlyos szemkárosodást okoz.</p> <p>P264: A használatot követően a bőrt alaposan meg kell mosni. P270: A termék használata közben tilos enni, inni vagy dohányozni. P280: Védőkesztyű/szemvédő/arcvédő használata kötelező. P301 + P312 + P330: LENYELÉS ESETÉN: Rosszullét esetén forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. A száját ki kell öblíteni. P305 + P351 + P338 + P310: SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben. 50-01-1 Guanidin-klorid 9002-92-0 Polidokanol</p>

^a A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

^b Veszélyes anyag.

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 240 teszt (P/N: 05235901190)			
A készlet reagensei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés
HPV MMX (cobas® 4800 HPV master mix)	Tricin puffer Kálium-acetát Kálium-hidroxid Glicerín < 0,13% dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01% upstream és downstream HPV primerek < 0,01% upstream és downstream β-globin primerek < 0,01% fluoreszcensen jelölt HPV próbák < 0,01% fluoreszcensen jelölt β-globin próbák < 0,10% EagleZ05 DNS-polimeráz (mikrobiális) < 0,10% AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim (mikrobiális) 0,09% nátrium-azid	10 × 0,5 ml	N/A
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-oldat)	magnézium-acetát mangán-acetát < 0,02% jégecet 0,09% nátrium-azid	10 × 1,0 ml	N/A

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (c4800 HPV AMP/DET) 960 teszt (P/N: 05235910190)			
A készlet reagensei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés
HPV MMX (cobas® 4800 HPV master mix)	Tricin puffer Kálium-acetát Kálium-hidroxid Glicerín < 0,13% dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01% upstream és downstream HPV primerek < 0,01% upstream és downstream β-globin primerek < 0,01% fluoreszcensen jelölt HPV próbák < 0,01% fluoreszcensen jelölt β-globin próbák < 0,10% EagleZ05 DNS-polimeráz (mikrobiális) < 0,10% AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim (mikrobiális) 0,09% nátrium-azid	20 × 1,0 ml	N/A
HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-oldat)	magnézium-acetát mangán-acetát < 0,02% jégecet 0,09% nátrium-azid	10 × 1,0 ml	N/A

cobas® 4800 HPV Controls Kit (c4800 HPV CTLs) 10 készlet (P/N: 05235855190)			
A készlet reagensei	A reagens összetevői	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés
HPV (+) C (cobas® 4800 HPV pozitív kontroll)	Trisz puffer EDTA 0,05% nátrium-azid < 0,00001% poli-rA RNS (szintetikus) < 0,00001% nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), amely HPV 16, 18, 39 szekvenciát tartalmaz < 0,00001% nem fertőző plazmid DNS (mikrobiális), amely humán β-globin-szekvenciákat tartalmaz	10 × 0,5 ml	N/A
(-) C (cobas® 4800 rendszer negatív kontroll)	Trisz puffer EDTA 0,05% nátrium-azid < 0,00001% poli-rA RNS (szintetikus)	10 × 0,5 ml	N/A

MEGJEGYZÉS: A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHD előírásainak.

FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK

A. *IN VITRO* DIAGNOSZTIKAI CÉLRA.

- B. A beteg által vett hüvelyi mintát Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) vagy PreservCyt® oldatban kell szuszpendálni mintavétel után.
- C. A betegek által vett minták álnegatív vagy érvénytelen eredményt adhatnak, ha mintavétel után nincsenek gyűjtőközegben szuszpendálva.
- D. Ne pipettázzon szájjal.
- E. Ne egyen, igyon vagy dohányozzon a laboratórium területén. Viseljen egyszer használatos védőkesztyűt, laboratóriumi köpenyt és szemvédőt a minták és tesztreagensek kezelése közben. A minták és tesztreagensek kezelését követően gondosan mosson kezet.
- F. Kerülje a reagens mikrobiális és DNS-szennyezését.
- G. A fel nem használt reagens és hulladék kezelésének összhangban kell lennie a megfelelő országos, szövetségi, állami és helyi szabályozásokkal.
- H. A lejáratú idejük után ne használja fel a reagenset.
- I. Ne öntse össze a reagenset.
- J. Az anyagok biztonsági adatlapjai (MSDS) igény esetén hozzáférhetőek a helyi Roche irodában.
- K. Viseljen kesztyűt, továbbá a minták és a cobas® 4800 reagens kezelése között cseréljen kesztyűt.
- L. A mintákat fertőzőként kell kezelni a *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*³¹ és az CLSI Document M29-A3³² előírásoknak megfelelő biztonságos laboratóriumi eljárásokat alkalmazva.
- M. A **LYS** reagens guanidin-hidrokloridot tartalmaz. **Ne engedje, hogy a guanidin-hidroklorid nátrium-hipoklorit (fehérítőszer) oldattal vagy más erősen reaktív reagenssekkel, például savakkal vagy bázisokkal érintkezzen. Az ilyen keverékekből veszélyes gáz fejlődhet.** Ha guanidin-hidrokloridot tartalmazó folyadék ömlik ki, megfelelő laboratóriumi tisztítószerrel és vízzel tisztítsa fel. Ha potenciálisan fertőző ágenst tartalmazó folyadék ömlik ki, **ELŐSZÖR** laboratóriumi tisztítószerrel és vízzel, majd 0,5%-os nátrium-hipoklorit oldattal tisztítsa meg az érintett területet.
- N. Az **MGP** izopropil-alkoholt tartalmaz, ami igen gyúlékony. Tartsa távol a nyílt lángtól és olyan helyektől, ahol szikra keletkezhet.
- O. Az **EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-) C** és **HPV (+) C** reagensek nátrium-azidot tartalmaznak. A nátrium-azid az ólom- és rézcsövekkel reakcióba lépve erősen robbanékony fém-azidokat képezhet. Ha nátrium-azid tartalmú oldatot önt ki a laboratóriumi mosogatóba, nagy mennyiségű hideg vízzel öblítse a lefolyót az azidlerakódás megakadályozása érdekében.
- P. Viseljen szemvédőt, laboratóriumi köpenyt és egyszer használatos védőkesztyűt minden reagens kezelése közben. Ezen anyagok bőrrel, szemmel és nyálkahártyákkal való érintkezése kerülendő. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal öblítse le bő vízzel. Ellenkező esetben égő érzés jelentkezhet. A reagenset kiömlés esetén szárazra törlés előtt higítsa vízzel.
- Q. Az egyszer használatos anyagokat csak egyszer szabad felhasználni. Ne használja újra azokat.
- R. Ne használjon nátrium-hipoklorit oldatot (fehérítőszer) a **cobas x 480** készülék, illetve **cobas z 480** analízátor tisztításához. A **cobas x 480** készüléket, illetve a **cobas z 480** analízátort a **cobas® 4800** rendszer felhasználói segédletének utasításai szerint tisztítsa meg.
- S. A **cobas x 480** készülék, illetve **cobas z 480** analízátor fertőzési kockázatának csökkentésére vonatkozó további figyelmeztetéseket, óvintézkedéseket és eljárásokat a **cobas® 4800** rendszer felhasználói segédletében találja.
- T. Ne használjon láthatóan sérült vagy szivárgás jeleit mutató reagenset vagy tartályokat.
- U. Ha a vizsgálat használatakor súlyos nem várt esemény történik, tájékoztassa róla a helyi illetékes hatóságot.

TÁROLÁSI ÉS KEZELÉSI KÖVETELMÉNYEK

A. **Ne fagyassza le a reagenseket.**

B. Tárolja az **MGP, EB, PK, SDS, LYS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, HPV (+) C** és **(-) C** reagenseket 2–8 °C-on. Ezek a reagensek a feltüntetett lejárati időn belül stabilak maradnak.

C. A **WB** reagenst 15 és 25 °C között tárolja. Ez a reagens a feltüntetett lejárati időn belül stabil marad.

A KÉSZLET TARTALMA

A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit cobas® 4800 rendszer minta-előkészítő készlet (P/N: 05235782190) MGP (cobas® 4800 rendszer mágneses üvegpartikulumok) EB (cobas® 4800 rendszer eluáló puffer)	c4800 SMPL PREP	240 teszt
B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit cobas® 4800 rendszer minta-előkészítő készlet (P/N: 05235804190) MGP (cobas® 4800 rendszer mágneses üvegpartikulumok) EB (cobas® 4800 rendszer eluáló puffer)	c4800 SMPL PREP	960 teszt
C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit cobas® 4800 rendszer mosópuffer készlet (P/N: 05235863190) WB (cobas® 4800 rendszer mosópuffer)	c4800 WB	240 teszt
D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit cobas® 4800 rendszer mosópuffer készlet (P/N: 05235871190) WB (cobas® 4800 rendszer mosópuffer)	c4800 WB	960 teszt
E. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit cobas® 4800 HPV amplifikálási/kimutatási készlet (P/N: 05235901190) HPV MMX (cobas® 4800 HPV master mix) HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-oldat)	c4800 HPV AMP/DET	240 teszt
F. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit cobas® 4800 HPV amplifikálási/kimutatási készlet (P/N: 05235910190) HPV MMX (cobas® 4800 HPV master mix) HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-oldat)	c4800 HPV AMP/DET	960 teszt
G. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit cobas® 4800 rendszer folyékony citológiai előkészítő készlet (P/N: 05235812190) PK (cobas® 4800 proteínáz K) SDS (cobas® 4800 rendszer SDS-reagens) LYS (cobas® 4800 rendszer lízispuffer)	c4800 LIQ CYT	240 teszt
H. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit cobas® 4800 rendszer folyékony citológiai előkészítő készlet (P/N: 05235839190) PK (cobas® 4800 proteínáz K) SDS (cobas® 4800 rendszer SDS-reagens)	c4800 LIQ CYT	960 teszt

LYS

(cobas® 4800 rendszer lízispuffer)

I. cobas® 4800 HPV Controls Kit

cobas® 4800 HPV kontrollkészlet
(P/N: 05235855190)

HPV (+) C

(cobas® 4800 HPV pozitív kontroll)

(-) C

(cobas® 4800 rendszer negatív kontroll)

c4800 HPV CTLS

10 szett

SZÜKSÉGES, DE NEM BIZTOSÍTOTT ANYAGOK

Minta- és reagenskezelés

- Roche sejtmenta-gyűjtőközeg (Roche P/N 07994745190, opcionális)
- Roche sejtmenta-gyűjtőközeg, cserekupakok (Roche P/N 08037230190, opcionális)
- Méhnyaki mintagyűjtő kefe (Roche P/N 08399832190, opcionális)
- Méhnyaki mintagyűjtő kefe, steril (Roche P/N 08779040190, opcionális)
- Copan FLOQSwab® for vaginal self-collection (hüvelyi mintavételre a beteg által), 552C.80 (Roche P/N 09032932190)
- Rovers Evalyn® Brush (Roche P/N 09032959190)
- Copan FLOQSwabs® for vaginal self-collection (hüvelyi mintavételre a beteg által) – mintaszuszpendálási utasítások, 552C.80 (Roche P/N 09652671001)
- Mintaszuszpendálási utasítások: Evalyn® Brush (Roche P/N 09907238001)
- 1000 µl-es CO-RE hegyek, 96-os állványban (Roche P/N 04639642001 vagy Hamilton P/N 235905)
- 50 ml-es reagenstároló (Roche P/N 05232732001)
- 200 ml-es reagenstároló (Roche P/N 05232759001)
- HPV ASAP v2.0.1 esetén használja a cobas® 4800 rendszer kivonási (mély lyukú) lemezét; 1,6 ml (Roche P/N 05232716001)
- HPV ASAP v2.1 esetén használja a cobas® 4800 rendszer kivonási (mély lyukú) lemezét; 2,0 ml (Roche P/N 06884008001)
- cobas® 4800 rendszer AD (mikroüreg) lemez 0,3 ml és zárófilm (Roche P/N 05232724001)
- Biztonsági hulladékzacskó [Roche P/N 05530873001 (kicsi) vagy 04691989001 (nagy)]
- Hamilton STAR műanyag csúsztató (Roche P/N 04639669001)
- 13 ml gömbölyű aljú csövek (Roche P/N 07958048190) másodlagos mintacsőnek
- Kupakok, szintelen (Roche P/N 07958056190, a futás utáni mintát tartalmazó 13 ml-es gömbölyű aljú csövek lezárására)
- Egyszer használatos kesztyűk, púdermentes

Műszerezettség és szoftver

- cobas x 480 berendezés
- cobas z 480 analízátor
- cobas® 4800 rendszer vezérlőegység és rendszerszoftver, 2.2-es vagy újabb verzió
- cobas® 4800 rendszer cobas® HPV AP, 2.0-ás vagy újabb szoftververzió

Választható felszerelés és anyagok

- cobas® minta-előkészítő puffer (Roche P/N 06526985190; trisz pufferes detergens)*
- Pipetták: 1000 µl felszívására alkalmas
- DNáz-mentes, aeroszol barrieres (szűrős) hegyek: 1000 µl felszívására alkalmas
- Centrifuga, kilendülő fejes rotorral, minimum 1500 RCF
- Különálló mágneses lemez (Roche P/N 05440777001)
- Vortex keverő (egycsöves)
- Többcsöves vortex keverő [pl. VWR P/N 58816-116]
- Hóálló vonalkódcímkék (RACO Industries; kat.# RAC-225075-9501)
- -20/150 °C méréstartományú hőmérő (VWR kat.# 89095-600) vagy ennek megfelelő
- Digitális fűtőblokk 120 V (VWR kat.# 75838-294) vagy ennek megfelelő
- 12 lyukú fűtőblokkmodul, 16 mm (VWR kat.# 13259-162) vagy ennek megfelelő

*A SurePath™ minták preanalitikai kezelése céljából nyitott cobas® Sample Prep Buffert (minta-előkészítő puffer, CSPB) tartalmazó flakont legfeljebb 21 napig és legfeljebb 4 külön használat céljából szobahőmérsékleten (15–30 °C) szabad tárolni.

A MINTA LEVÉTELE, SZÁLLÍTÁSA ÉS TÁROLÁSA

MEGJEGYZÉS: *Valamennyi mintát fertőző ágensek átvételére alkalmasként kell kezelni.*

A. Mintavétel

Csak a Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® oldatba és SurePath™ konzerváló folyadékba levett mintákat validálták a **cobas**® 4800 HPV teszttel való használatra.

A FLOQSwab® for vaginal self-collection termékkel vett és Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) és PreservCyt® oldatban szuszpendált hüvelyi mintákat validálták a **cobas**® 4800 HPV teszttel végzett használatra.

Az Evalyn® Brush eszközzel vett és Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) és PreservCyt® oldatban szuszpendált hüvelyi mintákat validálták a **cobas**® 4800 HPV teszttel végzett használatra.

Mintavételkor kövesse a gyártó utasításait.

B. Mintaszállítás

A Roche Cell Collection Mediumba (sejtminta-gyűjtőközegbe), PreservCyt® oldatba és SurePath™ Preservative Fluidba (konzerválófolyadékba) levett minták 2–30 °C-on szállíthatók. A HPV-minták szállításának meg kell felelnie a kórokozó anyagok szállítására vonatkozó országos, szövetségi, állami és helyi szabályozásoknak³³.

C. Mintatárolás

A Roche Cell Collection Mediumba (sejtminta-gyűjtőközegbe) PreservCyt® oldatba levett mintákat a mintavételt követően 2–30 °C között, legfeljebb 6 hónapig lehet tárolni. A SurePath™ konzerválóoldatba levett méhnyaki mintákat a mintavételt követően 2–8 °C között legfeljebb 6 hónapig, illetve 15–30 °C között legfeljebb 6 hétig lehet tárolni, feltéve, hogy a SurePath™ konzerválóoldat mátrixindukált keresztköteit cobas® minta-előkészítő pufferes kezeléssel a HPV-vizsgálat előtt megszüntetik.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Mintaszuszpendálási utasítások:

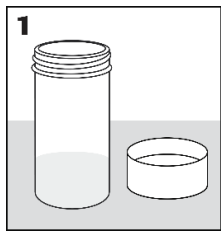
Copan FLOQSwabs® for vaginal self-collection (552C.80)

Mintakezelési utasítások a beteg által a „Copan FLOQSwabs® for vaginal self-collection” termékkel (552C.80) vett, a **cobas®** 4800 HPV vagy **cobas®** HPV teszttel használandó mintához.

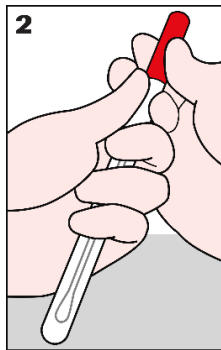
A beteg által vett mintát gyűjtőközegbe kell helyezni a mintavétel után.

- **A minta szuszpendálása előtt olvassa el az összes utasítást.**
- Mintavételkor kövesse a mintavételi eszköz gyártója által kiadott használati útmutatót.
- Mintavétel után folytassa a következő lépésekkel a minta tartósításához:

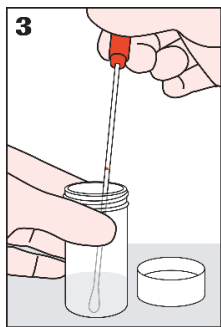
A levett mintát körültekintően kezelje.



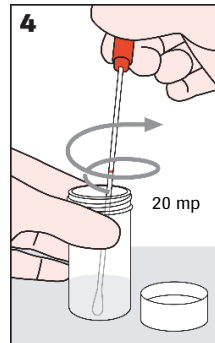
1. Óvatosan távolítsa el a gyűjtőközeget tartalmazó fiola kupakját, és helyezze stabil, sík felületre.



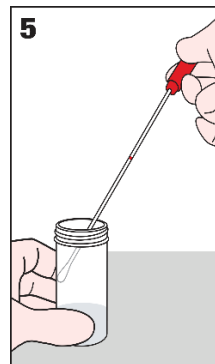
2. Lassan húzza le a FLOQSwab kupakját, és távolítsa el a vattapálcát a csőből. **A FLOQSwab eltávolításakor ügyeljen rá, hogy a lehető legkevésbé érintse vele a cső belső falát.**



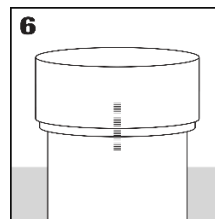
3. Tartsa a fiolát az egyik kezével, a másikkal pedig helyezze a FLOQSwab vattapálca hegyét a fiolába, amíg a FLOQSwab **hegye teljesen a gyűjtőközegbe kerül, és érinti a fiola alját.**



4. A fiolát megtartva keverje körbe a FLOQSwab vattapálcát a fiola belső fala mentén 20 másodpercig. Ügyeljen rá, hogy a vattapálca hegye végig a gyűjtőközegben maradjon. Ügyeljen rá, hogy ne fröccsenjen ki folyadék.



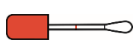
5. Óvatosan húzza ki a FLOQSwab vattapálcát a fiola fala mentén, amíg a hegy ki nem kerül a gyűjtőközegeből. **Nyomja a vattapálca hegyét a fiola belső falához, hogy távozzon belőle a folyadék.** Tegye a FLOQSwab vattapálcát a csőbe, és helyezze a hulladék közé.



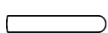
6. Tegye vissza a fiola kupakját, és csavarja rá addig, amíg a kupakon és a fiolán lévő vonalak elérik vagy kissé meghaladják egymást: Így akadályozhatja meg a szivárgást. Függőlegesen tárolja.

7. A minta mostantól feldolgozható a cobas® 4800 HPV vagy a cobas® HPV teszttel.

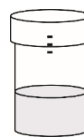
Fogalomtár



FLOQSwab/vattapálca: A beteg általi mintavételhez használt eszköz.



Cső: A beteg általi mintavételhez használt eszköz védőcsomagolása, amelyben az eszköz a mintavétel után is tárolható ideiglenesen.



Fiola: A 20 ml átlátszó oldat tárolóedénye. A beteg által vett mintát ebbe az edénybe kell áthelyezni, és ez az edény kerül a laboratóriumba feldolgozásra.

Gyűjtőközeg: A fiolában lévő folyadék neve.

Mintaszuszpendálási utasítások:

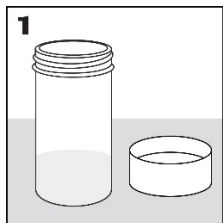
Rovers Evalyn® Brush

Mintakezelési utasítások a beteg által a Rovers Evalyn® Brush termékkel vett, a **cobas**® 4800 HPV vagy **cobas**® HPV teszttel használandó mintához.

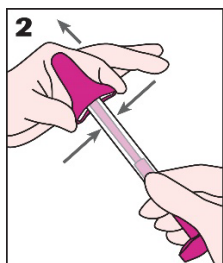
A beteg által vett mintát gyűjtőközegbe kell helyezni a mintavétel után.

- **A minta szuszpendálása előtt olvassa el az összes utasítást.**
- Mintavételkor kövesse a mintavételi eszköz gyártója által kiadott használati útmutatót.
- Mintavétel után folytassa a következő lépésekkel a minta tartósításához:

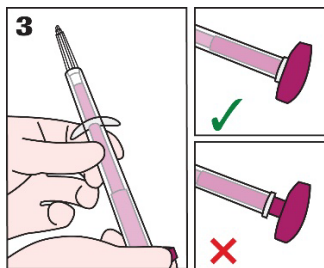
A levett mintát körültekintően kezelje.



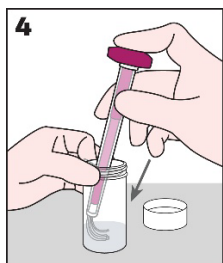
1. Óvatosan távolítsa el a gyűjtőközeget tartalmazó fiola kupakját, és helyezze stabil, sík felületre.



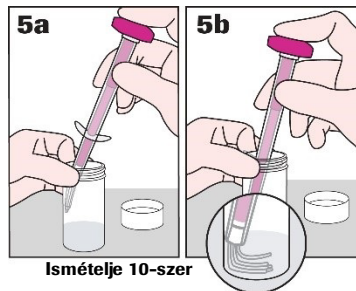
2. Távolítsa el a rózsaszín kupakot az Evalyn keferől, és **ügyeljen rá, hogy ne érintse a szabaddá vált végét.**



3. Nyomja lefelé a rózsaszín dugattyút, amíg a helyére nem kattann, és a fehér kefe láthatóvá nem válik. **Ügyeljen rá, hogy a szabaddá vált kefe ne érintsen semmit** (pl. ujját, felületet).



4. Tartsa a fiolát az egyik kezével, a másikkal pedig helyezze a fehér kefét a fiolába, amíg **a sörték teljesen a gyűjtőközegbe nem kerülnek, az eszköz szárnyai pedig át nem haladnak a fiola nyílásán.**

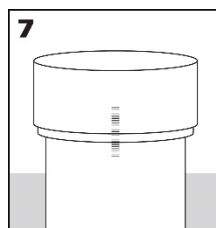


Ismételje 10-szer

5. A fiolát megtartva erőteljesen **nyomja** bele a kefét, hogy a fehér kefe **a fiola aljához és belső falához nyomódjon.** Ezt összesen **10-szer tegye, hogy a lehető legtöbb mintaanyag** a fiolába kerüljön. Ügyeljen rá, hogy ne fröccsenjen ki folyadék.



6. Óvatosan húzza ki a fehér kefét az elsődleges fiola belső fala mentén, amíg a kefe feje ki nem kerül a gyűjtőközegeből. **A kefét nyomja a fiola belső falához, hogy távozzon belőle a folyadék.** Tegye vissza az Evalyn kefét a csomagolóanyagba, és selejtezze le.



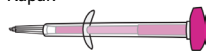
7. Tegye vissza a fiola kupakját, és csavarja rá addig, amíg **a kupakon és a fiolán lévő vonalak elérik vagy kissé meghaladják egymást:** Így akadályozhatja meg a szivárgást. Függőlegesen tárolja.

8. A minta mostantól feldolgozható a **cobas**® 4800 HPV vagy a **cobas**® HPV teszttel.

Fogalomtár



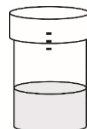
Kupak



Fehér kefe

Dugattyú

Evalyn kefe: A beteg általi mintavételhez használt eszköz.



Fiola: A 20 ml átlátszó oldat tárolóedénye. A beteg által vett mintát ebbe az edénybe kell áthelyezni, és ez az edény kerül a laboratóriumba feldolgozásra.

Gyűjtőközeg: A fiolában lévő folyadék neve.

MEGJEGYZÉS: *A HPV MMX és HPV Mg/Mn kivételével minden reagensnek szobahőmérsékletűnek kell lennie a cobas x 480 készülékbe való betöltés előtt. A HPV MMX és HPV Mg/Mn reagens a 2–8 °C-os tárolásból közvetlenül is kivethető, mert a folyamatban való felhasználásuk előtt a cobas x 480 készülékben töltött idő alatt felveszik a szobahőmérsékletet.*

MEGJEGYZÉS: *Minden Roche sejtminta-gyűjtőközegbe, PreservCyt® oldatba és SurePath™ konzerválófolyadékba gyűjtött mintának szobahőmérsékletűnek kell lennie a cobas x 480 készülékbe betöltés előtt.*

MEGJEGYZÉS: *A részletes üzemeltetési utasításokat a cobas® 4800 rendszer felhasználói segédletében találja.*

Futtatási mennyiség:

A **cobas**[®] 4800 rendszer a **cobas**[®] 4800 HPV teszt futtatását támogatja 1–94 mintával, plusz kontrollok (futásonként legfeljebb 96 vizsgálat). Mind a **cobas**[®] 4800 rendszer minta-előkészítő készlet, a **cobas**[®] 4800 rendszer folyékony citológiai előkészítő készlet és a **cobas**[®] 4800 rendszer mosófolyadék-készlet összesen 10 futásra elegendő 24 tesztet (készletenként 240 teszt), illetve 96 tesztet (készletenként 960 teszt) tartalmaz. A **cobas**[®] 4800 HPV amplifikálási/kimutatói készletek mindegyike párhuzamosan 24 teszt (készletenként 240 teszt), illetve 96 teszt (készletenként 960 teszt) 10-szeri futtatására elegendő reagenst tartalmaz; a reagensfelhasználás optimalizálására több 240-es tesztkészlet is használható 48 vagy 72 teszt esetén. A **cobas**[®] 4800 HPV kontrollkészlet összesen 10 futásra elegendő tesztet (készletenként 10 szett) tartalmaz. A legkisebb futtatási mennyiség a **cobas**[®] 4800 rendszeren 1 minta plusz kontrollok. Minden egyes vizsgálati futással egy **cobas**[®] 4800 rendszer negatív kontrollt **[(-) C]** és egy **cobas**[®] 4800 HPV pozitív kontrollt **[HPV (+) C]** is kell futtatni (lásd „Minőség-ellenőrzés” rész).

Munkafolyamat:

MEGJEGYZÉS: *Bár ez nem a reagensek optimális felhasználása, de a 960-as minta-előkészítési tesztkészletet is lehet egy 24 mintás futáshoz, valamint a 960-as HPV amplifikálási/kimutatói készletet is lehet egy 24, 48 vagy 72 mintás futáshoz használni.*

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt a **cobas**[®] 4800 szoftveren belül két munkafolyamattal futtatható: „Full Workflow” (Teljes munkafolyamat) vagy „Recovery Workflow” (helyreállítási munkafolyamat).

Teljes HPV munkafolyamat:

A „teljes HPV munkafolyamat” egy minta-előkészítési lépésből áll a **cobas x** 480 készüléken és egy amplifikálási/kimutatói lépésből a **cobas z** 480 analízatoron. A futási mennyiség lehet 24-teszt formátumú (1–22 minta plusz 2 kontroll) vagy 96-teszt formátumú (1–94 minta plusz 2 kontroll). További részletekért tanulmányozza az alábbi „Teljes munkafolyamat kivitelezése” című részt és a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletét.

HPV helyreállítási munkafolyamat:

A „HPV helyreállítási munkafolyamat” a feldolgozott mély lyukú lemezből származó eluátumot alkalmazó manuális PCR tálcabeállítási műveletből áll, amelyet a **cobas z** 480 analízatoron végzet amplifikálás/kimutató követ. További részletekért tanulmányozza az alábbi „Helyreállítási munkafolyamat kivitelezése” című részt és a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletét.

Minták:

A következő három mintatípus használható a **cobas**[®] 4800 HPV teszthez:

- Méhnyaki minta Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben)
- Méhnyaki minta PreservCyt[®] oldatban
- Méhnyaki minta SurePath[™] Preservative Fluid konzerválóoldatban (lásd „Surepath[™] elsődleges minták kezelése” rész)
- FLOQSwab[®] 552C.80 eszközzel a beteg által levett és Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) szuszpendált hüvelyi minta
- FLOQSwab[®] 552C.80 eszközzel a beteg által levett és PreservCyt[®] oldatban szuszpendált hüvelyi minta
- Evalyn[®] Brush eszközzel a beteg által levett és Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) szuszpendált hüvelyi minta
- Evalyn[®] Brush eszközzel a beteg által levett és PreservCyt[®] oldatban szuszpendált hüvelyi minta

A Roche sejtminta-gyűjtőközegben és PreservCyt[®] oldatban lévő mintákat közvetlenül a megfelelő vonalkóddal ellátott elsődleges tartályukból, illetve 13 ml-es, megfelelő vonalkóddal ellátott, gömbölyű aljú csőből is fel lehet dolgozni a **cobas x** 480 készüléken. A SurePath[™] mintákat a minták kezelése (lásd a SurePath[™] elsődleges minták kezelését tárgyakó részt) és a **cobas x** 480 készüléken történő feldolgozás céljából megfelelő vonalkóddal ellátott 13 ml-es gömbölyű aljú csőbe kell átvinni. Tanulmányozza a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletét a megfelelő vonalkódzási eljárásokról és a **cobas**[®] 4800 rendszeren elfogadható vonalkódokról.

MEGJEGYZÉS: *A **cobas**[®] 4800 rendszeren végzett HPV-vizsgálatot megelőzően a mátrixindukált keresztkötések megszüntetése érdekében a SurePath[™] mintákat a **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel kell kezelni.*

Az elsődleges SurePath[™] minták kezelése **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel a mátrix-indukált keresztkötések megszüntetéséhez

MEGJEGYZÉS: *A mátrix-indukált keresztkötések megszüntetéséhez hóálló vonalkódcímkéket kell használni a csöveken (lásd a „Választható felszerelés és anyagok” szakaszt).*

MEGJEGYZÉS: *A keresztzennyezés esélyének minimalizálására ajánlatos az alábbi B, C, G és H lépéseket biológiai biztonsági fülkében végezni.*

- Készítsen elő egy 0,5 ml **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel töltött, vonalkódos, 13 ml-es, gömbölyű aljú csövet minden egyes vizsgálni kívánt SurePath[™] mintához.
A SurePath[™] minták preanalitikai kezelése céljából nyitott **cobas**[®] Sample Prep Buffert (minta-előkészítő puffer, CSPB) tartalmazó flakont legfeljebb 21 napig és legfeljebb 4 külön használat céljából szobahőmérsékleten (15–30 °C) szabad tárolni.
- Átvitel előtt vortexelje a SurePath[™] mintákat 10 másodpercig. Minden SurePath[™] mintából 0,5 ml-ert vigyen át az "A" lépésben előkészített 13 ml-es, gömbölyű alapú csőbe. Mielőtt továbblépne, zárja vissza a csöveket. Minden minta után cseréljen pipettahegyet.
- Vortexelje mindegyik csövet 1 másodpercig.
- Vigye át a csöveket a 120 °C-ra állított fűtőegységbe (lásd a „Választható felszerelés és anyagok” című részt). Tételenként legfeljebb 48 cső dolgozható fel.
- Melegítse a csöveket 20 percig.
- Hevítés után a csöveket helyezze gyűjtőállványra, és hagyja őket 10 percen át szobahőmérsékletűre hűlni.
- Vortexelje a csöveket 5 másodpercig.
- Helyezze át a csöveket a 24 férőhelyes **cobas**[®] 4800 mintaállványokra, dobja ki a kupakokat és végezze el a **cobas**[®] 4800 rendszeren a minták HPV tesztjét.

A **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel kezelt SurePath™ minták tárolhatóak további HPV tesztek céljára - például, ha először citológiai vizsgálatot kell végezni. Az alábbi eljárást végezze el:

A. Kövesse a fenti kezelési eljárást a "G" lépésig.

B. A **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel kezelt SurePath™ minták legfeljebb 4 hétig tárolhatóak 2-30 °C-on a **cobas**[®] 4800 rendszeren elvégzett HPV teszt előtt.

MEGJEGYZÉS: *A szükséges legkisebb térfogat a Roche sejt minta-gyűjtőközeg és PreservCyt[®] oldat elsődleges tartályaiban 3,0 ml. 13 ml-es gömbölyű aljú másodlagos csövek használata során a minimális töltőtérfogat 1,0 ml, a maximális térfogat pedig 10 ml kell, hogy legyen.*

MEGJEGYZÉS: *Kizárólag Roche sejt minta-gyűjtőközeget, PreservCyt[®] oldatot és SurePath™ konzerválófolyadékot használjon méhnyaki minták gyűjtésére a cobas[®] 4800 HPV teszthez. A cobas[®] 4800 HPV tesztet nem validálták egyéb közeg típusokkal való használatra. A cobas[®] 4800 HPV teszthez egyéb közeg típusok használata álnegatív, álpozitív és/vagy érvénytelen eredményekhez vezethet.*

MEGJEGYZÉS: *A feldolgozott minták keresztszennyezésének elkerülésére a mintacsövek feldolgozás utáni ismételt lezárásához további (lásd a „Szükséges, de nem biztosított anyagok” című szakaszt) kupakokat használjon. A csöveket szorosan zárja le. A csöveket álló helyzetben tárolja és szállítsa.*

MEGJEGYZÉS: *A cobas x 480 készüléken való feldolgozáshoz szükséges lehet a minták részleteit vonalkódos, 13 ml-es, gömbölyű aljú csövekbe átönteni. A minták kezelésekor használjon a pipettákhoz szűrős vagy pozitív kiszorításos hegyeket. A feldolgozott minták keresztszennyezésének elkerülésére a mintacsövek feldolgozás utáni ismételt lezárásához más színű (színtelen; lásd a „Szükséges, de nem biztosított anyagok” című szakaszt) kupakokat használjon.*

MEGJEGYZÉS: *Óvatosan járjon el a minták elsődleges tartályból a 13 ml-es, gömbölyű aljú csőbe mérése során. Az átvitel előtt vortexelje az elsődleges mintát. Minden minta után cseréljen pipettahegyet.*

MEGJEGYZÉS: *Ne dolgozzon fel olyan mintát, amely véresnek vagy sötétbarna színűnek látszik.*

Egy futás a mintákat bármilyen kombinációban tartalmazhatja (Roche sejt minta-gyűjtőközeg, PreservCyt[®] oldat és/vagy SurePath™ konzerválófolyadék) és mindegyik minta vizsgálható a HPV High Risk vagy HPV High Risk Plus Genotyping alvizsgálatokkal is.

Munkafolyamatok

Teljes munkafolyamat kivitelezése:

A. A **cobas**[®] 4800 HPV teszt 1-94 minta, plusz egy **cobas**[®] 4800 rendszer negatív kontroll és egy **cobas**[®] 4800 HPV pozitív kontroll vizsgálatára alkalmas.

B. A rendszer üzembe helyezését és karbantartását a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletében írtak szerint végezze.

C. Indítson egy új futtatást a „New run” gombbal.

D. A „Selection test” ablakban válassza ki a „Full” munkafolyamatot, majd válassza a „HPV” tesztet.

E. Adjon meg egy nevet, vagy hagyja meg az alapértelmezett futtatási nevet, és a folytatáshoz kattintson az „OK” gombra.

F. Kövesse a szoftver útmutató varázslóját a minták betöltésekor.

MEGJEGYZÉS: *A minták vonalkóddal ellátott elsődleges és másodlagos csövei tetszőleges sorrendben betölthetők.*

MEGJEGYZÉS: *Ha a feldolgozáshoz a Roche sejt minta-gyűjtőközegben vagy PreservCyt[®] oldatban lévő minták elsődleges tartályait használta, betöltés előtt vortexeljen.*

G. Válassza ki minden minta esetében a minta típusát.

- Roche sejt minta-gyűjtőközeges vagy PreservCyt[®] oldatos minták rendeléséhez válassza a „PC” elemet.
- SurePath™ konzerváló oldatos minták rendeléséhez válassza az „SP” elemet.

MEGJEGYZÉS: *A készülék szoftverében ajánlott megjelölni a beteg által vett mintákra vonatkozó tesztkéreéseket. A megjelölés módját lásd a cobas[®] 4800 rendszer felhasználói segédletében.*

H. Válassza ki minden minta esetében a kért eredményt.

- Válassza a „HPV magas kockázatú panel” kért eredményt egy vagy több magas kockázatú HPV típus teszteredményének jelentéséhez: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
- Válassza a „HPV magas kockázatú panel plusz genotipizálás” kért eredményt egy vagy több magas kockázatú HPV típus teszteredményének jelentéséhez: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, valamint a HPV16 és HPV18 magas kockázatú teszteredmény külön jelentéséhez.

I. Kövesse a szoftver útmutató varázslóját a fogyóeszközök betöltésére.

J. Kövesse a szoftver útmutató varázslóját a reagensek betöltésére.

MEGJEGYZÉS: *A kontrollokat [HPV (+) C és (-) C] nem a mintákkal együtt kell betölteni. Ezeket a reagensek betöltése során kell a reagensszállítóba tölteni. A kivonási lemezen és a kis lyukú lemezen két pozíciót (A1 és B1) kell fenntartani a HPV (+) és (-) kontrollok számára, ebben a sorrendben.*

MEGJEGYZÉS: *A cobas[®] 4800 rendszer egy belső órával van ellátva, hogy mérje a reagensek készülékben töltött idejének hosszát. A WB beolvasásától 1 óra áll rendelkezésre a betöltési eljárás elvégzésére a „Start” gomb megnyomásáig. A visszaszámláló a „Workplace” fül alatt látható. A rendszer a belső időkorlát letelte után nem engedélyezi a futtatás indítását.*

MEGJEGYZÉS: *Az MGP pontos átvitelének érdekében mielőtt beméri azt a reagenstárolóba, vortexelje vagy alaposan rázza fel az MGP reagenscsövet.*

- K. Töltse be a minta-előkészítő reagenst (WB, MGP, EB, SDS és LYS) a vonalkóddal ellátott reagenstárolókba a „beolvas-beolvas-beönt-behelyez” módszerrel:
- Olvassa be a reagensüveg vonalkódját.
 - Olvassa be a reagenstároló vonalkódját.
 - Öntse be a reagenst a tárolóba.
 - Helyezze be a feltöltött reagenstárolót a reagensszállító megfelelő pozíciójába.
- L. A reagenstárolók két méretben állnak rendelkezésre: 200 ml és 50 ml. Kövesse a szoftver útmutató varázslóját a megfelelő reagenstároló méretének kiválasztásához. A reagenstároló vonalkódja a hordozó jobb oldala felé kell, hogy nézzen.

MEGJEGYZÉS: *Az amplifikálási/kimutatási reagensteket (HPV MMX és HPV Mg/Mn), a kontrollokat [HPV (+) C, és (-) C] és a PK reagenst közvetlenül a reagenshordozóba kell helyezni, amit a cobas x 480 készülék automatikusan leolvas.*

MEGJEGYZÉS: *Minden reagens és reagenstároló vonalkóddal van ellátva, és egyszeri használatra tervezve. A cobas® 4800 szoftver nyomon követi a reagenstek és reagenstárolók felhasználását és nem fogadja el az előzőekben már használt reagensteket és reagenstárolókat. A szoftver azt is ellenőrzi, hogy a megfelelő reagensteket betöltötték-e a készülékbe.*

MEGJEGYZÉS: *A cobas® 4800 szoftver minden reagens lejáratát dátumát figyeli. Lejárt reagensteket nem fogad el használatra a cobas® 4800 rendszer.*

M. A „Start Run” gombra kattintással indítsa el a minta-előkészítést.

N. A minta-előkészítés sikeres befejezése után a lemez hordozó eltávolításához kattintson az **„Unload” gombra.

** A minta-előkészítés állapota ennél a pontnál az „Unload” gombra kattintással ellenőrizhető. További információkat a cobas® 4800 rendszer felhasználói segédletében talál.

O. Kövesse a cobas® 4800 rendszer felhasználói segédletének utasításait a kis lyukú lemez lezárására és a lemez cobas z 480 analízatorba szállítására, valamint az amplifikálási és kimutatási futás megkezdésére vonatkozóan.

MEGJEGYZÉS: *A cobas® 4800 rendszer egy belső órával van ellátva, hogy mérje az előkészített minták master mix reagenshez való hozzáadásától számított idő hosszát. Az amplifikálást és kimutatást minél hamarabb, de nem később mint 90 perccel a cobas x 480 készülék futásának befejezése után meg kell kezdeni. A visszazámláló a „Workplace” fül alatt látható.*

P. Miután egy amplifikálási és detektálási futás befejeződött, távolítsa el a kis lyukú lemezt a cobas z 480 analízatorból.

Q. Kövesse a cobas® 4800 rendszer felhasználói segédletének utasításait az eredmények áttekintésére és elfogadására vonatkozóan.

Helyreállítási munkafolyamat kivitelezése

MEGJEGYZÉS: *A helyreállítási munkafolyamat egy helyreállítási lehetőség arra az esetre, ha a felhasználó hibáján kívül nem lehetett befejezni a teljes munkafolyamatot (például áramkimaradás az amplifikálási/detektálási lépés alatt).*

MEGJEGYZÉS: *A helyreállítási futás csak a cobas x 480 készüléken sikeresen feldolgozott minták amplifikálására/kimutatására alkalmazható. A rendszer felméri, hogy a elegendő reagens és fogyóeszköz áll-e rendelkezésre a helyreállítási futás elvégzésére. A helyreállítási munkafolyamat során nincs lehetőség a mintapozíciók nyomon követésére – a végfelhasználó feladata megbizonyosodni arról, hogy a minta tényleges pozíciója megfelel a helyreállítási lemezelrendezési jelentés mintasorrendfájlból megjelölt pozíciónak. A helyes PCR-sorrend biztosítása és a szennyezés elkerülése érdekében kifejezett gonddal kell eljárni a kis lyukú lemezek előkészítése során.*

MEGJEGYZÉS: *A cobas x 480 készüléken feldolgozott minták stabilitása limitált. 2 °C és 30 °C közötti tárolás esetén 24 órán belül el kell végezni a helyreállítási munkafolyamat amplifikálási/kimutatási futását.*

A. Indítson egy helyreállítási futást a „New run” gombbal.

B. A „Test Selection” ablakban válassza ki a „Recovery” lehetőséget, majd válassza a „HPV” tesztet.

C. Adjon meg egy nevet, vagy hagyja meg az alapértelmezett futtatási nevet, és a folytatáshoz kattintson az „OK” gombra.

D. Válassza ki a helyreállítani kívánt futtatást.

E. HPV ASAP v2.1 használata esetén olvassa be az eredeti DWP azonosítót a teljes munkafolyamatból.

F. Adja meg az új MWP-azonosítót.

G. A készlet összes amplifikálási/kimutatási reagenscsövéhez adja meg a Master Mix- és fémion-azonosítót.

H. Készítse el a cobas® 4800 HPV Master Mix munkareagenst:

1. 240-es teszt készlet esetén adjon 240 µl HPV Mg/Mn reagenst egy cső HPV MMX reagenshez (0,5 ml-es cső a 240-es teszt készletből).
2. 960-es teszt készlet esetén adjon 450 µl HPV Mg/Mn reagenst mindkét cső HPV MMX reagenshez (1,0 ml-es csövek a 960-es teszt készletből).

MEGJEGYZÉS: *A helyreállítási futást 90 percen belül meg kell kezdeni attól számítva, hogy a HPV Mg/Mn reagenst a HPV MMX reagenshez adta. A helyreállítási munkafolyamat során a rendszer nem méri az előkészített minták master mix reagenshez való hozzáadásától számított időt. A végfelhasználó felelőssége, hogy az amplifikáció és a kimutatás a megengedett időn belül elkezdődjön.*

I. A cső/csövek döntögetésével keverje jól meg a master mix munkareagenst. Ne vortexelje a master mix munkareagenst.

J. Mérjen 25 µl master mix munkareagenst a kislyukú lemez megfelelő lyukaiba.

K. Helyezze az ismételni kívánt futás kivonási lemezét a különálló mágneses lemezre.

- L. Manuálisan vigyen át 25 µl eluátumot a kivonási lemezről a kislyukú lemez megfelelő lyukaiba. Bizonyosodjon meg arról, hogy a lyukpozíciók fennmaradnak (például a kivonási lemez A1 lyukában levő eluátum a kislyukú lemez A1 lyukába kerül). Bizonyosodjon meg arról, hogy MGP nem jutott át a kislyukú lemezbe.
- M. Kövesse a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletének utasításait a kis lyukú lemez lezárására vonatkozóan.
- N. Centrifugálja a kislyukú lemezt kilendülő fejes rotor segítségével legalább 5 másodpercig 1500 RCF mellett.
- O. Helyezze a lemezt a **cobas z** 480 analízátorba és indítsa el az amplifikálási és kimutatási futást.
- P. Miután egy amplifikálási és detektálási futás befejeződött, távolítsa el a kislyukú lemezt a **cobas z** 480 analízátorból.
- Q. Kövesse a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletének utasításait az eredmények áttekintésére és elfogadására vonatkozóan.

Eredmények értelmezése

MEGJEGYZÉS: Minden vizsgálat és futás értékelését a **cobas**[®] 4800 szoftver hajtja végre.

MEGJEGYZÉS: Egy érvényes futás tartalmazhat érvényes és érvénytelen mintaeredményeket is.

Egy érvényes futás mintaeredményeit az 1 és 2 táblázat szemlélteti:

1 táblázat

A **cobas**[®] 4800 HPV teszt eredményeinek értelmezése HPV DNS jelenlétében

cobas [®] 4800 HPV Test	Eredményjelentés és -értelmezés
„HPV magas kockázatú panel” kért eredmény:	
POS HR HPV	Magas kockázatú HPV pozitív A minta az alábbi magas kockázatú HPV típusok DNS-e közül egyre/többre pozitív: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG HR HPV	Magas kockázatú HPV negatív* A HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68 típusok DNS-e nem mutatható ki, illetve mennyiségük az előre beállított küszöbérték alatt van.
Invalid HR HPV	Magas kockázatú HPV érvénytelen A HR HPV eredményei érvénytelenek. A PreservCyt [®] minták esetében az érvényes eredmények érdekében nem szabad az eredeti mintát több mint két alkalommal újravizsgálni. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni. A SurePath [™] minták esetében újra kell vizsgálni az eredeti mintát, ha elegendő mennyiség marad. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni.
Failed	A mintára nincs eredmény Kövesse a cobas [®] 4800 rendszer felhasználói segédletének utasításait az eredmény jelzőinek áttekintésére és a javasolt beavatkozásokra vonatkozóan. Az eredeti mintát újra kell vizsgálni, hogy érvényes eredményt adjon.
„HPV magas kockázatú panel plusz genotipizálás” kért eredmény:	
POS Other HR HPV	Más magas kockázatú HPV pozitív A minta az alábbi magas kockázatú HPV típusok DNS-e közül egyre/többre pozitív: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG Other HR HPV	Más magas kockázatú HPV negatív* A HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68 típusok DNS-e nem mutatható ki, illetve mennyisége az előre beállított küszöbérték alatt van.
Invalid Other HR HPV	Érvénytelen más magas kockázatú HPV A másik HR HPV eredménye érvénytelen. A PreservCyt [®] minták esetében az érvényes eredmények érdekében nem szabad az eredeti mintát több mint két alkalommal újravizsgálni. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni. A SurePath [™] minták esetében újra kell vizsgálni az eredeti mintát, ha elegendő mennyiség marad. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni.
POS HPV16	HPV16 pozitív A minta a HPV 16 típus DNS-ére pozitív.
NEG HPV16	HPV16 negatív* A HPV 16 típus DNS-e nem mutatható ki, illetve mennyisége az előre beállított küszöbérték alatt van.
Invalid HPV16	Érvénytelen HPV16 A HPV16 eredménye érvénytelen. A PreservCyt [®] minták esetében az érvényes eredmények érdekében nem szabad az eredeti mintát több mint két alkalommal újravizsgálni. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni. A SurePath [™] minták esetében újra kell vizsgálni az eredeti mintát, ha elegendő mennyiség marad. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni.
POS HPV18	HPV18 pozitív A minta a HPV 18 típus DNS-ére pozitív.
NEG HPV18	HPV18 negatív* HPV 18 típus DNS-e nem mutatható ki, illetve mennyisége az előre beállított küszöbérték alatt van.
Invalid HPV18	Érvénytelen HPV18 A HPV18 eredménye érvénytelen. A PreservCyt [®] minták esetében az érvényes eredmények érdekében nem szabad az eredeti mintát több mint két alkalommal újravizsgálni. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni. A SurePath [™] minták esetében újra kell vizsgálni az eredeti mintát, ha elegendő mennyiség marad. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni.

cobas® 4800 HPV Test	Eredményjelentés és -értelmezés
Failed	A mintára nincs eredmény Kövesse a cobas® 4800 rendszer felhasználói segédletének utasításait az eredmény jelzőinek áttekintésére és a javasolt beavatkozásokra vonatkozóan. Az eredeti mintát újra kell vizsgálni, hogy érvényes eredményt adjon.

*A negatív eredmény nem zárja ki a HPV-fertőzés jelenlétét, mivel az eredmény a megfelelő mintavételtől, a gátlóanyagok jelenlététől és az elegendő mennyiségű kimutatható DNS jelenlététől is függ.

2. táblázat

A cobas® 4800 HPV teszt eredményeinek értelmezése abnormális citológiájú betegeknél

Eredmények	Magyarázat
NEG Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	A ≥ CIN2 szövetten valószínűsége nagyon alacsony.
POS Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	A ≥ CIN2 szövetten emelkedett valószínűsége kolposzkópia során.
POS HPV16 és/vagy POS HPV18	A ≥ CIN2 szövetten igen magas valószínűsége kolposzkópia során ^{34,35} .

*Az egyéb HR HPV DNS típusok a következők lehetnek: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

MEGJEGYZÉS: A HPV negatív eredmények nem helyettesítik a nők kolposzkópos vizsgálatát.

MEGJEGYZÉS: A fenti táblázatban közölt eredményeken túl egy vagy több kombinációban érvénytelen eredmények is lehetségesek. Ha ilyen eredményt kap, pl.:

Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid

A pozitív és negatív eredményeket az 1. táblázat szerint kell értelmezni. Ebben a példában a HPV18 eredménye érvénytelen. Az érvényes eredmény érdekében az eredeti minta legfeljebb kétszer újrazivizsgálható. Ha az eredmény így sem érvényes, új mintát kell használni.

MEGJEGYZÉS: A negatív eredmény azt jelzi, hogy HPV DNS nem mutatható ki, illetve annak mennyisége az előre beállított küszöbérték alatt van.

MEGJEGYZÉS: A pozitív eredmény egy vagy több magas kockázatú típus jelenlétét mutatja, de mivel a betegek gyakran párhuzamosan fertőzöttek alacsony kockázatú típusokkal is, ez nem zárja ki az alacsony kockázatú típusok jelenlétét keverten fertőzött betegeknél.

MEGJEGYZÉS: A vizsgálat eredményét csak a beteg klinikai értékeléséből és kórelőzményéből származó egyéb információkkal együtt szabad értelmezni.

EREDMÉNYJELZŐK LISTÁJA

A következő táblázat tartalmazza a **cobas® 4800 HPV**-teszt eredményeinek értékelése szempontjából releváns szokásos jelzőket. A jelzők teljes listáját a **cobas® 4800** rendszer felhasználói segédletében találja.

3. táblázat

A cobas® 4800 HPV-teszt jelzőinek listája

Jelzőkód	Leírás	Javasolt teendő
R20	A pozitív kontroll érvénytelen.	A pozitív kontroll értékei érvénytelenek voltak. 1. Ismétlje az egész futtatást friss reagensekkel. 2. Ha a probléma nem szűnik meg, lépjen kapcsolatba a Roche szervizével.
R21	A negatív kontroll érvénytelen.	A negatív kontroll értékei érvénytelenek voltak. Az átvitel megakadályozása érdekében a helyes laboratóriumi gyakorlat szerint járjon el. 1. Ismétlje az egész futtatást friss reagensekkel. 2. Ha a probléma nem szűnik meg, lépjen kapcsolatba a Roche szervizével.
X3	Hiba: A rendszer rögöt észlelt. A minta feldolgozása nem történt meg.	Gondoskodjon róla, hogy a minták kezelése a munkafolyamat leírása szerint történjen. 1. Ellenőrizze, hogy van-e a mintában rög. 2. Futtassa újra a mintát.
X4	Hiba: Pipettázási hiba történt. A minta feldolgozása nem történt meg.	A legvalószínűbb ok az elégtelen mintamennyiség vagy mechanikai hiba a pipettázás során. 1. Gondoskodjon az elegendő mintamennyiségről. 2. Ellenőrizze, hogy a használt hegyek tálcáját megfelelően helyezték-e el. 3. Futtassa újra a mintát.

MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

Minden futáshoz tartozik egy szett **cobas**[®] 4800 HPV teszt pozitív és negatív kontroll. Az érvényes futáshoz a **cobas**[®] 4800 szoftvernek mind a pozitív, mind a negatív kontrollra megjeleníthető eredményt kell kapnia az adott **cobas**[®] 4800 HPV teszt futásából.

Pozitív kontroll

A HPV (+) kontroll eredménye „Valid” kell, hogy legyen. Ha a HPV (+) kontroll eredménye következetesen érvénytelen lesz, technikai segítségért vegye fel a kapcsolatot a helyi Roche irodával.

Negatív kontroll

A (-) kontroll eredménye „Valid” kell, hogy legyen. Ha a (-) kontroll eredménye következetesen érvénytelen lesz, technikai segítségért vegye fel a kapcsolatot a helyi Roche irodával.

ELJÁRÁSSAL KAPCSOLATOS ÓVINTÉZKEDÉSEK

Mint minden vizsgálati eljárásnál, a helyes laboratóriumi technika alapvető a vizsgálat megfelelő kivitelezéséhez. A vizsgálat nagy analitikai érzékenysége miatt ügyeljen arra, hogy a reagensek és amplifikálási keverékek szennyeződéstől mentesek maradjanak.

ELJÁRÁSSAL KAPCSOLATOS KORLÁTOZÁSOK

1. A **cobas**[®] 4800 HPV teszt kimutatja a magas kockázatú típusok – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68 – DNS-ét. Ez a teszt nem mutatja ki az alacsony kockázatú típusok (pl. 6, 11, 42, 43, 44) DNS-ét, mivel nincs klinikai haszna az alacsony kockázatú HPV típusok kimutatásának³⁶.
2. A **cobas**[®] 4800 HPV teszt a humán papillomavírus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68-as típusainak kimutatására alkalmas, nem javasolt nemi erőszak értékelésére.
3. A **cobas**[®] 4800 HPV teszt teljesítménye még nem kielégítő HPV oltásban részesült egyének esetén³⁷.
4. A HPV-fertőzés előfordulási gyakorisága egy populációban hatással lehet a vizsgálat eredményességére. A pozitív prediktív értékek csökkennek, amikor alacsony előfordulási gyakoriságú populációkat vagy fertőzési kockázattal nem rendelkező egyéneket vizsgálnak.
5. A HPV-fertőzés nem tekinthető a citológiai HSIL vagy magas fokozatú CIN indikátorának, és nem következik belőle, hogy CIN2-3 vagy rák alakul ki. A magas kockázatú HPV típusokkal megfertőződött nők többségében nem alakul ki CIN2-3 vagy rák.
6. A negatív magas kockázatú HPV eredmény nem zárja ki a lehetőségét a jövőbeli HSIL szövettannak vagy CIN2-3 szövettannak vagy ráknak.
7. Csak a feltüntetett mintatípust vizsgálja. A **cobas**[®] 4800 HPV tesztet csak a következőkkel való használatra validálták:
 - Roche Cell Collection Mediumba (sejtminta-gyűjtőközeg) gyűjtött méhnyaki minták
 - PreservCyt[®] oldat közegbe gyűjtött méhnyaki minta
 - SurePath[™] Preservative Fluid (konzerválóoldat) közegbe gyűjtött méhnyaki minta
 - FLOQSwab[®] 552C.80 termékkel levett és Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) szuszpendált hüvelyi minta
 - FLOQSwab[®] 552C.80 termékkel levett és PreservCyt[®] oldatban szuszpendált hüvelyi minta
 - Evalyn[®] Brush eszközzel levett és Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) szuszpendált hüvelyi minta
 - Evalyn[®] Brush eszközzel levett és PreservCyt[®] oldatban szuszpendált hüvelyi minta

A vizsgálat teljesítményét nem értékelték ki más gyűjtőközeg és/vagy mintavételi eszközök használata esetén. Más gyűjtőközegek és/vagy mintavételi eszközök hamis pozitív, hamis negatív vagy érvénytelen eredményekhez vezethet.

8. A magas kockázatú HPV kimutatása a mintában levő víruskópiák számától függ, ezért befolyásolhatják a mintavételi módszerek, betegfaktorok, fertőzés stádiuma és zavaró anyagok jelenléte.
9. A **cobas**[®] 4800 HPV tesztben a béta-globin amplifikálás és kimutatás arra szolgál, hogy megkülönböztesse a HPV negatív mintákat azoktól, amelyek a mintában levő elégtelen mennyiségű sejtes állomány miatt nem adnak HPV jelet. Valamennyi HPV negatív mintának az előre definiált tartományba eső, érvényes béta-globin jelet kell adnia ahhoz, hogy a **cobas**[®] 4800 rendszer érvényes negatívként azonosítsa.
10. A megbízható eredmény a megfelelő mintavétel, szállításon, tároláson és feldolgozáson múlik. Kövesse az ebben a használati utasításban és a **cobas**[®] 4800 rendszer felhasználói segédletében írt eljárásokat.
11. Az AmpErase enzim hozzáadása a **cobas**[®] 4800 HPV master mixhez lehetővé teszi a target DNS szelektív amplifikálását, ugyanakkor a reagensek szennyeződésének elkerüléséhez a helyes laboratóriumi gyakorlat és ezen használati utasításban meghatározott eljárások gondos betartása szükséges.
12. A terméket csak a PCR technikák terén jártas személyzet által és a **cobas**[®] 4800 rendszeren szabad használni.
13. Csak a **cobas x** 480 készüléket és a **cobas z** 480 analizátort validálták a termékkel való használatra. A termékkel nem használható más minta-előkészítő készülék vagy PCR rendszer.
14. A technológiai különbözősége miatt javasolt, hogy az egyik technológiáról a másikra való áttéréskor a felhasználók végezzenek korrelációs laboratóriumi vizsgálatokat, hogy a technológiák közötti különbség minősíthető legyen.
15. Más potenciális tényezők, mint a hüvelyfolyás, tamponhasználat, hüvelyöblítés stb., valamint a mintavételi körülmények hatását nem vizsgálták.
16. Ritkán bár, de előfordulhat, hogy a **cobas**[®] 4800 HPV teszt primerei és/vagy próbái által lefedett HPV genomi DNS nagyfokban konzervált régiókban levő mutációk következtében a virális DNS jelenlétének kimutatása sikertelen lesz.
17. PCR-inhibitorok jelenléte álnegatív vagy érvénytelen eredményeket okozhat.
18. Méhnyaki mintákban gyakran van rózsaszín vagy világosbarna elszíneződés formájában jelen szemmel látható mennyiségű teljes vér. Ezeket a mintákat normál módon lehet feldolgozni a **cobas**[®] 4800 rendszeren. Ha a teljes vér koncentrációja a Roche sejtminta-gyűjtőközegben vagy PreservCyt[®] oldatban meghaladja a 2%-ot (sötétvörös vagy barna elszíneződés), illetve ha a **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel kezelt SurePath[™] konzerválófolyadékban meghaladja a 4%-ot, lehetséges, hogy álnegatív eredmények fognak születni. Részletekért lásd a zavaró hatást okozó vizsgálati anyagok eredményeit.

19. A Replens® hüvelynedvesítőt álnegatív eredményekkel hozták kapcsolatba SurePath™ konzerváló folyadékban.
20. A tapasztalatok szerint a RepHresh® hüvelyi higiéniai termékek használata hamis negatív eredményhez vezethet Roche sejtmintagyűjtő közegben és PreservCyt® oldatban.
21. A Roche sejtminta-gyűjtőközeg, PreservCyt® vagy SurePath™ mintákból a vörösvértestek eltávolítása jégecettel (GAA) való kezeléssel nincs validálva a **cobas**® 4800 HPV teszttel. Ha a GAA kezelést a **cobas**® 4800 HPV teszttel kívánja használni, azt a tesztelő laboratóriumnak validálnia kell.

KLINIKAI TELJESÍTMÉNY KLINIKAI MINTÁK HASZNÁLATÁVAL

Összehasonlítás egy CE jelű összehasonlító HPV teszttel

A **cobas**® 4800 HPV teszt és egy CE jelű összehasonlító HPV teszt³⁸ betegség állapotra (\geq CIN2) vonatkozó klinikai érzékenységet és specificitását határozták meg olyan 21 év feletti nőkben, akiknek rutin méhnyakrák szűrés során vett citológiája ASC-US eredményt adott. Valamennyi vizsgálatot PreservCyt® oldatba levett méhnyaki mintákon végeztek. Összesen 1578 ASC-US citológiájú vizsgálati alanyról történt kolposzkópos vizsgálat, valamint készült érvényes HPV teszt és cervikális biopszia. A vizsgálati alanyok betegségállapotát a kolposzkópia során vett biopsziás minták alapján központi patológiai vizsgálati panel segítségével határozták meg. Az ASC-US populáció eredményeit a 4. táblázat foglalja össze, melyben látható, hogy a **cobas**® 4800 HPV teszt teljesítménye összemérhető volt a másik teszttel.

4. táblázat

A **cobas**® 4800 HPV teszt és egy CE jelű összehasonlító HPV teszt teljesítményének összehasonlítása \geq CIN2 és \geq CIN3 kimutatásában az ASC-US populációban

	cobas® 4800 HPV teszt		CE jelű HPV teszt	
	Pontbecslés	95% CI	Pontbecslés	95% CI
\geq CIN2				
Érzékenység (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)	87,2 (68/78) ¹	(78,0, 92,9)
Specificitás (%)	70,5 (1056/1498)	(68,1, 72,7)	71,1 (1056/1485) ²	(68,8, 73,4)
PPV (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	13,7 (68/497)	(12,4, 15,1)
NPV (%)	99,2 (1056/1064)	(98,6, 99,6)	99,1 (1056/1066)	(98,3, 99,5)
Prevalencia (%)	5,1 (80/1578)	(4,1, 6,3)	5,0 (78/1563)	(4,0, 6,2)
\geq CIN3				
Érzékenység (%)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)	91,3 (42/46)	(79,7, 96,6)
Specificitás (%)	69,3 (1053/1517)	(66,9, 71,5)	70,0 (1062/1517)	(67,7, 72,3)
PPV (%)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)	8,5 (42/497)	(7,6, 9,4)
NPV (%)	99,7 (1061/1064)	(99,2, 99,9)	99,6 (1062/1066)	(99,0, 99,9)
Prevalencia (%)	2,9 (43/1578)	(2,2, 3,9)	3,0 (46/1563)	(2,2, 3,9)

¹ Kettő \geq CIN2 diagnózisú vizsgálati alany mintája az ismételt vizsgálatok miatt elégtelen térfogatú volt, ezért a CE jelű összehasonlító HPV teszttel nem lehetett azt megvizsgálni.

² Tizenhárom $<$ CIN2 diagnózisú vizsgálati alany mintája az ismételt vizsgálatok miatt elégtelen térfogatú volt, ezért a CE jelű összehasonlító HPV teszttel nem lehetett azt megvizsgálni.

\geq 30 év feletti normál citológiájú nőkben a méhnyakbetegség (\geq CIN2) kockázata 7,29-szer nagyobb egy magas kockázatú pozitív **cobas**® 4800 HPV teszt eredmény mellett, mint egy negatív **cobas**® 4800 HPV teszt eredmény mellett. A relatív kockázati értékeket és a 95%-os konfidencia-intervallumokat a 5. táblázat mutatja.

30 év feletti nőkben a **cobas**® 4800 HPV teszt alkalmazható a HPV 16 és 18 genotípusok jelenlétének vagy hiányának vizsgálatára. A méhnyakbetegség (\geq CIN2) kockázata 13,71-szer nagyobb egy HPV16 és/vagy HPV18 pozitív **cobas**® 4800 HPV teszt eredmény mellett, mint egy negatív eredmény mellett, és 2,51-szer nagyobb egy HPV16 és/vagy HPV18 pozitív **cobas**® 4800 HPV teszt eredmény mellett összehasonlítva egy pozitív **cobas**® 4800 HPV teszt eredménnyel a 12 egyéb magas kockázatú típusra. A 95%-os konfidencia intervallum alsó határa valamennyi esetben meghaladja az 1-et, ami azt jelenti, hogy pozitív HPV teszt eredmény mellett a méhnyakbetegség kialakulásának statisztikailag nagyobb a kockázata.

5. táblázat

Méhnyakbetegség (központi patológiai vizsgálat szerint \geq CIN2) relatív kockázata \geq 30 év feletti normál citológiájú nőkben*

HPV-eredmények	Relatív kockázat	95% CI*
Poz. vs. Neg.	7,29	(3,99, 22,11)
16+/18+ vs. Neg.	13,71	(7,31, 41,92)
16+/18+ vs. 12 egyéb HR+	2,51	(1,73, 3,61)

Megjegyzés: a beteg vizsgálati alanyok becsült számának nulla cellájához 0,5 lett adva az 1000 bootstrap minta bármelyike esetén.

* 95% CI megfelel a bootstrap CI 2,5 és 97,5 percentilisének 1000 bootstrap minta alapján

NILM (≥ 30 év) populáció – Klinikai értékelés

A NILM (≥ 30 év) populáció esetén a becsült érzékenységet és specificitást a HR HPV pozitív vs. HR HPV negatív 95% CI értékekkel együtt az 6. táblázat tünteti fel a korrigálatlan eredmények esetén.

≥ CIN2 szövettan esetén a teszt korrigálatlan érzékenysége 83,2% (109/131) volt 95% CI: 75,9–88,6% mellett, míg specificitása 60,4% (2492/4127) volt 95% CI: 58,9–61,9% mellett. A ≥ CIN3 szövettan kimutatására a **cobas**[®] HPV-teszt korrigálatlan érzékenysége 90,0% (72/80) volt 95% CI: 81,5–94,8% mellett, míg specificitása 60,0% (2506/4178) volt 95% CI: 58,5–61,5% mellett.

6. táblázat

A **cobas**[®] 4800 HPV-teszt teljesítménye a NILM (≥ 30 év) populációban (korrigálatlan közelítő értékek)

CPR diagnózis	Teljesítmény	Érték	95% CI
≥ CIN2	Érzékenység (%)	83,2 (109/131)	(75,9; 88,6)
	Specificitás (%)	60,4 (2492/4127)	(58,9; 61,9)
	PPV(%)	6,3 (109/1744)	(5,8; 6,8)
	NPV(%)	99,1 (2492/2514)	(98,7; 99,4)
	Prevalencia (%)	3,1 (131/4258)	(2,6; 3,6)
≥ CIN3	Érzékenység (%)	90,0 (72/80)	(81,5; 94,8)
	Specificitás (%)	60,0 (2506/4178)	(58,5; 61,5)
	PPV(%)	4,1 (72/1744)	(3,8; 4,5)
	NPV(%)	99,7 (2506/2514)	(99,4; 99,8)
	Prevalencia (%)	1,9 (80/4258)	(1,5; 2,3)

Teljes (≥ 25 év) populáció – HPV-teszt és citológia teljesítmény-összehasonlítás

A **cobas**[®] HPV-teszt és folyadék alapú citológia (PreservCyt[®]) klinikai teljesítményét 40901, legalább 25 éves nő populációjában vizsgálták, citológiai státusztól függetlenül (teljes populáció). A teljes (≥ 25 év) populációra vonatkozóan a 7. táblázatban látható a **cobas**[®] HPV-teszt vs. citológia érzékenysége és specificitása a ≥ CIN2 és ≥ CIN3 kimutatására³⁸. A korrigálatlan érzékenység a ≥ CIN2 kimutatására a **cobas**[®] HPV-teszt esetén 88,2% (380/431) volt 95% CI: 84,8–90,9 mellett, a citológia esetén 51,5% (222/431) volt CI: 46,8–56,2% mellett. A korrigálatlan érzékenység a ≥ CIN3 kimutatására a **cobas**[®] HPV-teszt esetén 92,0% (252/274) volt 95% CI: 88,1–94,6 mellett, a citológia esetén 53,3% (146/274) volt CI: 47,4–59,1% mellett. Az ellenőrzéssel korrigált specificitás a ≥ CIN2 kimutatására a **cobas**[®] HPV-teszt esetén 60,4% (2492/4127) volt CI: 58,9–61,9% mellett, a citológia esetén 73,4% (5428/7392) volt CI: 72,4–74,4% mellett. Az ellenőrzéssel korrigált specificitás a ≥ CIN3 kimutatására a **cobas**[®] HPV-teszt esetén 60,0% (2506/4178) volt CI: 58,5–61,5% mellett, a citológia esetén 73,0% (5509/7549) volt CI: 72,0–74,0% mellett.

7. táblázat

A **cobas** 4800 HPV-teszt és a citológia teljesítményének összehasonlítása ≥ CIN2 és ≥ CIN3 kimutatása során a teljes (≥ 25 év) populációban

	Citológia		cobas [®] HPV-teszt	
	% (n)	95% CI	% (n)	95% CI
≥ CIN2				
Érzékenység	51,5 (222/431)	(46,8–56,2)	88,2 (380/431)	(84,8–90,9)
Specificitás	73,4 (5428/7392)	(72,4–74,4)	57,8 (4270/7392)	(56,6–58,9)
PPV	10,2 (222/2186)	(9,3–11,1)	10,9 (380/3502)	(10,4–11,3)
NPV	96,3 (5428/5637)	(95,9–96,6)	98,8 (4270/4321)	(98,5–99,1)
≥ CIN3				
Érzékenység	53,3 (146/274)	(47,4–59,1)	92,0 (252/274)	(88,1–94,6)
Specificitás	73,0 (5509/7549)	(72,0–74,0)	56,9 (4299/7549)	(55,8–58,1)
PPV	6,7 (146/2186)	(6,0–7,4)	7,2 (252/3502)	(6,9–7,5)
NPV	97,7 (5509/5637)	(97,4–98,0)	99,5 (4299/4321)	(99,2–99,7)

Kimutatási határ: PreservCyt[®] oldat és SurePath[™] konzerválófolyadék

Meghatározták a kimutatási határt [limit of detection (LOD)] a magas kockázatú HPV genotípusokra (HPV16, HPV18 és HPV31) a **cobas**[®] 4800 HPV teszt esetén. A kimutatási határt meghatározták 1) HPV31, HPV16 és HPV18 plazmidok segítségével alapoldatként PreservCyt[®] oldatba és SurePath[™] konzerváló folyadékba levett gyűjtött HPV negatív betegmintákat használva, valamint 2) HPV pozitív SiHa (HPV16) és HeLa (HPV18) sejtvonalak segítségével alapoldatként HPV negatív sejtvonalat (HCT-15) tartalmazó PreservCyt[®] oldatot és SurePath[™] konzerváló folyadékot használva. A plazmid- és sejtvonal mintákat a várható LOD szintek koncentrációira, illetve azok alá és fölé hígították. Legalább 60 ismétlést teszteltek minden egyes plazmidra, illetve sejtvonalra mind PreservCyt[®] oldatban, mind SurePath[™] konzerváló folyadékban 3 reagenstétel mindegyikével. A SurePath[™] mintákkal végzett minden vizsgálatot **cobas**[®] minta-előkészítő pufferrel végzett kezelés előzött meg. A LOD az a HPV DNS szint a mintában, amely legalább 95%-ban pozitív teszt eredményt adott. Az 8. és 8. táblázat tartalmazza rendre a PreservCyt[®] oldatban és SurePath[™] konzerváló folyadékban mért legkonzervatívabb (legmagasabb) LOD értékeket mutató reagenstétel eredményeit.

8. táblázat
HPV 31, 16, 18 típusok és SiHa (HPV16) és HeLa (HPV18) sejtvonalak kimutatási
határai PreservCyt® oldatban

HPV típus	Titer (kópia vagy sejt/ml)	Pozitív/vizsgált minták száma	% pozitív	95% konfidencia- intervallum	
				Alsó	Felső
31	600	60/60	100%	94%	100%
31	300	59/61	97%	89%	100%
31	150	49/60	82%	70%	90%
16	1500	60/60	100%	94%	100%
16	600	60/60	100%	94%	100%
16	300	55/61	90%	80%	96%
18	1500	60/60	100%	94%	100%
18	600	60/60	100%	94%	100%
18	300	42/61	69%	56%	80%
SiHa (HPV 16)	200	66/66	100%	95%	100%
SiHa (HPV 16)	100	64/65	98%	92%	100%
SiHa (HPV 16)	50	57/60	95%	86%	99%
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100%	94%	100%
HeLa (HPV 18)	40	60/60	100%	94%	100%
HeLa (HPV 18)	20	56/60	93%	84%	98%

9. táblázat
HPV 31, 16, 18 típusok és SiHa (HPV16) és HeLa (HPV18) sejtvonalak kimutatási
határai SurePath™ konzerváló folyadékban

HPV típus	Titer (kópia vagy sejt/ml)	Pozitív/vizsgált minták száma	% pozitív	95% konfidencia- intervallum	
				Alsó	Felső
31	600	60/60	100%	94%	100%
31	300	59/59	100%	94%	100%
31	150	54/60	90%	80%	96%
16	600	60/60	100%	94%	100%
16	300	59/60	98%	91%	100%
16	150	40/60	67%	53%	78%
18	1 500	60/60	100%	94%	100%
18	600	60/60	100%	94%	100%
18	300	55/59	93%	84%	98%
SiHa (HPV 16)	400	60/60	100%	94%	100%
SiHa (HPV 16)	200	60/60	100%	94%	100%
SiHa (HPV 16)	100	55/60	92%	82%	97%
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100%	94%	100%
HeLa (HPV 18)	40	59/60	98%	91%	100%
HeLa (HPV 18)	20	43/60	72%	59%	83%

Kimutatási határ: Roche sejtmintha-gyűjtőközeg

HPV31 plazmidból, illetve HPV16 és HPV18 sejtvonalakból hígított paneleket Roche sejtmintha-gyűjtőközegbe és PreservCyt® oldatba gyűjtött egyesített HPV-negatív betegminták háttérében vizsgáltak egymással párhuzamosan. A **cobas**® 4800 HPV teszt kimutatási határa összehasonlítható volt.

Inkluzivitás megerősítése

Annak megerősítésére, hogy a **cobas**® 4800 HPV teszt képes valamennyi magas kockázatú HPV genotípus pontos kimutatására, a kimutatási határt [limit of detection (LOD)] meghatározták (10. és 11. táblázat) a 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, és 68 genotípusokra. A **cobas**® 4800 HPV teszt érzékenységét HPV 16, 18 és 31 genotípusokra a használati utasításban fentebb ismertetett kimutatási határ vizsgálatban határozták meg. Az egyes HPV genotípusok mennyiségileg ismert plazmid törzsoladatait HPV negatív HCT-15 sejteket tartalmazó PreservCyt® oldattal, illetve SurePath™ konzerváló folyadékkal a várható LOD szintek koncentrációira, illetve azok alá és fölé hígították. Egy reagenstétellel legalább 48 ismétlést készítettek minden pozitív szintre mindegyik közegben. A SurePath™ konzerváló folyadékba levett, **cobas**® minta-előkészítő pufferrel kezelt minták vizsgálatához (11. táblázat) az alapoldat SurePath™ konzerváló folyadékba levett méhnyaki mintákból készült, melyen két reagenstétellel, egyenként 24 ismételt vizsgálatot végeztek. Mindegyik HPV típus esetén a közölt LOD értéket úgy határozták meg, mint a legalacsonyabb vizsgálati koncentrációt, amely mellett $\geq 95\%$ a pozitív találati arány, és valamennyi magasabb koncentráció esetén legalább 95% a találati arány.

10. táblázat

Magas kockázatú genotípus kimutatási határának összegzése a **cobas**® 4800 HPV genotípus-inkluzivitási vizsgálatához (PreservCyt® oldat)

HPV DNS típus	LOD (kópia/ml)	Pozitív/vizsgált minták száma	Találati arány	95% konfidenciaintervallum	
				Alsó	Felső
33	190	46/48	96%	86%	99%
35	480	48/48	100%	93%	100%
39	80	48/48	100%	93%	100%
45	190	46/48	96%	86%	99%
51	100	46/48	96%	86%	99%
52	2400	48/48	100%	93%	100%
56	1400	48/48	100%	93%	100%
58	480	47/48	98%	89%	100%
59	190	46/48	96%	86%	99%
66	640	48/48	100%	93%	100%
68	450	48/48	100%	93%	100%

11. táblázat

Magas kockázatú genotípus kimutatási határának összegzése a **cobas**® 4800 HPV genotípus-inkluzivitási vizsgálatához (SurePath™ konzerválóoldat)

HPV DNS típus	LOD (kópia/ml)	Pozitív/vizsgált minták száma	Találati arány	95% konfidenciaintervallum	
				Alsó	Felső
33	300	48/48	100%	93%	100%
35	600	47/48	100%	89%	100%
39	150	48/48	100%	93%	100%
45	300	48/48	100%	93%	100%
51	600	46/48	96%	86%	99%
52	4800	48/48	100%	93%	100%
56	1200	46/48	96%	86%	99%
58	600	48/48	100%	93%	100%
59	600	48/48	100%	93%	100%
66	1200	48/48	100%	93%	100%
68	300	48/48	100%	93%	100%

Pontosság: PreservCyt® oldat és SurePath™ konzerválófolyadék

A házon belüli pontosság vizsgálatát a használati utasításban leírt kimutatási határ vizsgálat paneladatainak segítségével végezték. A kimutatási határnak megfelelő és afeletti szinteket használták a pontossági vizsgálatához. A paneleket HPV31, HPV16 és HPV18 plazmidoknak PreservCyt® oldatba és SurePath™ konzerváló folyadékba levett gyűjtött HPV negatív betegmintákba, mint alapoldatba való beoltásával készítették. A SurePath™ mintákkal végzett minden vizsgálatot **cobas**® minta-előkészítő pufferrel végzett kezelés előzött meg.

A paneltagok pozitív találati arányát a LOD szinten és afelett a 12. és 13. táblázat tartalmazza (rendre PreservCyt® oldatban és SurePath™ konzerváló folyadékban). A találati arányok valamennyi plazmid panel szinten 95% felett voltak. Vizsgálták a teszt Ct érték varianciáját, és kiszámolták a reagenstétel, a rendszer, a futások közötti, valamint a futáson belüli véletlen tényezők hatását, amit a 14. táblázat foglal össze a PreservCyt® oldat és a 15. táblázat a SurePath™ konzerváló folyadék esetén. A 16. táblázat tartalmazza a Ct érték SD és %CV értékeit az adott változó komponensnek PreservCyt® oldatban. A 17. táblázat tartalmazza a Ct érték SD és %CV értékeit az adott változó komponensnek SurePath™ konzerváló folyadékban.

12. táblázat
A cobas® 4800 HPV pontossági vizsgálat találati arányok összefoglalása LOD mellett és afölött (PreservCyt® oldatban)

Target	Panelszint	Koncentráció (kópia vagy sejt/ml)	N vizsgálatok	N poz.	Találati arány	Találati arány 95% CI	
						Alsó	Felső
HPV31	> LOD	600	186	186	100%	98%	100%
	= LOD	300	187	184	98%	95%	100%
HPV16	> LOD	1500	186	186	100%	98%	100%
	= LOD	600	186	186	100%	98%	100%
HPV18	> LOD	1500	186	186	100%	98%	100%
	= LOD	600	186	186	100%	98%	100%

13. táblázat
A cobas® 4800 HPV pontossági vizsgálat találati arányok összefoglalása LOD mellett és afölött (SurePath™ konzerváló folyadékban)

Target	Panelszint	Koncentráció (kópia vagy sejt/ml)	N vizsgálatok	N poz.	Találati arány	Találati arány 95% CI	
						Alsó	Felső
HPV31	> LOD	300	180	180	100%	98%	100%
	= LOD	150	180	175	97%	94%	99%
HPV16	> LOD	600	180	180	100%	98%	100%
	= LOD	300	180	180	100%	98%	100%
HPV18	> LOD	1500	180	180	100%	98%	100%
	= LOD	600	180	180	100%	98%	100%

14. táblázat
Ct érték variancia komponensek analízise cobas® 4800 HPV pontossági vizsgálat panel szinteknél PreservCyt® oldatban

Target	Panelszint	N	Átlag könyök	Variancia komponensek/százalékos hatás				
				Rgs tétel	Rendszer	Futás	Random	Összes
HPV16	> LOD	186	36,3	0,038	0	0,111	0,079	0,228
				17%	0%	49%	35%	100%
	= LOD	186	37,5	0,025	0	0,042	0,161	0,228
				11%	0%	18%	71%	100%
HPV18	> LOD	186	36,6	0,043	0	0,149	0,067	0,259
				16%	0%	58%	26%	100%
	= LOD	186	37,8	0,027	0	0,050	0,184	0,261
				10%	0%	19%	71%	100%
HPV31	> LOD	186	36,5	0,003	0,002	0,105	0,187	0,297
				1%	1%	35%	63%	100%
	= LOD	187	37,6	0,020	0	0,157	0,489	0,666
				3%	0%	24%	73%	100%

15. táblázat
Ct érték variancia komponensek analízise cobas® 4800 HPV pontossági vizsgálat panel szinteknél SurePath™ konzerváló folyadékban

Target	Panelszint	N	Átlag könyök	Variancia komponensek/százalékos hatás				
				Rgs tétel	Rendszer	Futás	Random	Összes
HPV16	> LOD	180	37,2	0,014	0	0,039	0,157	0,209
				7%	0%	18%	75%	100%
	= LOD	180	38,2	0	0	0,090	0,316	0,405
				0%	0%	22%	78%	100%
HPV18	> LOD	180	36,3	0,011	0	0,119	0,073	0,204
				5%	0%	58%	36%	100%
	= LOD	180	37,7	0	0	0,148	0,219	0,366
				0%	0%	40%	60%	100%
HPV31	> LOD	180	37,2	0	0	0,099	0,393	0,493
				0%	0%	20%	80%	100%
	= LOD	180	38,1	0,026	0,015	0,038	0,684	0,764
				3%	2%	5%	90%	100%

16. táblázat
Ct érték SD és %CV analízise cobas® 4800 HPV pontossági vizsgálat panel szinteknél PreservCyt® oldatban

Target	Panelszint	N	Átlag könyök	SD komponens/%CV				
				Rgs tétel	Rendszer	Futás	Random	Összes
HPV16	> LOD	186	36,3	0,19	0	0,33	0,28	0,48
				0,50%	0,00%	0,90%	0,80%	1,30%
	= LOD	186	37,5	0,16	0	0,20	0,40	0,48
				0,40%	0,00%	0,50%	1,10%	1,30%
HPV18	> LOD	186	36,6	0,21	0	0,39	0,26	0,51
				0,60%	0,00%	1,10%	0,70%	1,40%
	= LOD	186	37,8	0,16	0	0,22	0,43	0,51
				0,40%	0,00%	0,60%	1,10%	1,30%
HPV31	> LOD	186	36,5	0,05	0,05	0,32	0,43	0,54
				0,10%	0,10%	0,90%	1,20%	1,50%
	= LOD	187	37,6	0,14	0	0,40	0,70	0,82
				0,40%	0,00%	1,10%	1,90%	2,20%

17. táblázat
Ct érték SD és %CV analízise cobas® 4800 HPV pontossági vizsgálat panel szinteknél SurePath™ konzerváló folyadékban

Target	Panelszint	N	Átlag könyök	SD komponens/%CV				
				Rgs tétel	Rendszer	Futás	Random	Összes
HPV16	> LOD	180	37,2	0,12	0	0,20	0,40	0,46
				0,30%	0,00%	0,50%	1,10%	1,20%
	= LOD	180	38,2	0	0	0,30	0,56	0,64
				0,00%	0,00%	0,80%	1,50%	1,70%
HPV18	> LOD	180	36,3	0,11	0	0,34	0,27	0,45
				0,30%	0,00%	1,00%	0,70%	1,20%
	= LOD	180	37,7	0	0	0,38	0,47	0,61
				0,00%	0,00%	1,00%	1,20%	1,60%
HPV31	> LOD	180	37,2	0	0,02	0,32	0,63	0,70
				0,00%	0,10%	0,80%	1,70%	1,90%
	= LOD	180	38,1	0,16	0,12	0,20	0,83	0,87
				0,40%	0,30%	0,50%	2,20%	2,30%

Pontosság: Roche sejtmintha-gyűjtőközeg

Paneleket készítettek úgy, hogy HPV16 sejtvonali DNS-t és HPV18 sejtvonali DNS-t oltottak Roche sejtmintha-gyűjtőközegbe gyűjtött egyesített HPV-negatív betegmintákba a kimutatási határon és felette. A Roche sejtmintha-gyűjtőközegben készített panelek vizsgálatának pontossága összemérhetőnek bizonyult a PreservCyt® oldatban készített panelekével.

Analitikai specificitás

A **cobas**® 4800 HPV teszt analitikai specificitásának értékeléséhez egy baktériumokat, gombákat és vírusokat (egyebek között olyanokat, amelyek a női urogenitális traktusban szokványosan előfordulnak, valamint számos alacsony vagy nem meghatározott kockázatúnak besorolt humán papillomavírus típus) tartalmazó panelt vizsgáltak. A 18. táblázatban felsorolt organizmusokat magas koncentrációban ($\geq 1 \times 10^3$ egység/reakció) HPV negatív PreservCyt® oldatos mintákba - mint alapoldatba - oltották be, valamint olyan HPV negatív PreservCyt® oldatos mintákba, amelyeket előzőleg a LOD érték 3-szorosának megfelelő koncentrációban HPV31, HPV16 és HPV18 plazmid DNS-sel oltottak be. A csillaggal jelölt organizmusokat SurePath™ konzerváló folyadékba levett minta alapoldatában is vizsgálták azonos körülmények között. A kettős csillaggal jelölt organizmusokat csak SurePath™ minta-alapoldatban vizsgálták. Az összes SurePath™ minta-alapoldat vizsgálata **cobas**® minta-előkészítő pufferrel végzett kezeléssel történt. Az eredmények azt mutatták, hogy egyik organizmus sem zavarta a HPV31, HPV16 és HPV18 plazmid DNS kimutatását, vagy okozott álpozitív eredményt a HPV negatív mintákban.

18. táblázat
Analitikai specificitás vizsgálatára használt mikroorganizmusok

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Acinetobacter calcaceticus</i>	Hepatitis B vírus (HBV)	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Herpes simplex vírus 1*	<i>Streptococcus faecalis</i> **
<i>Acinetobacter sp. genospecies 3</i>	Herpes simplex vírus 2*	<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Actinomyces israelii</i>	Humán immunodeficiencia vírus (HIV-1)	<i>Streptococcus sanguis</i>
Adenovírus*	<i>Kingella kingae</i>	SV40
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss <i>ozaenae</i> *	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> *	<i>Trichomonas vaginalis</i> *
<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Lactobacillus crispus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Bacteroides caccae</i> **	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> s. <i>lactis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> *	<i>Legionella pneumophila</i>	HPV 6*
<i>Bifidobacterium brevi</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	HPV 11*
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i> s. <i>curtisii</i>	HPV 26*
<i>Candida albicans</i> *	<i>Moraxella osloensis</i>	HPV 30**
<i>Chlamydia trachomatis</i> *	<i>Morganella morganii</i>	HPV 34**
<i>Chromobacter violaceum</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	HPV 40
<i>Citrobacter braakii</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	HPV 42
<i>Clostridium adolescentis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	HPV 53**
<i>Clostridium beijerinckii</i> **	<i>Mycoplasma hominis</i>	HPV 54
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	HPV 55B
<i>Corynebacterium genitalium</i> **	<i>Neisseria meningitidis</i> A szerocsoport	HPV 61
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	HPV 62
Cytomegalovírus*	<i>Pediococcus acidilactici</i>	HPV 64
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> *	HPV 67*
<i>Enterobacter aerogenes</i> **	<i>Propionibacterium acnes</i>	HPV 69*
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i> *	HPV 70*
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	HPV 71
<i>Enterococcus faecium</i> *	<i>Providencia stuartii</i>	HPV 72
Epstein-Barr vírus*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	HPV 73*
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i> **	HPV 81
<i>Escherichia coli</i> *	<i>Ruminococcus productus</i>	HPV 82*
<i>Ewingella americana</i>	<i>Salmonella minnesota</i>	HPV 83
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Serratia marcescens</i>	HPV 84
<i>Fusobacterium varium</i> **	<i>Staphylococcus aureus</i> *	HPV 85**
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	HPV 89 (CP6108)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-

*PreservCyt® és SurePath™ minta-alapoldatban is vizsgálták

**Kizárólag SurePath™ minta-alapoldatban vizsgálták

Zavarást okozó anyagok

HPV pozitív és HPV negatív méhnyaki minták, valamint mesterséges minták segítségével vizsgálták a méhnyaki mintákban potenciálisan jelen levő endogén és exogén zavarást okozó anyagok hatását. A vizsgálatokban használt anyagokat a 19. táblázat sorolja fel. A vizsgált endogén és exogén anyagok koncentrációi olyan viszonyokat modelleztek, amelyek előfordulhatnak a mintavétel során.

A méhnyaki mintákban potenciálisan előforduló endogén zavarást okozó anyagként teljes vért, perifériás vér mononukleáris sejteket (PBMC), valamint méhnyaki nyákot vizsgáltak. A SurePath™ mintákkal végzett minden vizsgálatot **cobas**® minta-előkészítő pufferrel végzett kezelés előzött meg. A vizsgált potenciálisan zavarást okozó anyagok szintjeit, valamint a vonatkozó megfigyeléseket a 20. táblázat tartalmazza. Semmilyen vizsgált koncentráció mellett nem figyeltek meg zavaró hatást PBMC és méhnyaki nyák esetén. A teljes vér nem okozott zavaró hatást, amikor szemmel észlelhető, maximum 2% mennyiségben volt jelen a Roche sejt minta-gyűjtőközegben és a PreservCyt® oldatban. A teljes vér nem okozott zavaró hatást, amikor maximum 4% vizuálisan észlelhető mennyiségben volt jelen a SurePath™ konzerválóoldatban.

19. táblázat
Zavarást okozó anyagok vizsgálatához használt minták

Minta típusa	Leírás
HPV pozitív méhnyaki minták	10 önálló HPV pozitív PreservCyt® oldatos mintát mértek ki endogén zavarást okozó anyagokkal és azok nélkül való vizsgálatra
HPV negatív méhnyaki minták	10 külön alanyból származó HPV negatív PreservCyt® oldatos mintát mértek ki endogén zavarást okozó anyagokkal és azok nélkül való vizsgálatra
Mesterséges HPV pozitív méhnyaki minták	HPV pozitív (1. csatorna) PreservCyt® oldatos mintát HPV negatív mintával hígítottak a LOD érték 3-szorosának megfelelő koncentrációra. Ezután HPV16 (2. csatorna) és 18 (3. csatorna) típusú plazmidokat mértek hozzá ~ 3 x LOD koncentrációban. HPV31 plazmidot, HPV16 sejtvonali DNS-t és HPV18 sejtvonali DNS-t adtak Roche sejt minta-gyűjtőközegbe gyűjtött HPV-negatív mintákhoz a kimutatási határ háromszorosa körüli koncentrációban.
3x LOD PreservCyt® oldat és SurePath™ konzerváló folyadék alapoldatok	HPV 31, 16, 18 típusú plazmidokat hígítottak külön-külön 3 x LOD koncentrációban PreservCyt® oldattal, illetve SurePath™ konzerváló folyadékkal készült alapoldatokba.

20. táblázat
Endogén zavarást okozó anyagok vizsgálati eredményei

Vizsgált anyag	Vizsgált koncentráció	Észlelt zavarás	
		PreservCyt®	SurePath™
Teljes vér	1%, 1,5%, 2%, 3%, 4%, 6%, 8% v/v	2% felett	4% felett
PBMC	10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ sejt/ml	Nincs	Nincs
Méhnyaki nyák	Szokásos méhnyaki tisztítási eljárás során nyert nyák	Nincs	Nincs

Potenciálisan zavarást okozó anyagként összesen 18 gyógyszerháron kívüli forgalomban kapható női higiénes és fogamzásgátló terméket vizsgáltak. A vizsgált potenciálisan zavarást okozó anyagokat, valamint a teljesítményre vonatkozó megfigyeléseket a Roche sejtmintha-gyűjtőközegből, PreservCyt® oldatból és SurePath™ konzerválófolyadékából készült 3 x LOD koncentrációjú egyesített mintákról 21. táblázat tartalmazza.

21. táblázat
Exogén zavarást okozó anyagok vizsgálati eredményei

Vizsgált anyag	Észlelt zavarás
Fogamzásgátló gélek, habok	Nincs
Hüvelysíkositók	*Igen
Hüvelyzuhany	Nincs
Antifungális krémek a következő hatóanyagokkal: 1% klotrimazol, fenazopiridin-hidroklorid, 1% hidrokortizon, 2% mikonazol-nitrát, 6,5% tiokonazol kenőcs, 20% benzokain	Nincs

* A Replens® (helyileg alkalmazott nedvesítőgél) ismételten negatív eredményeket adott a SurePath™ konzerválófolyadékkal készült 3 x LOD alapoldattal. Ez a zavaró hatás akkor is mutatkozott, ha a SurePath™ anyagot **cobas**® minta-előkészítő pufferrel kezelték. A RepHresh® hüvelyi higiénes termékek használata negatív eredményekhez vezetett a Roche sejtmintha-gyűjtő közeg és a PreservCyt® oldat 3 x LOD hígításával készített ismétlésekben.

SurePath™ minta stabilitása 6 hétig 2-30 °C-on **cobas**® minta-előkészítő puffer kezelés mellett

Három HPV negatív alapoldatot oltottak be 51-es típusú HPV pozitív SurePath™ mintaanyaggal, hogy pozitív, magas pozitív és alacsony pozitív alapoldatot kapjanak. Az alacsony pozitív alapoldat a teszt kimutatási határának (LOD) közelében volt a 0. napon a **cobas**® minta-előkészítő pufferrel végzett kezelés előtt. Az alapoldatokat 32 °C-on tárolták és legfeljebb 6 hetes időközönként vizsgálták. A gyűjtött anyagon a **cobas**® 4800 HPV teszt elvégzését követően minden tesztelési időpontban elvégezték a mátrix-indukált keresztkötések megszüntetését célzó kezelést. Mindhárom alapoldatban a Ct átlagok az 51-es típusú HPV klinikai cutoff értéke (40,0 az 1. csatornára) alatt maradtak a 6 hetes tárolási időtartam alatt (lásd a 22. táblázatot).

22. táblázat
SurePath™ minta stabilitáseredményei 6 hétig cobas® minta-előkészítő puffer kezelés mellett

SurePath™ csoportok	Átlagos kritikus küszöbértékek*				
	0. nap	1. hét	3. hét	4. hét	6. hét
Magas pozitív	28,7	30,1	30,3	30,6	31,1
Pozitív	32,9	33,5	34,1	33,9	34,6
Alacsony pozitív (~LOD)	36,9	37,9	38,0	38,8	38,7

*Alacsony pozitív időpontok 40 ismételt vizsgálattal; pozitív időpontok 30 ismételt vizsgálattal; magas pozitív időpontok 20 ismételt vizsgálattal

Eredmények korrelációja beteg által FLOQSwab® 552C.80 eszközzel vett minták és egészségügyi szakember általi mintavétel között

744 szűrésre alkalmas nő esetében összehasonlították a beteg által vett hüvelyi minták és az egészségügyi szakember által vett cervicalis minták eredményét.

Az egyes női alanyok először mintát vettek maguktól FLOQSwab® 552C.80 (Copan, Italy) eszközzel, majd mintavétel után a mintát Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) vagy PreservCyt® szuszpendálták. A második mintát egészségügyi szakember vette az ellátási normának megfelelő protokoll szerint, majd ezt a mintát ugyanolyan közegben szuszpendálta, mint amit a beteg által vett mintához használtak.

A beteg, illetve egészségügyi szakember által vett mintákban az érvénytelenek aránya 4,6%, illetve 0,3% volt. A korrelációs elemzéshez összesen 708 érvényes eredménypárt használtak. A (HPV-HR) teszt által kimutatott 14 magas kockázatú HPV-genotípus bármelyikére pozitív mintákat pozitívnak tekintették; a vizsgálat által kimutatott 14 magas kockázatú HPV-genotípus mindegyikére negatív mintákat negatívnak tekintették.

A korrelációs eredményeket és a számított pozitív, negatív és összesített százalékos megfeleléseket, valamint a 95%-os konfidenciaintervallumokat a 23. táblázat tartalmazza.

23. táblázat

A beteg által FLOQSwab® 552C.80 eszközzel vett hüvelyi minták és az egészségügyi szakember által vett cervicalis minták eredményeinek korrelációja

		Egészségügyi szakember által vett cervicalis minta A 14 HR típus eredménye		Összesen
		Pozitív	Negatív	
Beteg által FLOQSwab® 552C.80 eszközzel vett hüvelyi minta A 14 HR típus eredménye	Pozitív	161	48	209
	Negatív	22	477	509
Összesen		183	525	708

	Eredmény (%)	95% konfidenciaintervallum
Pozitív megfelelési arány	88,0%	82,5–91,9%
Negatív megfelelési arány	90,8%	88,1–93,0%
Teljes megfelelési arány	90,1%	87,7–92,1%

Eredmények korrelációja beteg által Evalyn Brush® eszközzel vett minták és egészségügyi szakember általi mintavétel között

784 szűrésre alkalmas nő esetében összehasonlították a beteg által vett hüvelyi minták és az egészségügyi szakember által vett cervicalis minták eredményét.

Az egyes női alanyok először mintát vettek maguktól Evalyn® Brush (Rovers, Hollandia) eszközzel, majd mintavétel után a mintát Roche Cell Collection Mediumban (sejtminta-gyűjtőközegben) vagy PreservCyt® oldatban szuszpendálták. A második mintát egészségügyi szakember vette az ellátási normának megfelelő protokoll szerint, majd ezt a mintát ugyanolyan közegben szuszpendálta, mint amit a beteg által vett mintához használtak.

A beteg, illetve egészségügyi szakember által vett mintákban az érvénytelenek aránya 4,7%, illetve 0,4% volt. A korrelációs elemzéshez összesen 742 érvényes eredménypárt használtak. A (HPV-HR) teszt által kimutatott 14 magas kockázatú HPV-genotípus bármelyikére pozitív mintákat pozitívnak tekintették; a vizsgálat által kimutatott 14 magas kockázatú HPV-genotípus mindegyikére negatív mintákat negatívnak tekintették.

A korrelációs eredményeket és a számított pozitív, negatív és összesített százalékos megfeleléseket, valamint a 95%-os konfidenciaintervallumokat a 24. táblázatban tartalmazza.

24. táblázat

A beteg által Evalyn Brush® eszközzel vett hüvelyi minták és az egészségügyi szakember által vett cervicalis minták eredményeinek korrelációja

		Egészségügyi szakember által vett cervicalis minta A 14 HR típus eredménye		Összesen
		Pozitív	Negatív	
Beteg által Evalyn Brush® eszközzel vett hüvelyi minta A 14 HR típus eredménye	Pozitív	195	37	232
	Negatív	25	485	510
Összesen		220	522	742

	Eredmény (%)	95% konfidenciaintervallum
Pozitív megfelelési arány	88,6%	83,8–92,2%
Negatív megfelelési arány	92,9%	90,4–94,8%
Teljes megfelelési arány	91,6%	89,4–93,4%

HIVATKOZÁSOK

1. Burd, Eileen M. 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. **16**:1-17.
2. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat Rev Cancer*. **2(5)**:342-50.
3. Walboomers, Jan M.M., Jacobs, Marcel V., Manos, M.M., et al. 1999. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *Journal of Pathology*. **189**:12-19.
4. Bernard HU. Review: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; **32S**, S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn, L. Review: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; **122**:3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; **324**:17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; **91**:506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**:328-37.
10. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al. 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 87, No. **11**:796-802.
11. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, K.V. Shah (2002) "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer" *J Clin Path* **55**:244-265.
12. Muñoz N, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J.F. Snijders, and Chris J.L.M. Meijer, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003) "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" *N Engl J Med* **348(6)**:518-527.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; **88**:63-73.
14. Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. **102(5A)**:3-8.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;**191**:731-738.
16. Moscicki, A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; **24(S3)**; 42-51.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1;**190(1)**:37-45.
18. Palmer Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1;**191(11)**:1808-16.
19. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal I, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis; long term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;**195**:300-306.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix, *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:252-58.
21. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001;**358(9295)**:1782-1783.
22. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;**119**:1095-1101.
23. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;**155**:687,697, W214-5.
24. Myers, T.W. and Gelfand, D.H. 1991. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. **30**:7661-7666.
25. Davies, P., Kornegay, J., Iftner, T. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 15, No. **5**:677-700.
26. Birch, D.E., et al. 1996. The use of a thermally activated DNA polymerase PCR gives improved specificity, sensitivity and product yield without additives or extra process steps. *Nature*. Vol 381, **No 6581**:445-446.
27. Meng, Q., et al. 2001. Automated Multiplex Assay System for Simultaneous Detection of Hepatitis B Virus DNA, Hepatitis C Virus RNA, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA. *J Clin Microbiol*. Vol 39, **No 8**:2937-2945.
28. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. **93**:125-128.

29. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
30. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
31. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
33. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
34. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* **101**:475-487.
35. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst.* **97**:1072-1079.
36. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**: 346-355.
37. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Can Jour Clin* **53**: 342-362.
38. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA(Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011 Mar;**135(3)**:468-475.

Dokumentum verzióinformációi	
Doc Rev. 21.0 04/2022	<p>Frissített Rendeltetésszerű használat rész, amely tartalmazza a beteg által vett mintákat is.</p> <p>Frissített Figyelmeztetések és óvintézkedések rész: Kiegészítve azzal, hogy a beteg által vett mintát mintavétel után gyűjtőközegben kell szuszpendálni.</p> <p>A Szükséges, de nem biztosított anyagok rész kiegészítve a mintavevő eszköz adataival.</p> <p>A Minták levétele, szállítása és tárolása rész kiegészítve a beteg által vett mintára vonatkozó információkkal.</p> <p>A Használati útmutató kiegészítve a beteg által vett minta szuszpendálási utasításaival.</p> <p>Az eljárással kapcsolatos korlátozások rész frissítve a teszthez validált mintatípusokkal.</p> <p>A Klinikai teljesítmény klinikai minták használatával rész frissítve a beteg által vett minták teljesítményére vonatkozó adatokkal.</p> <p>Esetleges kérdésével forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.</p>
Doc Rev. 22.0 11/2022	<p>A Szükséges, de nem biztosított anyagok rész kiegészítve a mintavevő eszköz adataival.</p> <p>A Minták levétele, szállítása és tárolása rész kiegészítve a beteg által vett mintára vonatkozó információkkal.</p> <p>A Használati útmutató rész kiegészítve az Evalyn Brush eszközzel a beteg által levett minták szuszpendálására vonatkozó utasításokkal és a validált mintatípusok frissítésével.</p> <p>Az eljárással kapcsolatos korlátozások rész frissítve a teszthez validált mintatípusokkal.</p> <p>A Klinikai teljesítmény klinikai minták használatával rész frissítve a beteg által levett minták teljesítményére vonatkozó adatokkal Evalyn Brush használatakor.</p> <p>A védjegyekre és szabadalmakra vonatkozó rész és a hivatkozás frissítve.</p> <p>Szükség szerint végzett formátumjavítások az egész szövegben.</p> <p>Esetleges kérdésével forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.</p>

A biztonsági és teljesítményjelentés összegzését a következő hivatkozáson találja: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Technikai segítségnyújtás

Technikai segítségnyújtásért (segítségért) forduljon a helyi kirendeltséghez:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Gyártó és importőr



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Készült az USA-ban



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Védjegyek és szabadalmak

Lásd: <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.

11/2022

Doc Rev. 22.0

(05641225001-24ENGL)

05641225001-21



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



A Roche PCR diagnosztikai termékek jelölésére a következő jelzéseket használják.

Age/DOB Kor vagy születési dátum



Segédsoftver

Assigned Range [copies/mL] Megadott tartomány (kópia/ml)

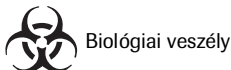
Assigned Range [IU/mL] Megadott tartomány (IU/ml)

EC REP Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben



Vonalkód-adatlap

LOT Lotszám

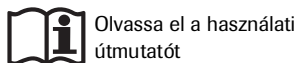


Biológiai veszély

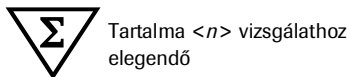
REF Katalógusszám

CE CE megfelelőségi jelzés: ez az eszköz megfelel az *in vitro* diagnosztikai felhasználású orvostechnikai eszközök CE jelölésére vonatkozó előírásoknak.

Collect Date Adatgyűjtés



Olvassa el a használati útmutatót



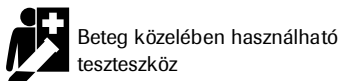
Tartalma <n> vizsgálathoz elegendő

CONTENT A készlet tartalma

CONTROL Kontroll



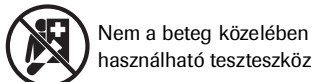
Gyártás napja



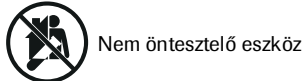
Beteg közelében használható teszteszköz



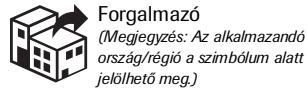
Öntesztelő eszköz



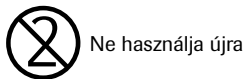
Nem a beteg közelében használható teszteszköz



Nem öntesztelő eszköz



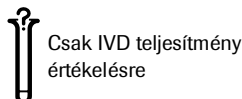
Forgalmazó
(Megjegyzés: Az alkalmazandó ország/régió a szimbólum alatt jelölhető meg.)



Ne használja újra



Nő



Csak IVD teljesítmény értékelésre

GTIN Globális kereskedelmi cikkszám



Importőr

IVD *In vitro* diagnosztikai felhasználásra

LLR Megadott tartomány alsó határa



Férfi



Gyártó

CONTROL - Negatív kontroll



Nem steril



Beteg neve



Beteg száma



Itt válassza le

CONTROL + Pozitív kontroll

QS copies / PCR QS-kópiák száma PCR-reakciónként; használja a QS-kópiák reakciónkénti számát az eredmények számításához.

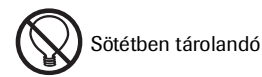
QS IU/PCR QS-IU-k száma PCR-reakciónként; használja a QS-IU-k (nemzetközi egységek) reakciónkénti számát az eredmények számításához.

SN Sorozatszám

Site Hely

Procedure Standard Szokásos eljárás

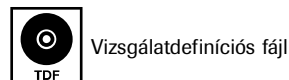
STERILE EO Etilén-oxiddal sterilizálva



Sötétben tárolandó



Hőmérsékletkorlát



Vizsgálatdefiníciós fájl



Felfelé nézzen

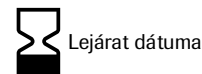
Procedure UltraSensitive Ultraérzékeny eljárás

UDI Egyedi eszközazonosítás

ULR Megadott tartomány felső határa

Urine Fill Line Eddig töltendő vizelettel

Rx Only Csak az USA-ban: Az USA szövetségi törvényei értelmében az eszköz csak orvos részére vagy rendelvényére adható ki.



Lejárat dátuma