

IN VITRO-DIAGNOSTIKUM.

cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit	c4800 SMPL PREP	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235804190 P/N: 05235782190
cobas[®] 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit	c4800 CT/NG AMP/DET	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235979190 P/N: 05235952190
cobas[®] 4800 CT/NG Controls Kit	c4800 CT/NG CTLS	10 Sets	P/N: 05235928190
cobas[®] 4800 System Control Diluent Kit	c4800 CDIL	10 Sets	P/N: 05235847190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	c4800 WB	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235871190 P/N: 05235863190
cobas[®] 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit	c4800 LIQ CYT	960 Tests 240 Tests	P/N: 05235839190 P/N: 05235812190

HINWEIS: Mit dem Erwerb dieses Produkts ist der Benutzer berechtigt, es für die Amplifikation und Detektion von Nukleinsäuresequenzen mittels Polymerase-Kettenreaktion (engl.: PCR) und ähnlichen Verfahren im Bereich der humanen *in-vitro*-Diagnostik zu verwenden. Außer diesem spezifischen, durch den Kauf erworbenen Nutzungsrecht wird dem Benutzer hiermit weder ein allgemeines Patent noch eine anderweitige Lizenz gewährt.

VERWENDUNGSZWECK

Der **cobas[®]** 4800 CT/NG-Test ist ein *in-vitro*-Nukleinsäure-Amplifikationstest für den qualitativen Nachweis von *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (NG) in Patientenproben. Der Test beruht auf der Amplifikation der Ziel-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Nukleinsäure-Hybridisierung zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis*- und *Neisseria gonorrhoeae*-DNA in endozervikalen Abstrichproben, in vom Arzt entnommenen vaginalen Abstrichproben, in vom Arzt angeordneten, aber von der Patientin selbst entnommenen vaginalen Abstrichproben und in Urin von Männern und Frauen in **cobas[®]** PCR Media (Roche Molecular Systems, Inc.) sowie in Zervikalabstrichproben in PreservCyt[®] Lösung (Hologic, Inc.). Dieser Test soll als Diagnose- und Screening-Hilfsmittel bei symptomatischen und asymptomatischen Personen dienen.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Chlamydia sind gramnegative, unbewegliche Bakterien, die als obligat intrazelluläre Parasiten der eukaryontischen Zellen vorkommen. Die Gattung *Chlamydia* besteht aus vier bekannten Spezies: *C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pecorum* und *C. pneumoniae* (TWAR). *C. psittaci* ist ein primär bei Tieren vorkommendes Pathogen; die pathogene Rolle von *C. pecorum* ist unklar.¹ *C. trachomatis* umfasst fünfzehn wichtige Serovaren, die bei Menschen Erkrankungen auslösen können.

Die Infektion mit *Chlamydia trachomatis* (CT) ist in den USA die häufigste^{1,2} und weltweit die zweithäufigste durch Sexualkontakt übertragene Krankheit bakteriellen Ursprungs, an der jedes Jahr ungefähr 89,1 Millionen Menschen erkranken.² Laut einer Veröffentlichung (Sexually Transmitted Disease Surveillance 2008 Supplement) des US-amerikanischen Zentrums für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (CDC, Centers for Disease Control) wurden aus den 50 Bundesstaaten 1.210.523 Fälle von CT-Infektionen gemeldet.³ Einer US-amerikanischen Erhebung (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) zufolge sind 2.291.000 US-Amerikaner im Alter von 14 bis 39 Jahren Träger von CT.⁴

CT gilt als Infektionserreger für eine Reihe von Erkrankungen bei Männern. Dazu gehören Urethritis, Proktitis, Konjunktivitis, Epididymitis und das Reitersche Syndrom. Bei Frauen sind die Folgen einer Infektion mit Chlamydien schwerwiegend, wenn keine Behandlung erfolgt. Da ungefähr die Hälfte dieser Infektionen ohne Symptome verläuft, werden viele Fälle weder bemerkt noch behandelt, was zu weiteren Problemen führt, insbesondere bei schwangeren Frauen. Zudem kommt es häufig zu Reinfektionen, wenn sich der Sexualpartner nicht behandeln lässt.⁵ CT-Infektionen können Urethritis, Zervizitis, Proktitis, Konjunktivitis, Endometritis, Salpingitis (mit nachfolgender Infertilität oder Extrauterin gravidität) und Perihepatitis verursachen. Kleinkinder von infizierten Müttern können an Konjunktivitis, Pharyngitis und Pneumonie erkranken.⁶

Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken) ist der Krankheitserreger von Gonorrhö. Bei *N. gonorrhoeae* handelt es sich um gramnegative, unbewegliche Diplokokken, die Zytochromoxidase-positiv sind und keine Sporen bilden. Im Jahr 2008 wurden dem CDC insgesamt 336.742 Fälle von NG-Infektionen gemeldet⁷ und es wird davon ausgegangen, dass jedes Jahr weitere 700.000 Personen von diesem Erreger infiziert werden. Nach mehreren Jahren mit stabilen Infektionsraten sank die Rate in den USA seit 2007 auf 111,5 Fälle pro 100.000 Einwohner, das entspricht einer Senkung um 5,4 %.⁸

NG-Infektionen manifestieren sich klinisch auf verschiedenste Weise. Die akute Urethritis tritt bei Männern nach einer Inkubationszeit von 1 bis 10 Tagen auf und manifestiert sich durch Harnröhrensekrete und Dysurie.⁹ Nur ein kleiner Anteil der Männer bleibt asymptomatisch und zeigt keine Anzeichen für eine Urethritis.¹⁰ Die häufigste Komplikation, insbesondere bei jungen Männern, ist die akute Epididymitis. Bei Frauen ist am häufigsten die Endozervix von der Infektion betroffen. Häufig treten Koinfektionen mit CT, *Trichomonas vaginalis* und bakterieller Vaginose auf. Da viele Frauen asymptomatisch bleiben, lassen sie sich nicht medizinisch behandeln. Zu den vorherrschenden Symptomen gehören ein verstärkter Ausfluss, Dysurie und Zwischenblutungen.¹¹ Bei 10 bis 20 % der Frauen treten entzündliche Beckenerkrankungen auf, die mit Endometritis, Salpingitis, Tubo-ovarialabszess, Beckenperitonitis und Perihepatitis einhergehen.¹² Rektum, Pharynx und Konjunktiva sind ebenfalls von Gonokokkeninfektionen betroffen und zu einem geringeren Grad tritt die Erkrankung in Form einer disseminierten Gonokokkeninfektion auf.¹³ Kleinkinder von infizierten Müttern können an Konjunktivitis erkranken.¹³

Die Verdachtsdiagnose der Gonorrhö beruht auf: (1) dem Nachweis gramnegativer intrazellulärer Diplokokken in gramgefärbten Abstrichen von Harnröhrensekreten bei Männern und endozervikalen Sekreten bei Frauen, (2) dem Wachstum von *N. gonorrhoeae* in urethralen (Männer) oder endozervikalen Abstrichen auf selektiven Kulturmedien mit anschließendem Nachweis einer typischen Kolonimorphologie, positiven Oxidaseaktivität und einer typischen gramnegativen Diplokokkenmorphologie und/oder (3) dem Nachweis von *N. gonorrhoeae* mit Hilfe von Labortests ohne Kulturverfahren. Für eine definitive Diagnose der Gonorrhö ist Folgendes erforderlich: (1) Isolierung von *Neisseria gonorrhoeae* von den Expositionsorten mittels Kulturverfahren (Kulturen über einen Zeitraum von 48-72 Stunden auf selektiven Kulturmedien), Nachweis einer typischen Kolonimorphologie, positiver Oxidaseaktivität, typischer gramnegativer Morphologie und (2) Bestätigung von *N. gonorrhoeae*-Kulturisolaten mittels spezifischer Nachweismethoden (Säurebildung von Kohlenhydraten, Enzymschnelltests, serologische Assays, Tests auf spezifische Nukleinsäuren).¹⁴⁻¹⁷ Zur Bestimmung der antimikrobiellen Empfindlichkeit ist ein Kulturverfahren erforderlich.

Zu den vorgesehenen Zielen des **cobas**[®] 4800 CT/NG-Tests gehören die fünfzehn häufigsten *Chlamydia trachomatis*-Serovare, der schwedische *C. trachomatis*-Mutant (nvCT) und sowohl die Wildtyp- als auch die mutierten DR-9-Sequenzen von *Neisseria gonorrhoeae*.

TESTPRINZIPIEN

Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test für *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* beruht im Wesentlichen auf zwei Schritten: (1) automatisierte Probenaufarbeitung zur Isolierung der Nukleinsäuren, einschließlich der CT- und NG-DNA und (2) gleichzeitige PCR-Amplifikation der Ziel-DNA-Sequenzen unter Verwendung von CT- und NG-spezifischen, komplementären Primer-Paaren und Echtzeitdetektion der gespaltenen CT- und NG-spezifischen, fluoreszenzmarkierten Oligonukleotid-Detektionssonden. Bei der automatisierten Probenaufarbeitung wird allen Proben eine interne Kontrolle mit CT- und NG-DNA zugegeben. Diese Kontrolle wird mit jeder Probe amplifiziert und gleichzeitig detektiert, um den gesamten Prozess zu überwachen.

Die Probenaufarbeitung für den **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test wird auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument automatisch durchgeführt. Die Proben werden im Probengefäß oder während der Probenaufarbeitung durch die chaotrope Substanz im **cobas**[®] PCR Media bzw. im Lysepuffer lysiert. Die freigesetzten Nukleinsäuren werden zusammen mit der hinzugegebenen CT/NG-DNA der internen Kontrolle durch Adsorption an magnetische Glaspartikel gereinigt, gewaschen und schließlich von diesen Partikeln getrennt, so dass sie für die PCR-Amplifikation und Detektion bereit sind.

Das Master-Mix-Reagenz enthält Primerpaare und Sonden, die sowohl für die kryptische CT-Plasmid-DNA, die genomische CT-DNA des *ompA*-Gens, die Wildtyp- und mutierte NG-Ziel-DNA in der DR-9-Region als auch die CT- und NG-DNA der internen Kontrolle spezifisch sind.

PCR-Amplifikation

Wahl der Zielsequenz

Neben der Chromosomen-DNA enthält *C. trachomatis* ein kryptisches Plasmid, das aus ungefähr 7.500 Basenpaaren besteht und allen Serovaren von *C. trachomatis* gemein ist.^{18,19} Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test verwendet die CT-Primer CP102 und CP103, um innerhalb der kryptischen Plasmid-DNA von *C. trachomatis* eine Sequenz von ungefähr 206 Nukleotiden zu definieren. Darüber hinaus verwendet der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test die CT-Primer CTMP101 und CTMP102, um innerhalb der chromosomalen DNA von *C. trachomatis* eine Sequenz von ungefähr 182 Nukleotiden zu definieren.

Bei der Zielregion von *N. gonorrhoeae* handelt es sich um eine hochkonservierte, direkte Wiederholungsregion, die als DR-9 bezeichnet wird. Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test verwendet die NG-Primer NG514 und NG519, um eine Sequenz aus ungefähr 190 Nukleotiden aus dieser Region zu definieren. Darüber hinaus verwendet der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test die NG-Primer NG552 und NG579, um eine zweite Sequenz aus ungefähr 215 Nukleotiden zu definieren, die in dieser Region als konservierte Sequenzvariante identifiziert wurden.

Zielamplifikation

Die verarbeiteten Proben werden dem Amplifikationsgemisch in einer Mikrotiterplatte beigegeben, in der die PCR-Amplifikation stattfindet. Das Reaktionsgemisch wird erwärmt, um die isolierte, doppelsträngige DNA zu trennen und die Zielsequenzen für den Primer freizulegen. Beim Abkühlen des Gemischs lagern sich die Primer an die Ziel-DNA an. Die Z05-DNA-Polymerase verlängert in Gegenwart von Mn²⁺ und einem Überschuss an dNTPs die angelagerten Primer entlang der Zielmatrizen, was zur Bildung einer doppelsträngigen DNA führt. Mit Abschluss dieses ersten PCR-Zyklus liegt nun eine doppelsträngige DNA-Kopie von den Zielregionen der CT- und/oder NG-DNA und der CT/NG-DNA der internen Kontrolle vor. Die Wiederholung dieses Prozesses führt zur Amplifikation der DNA zwischen den Primer-Zielsequenzen, wobei ein als Amplifikat bezeichnetes doppelsträngiges DNA-Molekül gebildet wird. Dieser Prozess wird vom **cobas**[®] z 480 Analyzer automatisch bis zur Erreichung einer festgelegten Anzahl von Zyklen wiederholt, wobei mit jedem Zyklus die Menge an DNA-Amplifikaten verdoppelt werden soll. Die erforderliche Anzahl der Zyklen wird in der **cobas**[®] 4800 Software vorprogrammiert. Die Amplifikation findet nur in den spezifischen CT- und/oder NG-Zielen zwischen den jeweiligen Primern statt; es kommt also nicht zur einer Amplifikation des gesamten kryptischen CT-Plasmids oder des CT- und/oder NG-Genoms.

Amplifikation der internen Kontrolle

Die interne CT/NG-Kontrolle ist eine Kombination aus zwei nicht infektiösen, rekombinanten Plasmid-DNAs, die beide über Primer-Bindungsregionen verfügen, die mit denen der genomischen Zielsequenzen von *C. trachomatis* bzw. *N. gonorrhoeae* identisch sind. Die beiden rekombinanten Plasmid-DNAs weisen eine identische randomisierte interne Zielsequenz und eine eindeutige Sonden-Bindungsregion auf, mit der die interne CT/NG-Kontrolle vom Zielamplifikat unterschieden werden kann. Diese Merkmale wurden gewählt, um eine unabhängige Amplifikation sowohl der internen CT/NG-Kontrolle als auch der Ziel-DNAs von *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* zu gewährleisten. Die interne CT/NG-Kontrolle ist im **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test enthalten und wird den Proben bei der Probenverarbeitung mit dem **cobas**[®] x 480 Instrument zugegeben.

Selektive Amplifikation

Die selektive Amplifikation der Ziel-Nukleinsäure in der Probe wird beim **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test durch die Verwendung des Enzyms AmpErase (Uracil-N-Glykosylase) und von Desoxyuridin-Triphosphat (dUTP) erreicht. Das Enzym AmpErase erkennt desoxyuridinhaltige²⁰ – nicht aber desoxythymidinhaltige – DNA-Stränge und katalysiert deren Zerstörung. Desoxyuridin ist in natürlich vorkommender DNA nicht enthalten, ist in den Amplifikaten jedoch immer vorhanden, da Desoxyuridin-Triphosphat anstelle von Thymidin-Triphosphat als eines der dNTPs im Master-Mix verwendet wird. Deshalb enthalten nur die Amplifikate Desoxyuridin. Desoxyuridin macht kontaminierende Amplifikate vor der Amplifikation der Ziel-DNA anfällig für die Zerstörung durch das Enzym AmpErase. Das im Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase katalysiert die Spaltung desoxyuridinhaltiger DNA an den Desoxyuridin-Resten durch Öffnen der Desoxyribosekette an der C1-Position. Während der Erwärmung im ersten thermozyklischen Schritt (bei dem alkalischen pH-Wert des Master-Mix) tritt ein Bruch des DNA-Strangs des Amplifikats an der Desoxyuridin-Position auf, so dass die DNA nicht weiter amplifiziert werden kann. Das Enzym AmpErase ist bei Temperaturen über 55 °C, d.h. während aller thermozyklischen Schritte, inaktiv und zerstört deshalb keine Zielamplifikate. Es konnte gezeigt werden, dass mit dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test pro PCR mindestens 10³ Kopien des desoxyuridinhaltigen CT/NG-Amplifikats inaktiviert werden.

Detektion von PCR-Produkten beim cobas[®] 4800 CT/NG-Test

Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test basiert auf Echtzeit-PCR-Technologie^{21,22}. Die Verwendung von Fluoreszenzsonden ermöglicht die Echtzeitdetektion der Akkumulation von PCR-Produkten durch die Messung der Emissionsintensität von Fluoreszenzfarbstoffen, die während der Amplifikation freigesetzt werden. Die Sonden bestehen aus kryptischem CT-Plasmid, CT-*ompA*, NG-DR-9, NG-DR-9var und spezifischen Oligonukleotiden der internen CT/NG-Kontrolle, die alle mit einem Reporterfarbstoff und einem Quencherfarbstoff markiert sind. Bei intakten fluoreszenzmarkierten Sonden wird die Reporterfluoreszenz durch die Nähe des Quenchers aufgrund von Förster-Energietransfer-Effekten unterdrückt. Während der PCR hybridisieren die Sonden mit der jeweiligen Zielsequenz und werden von der 5'-3'-Nukleaseaktivität der thermostabilen Z05-DNA-Polymerase gespalten. Nach der Trennung von Reporter und Quencher findet kein Quenching mehr statt, und die Fluoreszenzemission der Reporterfarbstoffe nimmt zu. Die Amplifikation der CT- und NG-Ziele sowie der internen CT/NG-Kontrolle wird unabhängig voneinander bei unterschiedlichen Wellenlängen gemessen. Dieser Vorgang wird für eine festgelegte Anzahl von Zyklen wiederholt, wobei die Emissionsintensität der einzelnen Reporterfarbstoffe bei jedem Zyklus zunimmt.

REAGENZILIEN

cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 240 Tests (P/N: 05235782190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
MGP (Magnetische Glaspartikel für das cobas [®] 4800 System)	Magnetische Glaspartikel 93 % Isopropanol ^b	10 × 4,5 ml	 GEFAHR H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar. H319: Verursacht schwere Augenreizung. H336: Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen. P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen. P233: Behälter dicht verschlossen halten. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen. P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P370 + P378: Bei Brand: Trocken Sand, Trockenlöschmittel oder alkoholbeständigen Schaum zum Löschen verwenden. 67-63-0 2-Propanol
EB (Elutionspuffer für das cobas [®] 4800 System)	Tris-Puffer 0,09 % Natriumazid	10 × 18 ml	n. Z.

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 960 Tests (P/N: 05235804190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen^a
MGP (Magnetische Glaspartikel für das cobas® 4800 System)	Magnetische Glaspartikel 93 % Isopropanol ^b	10 × 13,5 ml	  GEFAHR H225: Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar. H319: Verursacht schwere Augenreizung. H336: Kann Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen. P210: Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen. P233: Behälter dicht verschlossen halten. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen. P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen. P370 + P378: Bei Brand: Trockenem Sand, Trockenlöschmittel oder alkoholbeständigen Schaum zum Löschen verwenden. 67-63-0 2-Propanol
EB (Elutionspuffer für das cobas® 4800 System)	Tris-Puffer 0,09 % Natriumazid	10 × 18 ml	n. z.

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 240 Tests (P/N: 05235863190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen^a
WB (Waschpuffer für das cobas® 4800-System)	Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-Methylisothiazolon-HCl ^b	10 × 55 ml	 WARNUNG H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 26172-54-3 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on-Hydrochlorid

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (c4800 WB) 960 Tests (P/N: 05235871190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen^a
WB (Waschpuffer für das cobas® 4800-System)	Natriumcitratdihydrat 0,05 % N-Methylisothiazolon-HCl ^b	10 × 200 ml	 WARNUNG H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 26172-54-3 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on-Hydrochlorid

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 240 Tests (P/N: 05235812190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
PK (cobas® 4800 Proteinase K)	Tris-Puffer EDTA Glycerin Calciumchlorid Calciumacetat < 2 % Proteinase K ^b	10 × 0,9 ml	 <p>GEFAHR</p> <p>H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P284: Atemschutz tragen. P304 + P340: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P342 + P311: Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i>-Serin</p>
SDS (SDS-Reagenz für das cobas® 4800-System)	Tris-Puffer 0,2 % SDS 0,09 % Natriumazid	10 × 3 ml	n. z.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 240 Tests (P/N: 05235812190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
LYS (Lysepuffer für das cobas® 4800 System)	Tris-Puffer 37 % (Gew.-%) Guanidin-HCl ^b < 5 % Polidocanol ^b	10 × 10 ml	 <p>GEFAHR</p> <p>H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H315: Verursacht Hautreizungen. H318: Verursacht schwere Augenschäden. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301 + P312 + P330: BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. Mund ausspülen. P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 50-01-1 Guanidinchlorid 9002-92-0 Polidocanol</p>

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit (c4800 LIQ CYT) 960 Tests (P/N: 05235839190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen^a
PK (cobas® 4800 Proteinase K)	Tris-Puffer EDTA Glyzerin Calciumchlorid Calciumacetat < 2 % Proteinase K ^b	20 × 1,2 ml	 GEFAHR H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P284: Atemschutz tragen. P304 + P340: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P342 + P311: Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> -Serin
SDS (SDS-Reagenz für das cobas® 4800-System)	Tris-Puffer 0,2 % SDS 0,09 % Natriumazid	10 × 9 ml	n. z.
LYS (Lysepuffer für das cobas® 4800 System)	Tris-Puffer 37 % (Gew.-%) Guanidin-HCl ^b < 5 % Polidocanol ^b	10 × 36 ml	 GEFAHR H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H315: Verursacht Hautreizungen. H318: Verursacht schwere Augenschäden. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301 + P312 + P330: BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. Mund ausspülen. P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 50-01-1 Guanidinchlorid 9002-92-0 Polidocanol

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit (c4800 CT/NG AMP/DET) 240 Tests (P/N: 05235952190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
CT/NG MMX (cobas® 4800 CT/NG Master-Mix)	Tricinpuffer Kaliumacetat Kaliumhydroxid Glycerin < 0,01 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % Upstream- und Downstream-CT- und NG-Primer < 0,01 % fluoreszenzmarkierte CT- und NG-Sonden < 0,01 % fluoreszenzmarkierte interne Kontrollsonden < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer < 0,10 % Z05-DNA-Polymerase (mikrobiell) < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase) (mikrobiell) 0,09 % Natriumazid	10 × 0,5 ml	 WARNUNG H315: Verursacht Hautreizungen. H319: Verursacht schwere Augenreizung. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P302 + P352: BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser waschen. P332 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P337 + P313: Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + 364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
CT/NG Mn (cobas® 4800 CT/NG-Manganlösung)	< 1,0 % Manganacetat < 0,02 % Eisessig 0,09 % Natriumazid	10 × 1,5 ml	Keine Angabe

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit 960 Tests (P/N: 05235979190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
CT/NG MMX (cobas® 4800 CT/NG Master-Mix)	Tricinpuffer Kaliumacetat Kaliumhydroxid Glycerin < 0,01 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % Upstream- und Downstream-CT- und NG-Primer < 0,01 % fluoreszenzmarkierte CT- und NG-Sonden < 0,01 % fluoreszenzmarkierte interne Kontrollsonden < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer < 0,10 % Z05-DNA-Polymerase (mikrobiell) < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase) (mikrobiell) 0,09 % Natriumazid	20 × 1,0 ml	 WARNUNG H315: Verursacht Hautreizungen. H319: Verursacht schwere Augenreizung. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P302 + P352: BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser waschen. P332 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P337 + P313: Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + 364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
CT/NG Mn (cobas® 4800 CT/NG-Manganlösung)	< 1,0 % Manganacetat < 0,02 % Eisessig 0,09 % Natriumazid	10 × 1,5 ml	Keine Angabe

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

cobas® 4800 System Control Diluent Kit (c4800 CDIL) 10 Sets (P/N: 05235847190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
CDIL (cobas® 4800-Kontrollverdünnung)	Tris-Puffer 37 % (Gew.-%) Guanidin-HCl ^b	10 × 4,3 ml	 <p>WARNUNG</p> <p>H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H315: Verursacht Hautreizungen. H319: Verursacht schwere Augenreizung. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. H270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301 + P312 + P330: BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. Mund ausspülen. P337 + P313: Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen.</p>

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

^b Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 CT/NG Controls Kit 10 Sets (P/N: 05235928190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen ^a
CT/NG (+) C (cobas® 4800 CT/NG-Positivkontrolle)	Tris-Puffer EDTA 0,05 % Natriumazid < 0,002 % Poly rA RNA (synthetisch) < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit <i>C. trachomatis</i> -Sequenzen < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit <i>N. gonorrhoeae</i> -Sequenzen	10 × 0,5 ml	n. z.
(-) C (Negativkontrolle für das cobas® 4800 System)	Tris-Puffer EDTA 0,05 % Natriumazid < 0,002 % Poly rA RNA (synthetisch)	10 × 0,5 ml	n. z.
CT/NG IC (Interne cobas® 4800 CT/NG-Kontrolle)	Tris-Puffer EDTA 0,05 % Natriumazid < 0,002 % Poly rA RNA (synthetisch) < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit <i>C. trachomatis</i> -Primer-Bindungssequenzen und einer eindeutigen Sonden-Bindungsregion < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit <i>N. gonorrhoeae</i> -Primer-Bindungssequenzen und einer eindeutigen Sonden-Bindungsregion	10 × 0,3 ml	n. z.

^a Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

A. *IN-VITRO*-DIAGNOSTIKUM.

- B. Dieser Test ist vorgesehen für die Verwendung mit endozervikalen und vaginalen Abstrichproben, die mit dem **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit oder dem **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit entnommen wurden, mit Urinproben von Männern und Frauen, die mit dem **cobas®** PCR Urine Sample Kit oder dem **cobas®** PCR Media Kit entnommen wurden, sowie mit zervikalen Proben, die in PreservCyt® Solution entnommen wurden.
- C. Nicht mit dem Mund pipettieren.
- D. In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen. Beim Umgang mit Proben und Testreagenzien Laborkittel, Labormittel und Schutzbrille tragen. Nach dem Umgang mit Proben und Testreagenzien gründlich die Hände waschen.
- E. Kontamination der Reagenzien durch Mikroorganismen und DNA vermeiden.
- F. Nicht verbrauchte Reagenzien und Abfall gemäß den einschlägigen regionalen und überregionalen Vorschriften entsorgen.
- G. Reagenzien nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- H. Es dürfen keine Reagenzien oder Behälter verwendet werden, die sichtbar beschädigt sind bzw. aus denen Flüssigkeiten auslaufen.

- I. Reagenzien nicht vermischen.
- J. Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets; SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- K. Um Kontaminationen zu vermeiden, müssen Laborhandschuhe getragen und zwischen der Handhabung von Proben und **cobas**[®] 4800-Reagenzien gewechselt werden.
- L. Proben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor, wie in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*²³ und dem CLSI-Dokument M29-A3²⁴ beschrieben, zu behandeln.
- M. **cobas**[®] PCR Media (in Primär-Probenröhrchen), **LYS** und **CDIL** enthalten Guanidinhydrochlorid. **Guanidinhydrochlorid darf nicht mit Natriumhypochlorit (Bleiche) oder anderen hochreaktiven Reagenzien wie Säuren oder Basen in direkten Kontakt kommen. Beim Mischen dieser Stoffe können giftige Gase entstehen.** Wird eine Flüssigkeit verschüttet, die Guanidinhydrochlorid enthält, mit einem geeigneten Laborreinigungsmittel und Wasser beseitigen. Enthält die verschüttete Flüssigkeit potenziell infektiöse Stoffe, muss der betroffene Bereich **ZUERST** mit Laborreinigungsmittel und Wasser und anschließend mit 0,5%igem Natriumhypochlorit gereinigt werden.
- N. **MGP** enthält Isopropanol und ist leicht entzündlich. Von offenen Flammen und Umgebungen mit potenzieller Funkenbildung fernhalten.
- O. **EB, SDS, CT/NG MMX, CT/NG Mn, (-) C, CT/NG (+) C** und **CT/NG IC** enthalten Natriumazid. Natriumazid kann bei der Reaktion mit Blei- und Kupferleitungen hochexplosive Metallazide bilden. Beim Ausgießen natriumazidhaltiger Lösungen in Laborwaschbecken mit reichlich kaltem Wasser nachspülen, um Azidansammlung zu vermeiden.
- P. Beim Umgang mit Reagenzien Schutzbrille, Laborkittel und Laborhandschuhe tragen. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit diesen Materialien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen. Unbehandelt können Verätzungen entstehen. Verschüttete Flüssigkeiten vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- Q. Alle Einwegkomponenten sind für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht wiederverwenden.
- R. Zum Reinigen des **cobas**[®] x 480 Instruments oder **cobas**[®] z 480 Analyzers keine Natriumhypochloritlösung (Bleiche) verwenden. Das **cobas**[®] x 480 instrument oder den **cobas**[®] z 480 analyzer gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems reinigen.
- S. Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Verringerung der Kontaminationsgefahr für das **cobas**[®] x 480 instrument oder den **cobas**[®] z 480 analyzer sind der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems zu entnehmen.
- T. Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden und dem Hersteller gemeldet werden.

LAGERUNG UND HANDHABUNG

- A. **Reagenzien nicht einfrieren.**
- B. Das Probenaufarbeitungskit (**MGP, EB**), das Aufarbeitungskit für die Flüssigzytologie (**PK, SDS, LYS**), das CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit (**CT/NG MMX, CT/NG Mn**) und das CT/NG-Kontrollkit (**CT/NG (+) C, (-) C** und **CT/NG IC**) bei 2-8 °C lagern. Diese Reagenzien sind bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil.
- C. Das Waschpufferkit (**WB**) und das Kontrollverdünnungskit (**CDIL**) bei 15-25 °C lagern. Diese Reagenzien sind bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil.

MITGELIEFERTER MATERIALIEN

<p>A. cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit Probenaufarbeitungskit für das cobas[®] 4800 System (P/N: 05235782190)</p> <p>MGP (Magnetische Glaspartikel für das cobas[®] 4800 System)</p> <p>EB (Elutionspuffer für das cobas[®] 4800 System)</p>	c4800 SMPL PREP	240 Tests
<p>B. cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit Probenaufarbeitungskit für das cobas[®] 4800 System (P/N: 05235804190)</p> <p>MGP (Magnetische Glaspartikel für das cobas[®] 4800 System)</p> <p>EB (Elutionspuffer für das cobas[®] 4800 System)</p>	c4800 SMPL PREP	960 Tests
<p>C. cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit Waschpufferkit für das cobas[®] 4800 System (P/N: 05235863190)</p> <p>WB (Waschpuffer für das cobas[®] 4800 System)</p>	c4800 WB	240 Tests
<p>D. cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit Waschpufferkit für das cobas[®] 4800 System (P/N: 05235871190)</p> <p>WB (Waschpuffer für das cobas[®] 4800 System)</p>	c4800 WB	960 Tests

<p>E. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Aufarbeitungskit für die Flüssigzytologie für das cobas® 4800 System (P/N: 05235812190)</p> <p>PK (cobas® 4800 Proteinase K)</p> <p>SDS (SDS-Reagenz für das cobas® 4800 System)</p> <p>LYS (Lysepuffer für das cobas® 4800 System)</p>	c4800 LIQ CYT	240 Tests
<p>F. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Aufarbeitungskit für die Flüssigzytologie für das cobas® 4800 System (P/N: 05235839190)</p> <p>PK (cobas® 4800 Proteinase K)</p> <p>SDS (SDS-Reagenz für das cobas® 4800 System)</p> <p>LYS (Lysepuffer für das cobas® 4800 System)</p>	c4800 LIQ CYT	960 Tests
<p>G. cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit cobas® 4800 CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit (P/N: 05235952190)</p> <p>CT/NG MMX (cobas® 4800 CT/NG-Master-Mix)</p> <p>CT/NG Mn (cobas® 4800 CT/NG-Manganlösung)</p>	c4800 CT/NG AMP/DET	240 Tests
<p>H. cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit cobas® 4800 CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit (P/N: 05235979190)</p> <p>CT/NG MMX (cobas® 4800 CT/NG-Master-Mix)</p> <p>CT/NG Mn (cobas® 4800 CT/NG-Manganlösung)</p>	c4800 CT/NG AMP/DET	960 Tests
<p>I. cobas® 4800 System Control Diluent Kit Kontrollverdünnungskit für das cobas® 4800 System (P/N: 05235847190)</p> <p>CDIL (Kontrollverdünnung für das cobas® 4800 System)</p>	c4800 CDIL	10 Sets
<p>J. cobas® 4800 CT/NG Controls Kit cobas® 4800 CT/NG-Kontrollkit (P/N: 05235928190)</p> <p>CT/NG (+) C (cobas® 4800 CT/NG-Positivkontrolle)</p> <p>(-) C (Negativkontrolle für das cobas® 4800 System)</p> <p>CT/NG IC (Interne cobas® 4800 CT/NG-Kontrolle)</p>	c4800 CT/NG CTLS	10 Sets

ZUSÄTZLICH BENÖTIGTES MATERIAL

Handhabung von Proben und Reagenzien

- **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit (Roche P/N 07958030190)
- **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit (Roche P/N 07958021190)
- **cobas®** PCR Media Disposable Tube Stand Kit (Roche P/N 07958064190) (Einweghalterung für Röhrchen, optional)
- **cobas®** PCR Urine Sample Kit (Roche P/N 05170486190)
- **cobas®** PCR Media Kit (Roche P/N 06466281190)
- CO-RE-Spitzen, 1000 µl, Rack mit 96 Spitzen (Roche P/N 04639642001 oder Hamilton P/N 235905)
- Reagenz-Reservoir, 50 ml (Roche P/N 05232732001)
- Reagenz-Reservoir, 200 ml (Roche P/N 05232759001)
- Extraktionsplatte (Deep-Well-Platte) für das **cobas®** 4800 System (Roche P/N 05232716001)
- Mikrotiterplatte (0,3 ml) und Versiegelungsfolie für das **cobas®** 4800 System (Roche P/N 05232724001)
- Abfallbeutel für Festabfall [Roche P/N 05530873001 (klein) oder 04691989001 (groß)]
- Hamilton STAR Abfallschlauch aus Kunststoff (Roche P/N 04639669001)

- 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden (Roche P/N 07958048190) zur Verwendung als Sekundärprobenröhrchen
- Verschlüsse, neutrale Farbe (Roche P/N 07958056190) zum Verschließen von Proben nach der Analyse in 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden
- Einweghandschuhe, puderfrei

Geräte und Software

- **cobas**[®] x 480 Instrument
- **cobas**[®] z 480 Analyzer
- Control Unit für das **cobas**[®] 4800 System mit Systemsoftware, Version 2.2 oder höher
- **cobas**[®] CT/NG AP-Software Version 2.0.0 oder höher für das **cobas**[®] 4800 System

OPTIONALES ZUBEHÖR UND MATERIAL

- Pipetten für Volumina von 1000 µl
- DNase-freie Aerosolfilterspitzen für Volumina von 1000 µl
- Schwenkbecherzentrifuge, RCF mind. 1500
- Separate Magnetplatte (Roche P/N 05440777001)
- Vortexer (Einzelröhrchen)
- Vortexer für mehrere Röhrchen [z.B. VWR P/N 58816-116]

ENTNAHME, TRANSPORT UND LAGERUNG VON PROBEN

HINWEIS: *Alle Proben wie potenzielle Überträger von Infektionserregern behandeln.*

A. Probenentnahme

Endozervikale und vaginale Abstrichproben, die mit dem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit oder dem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit entnommen wurden, Urinproben von Männern und Frauen, die mit dem **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit oder dem **cobas**[®] PCR Media Kit entnommen wurden, sowie zervikale Proben, die in PreservCyt[®] Lösung entnommen wurden, wurden für die Verwendung mit dem **cobas**[®] 4800 CT/NG Test validiert. Bei der Entnahme von endozervikalen und vaginalen Abstrichproben sowie Urinproben mit dem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit, dem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit, dem **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit bzw. dem **cobas**[®] PCR Media Kit sind die Anweisungen des Herstellers zu befolgen. Außerdem sind die Anweisungen des Herstellers zur Entnahme von zervikalen Proben in PreservCyt[®] Lösung zu beachten.

B. Probentransport

Endozervikale und vaginale Abstrichproben, die mit dem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit oder dem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit entnommen wurden, Urinproben von Männern und Frauen, die mit dem **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit oder dem **cobas**[®] PCR Media Kit entnommen wurden, sowie zervikale Proben, die in PreservCyt[®] Lösung entnommen wurden, können bei 2–30 °C transportiert werden. Beim Transport von CT/NG-Proben in **cobas**[®] PCR Media oder PreservCyt[®] Lösung sind die regionalen und überregionalen Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten.²⁵

C. Probenlagerung

Endozervikale und vaginale Abstrichproben, die mit dem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit oder dem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit entnommen wurden, und Urinproben von Männern und Frauen, die mit dem **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit oder dem **cobas**[®] PCR Media Kit entnommen wurden, können maximal 12 Monate lang bei 2–30 °C gelagert werden, wenn die Proben in **cobas**[®] PCR Media stabilisiert wurden. Zervixproben in PreservCyt[®] Lösung können bei 2–30 °C bis zu 12 Monate gelagert werden.

GEBRAUCHSANLEITUNG

HINWEIS: *Mit Ausnahme von CT/NG MMX und CT/NG Mn müssen alle Reagenzien vor dem Einsetzen in das **cobas**[®] x 480 Instrument auf Raumtemperatur gebracht werden. CT/NG MMX und CT/NG Mn können direkt aus ihrem Aufbewahrungsort (bei 2–8°C) genommen und eingesetzt werden, da diese Komponenten bis zu ihrem Gebrauch im Verfahren auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument Raumtemperatur erreicht haben werden.*

HINWEIS: *Proben in **cobas**[®] PCR Media oder PreservCyt[®] Lösung müssen vor dem Laden in das **cobas**[®] x 480 Instrument mindestens 30 Minuten lang auf Raumtemperatur äquilibriert werden.*

HINWEIS: *Zur Überführung der Proben in **cobas**[®] PCR Media aus den Primärröhrchen in mit Barcodes versehene Sekundärröhrchen sind Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettenspitzen zu verwenden. Zur Vermeidung von Kontaminationen ist Sorgfalt erforderlich.*

HINWEIS: *Detaillierte Anweisungen sind der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems zu entnehmen.*

Umfang eines Laufs:

Das **cobas**[®] 4800 System ist für die Durchführung des **cobas**[®] 4800 CT/NG-Tests mit einem Laufumfang von 1 bis 94 Proben zuzüglich Kontrollen (maximal 96 Tests pro Lauf) ausgelegt. Jedes Probenaufarbeitungskit für das **cobas**[®] 4800 System, jedes Vorbereitungskit für die Flüssigzytologie für das **cobas**[®] 4800 System und jedes Waschpufferkit für das **cobas**[®] 4800 System enthält ausreichend Reagenzien für 10 Läufe mit entweder 24 Tests (240 Tests pro Kit) oder 96 Tests (960 Tests pro Kit). Das **cobas**[®] 4800 CT/NG-Amplifikations-/Detektions-Kit enthält ausreichend Reagenzien für 10 Läufe mit entweder 24 Tests (240 Tests pro Kit) oder 96 Tests (960 Tests pro Kit); es können mehrere Kits mit 240 Tests verwendet werden, um den Reagenzienverbrauch für 48 oder 72 Tests zu optimieren. Das Kontrollverdünnungskit für das **cobas**[®] 4800 System und das **cobas**[®] 4800 CT/NG-Kontrollkit enthalten ausreichend Reagenzien für insgesamt 10 Läufe (10 Sets pro Kit). Ein Lauf auf dem **cobas**[®] 4800 System muss mindestens 1 Probe zuzüglich Kontrollen umfassen. Bei jedem Lauf müssen eine Negativkontrolle für das **cobas**[®] 4800 System [(-) C] und eine **cobas**[®] 4800 CT/NG-Positivkontrolle [CT/NG (+) C] mitgeführt werden (siehe Abschnitt „Qualitätskontrolle“).

Arbeitsablauf:

HINWEIS: *Es ist möglich, ein Probenaufarbeitungs-Kit mit 960 Tests für einen Lauf mit 24 Proben und ein CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit mit 960 Tests für einen Lauf mit 24, 48 oder 72 Proben zu verwenden, auch wenn die Reagenzien in dem Fall nicht optimal genutzt werden.*

Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test kann mit einem der beiden Arbeitsabläufe durchgeführt werden, die in der **cobas**[®] 4800 Software als „Full workflow“ (Vollständiger Arbeitsablauf) und „Recovery workflow“ (Recovery-Arbeitsablauf) bezeichnet werden.

Vollständiger Arbeitsablauf für CT/NG:

Der vollständige Arbeitsablauf für CT/NG umfasst die Probenvorbereitung auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument und die anschließende Amplifikation/Detektion auf dem **cobas**[®] z 480 Analyzer. Ausführliche Informationen sind im unten stehenden Abschnitt „Durchführen eines vollständigen Arbeitsablaufs“ und in der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems enthalten.

Recovery-Arbeitsablauf für CT/NG:

Der „CT/NG-Recovery-Arbeitsablauf“ besteht aus der manuellen Bearbeitung einer PCR-Platte mit Eluat aus der verarbeiteten Deep-Well-Platte und anschließender Amplifikation/Detektion auf dem **cobas**[®] z 480 Analyzer. Ausführliche Informationen sind im unten stehenden Abschnitt „Durchführen eines Recovery-Arbeitsablaufs“ und in der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems enthalten.

Proben:

Die folgenden Arten von Proben wurden für den **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test validiert: a) endozervikale Abstrichproben in **cobas**[®] PCR Medium (Abstrich), b) vom Arzt entnommene und vom Arzt angeordnete, aber von der Patientin selbst entnommene vaginale Abstrichproben in **cobas**[®] PCR Medium (Swab), c) in **cobas**[®] PCR Medium (Urin) stabilisierte Urinproben von Männern und Frauen sowie d) in PreservCyt[®] Lösung (PC) entnommene Zervikalabstrichproben. Um sie mit dem **cobas**[®] x 480 Instrument verarbeiten zu können, müssen endozervikale und vaginale Abstrichproben sowie Urinproben in Röhrchen mit **cobas**[®] PCR Medium oder in 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden vorliegen und alle Röhrchen müssen mit einem Barcode versehen sein. Um sie mit dem **cobas**[®] x 480 Instrument verarbeiten zu können, müssen zervikale Proben in den Primärbehältern mit PreservCyt[®] Lösung oder in 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden vorliegen und alle Röhrchen müssen mit einem Barcode versehen sein. Informationen zur korrekten Kennzeichnung mit Barcodes und eine Liste der zulässigen Barcodes für das **cobas**[®] 4800 System sind der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems zu entnehmen.

Endozervikale und vaginale Abstrichproben:

HINWEIS: *Für die Verarbeitung von endozervikalen und vaginalen Abstrichproben auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument werden die folgenden Reagenzkits benötigt: Probenvorbereitungskit für das **cobas**[®] 4800 System, Kontrollverdünnungskit für das **cobas**[®] 4800 System, Waschpufferkit für das **cobas**[®] 4800 System, **cobas**[®] 4800 CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit und **cobas**[®] 4800 CT/NG-Kontrollkit.*

HINWEIS: *Zur Entnahme von endozervikalen und vaginalen Abstrichproben für den **cobas**[®] 4800 CT/NG Test ausschließlich das **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit oder das **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit verwenden. Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test wurde nicht für andere Abstrichinstrumente oder Medienarten validiert.*

HINWEIS: *Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten die Proben nach der Verarbeitung mit zusätzlichen Verschlüssen für **cobas**[®] PCR-Medienröhrchen in einer anderen (neutralen) Farbe wieder verschlossen werden (siehe „Zusätzlich benötigtes Material“).*

HINWEIS: *Endozervikale und vaginale Abstrichproben mit einem Einzeltupfer in **cobas**[®] PCR Medium können direkt mit dem **cobas**[®] 4800 System verarbeitet werden. Der Tupfer kann bei Bedarf aus dem Probenröhrchen genommen werden, bevor es auf das Instrument geladen wird (Einzelheiten enthält die Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems).*

HINWEIS: *Eine fachgerecht entnommene endozervikale oder vaginale Abstrichprobe sollte einen Einzeltupfer enthalten, dessen Stiel an der Markierung abgebrochen wurde. Abstrichtupferstiele, die über der Markierung abgebrochen wurden, sind länger als normal und wurden möglicherweise umgebogen, damit sie in das Röhrchen mit dem **cobas**[®] PCR Media passen. Dies kann im System ein Hindernis darstellen, das zum Verlust der Testergebnisse führen kann. Wenn eine Abstrichprobe einen falsch abgebrochenen Stiel hat, ist dieser Abstrichtupfer vor der Probenverarbeitung mit dem **cobas**[®] x 480 Instrument zu entnehmen.*

HINWEIS: *Primärröhrchen für endozervikale und vaginale Abstrichproben, die keinen oder zwei Abstrichtupfer enthalten, wurden nicht gemäß den Anweisungen des **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit oder des **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit entnommen und dürfen nicht getestet werden.*

HINWEIS: *Endozervikale und vaginale Abstrichproben, die blutig sind oder eine dunkelbraune Farbe aufweisen, dürfen nicht verarbeitet werden.*

HINWEIS: *Stabilisierte endozervikale und vaginale Abstrichproben enthalten manchmal zu viel Schleim, was bei der Verarbeitung mit dem **cobas**[®] x 480 Instrument zu einem Pipettierfehler (z. B. durch Verklumpungen) führen kann. Vor der Wiederholungsmessung von Proben, die bei der Erstverarbeitung Verklumpungen aufgewiesen haben, den Abstrichtupfer entnehmen und entsorgen. Diese Proben dann wieder verschließen und 30 Sekunden lang im Vortexer mischen, um den überschüssigen Schleim aufzulösen.*

HINWEIS: *Endozervikale und vaginale Abstrichproben können mit dem **cobas**[®] x 480 Instrument zweimal getestet werden, während sich der Abstrichtupfer im Röhrchen befindet. Wenn ein weiterer Test erforderlich ist oder der erste Test wegen eines Probenpipettierfehlers fehlgeschlagen ist (z.B. durch Verklumpungen), muss der Abstrichtupfer entnommen werden. Die verbleibende Flüssigkeit muss ein Volumen von mindestens 1,0 ml aufweisen.*

Das Röhrchen mit der Abstrichprobe in **cobas**[®] PCR Media kann geöffnet und direkt in das **cobas**[®] x 480 Instrument geladen werden. Alternativ kann ein Aliquot von mindestens 1,0 ml der Probe in ein mit einem Barcode versehenes 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden gegeben werden und dann in das **cobas**[®] x 480 Instrument geladen werden.

HINWEIS: *Beim Überführen von Proben aus den Primärbehältern in 13-ml-Sekundärröhrchen mit rundem Boden vorsichtig vorgehen. Primärproben vor der Überführung mischen. Für jede Probe die Pipettenspitze wechseln.*

Urinproben von Männern und Frauen:

HINWEIS: *Für die Verarbeitung von Urinproben auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument werden die folgenden Reagenzkits benötigt: Probenaufarbeitungskit für das **cobas**[®] 4800 System, Kontrollverdünnungskit für das **cobas**[®] 4800 System, Waschpufferkit für das **cobas**[®] 4800 System, **cobas**[®] 4800 CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit und **cobas**[®] 4800 CT/NG-Kontrollkit.*

HINWEIS: *Zur Entnahme von Urinproben für den **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test ausschließlich das **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit oder das **cobas**[®] PCR Media Kit verwenden. Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test wurde nicht für andere Urinentnahmesysteme oder Medienarten validiert.*

HINWEIS: *Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten die Proben nach der Verarbeitung mit zusätzlichen Verschlüssen für **cobas**[®] PCR-Medienröhrchen in einer anderen (neutralen) Farbe wieder verschlossen werden (siehe „Zusätzlich benötigtes Material“).*

HINWEIS: *Der Füllstand nicht getesteter Urinproben muss in den Röhrchen mit **cobas**[®] PCR Media zwischen den beiden schwarzen Linien liegen. Befindet sich der Füllstand über oder unter diesen Linien, wurde die Probe nicht fachgerecht entnommen und darf für die Tests nicht verwendet werden.*

HINWEIS: *Urinproben, die blutig sind oder eine dunkelbraune Farbe aufweisen, dürfen nicht verarbeitet werden.*

Das Röhrchen mit der Urinprobe in **cobas**[®] PCR Media kann geöffnet und direkt in das **cobas**[®] x 480 Instrument geladen werden. Alternativ kann ein Aliquot von mindestens 1,5 ml der Probe in ein mit einem Barcode versehenes 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden gegeben werden und dann in das **cobas**[®] x 480 Instrument geladen werden.

HINWEIS: *Beim Überführen von Proben aus den Primärbehältern in 13-ml-Sekundärröhrchen mit rundem Boden vorsichtig vorgehen. Primärproben vor der Überführung mischen. Für jede Probe die Pipettenspitze wechseln.*

In einem einzelnen Lauf kann jede beliebige Kombination von endozervikalen und vaginalen Abstrichproben sowie Urinproben vorkommen. Jede Probe kann auf CT oder NG bzw. sowohl auf CT als auch auf NG getestet werden.

Zervikale Proben:

HINWEIS: *Für die Verarbeitung von zervikalen Proben auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument werden die folgenden Reagenzkits benötigt: Probenaufarbeitungskit für das **cobas**[®] 4800 System, Vorbereitungskit für die Flüssigzytologie für das **cobas**[®] 4800 System, Waschpufferkit für das **cobas**[®] 4800 System, **cobas**[®] 4800 CT/NG-Amplifikations-/Detektionskit und **cobas**[®] 4800 CT/NG-Kontrollkit.*

HINWEIS: *Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test wurde für zervikale Proben validiert, die in PreservCyt[®] Lösung entnommen wurden. Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test wurde nicht für zervikale Proben validiert, die in anderen Medienarten entnommen wurden. Die Verwendung des **cobas**[®] 4800 CT/NG-Tests mit anderen Medienarten kann zu falsch-negativen, falsch-positiven und/oder ungültigen Ergebnissen führen.*

HINWEIS: *Mit dem **cobas**[®] 4800 System können zervikale Proben sowohl in Primär- als auch in Sekundärbehältern verarbeitet werden. Bei der Aliquotierung von Proben aus den Primärröhrchen in mit Barcodes versehene 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden für die Verarbeitung auf dem **cobas**[®] x 480 Instrument sind Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettenspitzen zu verwenden. Um eine Kreuzkontamination zu verhindern, sollten diese Proben nach der Verarbeitung mit zusätzlichen Verschlüssen für diese Röhrchen in einer anderen (neutralen) Farbe wieder verschlossen werden (siehe „Zusätzlich benötigtes Material“).*

HINWEIS: *Beim Überführen von Proben aus den Primärbehältern in 13-ml-Sekundärröhrchen mit rundem Boden vorsichtig vorgehen. Primärproben vor der Überführung im Vortexer mischen. Nach jeder Probe die Pipettenspitze wechseln.*

HINWEIS: *In PreservCyt[®] Lösung entnommene Proben, die blutig sind oder eine dunkelbraune Farbe aufweisen, dürfen nicht verarbeitet werden.*

Für zervikale Proben beträgt das Mindestvolumen in Primärbehältern mit PreservCyt[®] Lösung 3,0 ml. 13-ml-Sekundärröhrchen mit rundem Boden müssen mit mindestens 1,0 ml und dürfen maximal mit 10 ml befüllt werden.

In einem einzelnen Lauf mit zervikalen Proben kann jede beliebige Kombination von Primärbehälter- und Sekundärbehälter-Racks vorkommen. Jede Probe kann auf CT oder NG bzw. sowohl auf CT als auch auf NG getestet werden.

HINWEIS: *Zervikale Proben dürfen nicht zusammen in einem Lauf mit endozervikalen Proben, vaginalen Proben oder Urinproben verarbeitet werden. Um den Verbrauch der Reagenzien zu optimieren, führen Sie Testreihen von 22 Tests mit zervikalen Proben pro Lauf (zuzüglich einer Negativkontrolle für das **cobas**[®] 4800 System und einer **cobas**[®] 4800 CT/NG-Positivkontrolle) unter Verwendung von Kits für 240 Tests durch oder führen Sie Testreihen von 94 Tests mit zervikalen Proben pro Lauf (zuzüglich einer Negativkontrolle für das **cobas**[®] 4800 System und einer **cobas**[®] 4800 CT/NG-Positivkontrolle) unter Verwendung von Kits für 960 Tests durch.*

Arbeitsabläufe

Durchführen eines vollständigen Arbeitsablaufs:

- Der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test kann für Läufe mit 1 bis 94 Proben zuzüglich einer Negativkontrolle für das **cobas**[®] 4800 System und einer **cobas**[®] 4800 CT/NG-Positivkontrolle verwendet werden.
- Verfahren zum Starten und Warten des Systems gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas**[®] 4800 Systems durchführen.

C. Über die Schaltfläche „New run“ einen neuen Lauf starten.

D. Im Fenster „Select test“ den Arbeitsablauf „Full“ und den Test „CT/NG“ auswählen.

E. Den Laufnamen eingeben oder den Standardnamen übernehmen und mit „OK“ fortfahren.

F. Mit Hilfe des Softwareassistenten die Proben laden.

HINWEIS: *Endozervikal- oder Vaginalabstriche und Urinproben können in beliebiger Reihenfolge in Primär- oder Sekundärröhrchen mit Barcodes geladen werden.*

HINWEIS: *Zervikalabstriche in PreservCyt® Lösung können in Racks mit Primärprobenbehältern und Sekundärröhrchen im selben Lauf verarbeitet werden. Werden für die Verarbeitung Primärbehälter mit PreservCyt verwendet, jeden Behälter vor dem Laden im Vortexer mischen.*

G. Für jede Probe den Probentyp auswählen.

- Zum Anfordern von Endozervikal- und Vaginalabstrichproben „Swab“ wählen.
- Zum Anfordern von Urinproben „Urine“ wählen.
- Zum Anfordern von Proben in PreservCyt „PC“ wählen.

H. Für jede Probe die Ergebnisausgabe auswählen.

- Bei Auswahl der Ergebnisausgabe „CT/NG“ werden sowohl CT- als auch NG-Testergebnisse angegeben.
- Bei Auswahl der Ergebnisausgabe „CT“ werden nur CT-Testergebnisse angegeben.
- Bei Auswahl der Ergebnisausgabe „NG“ werden nur NG-Testergebnisse angegeben.

I. Mit Hilfe des Softwareassistenten alle Verbrauchsmaterialien laden.

J. Mit Hilfe des Softwareassistenten alle Reagenzien laden.

HINWEIS: *Die Kontrollen [CT/NG (+) C, CT/NG IC und (-) C] werden nicht zusammen mit den Proben geladen. Sie werden zusammen mit den Reagenzien auf den Reagenz-Carrier geladen. Zwei Positionen (A1 und B1) auf jeder Extraktionsplatte und Mikrotiterplatte werden jeweils für die CT/NG-Positiv- (+) und Negativkontrollen (-) reserviert.*

HINWEIS: *Das cobas® 4800 verfügt über eine interne Uhr zum Messen des Zeitraums, über den sich die Reagenzien im System befinden. Nach dem Scannen des Waschpuffers (WB) muss innerhalb von 1 Stunde der Ladevorgang abgeschlossen und auf die Schaltfläche „Start“ geklickt werden. Auf der Registerkarte „Workplace“ wird ein Countdown angezeigt. Der Lauf kann nicht gestartet werden, wenn die Haltbarkeit im System abgelaufen ist.*

HINWEIS: *Um sicherzustellen, dass die magnetischen Glaspartikel (MGP) richtig überführt werden, das MGP-Fläschchen vor dem Einfüllen in das Reagenz-Reservoir im Vortexer mischen und kräftig schütteln.*

K. Die Reagenzien für die Probenaufarbeitung (WB, MGP, EB, SDS und LYS) nach dem Prinzip „Scannen-Scannen-Befüllen-Platzieren“ in die mit Barcodes versehenen Reagenz-Reservoirs laden:

- Barcode der Reagenzflasche einscannen.
- Barcode des Reagenz-Reservoirs einscannen.
- Reagenz in das Reservoir gießen.
- Das gefüllte Reagenz-Reservoir im Reagenz-Carrier platzieren.

L. Die Reagenz-Reservoirs sind in zwei Größen verfügbar: 200 ml und 50 ml. Zur Auswahl des geeigneten Reagenz-Reservoirs die Anweisungen des Softwareassistenten befolgen. Die Barcodes der Reagenz-Reservoirs müssen nach rechts zeigen.

HINWEIS: *Amplifikations-/Detektionsreagenzien (CT/NG MMX und CT/NG Mn), Kontrollen [CT/NG (+) C, CT/NG IC und (-) C] und Kontrollverdünnung (CDIL) werden direkt in den Reagenz-Carrier geladen und vom cobas® x 480 Instrument automatisch eingelesen.*

HINWEIS: *Alle Reagenzien und Reagenz-Reservoirs sind mit Barcodes versehen und für den Einmalgebrauch vorgesehen. Die cobas® 4800 Software erfasst die Verwendung der Reagenzien und Reagenz-Reservoirs und weist zuvor verwendete Reagenzien oder Reagenz-Reservoirs zurück. Die Software überprüft ebenfalls, dass ausreichend Reagenzien geladen wurden.*

HINWEIS: *In der cobas® 4800 Software wird das Verfallsdatum aller Reagenzien überwacht. Reagenzien mit abgelaufenem Verfallsdatum werden zur Verwendung auf dem cobas® 4800 System nicht akzeptiert.*

M. Die Probenaufarbeitung durch Klicken auf „Start Run“ starten.

N. Nach erfolgreichem Abschluss der Probenaufarbeitung** auf „Unload“ klicken, um den Platten-Carrier zu entladen.

** Der Status der Probenvorbereitung kann zu diesem Zeitpunkt vor dem Klicken auf „Unload“ überprüft werden. Hierzu die Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems beachten.

O. Gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems die Mikrotiterplatte versiegeln, die Platte zum cobas® z 480 Analyzer überführen und den Amplifikations-/Detektionslauf starten.

HINWEIS: *Das cobas® 4800 System verfügt über eine interne Uhr zum Messen des Zeitraums nach der Zugabe der vorbereiteten Proben zum gebrauchsfertigen Master-Mix. Amplifikation und Detektion sollten so bald wie möglich und nicht später als 90 Minuten nach Ende des Laufs auf dem cobas® x 480 Instrument gestartet werden. Auf der Registerkarte „Workplace“ wird ein Countdown angezeigt. Der Lauf wird vom System abgebrochen, wenn der Countdown abgelaufen ist.*

P. Nach Abschluss des Amplifikations- und Detektionslaufs die Mikrotiterplatte aus dem cobas® z 480 Analyzer nehmen.

Q. Die Ergebnisse gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems überprüfen und akzeptieren.

Durchführen eines Recovery-Arbeitsablaufs:

HINWEIS: Der Recovery-Arbeitsablauf ist als Auswechlösung für Fälle vorgesehen, in denen der vollständige Arbeitsablauf aus Gründen, die sich der Kontrolle des Bedieners entziehen, nicht abgeschlossen werden kann (z. B. wegen eines Stromausfalls während des Amplifikations-/Detektionslaufs).

HINWEIS: Mit dem Recovery-Arbeitsablauf können nur Proben amplifiziert/detektiert werden, die mit dem cobas® x 480 Instrument erfolgreich verarbeitet wurden. Die Überwachungsfunktionen des Systems für Reagenzien und Verbrauchsmaterialien sind während des Recovery-Laufs eingeschränkt. Die Kontrolle der Probenpositionen ist für den Recovery-Arbeitsablauf nicht verfügbar; der Endbenutzer muss selbst sicherstellen, dass die Position einer Probe auf der Mikrotiterplatte auch wirklich mit der in der Arbeitslistendatei für das Layout der Wiederherstellungsplatte festgelegten Position übereinstimmt. Bei der Vorbereitung der Mikrotiterplatte muss daher äußerst gründlich vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass die PCR richtig vorbereitet wird und keine Kontaminationen auftreten.

HINWEIS: Mit dem cobas® x 480 Instrument verarbeitete Proben haben eine begrenzte Stabilität. Sie müssen bei Lagerung zwischen 2 °C und 30 °C innerhalb von 24 Stunden im Rahmen des Recovery-Arbeitsablaufs amplifiziert und detektiert werden.

- A. Über die Schaltfläche „New run“ einen Recovery-Lauf starten.
- B. Im Fenster „Select test“ den Arbeitsablauf „Recovery“ und den Test „CT/NG“ auswählen.
- C. Den Laufnamen eingeben oder den Standardnamen übernehmen und mit „OK“ fortfahren.
- D. Den wiederherzustellenden Lauf auswählen.
- E. Bei der Verwendung der CT/NG-AP-Software Version 2.1 oder höher die Original-ID der Deep-Well-Platte aus dem vollständigen Arbeitsablauf einlesen.
- F. Die ID der neuen Mikrotiterplatte eingeben.
- G. Die IDs für den Master Mix und **CT/NG Mn** für alle Behälter mit Amplifikations-/Detektionsreagenzien des Kits eingeben.
- H. Den **cobas® 4800 CT/NG-Master-Mix** herstellen:
 - 1. Für Kits mit 240 Tests 240 µl **CT/NG Mn** in einen Behälter mit **CT/NG MMX** (0,5-ml-Behälter aus dem 240-Test-Kit) geben.
 - 2. Für Kits mit 960 Tests 450 µl **CT/NG Mn** in beide Behälter mit **CT/NG MMX** (1,0-ml-Behälter aus dem 960-Test-Kit) geben.

HINWEIS: Der Recovery-Lauf muss innerhalb von 90 Minuten nach der Zugabe von CT/NG Mn zu CT/NG MMX gestartet werden. Die verstrichene Zeit nach der Zugabe der aufgearbeiteten Proben zum Master-Mix wird im Recovery-Arbeitsablauf nicht vom System überwacht. Der Benutzer muss selbst sicherstellen, dass Amplifikation und Detektion innerhalb der vorgesehenen Zeit gestartet werden.

- I. Den gebrauchsfertigen Master-Mix durch vorsichtiges Umdrehen der Fläschchen gründlich mischen. Den gebrauchsfertigen Master-Mix nicht im Vortexer mischen.
- J. 25 µl des gebrauchsfertigen Master-Mix in die benötigten Kavitäten auf der Mikrotiterplatte überführen.
- K. Die Extraktionsplatte des Laufs, der wiederholt werden soll, auf die separate Magnetplatte stellen.
- L. 25 µl des Eluats von den Kavitäten der Extraktionsplatte manuell in die entsprechenden Kavitäten der Mikrotiterplatte überführen. Darauf achten, dass die Positionen beibehalten werden (z.B. Eluat aus Kavität A1 der Extraktionsplatte wird in Kavität A1 auf der Mikrotiterplatte überführt). Sicherstellen, dass keine magnetischen Glaspartikel (MGP) auf die Mikrotiterplatte überführt werden.
- M. Die Mikrotiterplatte gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems versiegeln.
- N. Die Mikrotiterplatte in der Schwenkbecherzentrifuge mindestens 5 Sekunden lang mit einer relativen Zentrifugalkraft (RCF) von 1500 zentrifugieren.
- O. Die Platte zum **cobas® z 480** Analyzer überführen und den Amplifikations- und Detektionslauf starten.
- P. Nach Abschluss des Amplifikations- und Detektionslaufs die Mikrotiterplatte aus dem **cobas® z 480** Analyzer nehmen.
- Q. Die Ergebnisse gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas® 4800** Systems überprüfen und akzeptieren.

Interpretation der Ergebnisse

HINWEIS: Die gesamte Assay- und Laufvalidierung wird von der cobas® 4800 Software gesteuert.

HINWEIS: Ein gültiger Lauf kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.

Bei einem gültigen Lauf werden die Probenergebnisse wie in Tabelle 1 dargestellt interpretiert:

Tabelle 1
Interpretation der Ergebnisse des cobas® 4800 CT/NG-Tests

cobas® 4800 CT/NG-Test	Angabe und Interpretation der Ergebnisse
Ergebnisausgabe „CT/NG“:	
POS CT, POS NG	CT-positiv, NG-positiv Probe ist positiv für CT- und NG-DNA.
NEG CT, NEG NG	CT-negativ*, NG-negativ* Es konnte keine CT-DNA oder NG-DNA (sofern vorhanden) nachgewiesen werden.
POS CT, NEG NG	CT-positiv, NG-negativ* Probe ist positiv für CT-DNA. NG-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden.
POS CT, Invalid NG	CT-positiv, NG ungültig Probe ist positiv für CT-DNA. NG-Ergebnis ist ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
NEG CT, POS NG	CT-negativ*, NG-positiv CT-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden. Probe ist positiv für NG-DNA.
Invalid CT, POS NG	CT ungültig, NG-positiv CT-Ergebnis ist ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Probe ist positiv für NG-DNA.
Invalid CT, NEG NG	CT ungültig, NG-negativ* CT-Ergebnis ist ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. NG-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden.
NEG CT, Invalid NG	CT-negativ*, NG ungültig CT-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden. NG-Ergebnis ist ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Invalid	CT ungültig, NG ungültig Sowohl die CT- als auch die NG-Ergebnisse sind ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige CT- und NG-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Failed	Keine Ergebnisse für die Probe Anweisungen zur Überprüfung der Flags für einen Lauf und empfohlene Aktionen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.
Ergebnisausgabe „CT“:	
POS CT	CT-positiv Probe ist positiv für CT-DNA.
NEG CT	CT-negativ* CT-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden.
Invalid	CT ungültig CT-Ergebnis ist ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Failed	Keine Ergebnisse für die Probe Anweisungen zur Überprüfung der Flags für einen Lauf und empfohlene Aktionen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen. Originalprobe neu testen, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten.
Ergebnisausgabe „NG“:	
POS NG	NG-positiv Probe ist positiv für NG-DNA.
NEG NG	NG-negativ* NG-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden.
Invalid	NG ungültig NG-Ergebnis ist ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Failed	Keine Ergebnisse für die Probe Anweisungen zur Überprüfung der Flags für einen Lauf und empfohlene Aktionen sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen. Originalprobe neu testen, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten.

*Ein negatives Ergebnis schließt eine CT- und/oder NG-Infektion nicht aus, da die Ergebnisse von einer korrekten Probenentnahme, dem Fehlen von Inhibitoren sowie einer ausreichenden Menge zu detektierender DNA abhängen.

LISTE DER ERGEBNIS-FLAGS

In der folgenden Tabelle sind die zur Interpretation der Ergebnisse benötigten Flags aufgeführt.

Tabelle 2
Liste der Flags für den cobas® 4800 CT/NG-Test

Flag-Code	Beschreibung	Empfohlene Maßnahme
R20	Die Positivkontrolle ist ungültig.	Die Werte für die Positivkontrolle waren ungültig. 1. Den gesamten Lauf mit frischen Reagenzien wiederholen. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
R21	Die Negativkontrolle ist ungültig.	Die Werte für die Negativkontrolle waren ungültig. Gute Laborpraxis anwenden, um Verschleppungen zu vermeiden. 1. Den gesamten Lauf mit frischen Reagenzien wiederholen. 2. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Roche Kundendienst verständigen.
X3	Fehler: Es wurde eine Verklumpung erkannt; die Probe wurde nicht verarbeitet.	Sicherstellen, dass die Proben gemäß der Beschreibung des Arbeitsablaufs verarbeitet wurden. 1. Die Probe auf Verklumpungen untersuchen. 2. Wenn ein Abstrichinstrument vorhanden ist, entfernen Sie dieses aus dem Probenröhrchen. Röhrchen verschließen und vortexen. 3. Die Probe erneut analysieren.
X4	Fehler: Es ist ein Pipettierfehler aufgetreten. Die Probe wurde nicht prozessiert.	Der wahrscheinlichste Grund ist ein unzureichendes Probenvolumen oder ein mechanischer Fehler während der Pipettierung. 1. Sicherstellen, dass ausreichend Probenvolumen vorhanden ist. 2. Wenn ein Abstrichinstrument vorhanden ist, entfernen Sie dieses aus dem Probenröhrchen. 3. Sicherstellen, dass die Spitzenabwurfplatte richtig platziert ist. 4. Die Probe erneut analysieren.

QUALITÄTSKONTROLLE

Jeder Lauf umfasst einen Satz **cobas® 4800 CT/NG**-Positiv- und Negativkontrollen. Damit die **cobas® 4800** Software für einen Lauf die Ergebnisse des **cobas® 4800 CT/NG**-Tests anzeigt, müssen für den Lauf sowohl für die Positiv- als auch die Negativkontrolle gültige Ergebnisse erzielt werden.

Positivkontrolle

Die Ergebnisse der Positivkontrolle CT/NG (+) müssen gültig („Valid“) sein. Wenn die Positivkontrolle CT/NG (+) durchweg ungültige Ergebnisse ergibt, den technischen Kundendienst der zuständigen Roche-Vertretung verständigen.

Negativkontrolle

Die Ergebnisse der Negativkontrolle (-) müssen gültig („Valid“) sein. Wenn die Negativkontrolle (-) durchweg ungültige Ergebnisse ergibt, den technischen Kundendienst der zuständigen Roche-Vertretung verständigen.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Wie bei allen Testverfahren sind korrekte Labortechniken unerlässliche Voraussetzung für die ordnungsgemäße Durchführung dieses Tests. Aufgrund der hohen analytischen Sensitivität dieses Tests ist Vorsicht geboten, um eine Kontamination der Reagenzien und Amplifikationsansätze zu verhindern.

GRENZEN DES VERFAHRENS

- Nur die angegebenen Probenarten testen. Der **cobas® 4800 CT/NG**-Test wurde nur für die Verwendung mit den folgenden Probenarten validiert: endozervikale Abstrichproben, vom Arzt entnommene vaginale Abstrichproben und vom Arzt angeordnete, aber von der Patientin selbst entnommene vaginale Abstrichproben, die in **cobas® PCR Media (UT)** entnommen wurden, Urinproben von Männern und Frauen, die in **cobas® PCR Media (UUT)** stabilisiert wurden, sowie Zervikalabstrichproben, die in **PreservCyt® Lösung (PC)** entnommen wurden.
- Zu den Störsubstanzen gehören unter anderem folgende Substanzen:
 - Das Vorhandensein von Schleim in endozervikalen und zervikalen Abstrichproben kann die PCR beeinträchtigen und zu falsch-negativen Testergebnissen führen. Für eine optimale Leistung des Tests sind schleimfreie Proben erforderlich. Einen Tupfer oder ein zusätzliches Abstrichstäbchen verwenden, um Zervixsekrete zu entfernen; Tupfer bzw. Abstrichstäbchen vor der Probenentnahme verwerfen.
 - Urinproben, die in **cobas® PCR Media** stabilisiert wurden und über 0,35 % (v/v) Blut enthalten, können zu falsch-negativen Ergebnissen führen.
 - Bei endozervikalen, vaginalen und zervikalen Abstrichproben mit jeweils bis zu 5 % (v/v) Vollblut konnten keine Störeinflüsse festgestellt werden. Konzentrationen an Vollblut von über 5 % (v/v) können zu ungültigen oder falsch-negativen Ergebnissen führen.
 - Endozervikale Abstrichproben, vaginale Abstrichproben und Urinproben, die in **cobas® PCR Media** stabilisiert wurden und über 1×10^5 mononukleäre Zellen des peripheren Blutes/ml enthalten, und Zervikalabstrichproben, die über 1×10^7 mononukleäre Zellen des peripheren Blutes/ml enthalten, können zu ungültigen oder falsch-negativen Ergebnissen führen.

- Urinproben von Patientinnen, die das rezeptfreie feuchtigkeitsspendende Vaginalgel Replens® verwendet haben, können ungültige oder falsch-negative Ergebnisse liefern.
 - Urinproben von Patientinnen, die die rezeptfreien Produkte RepHresh™ Odor Eliminating Vaginal Gel oder RepHresh™ Clean Balance verwendet haben, können ungültige oder falsch-negative Ergebnisse erzielen.
3. Die Detektion von *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Organismen ab und kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren (Alter, Anamnese bzgl. sexuell übertragbarer Krankheiten, Symptomatik), das Infektionsstadium und/oder den infizierenden Stamm von *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* beeinflusst werden.
 4. Polymerase-Inhibition kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Der **cobas**® 4800 CT/NG-Test umfasst die interne CT/NG-Kontrolle zur Erkennung von Proben, die Stoffe enthalten, die bei der Isolierung von Nukleinsäuren und der PCR-Amplifikation störend wirken.
 5. Die Infektionsprävalenz in einer Population kann sich auf die Leistung auswirken. Die positiv-prädiktiven Werte nehmen ab, wenn Populationen mit niedriger Prävalenz oder Einzelpersonen ohne Infektionsrisiko getestet werden. Da die Prävalenz von *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* in einigen Populationen oder Patientengruppen niedrig sein kann, kann eine Rate falsch-positiver Ergebnisse höher sein als die Rate der richtig-positiven Ergebnisse, so dass der prädiktive Wert eines positiven Tests sehr niedrig ist. Da bei einigen tatsächlich infizierten Patienten durch Testen einer einzigen Probe kein Nachweis erfolgt, kann die tatsächliche Rate falsch-positiver Ergebnisse nicht nachgewiesen oder anhand der klinischen Daten angenommen werden. Die Rate falsch-positiver Testergebnisse kann in den einzelnen Labors von Ausbildungsstand, Bedienerfertigkeiten, Handhabung von Reagenzien und Proben sowie anderen derartigen Faktoren abhängen.
 6. Zuverlässige Ergebnisse sind nur bei Anwendung sachgemäßer Verfahren für Entnahme, Transport, Lagerung und Bearbeitung der Proben gewährleistet. Die Anweisungen in dieser Packungsbeilage, in den Packungsbeilagen der **cobas**® PCR Medium-Entnahmekits und in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 4800 Systems sind zu befolgen.
 7. Die Zugabe des Enzyms AmpErase zum **cobas**® 4800 CT/NG-Master-Mix ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-DNA; es ist jedoch eine gute Laborpraxis sowie die sorgfältige Einhaltung der in dieser Packungsbeilage beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden.
 8. Dieses Produkt darf nur von Personal verwendet werden, das in der PCR-Technik und der Verwendung des **cobas**® 4800 Systems geschult ist.
 9. Für die Verwendung mit diesem Produkt wurden ausschließlich das **cobas**® x 480 Instrument und der **cobas**® z 480 Analyzer validiert. Kein anderes Probenaufarbeitungs- oder PCR-System darf mit diesem Produkt verwendet werden.
 10. Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Eine hundertprozentige Übereinstimmung der Ergebnisse ist aufgrund der bereits erwähnten Unterschiede zwischen den Verfahren nicht zu erwarten.
 11. Der **cobas**® 4800 CT/NG-Test ist nicht für die Evaluierung eines Verdachts auf sexuellen Missbrauch oder für andere gerichtsmedizinische Indikationen empfohlen.
 12. Der **cobas**® 4800 CT/NG-Test liefert qualitative Ergebnisse. Es kann keine Korrelation zwischen dem Ct-Wert, der für einen positiven **cobas**® 4800 CT/NG-Test angegeben wird, und der Anzahl der *C. trachomatis*- und *N. gonorrhoeae*-Zellen in einer infizierten Probe hergestellt werden.
 13. Es wird empfohlen, den **cobas**® 4800 CT/NG-Test zum Testen des Urins von Männern und Frauen mit Proben aus dem ersten Urinstrahl (definiert als die ersten 10 bis 50 ml des Urinstrahls) durchzuführen. Die Auswirkungen anderer Variablen wie Proben aus dem ersten Urinstrahl vs. Proben aus dem Mittelstrahl oder nach einer Spülung etc. wurden nicht evaluiert.
 14. Endozervikale Abstrichproben, die falsch entnommen wurden, enthalten mit hoher Wahrscheinlichkeit überschüssigen Schleim, was im **cobas**® 4800 System zu Verklumpungen führen kann. Tritt dieses Problem ungewöhnlich häufig auf, können die endozervikalen Abstrichproben vor dem Laden in das **cobas**® x 480 Instrument zur Auflösung des Schleims mit dem Vortexer gemischt werden. Mischen Sie die Proben 30 Sekunden lang bei 1.700 bis 1.800 rpm im Vortexer. Verwenden Sie zur Erreichung der optimalen Leistung einen Vortexer für mehrere Röhrchen [siehe Abschnitt „**OPTIONALES ZUBEHÖR UND MATERIAL**“].
 15. Die Auswirkungen anderer potenzieller Variablen wie vaginaler Ausfluss, Verwendung von Tampons oder Intimduschen usw. sowie Variablen der Probenentnahme wurden nicht evaluiert.
 16. Der **cobas**® 4800 CT/NG-Test ist nicht dazu vorgesehen, eine Untersuchung der Zervix und eine endozervikale Probennahme für die Diagnose urogenitaler Infektionen zu ersetzen. Patienten können an Zervizitis, Urethritis, Harnwegsinfektionen oder vaginalen Infektionen erkrankt sein, die auf andere Ursachen oder Begleitinfektionen mit anderen Erregern zurückzuführen sind.
 17. Mutationen in den hochkonservierten Regionen der kryptischen Plasmid-DNA oder der genomischen DNA von *C. trachomatis* bzw. der genomischen DNA von *N. gonorrhoeae*, die durch die Primer und/oder Sonden des **cobas**® 4800 CT/NG-Tests abgedeckt sind, treten zwar selten auf, können jedoch zur Nichterkennung der Bakterien führen.
 18. Das Vorhandensein von PCR-Inhibitoren kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.

LEISTUNGSMERKMALE

Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben

Korrelationsstudie mit endozervikalen Proben und Urinproben von Männern und Frauen

Für den Vergleich der Leistung des **cobas**® 4800 CT/NG-Tests mit CE-gekennzeichneten Vergleichstests wurden endozervikale Abstrichproben und Urinproben (von Männern und Frauen), die sowohl von CT- und/oder NG-infizierten als auch von gesunden Patienten entnommen wurden, analysiert. Alle endozervikalen Abstrichproben wurden jeweils sowohl mit dem **cobas**® PCR Abstrichprobenkit für Frauen, das für den **cobas**® 4800 CT/NG-Test vorgesehen ist, als auch mit den Entnahmekits der Vergleichstests entnommen. Die Proben wurden in Europa und in Nordamerika entnommen und in den USA und den Niederlanden getestet.

Insgesamt wurden 1318 Urinproben mit dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test untersucht, nachdem diese im Rahmen von Laborstandardverfahren mit den Vergleichstests analysiert wurden. Es wurden insgesamt 37 Proben von der Analyse ausgeschlossen. Dreißig Proben wurden bei den NAAT-1-Tests falsch gekennzeichnet. Bei zwei Proben schlug der **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test wegen Gerinnselbildung während der Probenvorbereitung fehl und fünf Proben wurden wegen wiederholter Inhibition ausgeschlossen (vier Proben wiederholt ungültig beim NAAT-1-Test und eine Probe wiederholt ungültig mit dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test). Insgesamt wurden 656 endozervikale Abstrichproben, die wie oben erwähnt mit den verschiedenen Entnahmekits entnommen wurden, sowohl mit dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test als auch mit den Vergleichstests analysiert. Eine Probe wurde wegen wiederholter Inhibition durch den NAAT-1-Test von der Analyse ausgeschlossen. Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 2 bis 10 aufgeführt; darunter steht jeweils die prozentuale Übereinstimmung der positiven, der negativen und aller Proben sowie die Werte der unteren Grenze (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls.

Die Ergebnisse der *Chlamydia trachomatis*-Tests für die Urinproben sind in den Tabellen 3 bis 5 dargestellt. Die positive Übereinstimmung in Prozent lag für alle Urinproben bei 100,0 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle Urinproben 99,7 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle Urinproben bei 99,7 % (zwischen dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test und dem Vergleichstest, siehe Tabelle 3). Bei Trennung der Urinproben nach Geschlecht (siehe Tabellen 4 und 5) lag die positive Übereinstimmung in Prozent für die Urinproben von Männern bei 100,0 % und für die Urinproben von Frauen bei 100,0 % [Exakter Test nach Fisher (p-Wert: ca. 1,0)], die negative Übereinstimmung in Prozent lag für die Urinproben von Männern bei 99,8 % und für die Urinproben von Frauen bei 99,4 % [Exakter Test nach Fisher (p-Wert: ca. 0,9668)]. Die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für die Urinproben von Männern bei 99,9 % und für die Urinproben von Frauen bei 99,5 % [Exakter Test nach Fisher (p-Wert: 0,9683)]. Der exakte Test nach Fisher belegt, dass bei der Korrelation der Urinproben von Frauen, der Urinproben von Männern und der Urinproben insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testmethoden vorliegen.

Die Ergebnisse der *Chlamydia trachomatis*-Tests für die endozervikalen Abstrichproben sind in Tabelle 6 dargestellt. Die positive Übereinstimmung in Prozent lag für die endozervikalen Abstrichproben bei 96,0 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent zwischen dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test und dem Vergleichstest betrug für die endozervikalen Abstrichproben 99,7 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für die endozervikalen Abstrichproben bei 99,1 %.

Die Ergebnisse der *Neisseria gonorrhoeae*-Tests für die Urinproben sind in den Tabellen 7 bis 9 dargestellt. Die positive Übereinstimmung in Prozent lag für alle Urinproben bei 100,0 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle Urinproben 99,8 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle Urinproben bei 99,8 % (zwischen dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test und dem Vergleichstest, siehe Tabelle 7). Bei Trennung der Urinproben nach Geschlecht (siehe Tabellen 8 und 9) lag die positive Übereinstimmung in Prozent für die Urinproben von Männern bei 100,0 % und für die Urinproben von Frauen bei 100,0 % [Exakter Test nach Fisher (p-Wert: ca. 1,0)], die negative Übereinstimmung in Prozent lag für die Urinproben von Männern bei 99,9 % und für die Urinproben von Frauen bei 99,8 % [Exakter Test nach Fisher (p-Wert: ca. 1,0)]. Die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für die Urinproben von Männern bei 99,9 % und für die Urinproben von Frauen bei 99,8 % [Exakter Test nach Fisher (p-Wert: 1,0)]. Der exakte Test nach Fisher belegt, dass bei der Korrelation der Urinproben von Frauen, der Urinproben von Männern und der Urinproben insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testmethoden vorliegen.

Die *Neisseria gonorrhoeae*-Tests der endozervikalen Abstrichproben wurden mit zwei CE-gekennzeichneten Vergleichstests (NAAT 1 und NAAT 2) verglichen; diese Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst. Beim Vergleich mit dem NAAT-1-Test lag die positive Übereinstimmung in Prozent für die endozervikalen Abstrichproben bei 100,0 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent zwischen dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test und dem Vergleichstest NAAT 1 betrug für die endozervikalen Abstrichproben 99,3 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für die endozervikalen Abstrichproben bei 99,3 %. Beim Vergleich mit dem NAAT-2-Test lag die positive Übereinstimmung in Prozent für die endozervikalen Abstrichproben bei 100,0 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent zwischen dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test und dem Vergleichstest NAAT 2 betrug für die endozervikalen Abstrichproben 100,0 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für die endozervikalen Abstrichproben bei 100,0 %.

Tabelle 3

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von Urinproben von gesunden und CT-infizierten Personen

Urin gesamt N = 1281		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas [®] 4800 CT/NG-Test	Positiv	115	4*	119
	Negativ	0	1162	1162
	Gesamt	115	1166	1281

Übereinstimmung positiv = 115/115 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 97 %)

Übereinstimmung negativ = 1162/1166 = 99,7 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 1277/1281 = 99,7 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Die Ergebnisse einer nachfolgenden CT-Amplifikation zeigen, dass 2 von 4 der abweichenden Urinproben positiv waren.

[§]Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 4

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von Urinproben von gesunden und CT-infizierten Männern

Urin (Männer) N = 700		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas [®] 4800 CT/NG-Test	Positiv	70	1*	71
	Negativ	0	629	629
	Gesamt	70	630	700

Übereinstimmung positiv = 70/70 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 95 %)

Übereinstimmung negativ = 629/630 = 99,8 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 699/700 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Die abweichende Probe blieb auch nach weiteren Tests abweichend.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 5

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von Urinproben von gesunden und CT-infizierten Frauen

Urin (Frauen) N = 581		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas [®] 4800 CT/NG-Test	Positiv	45	3*	48
	Negativ	0	533	533
	Gesamt	45	536	581

Übereinstimmung positiv = 45/45 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 92 %)

Übereinstimmung negativ = 533/536 = 99,4 % (UG 95 %-KI[§] 98 %)

Übereinstimmung gesamt = 578/581 = 99,5 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Die Ergebnisse einer nachfolgenden CT-Amplifikation zeigen, dass 2 von 3 der abweichenden Urinproben von Frauen positiv waren.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 6

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von endozervikalen Abstrichproben von gesunden und CT-infizierten Patienten

Endozervikaler Abstrich N = 445		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas [®] 4800 CT/NG Test	Positiv	71	1	72
	Negativ	3*	370	373
	Gesamt	74	371	445

Übereinstimmung positiv = 71/74 = 96,0 % (UG 95 %-KI[§] 89,9 %)

Übereinstimmung negativ = 370/371 = 99,7 % (UG 95 %-KI[§] 98,7 %)

Übereinstimmung gesamt = 441/445 = 99,1 % (UG 95 %-KI[§] 98 %)

*Die Ergebnisse einer nachfolgenden CT-Amplifikation zeigen, dass alle 3 abweichenden endozervikalen Abstrichproben positiv waren.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 7

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von Urinproben von gesunden und NG-infizierten Personen

Urin gesamt N = 1281		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas [®] 4800 CT/NG-Test	Positiv	46	2*	48
	Negativ	0	1233	1233
	Gesamt	46	1235	1281

Übereinstimmung positiv = 46/46 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 92 %)

Übereinstimmung negativ = 1233/1235 = 99,8 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 1279/1281 = 99,8 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Alle abweichenden Proben blieben auch nach weiteren Tests abweichend.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 8
Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von Urinproben von gesunden und NG-infizierten Männern

Urin (Männer) N = 700		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas® 4800 CT/NG-Test	Positiv	30	1*	31
	Negativ	0	669	669
	Gesamt	30	670	700

Übereinstimmung positiv = 30/30 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 88 %)

Übereinstimmung negativ = 669/670 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 699/700 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Die abweichende Probe blieb auch nach weiteren Tests abweichend.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 9
Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von Urinproben von gesunden und NG-infizierten Frauen

Urin (Frauen) N = 581		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas® 4800 CT/NG-Test	Positiv	16	1*	17
	Negativ	0	564	564
	Gesamt	16	565	581

Übereinstimmung positiv = 16/16 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 79 %)

Übereinstimmung negativ = 564/565 = 99,8 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 580/581 = 99,8 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Die abweichende Probe blieb auch nach weiteren Tests abweichend.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 10
Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 1) anhand von endozervikalen Abstrichproben von gesunden und NG-infizierten Frauen

Endozervikaler Abstrich N = 445		Vergleichstest (NAAT 1)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas® 4800 CT/NG-Test	Positiv	15	3*	18
	Negativ	0	427	427
	Gesamt	15	430	445

Übereinstimmung positiv = 15/15 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 78 %)

Übereinstimmung negativ = 427/430 = 99,3 % (UG 95 %-KI[§] 98 %)

Übereinstimmung gesamt = 442/445 = 99,3 % (UG 95 %-KI[§] 98 %)

*Die Ergebnisse einer nachfolgenden NG-Amplifikation zeigen, dass 2 der 3 abweichenden endozervikalen Abstrichproben positiv waren.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 11
Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG im Vergleich zu einem CE-gekennzeichneten Vergleichstest (NAAT 2) anhand von endozervikalen Abstrichproben von gesunden und NG-infizierten Frauen

Endozervikaler Abstrich N = 210		Vergleichstest (NAAT 2)		
		Positiv	Negativ	Gesamt
cobas® 4800 CT/NG-Test	Positiv	11	0	11
	Negativ	0	199	199
	Gesamt	11	199	210

Übereinstimmung positiv = 11/11 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 72 %)

Übereinstimmung negativ = 199/199 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 98 %)

Übereinstimmung gesamt = 210/210 = 100,0 % (UG 95 %-KI[§] 98 %)

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Korrelationsstudie mit vaginalen und zervikalen Abstrichproben, die in PreservCyt® Lösung entnommen wurden

Vom Arzt entnommene und von der Patientin selbst entnommene vaginale Abstrichproben, die mit dem **cobas**® PCR Female Swab Sample Kit gewonnen wurden, sowie Proben in PreservCyt wurden symptomatischen und asymptomatischen Frauen entnommen, die Kliniken für Geburtshilfe und Gynäkologie, sexuell übertragbare Krankheiten (Sexually Transmitted Diseases, STD) und Familienplanung in 12 unterschiedlichen Orten in den USA besuchten. Zusätzlich zu den vaginalen und den PreservCyt Proben wurden jeder Patientin 3 endozervikale Abstrichproben mit dem **cobas**® PCR Female Swab Sample Kit und zwei Vergleichs-NAAT-Abstrichprobenkits (Nucleic Acid Amplification Test, Nukleinsäure-Amplifikationstest) entnommen. Einer dieser Nukleinsäure-Amplifikationstests wurde auch zur Auswertung der PreservCyt Proben verwendet. Alle Probenarten wurden mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test analysiert.

Die Leistung bei vaginalen Abstrichproben und PreservCyt Proben wurde beurteilt, indem alle mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test erzielten Ergebnisse für diese Probenarten mit der Leistung des **cobas**® 4800 CT/NG-Tests bei endozervikalen Abstrichproben (bereits CE-gekennzeichnet) verglichen wurden. Die Ergebnisse der beiden Vergleichs-Nukleinsäure-Amplifikationstests mit endozervikalen Abstrichproben und PreservCyt Proben wurden verwendet, um voneinander abweichende vaginale und PreservCyt Proben in der Korrelationsstudie aufzulösen.

Von insgesamt 3238 Personen wurde jeweils ein vaginale Abstrichprobe entweder vom Arzt oder von der Patientin selbst sowie eine endozervikale Abstrichprobe entnommen und mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test analysiert. 65 Proben (28 endozervikale und 37 vaginale Abstrichproben) wurden aufgrund unzureichender Mengen, Gerinnelbildung während der Probenaufarbeitung oder anderer, unbekannter Systemfehler von der Analyse ausgeschlossen. Bei der Analyse traten keine ungültigen Ergebnisse auf. Somit wurden für die Analyse Proben von insgesamt 3173 Personen verwendet¹. Die Ergebnisse der *Chlamydia trachomatis*-Tests und der *Neisseria gonorrhoeae*-Tests für alle vaginalen Abstrichproben sind in den Tabellen 12 bzw. 13 dargestellt. Für *Chlamydia trachomatis* lag die positive Übereinstimmung in Prozent für alle vaginalen Proben bei 94,6 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle vaginalen Proben 99,6 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle vaginalen Proben bei 99,3 % im Vergleich zu den Ergebnissen für die endozervikalen Abstrichproben (mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test, siehe Tabelle 12). Für *Neisseria gonorrhoeae* lag die positive Übereinstimmung in Prozent für alle vaginalen Proben bei 97,7 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle vaginalen Proben 99,9 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle vaginalen Proben bei 99,9 % im Vergleich zu den Ergebnissen für die endozervikalen Abstrichproben (mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test, siehe Tabelle 13).

Die PreservCyt Proben wurden unter Verwendung eines 1-ml-Aliquots in Sekundärröhrchen vor der zytologischen Untersuchung (vorherige Aliquotierung, kurz „Pre-quot“) und unter Verwendung der ursprünglichen PreservCyt Probe im Primärbehälter nach der zytologischen Untersuchung (nachfolgende Aliquotierung, kurz „Post-quot“) getestet. Die mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test erzielten Ergebnisse der PreservCyt Pre-quot und Post-quot Proben wurden mit den Ergebnissen der endozervikalen Abstrichproben derselben Patientinnen verglichen. Insgesamt 3235 Personen wurden PreservCyt Pre-quot Proben und endozervikale Abstrichproben entnommen. 80 Proben (29 endozervikale Abstrichproben und 51 PreservCyt Pre-quot Proben) wurden aufgrund von Gerinnelbildung während der Probenaufarbeitung oder anderer, unbekannter Systemfehler von der Analyse ausgeschlossen. Somit wurden Proben von insgesamt 3155 Personen analysiert. Bei der Analyse traten keine ungültigen Ergebnisse auf. Für die Post-quot-Tests wurden PreservCyt Post-quot Proben und endozervikale Abstrichproben von insgesamt 3228 Personen verwendet. 97 Proben (28 endozervikale Abstrichproben und 69 PreservCyt Post-quot Proben) wurden aufgrund unzureichender Mengen, Gerinnelbildung während der Probenaufarbeitung oder anderer, unbekannter Systemfehler von der Analyse ausgeschlossen. Somit wurden Proben von insgesamt 3131 Personen analysiert. Bei der Analyse traten keine ungültigen Ergebnisse auf.

Die Ergebnisse der *Chlamydia trachomatis*-Tests und der *Neisseria gonorrhoeae*-Tests für die Pre-quot PreservCyt Proben sind in den Tabellen 14 bzw. 15 dargestellt. Für *Chlamydia trachomatis* lag die positive Übereinstimmung in Prozent für alle Pre-quot PreservCyt Proben bei 95,2 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle Pre-quot PreservCyt Proben 99,5 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle Pre-quot PreservCyt Proben bei 99,3 % im Vergleich zu den Ergebnissen für die endozervikalen Abstrichproben (mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test, siehe Tabelle 14). Für *Neisseria gonorrhoeae* lag die positive Übereinstimmung in Prozent für alle Pre-quot PreservCyt Proben bei 95,6 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle Pre-quot PreservCyt Proben 99,9 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle Pre-quot PreservCyt Proben bei 99,8 % im Vergleich zu den Ergebnissen für die endozervikalen Abstrichproben (mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test, siehe Tabelle 15). Die Ergebnisse der *Chlamydia trachomatis*-Tests und der *Neisseria gonorrhoeae*-Tests für die Post-quot PreservCyt Proben sind in den Tabellen 16 bzw. 17 dargestellt.

Für *Chlamydia trachomatis* lag die positive Übereinstimmung in Prozent für alle Post-quot PreservCyt Proben bei 94,5 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle Post-quot PreservCyt Proben 99,7 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle Post-quot PreservCyt Proben bei 99,5 % im Vergleich zu den Ergebnissen für die endozervikalen Abstrichproben (mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test, siehe Tabelle 16). Für *Neisseria gonorrhoeae* lag die positive Übereinstimmung in Prozent für alle Post-quot PreservCyt Proben bei 95,6 %. Die negative Übereinstimmung in Prozent betrug für alle Post-quot PreservCyt Proben 99,9 %; die Gesamtübereinstimmung in Prozent lag für alle Post-quot PreservCyt Proben bei 99,9 % im Vergleich zu den Ergebnissen für die endozervikalen Abstrichproben (mit dem **cobas**® 4800 CT/NG-Test, siehe Tabelle 17). Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 12 bis 17 dargestellt, einschließlich der Werte der unteren Grenze (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls.

Die Testergebnisse für die endozervikalen Abstrichproben aus den Vergleichstests NAAT 3 und NAAT 4 wurden für eine Auflösungsanalyse der Ergebnisse für die vaginalen Proben herangezogen. Ein positives Ergebnis einer endozervikalen Abstrichprobe aus einem der beiden Vergleichstests bedeutete ein richtig-positives Ergebnis für die abweichende vaginale Abstrichprobe.

Die Ergebnisse für die endozervikalen Abstrichproben aus dem Vergleichstest NAAT 3 und die Ergebnisse für die endozervikalen Abstrichproben und PreservCyt Proben aus dem Vergleichstest NAAT 4 wurden für eine Auflösungsanalyse der Ergebnisse für die PreservCyt Proben (Pre-quot und Post-quot) herangezogen. Mindestens zwei von maximal drei möglichen positiven Ergebnissen aus den Vergleichstests NAAT 3 und NAAT 4 bedeuteten ein richtig-positives Ergebnis für die abweichende PreservCyt Probe (Pre-quot oder Post-quot).

¹ Von den 3173 getesteten vaginalen Abstrichproben waren 51,4 % vom Arzt und 48,6 % von der Patientin selbst entnommen worden.

Tabelle 12

Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT – Vergleich von vaginalen Abstrichproben und endozervikalen Abstrichproben von gesunden und CT-infizierten Frauen

cobas® 4800 CT/NG-Test CT-Infektion N = 3173		Endozervikaler Abstrich		
		Positiv	Negativ	Gesamt
Vaginaler Abstrich	Positiv	158	13**	171
	Negativ	9*	2993	3002
	Gesamt	167	3006	3173

Übereinstimmung positiv = 158/167 = 94,6 % (UG 95 %-KI[§] 90 %)

Übereinstimmung negativ = 2993/3006 = 99,6 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 3151/3173 = 99,3 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 6 der 9 Ergebnisse richtig-positiv sind.

**Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 8 der 13 Ergebnisse richtig-positiv sind.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 13

Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG – Vergleich von vaginalen Abstrichproben und endozervikalen Abstrichproben von gesunden und NG-infizierten Frauen

cobas® 4800 CT/NG-Test NG-Infektion N = 3173		Endozervikaler Abstrich		
		Positiv	Negativ	Gesamt
Vaginaler Abstrich	Positiv	42	2**	44
	Negativ	1*	3128	3129
	Gesamt	43	3130	3173

Übereinstimmung positiv = 42/43 = 97,7 % (UG 95 %-KI[§] 88 %)

Übereinstimmung negativ = 3128/3130 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 3170/3173 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Auflösung des abweichenden Ergebnisses anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass es richtig-positiv ist.

**Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 1 der 2 Ergebnisse richtig-positiv ist.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 14

Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT – Vergleich von PreservCyt Proben (Pre-quot) und endozervikalen Abstrichproben von gesunden und CT-infizierten Frauen

cobas® 4800 CT/NG-Test CT-Infektion N = 3155		Endozervikaler Abstrich		
		Positiv	Negativ	Gesamt
PreservCyt (Pre-quot)	Positiv	159	15**	174
	Negativ	8*	2973	2981
	Gesamt	167	2988	3155

Übereinstimmung positiv = 159/167 = 95,2 % (UG 95 %-KI[§] 91 %)

Übereinstimmung negativ = 2973/2988 = 99,5 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 3132/3155 = 99,3 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 4 der 8 Ergebnisse richtig-positiv sind.

**Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 6 der 15 Ergebnisse richtig-positiv sind.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 15

Zusammenfassung der cobas® 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG – Vergleich von PreservCyt Proben (Pre-quot) und endozervikalen Abstrichproben von gesunden und NG-infizierten Frauen

cobas® 4800 CT/NG-Test NG-Infektion N = 3155		Endozervikaler Abstrich		
		Positiv	Negativ	Gesamt
PreservCyt (Pre-quot)	Positiv	43	3**	46
	Negativ	2*	3107	3109
	Gesamt	45	3110	3155

Übereinstimmung positiv = 43/45 = 95,6 % (UG 95 %-KI[§] 85 %)

Übereinstimmung negativ = 3107/3110 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 3150/3155 = 99,8 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 1 der 2 Ergebnisse richtig-positiv ist.

**Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 1 der 3 Ergebnisse richtig-positiv ist.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 16

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für CT – Vergleich von PreservCyt Proben (Post-quot) und endozervikalen Abstrichproben von gesunden und CT-infizierten Frauen

cobas [®] 4800 CT/NG-Test CT-Infektion N = 3131		Endozervikaler Abstrich		
		Positiv	Negativ	Gesamt
PreservCyt (Post-quot)	Positiv	155	8**	163
	Negativ	9*	2959	2968
	Gesamt	164	2967	3131

Übereinstimmung positiv = 155/164 = 94,5 % (UG 95 %-KI[§] 90 %)

Übereinstimmung negativ = 2959/2967 = 99,7 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 3114/3131 = 99,5 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 6 der 9 Ergebnisse richtig-positiv sind.

**Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 2 der 8 Ergebnisse richtig-positiv sind.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Tabelle 17

Zusammenfassung der cobas[®] 4800 CT/NG-Testergebnisse für NG – Vergleich von PreservCyt Proben (Post-quot) und endozervikalen Abstrichproben von gesunden und NG-infizierten Frauen

cobas [®] 4800 CT/NG-Test NG-Infektion N = 3131		Endozervikaler Abstrich		
		Positiv	Negativ	Gesamt
PreservCyt (Post-quot)	Positiv	43	1**	44
	Negativ	2*	3085	3087
	Gesamt	45	3086	3131

Übereinstimmung positiv = 43/45 = 95,6 % (UG 95 %-KI[§] 85 %)

Übereinstimmung negativ = 3085/3086 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

Übereinstimmung gesamt = 3128/3131 = 99,9 % (UG 95 %-KI[§] 99 %)

*Auflösung der abweichenden Ergebnisse anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass 1 der 2 Ergebnisse richtig-positiv ist.

**Auflösung des abweichenden Ergebnisses anhand von NAAT 3 und NAAT 4 ergab, dass es richtig-negativ ist.

§Unterer Grenzwert (UG) des 95 %-Konfidenzintervalls

Reproduzierbarkeit

Es wurde eine Untersuchung der Reproduzierbarkeit nach Charge, Testort, Bediener, Lauf und Tag für den **cobas[®] 4800 CT/NG-Test** zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* (CT) und *Neisseria gonorrhoeae* (NG) durchgeführt. Dazu wurden 3 Panels verwendet, die aus in **cobas[®] PCR Media** und PreservCyt[®] Lösung entnommenen Abstrich- und Urinproben vorbereitet wurden. Ein Lauf für das **cobas[®] PCR Media** (Urin oder Abstrich) umfasste 3 Exemplare von jeder der 5 Panelproben sowie 1 Positiv- und 1 Negativkontrolle (insgesamt 17 Tests). Wurden Panels mit **cobas[®] PCR Media** in einem Lauf kombiniert, wurden nur 1 Positiv- und 1 Negativkontrolle einbezogen (insgesamt 32 Tests). Ein Lauf für das PreservCyt Panel umfasste 6 Exemplare von jeder der 5 Panelproben sowie 1 Positiv- und 1 Negativkontrolle (insgesamt 32 Tests). Pro Paneltyp wurden an jedem Testort von jeweils 2 Bedienern an 3 Testtagen je 2 Läufe pro Tag durchgeführt (insgesamt 6 Testtage pro Paneltyp und Reagenz-Charge). Für das PCR Media/Urin-Panel und das **cobas[®] PCR Media/Abstrich-Panel** wurden die Tests mit 2 Reagenz-Chargen durchgeführt (6 Testtage pro Charge); für das PreservCyt Panel wurden die Tests mit 1 Reagenz-Charge durchgeführt.

Für die Urin- und Abstrich-Paneltypen wurden insgesamt 74 Läufe durchgeführt, von denen 72 Läufe gültig waren. 2 Läufe waren aufgrund von Gerätefehlern ungültig. Für PreservCyt wurden 36 Läufe durchgeführt. Alle Läufe waren gültig. In den gültigen Läufen wurden mit den 5 Panelproben jedes Paneltyps insgesamt 1080 Tests durchgeführt. Im Urin-Paneltyp gab es 1 ungültiges Testergebnis, im Abstrich-Paneltyp 2 ungültige Ergebnisse und im PreservCyt-Paneltyp gar kein ungültiges Ergebnis. Diese Tests waren aufgrund von Gerätefehlern ungültig.

Alle gültigen Testergebnisse wurden in die Analyse einbezogen, bei der die Übereinstimmung in Prozent für *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* für jeden Paneltyp einzeln ermittelt wurde. Bei allen 3 Paneltypen wurden für die negativen Panelproben für keinen der Analyten (CT und NG) falsch-positive Ergebnisse erzielt; somit ergibt sich für jeden Analyten eine negative Übereinstimmung in Prozent von 100 %.

C. trachomatis (Tabellen 18, 19 und 20)

Die Übereinstimmung in Prozent für die positiven Panelproben war bei allen Paneltypen und Panelproben äußerst hoch. Die insgesamt niedrigste positive Übereinstimmung in Prozent betrug 98,1 % für die Panelprobe „1 x LOD CT, NG-negativ“ beim PreservCyt-Paneltyp. Die Analyse der Varianzkomponenten der Ct-Werte aus gültigen Tests mit positiven Panelproben ergab Gesamt-VK-Werte (in %) von 1,1 % bis 1,5 % beim Urin-Paneltyp, von 1,6 % bis 1,8 % beim Abstrich-Paneltyp und von 1,7 % bis 2,6 % beim PreservCyt-Paneltyp.

Tabelle 18

C. trachomatis: Übereinstimmung in Prozent nach Panelprobe für Charge, Testort/Gerät und Tag – PCR Media/Urin

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent *								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
CT-negativ, NG-negativ	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	71/71	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	72/72	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, NG-negativ	0,54	1,5	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
CT-negativ, 1 x LOD NG	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, 2,5 x LOD NG	0,48	1,3	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 x LOD CT, 1 x LOD NG	0,40	1,1	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

* Für negative Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse);
Für positive Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse)

Tabelle 19

C. trachomatis: Übereinstimmung in Prozent nach Panelprobe für Charge, Testort/Gerät und Tag – PCR Media/Abstrich

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent *								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
CT-negativ, NG-negativ	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, NG-negativ	0,61	1,6	2	100,0	107/107	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	71/71	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	71/71
CT-negativ, 1 x LOD NG	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	71/71	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, 2,5 x LOD NG	0,66	1,8	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 x LOD CT, 1 x LOD NG	0,59	1,6	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

* Für negative Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse);
Für positive Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse)

Tabelle 20

C. trachomatis: Übereinstimmung in Prozent nach Panelprobe für Charge, Testort/Gerät und Tag – PreservCyt

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent *								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
CT-negativ, NG-negativ	k. A.	k. A.	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent *								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, NG-negativ	0,96	2,6	1	98,1	212/216	1	100,0	72/72	1	98,6	71/72
						2	95,8	69/72	2	97,2	70/72
						3	98,6	71/72	3	98,6	71/72
CT-negativ, 1 x LOD NG	k. A.	k. A.	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, 2,5 x LOD NG	0,86	2,4	1	99,5	215/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	98,6	71/72	2	98,6	71/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 x LOD CT, 1 x LOD NG	0,59	1,7	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

* Für negative Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse);
Für positive Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse)

N. gonorrhoeae (Tabellen 21, 22 und 23)

Die Übereinstimmung in Prozent für die positiven Panelproben war bei allen Paneltypen und Panelproben äußerst hoch. Die insgesamt niedrigste positive Übereinstimmung in Prozent betrug 97,2 % für die Panelprobe „CT-negativ, 1 x LOD NG“ beim PreservCyt-Paneltyp.

Die Analyse der Varianzkomponenten der Ct-Werte aus gültigen Tests mit positiven Panelproben ergab Gesamt-VK-Werte (in %) von 1,2 % bis 1,5 % beim Urin-Paneltyp, von 1,4 % bis 1,9 % beim Abstrich-Paneltyp und von 1,9 % bis 4,1 % beim PreservCyt-Paneltyp.

Tabelle 21

N. gonorrhoeae: Übereinstimmung in Prozent nach Panelprobe für Charge, Testort/Gerät und Tag – PCR Media/Urin

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent ¹								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
CT-negativ, NG-negativ	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	71/71	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	72/72	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, NG-negativ	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
CT-negativ, 1 x LOD NG	0,53	1,5	2	99,1	107/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	98,6	71/72
						3	98,6	71/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, 2,5 x LOD NG	0,41	1,2	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 x LOD CT, 1 x LOD NG	0,54	1,5	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

¹ Für negative Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse);
Für positive Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse)

Tabelle 22

N. gonorrhoeae: Übereinstimmung in Prozent nach Panelprobe für Charge, Testort/Gerät und Tag – PCR Media/Abstrich

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent ¹								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
CT-negativ, NG-negativ	k. A.	k. A.	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, NG-negativ	k. A.	k. A.	2	100,0	107/107	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	71/71	2	100,0	72/72

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent ¹								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
						3	100,0	72/72	3	100,0	71/71
CT-negativ, 1 x LOD NG	0,68	1,8	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	71/71	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, 2,5 x LOD NG	0,49	1,4	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 x LOD CT, 1 x LOD NG	0,71	1,9	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

¹ Für negative Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse);
Für positive Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse)

Tabelle 23
N. gonorrhoeae: Übereinstimmung in Prozent nach Panelprobe für Charge, Testort/Gerät und Tag – PreservCyt

Panelprobe	Ct SD	Ct VK %	Übereinstimmung in Prozent *								
			Charge			Testort/Gerät			Tag		
CT-negativ, NG-negativ	k. A.	k. A.	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 x LOD CT, NG-negativ	k. A.	k. A.	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
CT-negativ, 1 x LOD NG	0,94	2,5	1	97,2	210/216	1	100,0	72/72	1	95,8	69/72
						2	93,1	67/72	2	97,2	70/72
						3	98,6	71/72	3	98,6	71/72
1 x LOD CT, 2,5 x LOD NG	0,69	1,9	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 x LOD CT, 1 x LOD NG	1,52	4,1	1	98,6	213/216	1	98,6	71/72	1	98,6	71/72
						2	98,6	71/72	2	100,0	72/72
						3	98,6	71/72	3	97,2	70/72

* Für negative Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der negativen Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse);
Für positive Proben: Übereinstimmung in Prozent = (Anzahl der positiven Ergebnisse/Anzahl aller gültigen Ergebnisse)

BEWERTUNG DER LEISTUNGSMERKMALE

Analytische Leistung

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze oder LOD, Limit of Detection) des **cobas**[®] 4800 CT/NG-Tests wurde durch die Analyse von quantifizierten *Chlamydia trachomatis*- und *Neisseria gonorrhoeae*-Kulturen bestimmt. CT- und NG-Kulturen wurden mit jeweils **cobas**[®] PCR Media, negativen vaginalen Abstrichproben in **cobas**[®] PCR Media, negativen Urinproben und **cobas**[®] PCR Media sowie negativen Proben in PreservCyt verdünnt, um die Nachweisgrenze für endozervikale und vaginale Abstrichproben, Urinproben und Proben in PreservCyt zu bestimmen. Alle Konzentrationsstufen wurden unter Einhaltung des vollständigen Arbeitsablaufs für den **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test über 3 verschiedene Chargen von **cobas**[®] 4800 CT/NG-Testreagenzien analysiert. Die Nachweisgrenze (LOD) dieses Tests ist als diejenige Zielkonzentration definiert, die bei $\geq 95\%$ der getesteten Exemplare als positiv nachgewiesen werden kann. Da die Bestimmung der Nachweisgrenze anhand von in **cobas**[®] PCR Media stabilisierten Proben erfolgt, wird die Nachweisgrenze für reinen Urin doppelt so hoch ausfallen wie in Tabelle 24 angegeben.

Die Nachweisgrenzen für die CT-Serovar-D-Kultur und den NG-Stamm 19424, die in **cobas**[®] PCR Media, in stabilisierten vaginalen Abstrichproben in **cobas**[®] PCR Media, in mit **cobas**[®] PCR Media verdünnten Urinproben und in Proben in PreservCyt ermittelt wurden, sind in Tabelle 24 dargestellt. Bei getrennter Analyse waren die Urinergebnisse von Männern und Frauen für CT- und NG-Kulturen identisch.

Tabelle 24
Nachweisgrenze des cobas[®] 4800 CT/NG-Tests

Probenarten	<i>C. trachomatis</i>			<i>N. gonorrhoeae</i>		
	Getestete Konzentrationen	Exemplare/ Konzentration	LOD (IFU/ml)	Getestete Konzentrationen	Exemplare/Konzentration	LOD (CFU/ml)
cobas® PCR Media (Endozervikale Abstriche)	7	192*	3,00	7	192*	9,00
Vaginale Abstriche	5	192**	10,00	5	192**	100,00
Urin	7	192*	0,75	7	192*	2,25
PreservCyt	5	189-192**	0,60	5	189-192**	3,50

* einschließlich einer negativen Konzentrationsstufe mit 167-168 Exemplaren

** einschließlich einer negativen Konzentrationsstufe mit 82-84 Exemplaren

Überprüfung der Inklusivität

Die Sensitivität des **cobas**[®] 4800 CT/NG-Tests wurde für 14 weitere *Chlamydia trachomatis*-Serovaren, den neuen in Schweden entdeckten mutierten Stamm (nvCT) und für 44 unabhängig isolierte *Neisseria gonorrhoeae*-Stämme bestimmt. Die Panels wurden wie für die Studie zur Bestimmung der Nachweisgrenze beschrieben vorbereitet; die Anzahl der Panel-Konzentrationsstufen variierte je nach Bedarf zwischen 1 und 5. Für jede Panel-Konzentrationsstufe wurden unter Verwendung einer Charge **cobas**[®] 4800 CT/NG-Testreagenzien mindestens 49 Exemplare getestet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 25 und 26 dargestellt. In Tabelle 26 sind alle NG-Stämme mit identischen Nachweisgrenzen in Gruppen zusammengefasst, die in der Spalte „Anzahl der NG-Stämme“ aufgeführt werden. Da die Bestimmung der Nachweisgrenze anhand von in **cobas**[®] PCR Media stabilisierten Proben erfolgt, wird die Nachweisgrenze für reinen Urin doppelt so hoch ausfallen wie in den Tabellen 25 und 26 angegeben.

Die analytische Sensitivität betrug für alle 14 CT-Serovaren und die nvCT-Mutation (Tabelle 25) 0,2 IFU/ml bis 5,0 IFU/ml in **cobas**[®] PCR Media, 0,13 IFU/ml bis 0,75 IFU/ml in **cobas**[®] PCR Media und negativem Urin sowie 0,2 IFU/ml bis 2,0 IFU/ml in negativen PreservCyt Proben. Alle CT-Serovaren und die nvCT-Mutation wurden mit einer Konzentration von 10 IFU/ml getestet, und zwar nur in stabilisierten negativen vaginalen Proben. Bei 10 IFU/ml wiesen alle eine Positivtrefferquote von 100 % auf (IFU = Inclusion Forming Units, einschlussbildende Einheiten).

Die analytische Sensitivität betrug für alle 44 NG-Stämme 3,0 CFU/ml bis 20 CFU/ml in **cobas**[®] PCR Media, 3,75 CFU/ml in **cobas**[®] PCR Media und Urin sowie 1,5 CFU/ml bis 10 CFU/ml in negativen PreservCyt Proben. Alle NG-Stämme wurden mit einer Konzentration von 100 CFU/ml getestet, und zwar nur in stabilisierten negativen vaginalen Proben. Bei 100 CFU/ml wiesen alle eine Trefferquote von 100 % auf (CFU = Colony Forming Units, koloniebildende Einheiten).

Tabelle 25
Zusammenfassung der Ergebnisse der Inklusivitätsüberprüfung der CT-Serovaren/-Mutation

Serovar oder Variante	LOD für <i>C. trachomatis</i>							
	cobas [®] PCR Media (Endozervikale Abstriche)		Vaginale Abstriche*		Urin		PreservCyt (Zervikalabstriche)	
	IFU/ml	Pos in %	IFU/ml	Pos in %	IFU/ml	Pos in %	IFU/ml	Pos in %
A	3,0	100 %	10,0	100 %	0,13	98 %	0,2	100 %
B	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,6	100 %
Ba	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,6	100 %
C	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,2	98 %
E	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,2	99 %
F	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,6	100 %
G	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,6	100 %
H	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,6	100 %
I	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	98 %	0,6	100 %
J	3,0	100 %	10,0	100 %	0,13	96 %	0,2	98 %
K	3,0	100 %	10,0	100 %	0,75	100 %	0,2	100 %
LV Typ 1	0,2	100 %	10,0	100 %	0,13	100 %	0,2	98 %
LV Typ 2	0,2	96 %	10,0	100 %	0,13	100 %	0,2	98 %
LV Typ 3	3,0	100 %	10,0	100 %	0,13	100 %	0,6	100 %
nvCT	5,0	96 %	10,0	100 %	0,75	100 %	2,0	100 %

* Überprüfung der Inklusivität von vaginalen Abstrichen erfolgte nur bei Konzentrationen von 10 IFU/ml

Tabelle 26
Zusammenfassung der Ergebnisse der Inklusivitätsüberprüfung der NG-Stämme

Anzahl der NG-Stämme	LOD cobas [®] PCR Media (Endozervikale Abstriche)		Anzahl der NG-Stämme	LOD Urin	
	CFU/ml	Trefferquote in %		CFU/ml	Trefferquote in %
2	3,0	96 %	3	3,75	96 %
2	3,0	98 %	4	3,75	98 %
3	15,0	96 %	37	3,75	100 %
3	15,0	98 %	Gesamt = 44		
33	15,0	100 %			
1	20,0	100 %			
Gesamt = 44					
Anzahl der NG-Stämme	LOD Vaginale Abstriche*		Anzahl der NG-Stämme	LOD PreservCyt	
	CFU/ml	Trefferquote in %		CFU/ml	Trefferquote in %
Gesamt = 44			3	1,5	96 %
			6	1,5	98 %
			16	1,5	100 %
			1	3,5	96 %
			3	3,5	98 %
			11	3,5	100 %
			1	10	96 %
			1	10	98 %
			2	10	100 %
			Gesamt = 44		

* Überprüfung der Inklusivität von vaginalen Abstrichen erfolgte nur bei Konzentrationen von 100 CFU/ml

Präzision

Die interne Präzision wurde anhand von Panels aus CT- und NG-Kulturen untersucht, die in **cobas**[®] PCR Media, **cobas**[®] PCR Media mit negativem Urin und PreservCyt[®] Lösung verdünnt wurden. Die Panels zur Bestimmung der Präzision enthielten Proben mit CT oder NG in Konzentrationen nahe der Nachweisgrenze für die Panelmatrix, Proben mit CT und NG in Konzentrationen nahe der Nachweisgrenze und entsprechend der 2,5fachen Nachweisgrenze für die Panelmatrix und in einer negativen Konzentration. Die Tests wurden in insgesamt 24 Läufen auf drei Geräten mit drei verschiedenen Chargen von **cobas**[®] 4800 CT/NG-Testreagenzien durchgeführt. Tabelle 27 enthält eine Beschreibung der Panels zur Bestimmung der Präzision und die Leistung der Studie als Trefferquote in %. Alle positiven (nachweisbaren) Panel-Konzentrationen ergaben die erwarteten Trefferquoten. Alle negativen (nicht nachweisbaren) Panel-Konzentrationen erwiesen sich in der Studie als negativ.

Tabelle 27
Trefferquotenanalyse der Studie zur internen Präzision

Panel-Nr.	Panelmatrix	Zielkonz.		Anz. getestet	Anz. Pos CT	Anz. Pos NG	Trefferquote	95 % KI	
		CT	NG					Untere Grenze	Obere Grenze
1	cobas [®] PCR Media	Neg	Neg	144	0	0	0 %	0,0	2,5
2	cobas [®] PCR Media	1 x LOD	Neg	144	144	0	100 %	97,5	100,0
3	cobas [®] PCR Media	Neg	1 x LOD	144	0	144	100 %	97,5	100,0
4	cobas [®] PCR Media	1 x LOD	2,5 x LOD	144	144	144	100 %	97,5	100,0
5	cobas [®] PCR Media	2,5 x LOD	1 x LOD	144	144	144	100 %	97,5	100,0
1	cobas [®] PCR Media + Urin	Neg	Neg	144	0	0	0 %	0,0	2,5
2	cobas [®] PCR Media + Urin	1 x LOD	Neg	144	144	0	100 %	97,5	100,0
3	cobas [®] PCR Media + Urin	Neg	1 x LOD	144	0	144	100 %	97,5	100,0
4	cobas [®] PCR Media + Urin	1 x LOD	2,5 x LOD	144	144	144	100 %	97,5	100,0
5	cobas [®] PCR Media + Urin	2,5 x LOD	1 x LOD	144	144	144	100 %	97,5	100,0
1	PreservCyt [®] Lösung	Neg	Neg	144	0	0	0 %	0,0	2,5
2	PreservCyt [®] Lösung	1 x LOD	Neg	144	144	0	100 %	97,5	100,0
3	PreservCyt [®] Lösung	Neg	1 x LOD	144	0	141	97,9 %	97,5	100,0
4	PreservCyt [®] Lösung	1 x LOD	2,5 x LOD	144	144	144	100 %	97,5	100,0
5	PreservCyt [®] Lösung	2,5 x LOD	1 x LOD	144	144	143	*99,3 %	96,2	99,9

* Trefferquote für NG: 99,3 %. Trefferquote für CT: 100 %.

Analytische Spezifität

Zur Bestimmung der analytischen Spezifität wurde mit dem **cobas**[®] 4800 CT/NG-Test ein Panel getestet, das aus 184 Bakterien, Pilzen und Viren (einschließlich solcher, die häufig im weiblichen Urogenitaltrakt vorkommen), Vertretern der Gattungen *N. cineria*, *flava*, *lactamica*, *perflava* und *subflava* sowie anderen phylogenetisch nicht verwandten Organismen bestand. Die in Tabelle 28 aufgeführten Organismen wurden in hohen Konzentrationen (Mikroorganismen, die mit weniger als 1×10^6 Kopien/ml getestet wurden, sind in Tabelle 29 aufgeführt) zum einen CT/NG-negativem **cobas**[®] PCR Media, gepoolten negativen vaginalen Proben und gepoolten negativen Proben in PreservCyt zugesetzt und zum anderen CT/NG-negativem **cobas**[®] PCR Media, gepoolten negativen vaginalen Proben und gepoolten negativen Proben in PreservCyt, denen wiederum CT- und NG-Kulturen in Konzentrationen der 3fachen Nachweisgrenze zugesetzt waren, zugesetzt. Die Ergebnisse zeigten, dass keiner dieser Organismen die Detektion von CT und NG störte oder in den CT/NG-negativen Matrizen zu einem falsch-positiven Ergebnis führte.

Tabelle 28
Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Mikroorganismen

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Hepatitis-B-Virus (HBV)	<i>Neisseria subflava</i>
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	Hepatitis-C-Virus (HCV)	<i>Neisseria subflava</i> 6458
<i>Acinetobacter sp. genospecies 3</i>	Humanes Immundefizienz-Virus	<i>Neisseria subflava</i> 6617
<i>Actinomyces israelii</i>	Humanes Papillomavirus, Typ 16 (CaSki-Zellen)	<i>Neisseria subflava</i> 6618
<i>Actinomyces pyogenes</i>	Humanes Papillomavirus, Typ 18 (HeLa-Zellen)	<i>Neisseria subflava</i> 7441
Adenovirus Typ 2	Herpes simplex-Virus (HSV-1)	<i>Neisseria subflava</i> 7452
<i>Aerococcus viridans</i>	Herpes simplex-Virus (HSV-2)	<i>Neisseria weaverii</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss ozaenae	<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>Bacteroides caccae</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Prevotella bivia</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus lactis lactis</i>	<i>Prevotella corporis</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus oris</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Legionella bozemanii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i>	<i>Rhizobium radiobacter</i>
<i>Chlamydomyces pneumoniae</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Chromobacter violaceum</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Ruminococcus productus</i>
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Citrobacter braakii</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Clostridium innocuum</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Serratia denitrificans</i>
<i>Clostridium sporogenes</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Corynebacterium renale</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Neisseria cinerea</i> 832	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Cytomegalievirus	<i>Neisseria cinerea</i> 3306	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Neisseria cinerea</i> 3307	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Deinococcus radiopugnans</i>	<i>Neisseria cinerea</i> 3308	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>Neisseria cinerea</i> 6317	<i>Streptococcus equinus</i>
<i>Edwardsiella tarda</i>	<i>Neisseria denitrificans</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Neisseria elongata</i> subsp. <i>nitroreducens</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria kochii</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> 135	<i>Streptomyces griseus</i>
Epstein-Barr-Virus	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe A	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe B	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe C	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe D	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Ewingella americana</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe Y	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria perflava</i> 837	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria perflava</i> 911	
<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria perflava</i> 6339	
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Neisseria perflava</i> 6340	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Neisseria perflava</i> 6341	
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>	

Tabelle 29
Liste der Mikroorganismen, die zur Bestimmung der analytischen Spezifität
mit weniger als 1 x 10⁶ Kopien/ml getestet wurden

Getesteter Mikroorganismus	Getestete Konzentration in aufgeführter Matrix*		
	cobas [®] PCR Media	Negative vaginale Proben	Negative Proben in PreservCyt
Adenovirus		8 x 10 ⁵ Kopien/ml	8 x 10 ⁵ Kopien/ml
Cytomegalievirus (CMV)	1 x 10 ⁴ Kopien/ml		
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1 x 10 ⁵ Kopien/ml	1,1 x 10 ⁴ Kopien/ml	1,1 x 10 ⁴ Kopien/ml
<i>Gemella morbillorum</i>		4,5 x 10 ⁴ Kopien/ml	4,5 x 10 ⁴ Kopien/ml
Hepatitis-C-Virus (HCV)		5,6 x 10 ⁴ Kopien/ml	5,6 x 10 ⁴ Kopien/ml
Humanes Papillomavirus (HPV), Typ 16 (SiHa-Zellen)		1 x 10 ⁴ Kopien/ml	1 x 10 ⁴ Kopien/ml
Humanes Papillomavirus (HPV), Typ 18 (HeLa-Zellen)		1 x 10 ⁴ Kopien/ml	1 x 10 ⁴ Kopien/ml
<i>Neisseria cinerea 3307</i>		4 x 10 ⁵ Kopien/ml	4 x 10 ⁵ Kopien/ml
<i>Prevotella bivia</i>		9 x 10 ⁴ Kopien/ml	9 x 10 ⁴ Kopien/ml
<i>Prevotella corporis</i>		1,4 x 10 ⁵ Kopien/ml	1,4 x 10 ⁵ Kopien/ml
<i>Treponema pallidum</i>	Nicht getestet	1 x 10 ⁵ Kopien/ml	1 x 10 ⁵ Kopien/ml
<i>Trichomonas vaginalis</i>		6,5 x 10 ⁵ Kopien/ml	6,5 x 10 ⁵ Kopien/ml

* Grau hinterlegte Zellen bedeuten, dass die getestete Konzentration $\geq 1 \times 10^6$ Kopien/ml in dieser Matrix war.

Gesamtsystemausfall

Die Gesamtsystemausfallrate wurde für den cobas[®] 4800 CT/NG-Test unter Verwendung von cobas[®] PCR Media, cobas[®] PCR Media und negativem Urin, negativen vaginalen Proben (in cobas[®] PCR Media stabilisiert) und negativen Proben in PreservCyt bestimmt, denen für jede Zielsequenz CT- und NG-Kulturen in Konzentrationen von $\sim 3 \times \text{LOD}$ zugesetzt wurden. Mindestens 100 Exemplare aus den oben genannten Matrizen wurden auf dem cobas[®] 4800 System mit dem cobas[®] 4800 CT/NG-Test analysiert. Alle Ergebnisse waren positiv. Dies bedeutet eine Gesamtsystemausfallrate von 0,0 % unter Bedingungen, die auch bei der Bearbeitung von endozervikalen und vaginalen Abstrichproben, Urinproben und Proben in PreservCyt herrschen.

Störeinflüsse

Tests auf Störeinflüsse wurden mit negativen endozervikalen Abstrichproben (in cobas[®] PCR Media stabilisiert), cobas[®] PCR Media und negativem Urin, negativen vaginalen Abstrichproben (in cobas[®] PCR Media stabilisiert) und negativen Proben in PreservCyt durchgeführt, denen für jede Zielsequenz CT- und NG-Kulturen in Konzentrationen von $\sim 3 \times \text{LOD}$ zugesetzt wurden. 18 rezeptfreie Produkte (darunter empfängnisverhütendes Gel, Gleitmittel, Vaginalsprays, antimykotische Salben und juckreizlindernde Salben) sowie Vollblut, Zervixschleim und mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) wurden auf ihren Störeinfluss hin untersucht. Von den 18 rezeptfreien Produkten, die getestet wurden, hat das feuchtigkeitsspendende Vaginalgel Replens[®] in Panelproben aus cobas[®] PCR Media und negativem Urin ungültige und/oder falsch-negative Ergebnisse geliefert. Die Anwendung von RepHresh[™] Odor Eliminating Vaginal Gel und RepHresh[™] Clean Balance kann zu ungültigen oder falsch-negativen Ergebnissen in Urinproben führen, da diese eine ähnliche Formulierung enthalten wie Replens[®] Vaginal Moisturizer. Bei den anderen getesteten Probenmatrizen ging vom feuchtigkeitsspendenden Vaginalgel Replens[®] keine Störung aus.

Tabelle 30 enthält die zulässigen Höchstkonzentrationen an Vollblut, Schleim und mononukleären Zellen des peripheren Blutes, die den cobas[®] 4800 CT/NG-Test nicht stören. Die Konzentrationen der Urinproben wurden unter Verwendung des gesamten Probenvolumens einschließlich des stabilisierenden Mediums bestimmt.

Tabelle 30
Ergebnisse der Tests auf endogene Störeinflüsse

	Blut (v/v)		PBMC (Zellen/ml)		Schleim	
	Getestete Konz.	Festgestellte Störung	Getestete Konz.	Festgestellte Störung	Getestete Konz.	Festgestellte Störung
Endozervikale Proben, stabilisiert in cobas [®] PCR Media	0, 1 %, 3 %, 5 %	Keine	0, 1,0E+05, 1,0E+06, 1,0E+07	> 1 x 10 ⁵	0,25 %, 0,35 %, Standardkonzentration*	> 0,35 % (Gew.-%)
cobas [®] PCR Media + Urin	0, 0,25 %, 0,35 %, 0,5 %, 1 %, 3 %	> 0,35 %	0, 1,0E+05, 1,0E+06, 1,0E+07	> 1 x 10 ⁵	n.g.	n.g.
Vaginale Proben, stabilisiert in cobas [®] PCR Media	0, 1 %, 3 %, 5 %	Keine	0, 1,0E+05, 1,0E+06, 1,0E+07	> 1 x 10 ⁵	Standardkonzentration*	Keine
Proben in PreservCyt	0, 1 %, 3 %, 5 %	Keine	0, 1,0E+05, 1,0E+06, 1,0E+07	Keine	Standardkonzentration*	Keine

n.g. = nicht getestet

* Standardkonzentration = Menge an Zervixschleim, die üblicherweise vor der Probennahme entnommen wird

LITERATUR

1. Mahony, J.B., Coombes, B.K., and Chernesky, M.A.. 2003. Chlamydia and Chlamydothila. In: Manual of Clinical Microbiology, (P.R. Murray, ed.) 8th ed., ASM Press, Washington, D.C., 991-1004.
2. Gerbase, A., Rowley J.T., and Mertens, T.E. 1998. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet* **351**:(S3) 2-4.
3. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement. Chlamydial Prevalence Monitoring Project, Annual Report, Division of STD Prevention, Revised May 2008.
4. Institute of Medicine. The hidden epidemic: confronting sexually transmitted diseases. Eng TR, Butler WT, eds. National Academy Press, Washington DC, 1997.
5. Miller WC, Ford CA, Morris M, et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA*. 2004; **291**:2229-36.
6. Stamm WE, Jones RS, Batteiger BE. *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venerum, and Other Genital Infections). In Mandell GL, Benett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6th ed. 2005. Elsevier, Churchill, Livingston: Vol 2.
7. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2006. Division of STD Prevention, Revised May 2008.
8. Centers for Disease Control Fact Sheet *Gonorrhoeae*, 2006.
9. Cohen MS, Cannon JG. Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*. Progress and goals. *J Infect Dis*.1999; **179**(Suppl 2):S375-379.
10. Handsfield HH, Lipman TO, Harnish JP, et al. Asymptomatic gonorrhoeae in men: diagnosis, natural course, prevalence and significance. *N Eng J Med*. 1973; **290**:117-123.
11. McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, et al. Clinical spectrum of gonococcal infections in women. *Lancet*. 1977; **1**:1182-1185.
12. Ross JD. An update on pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect*. 2002; **78**:18-19.
13. Handsfield HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae*. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and Practices of Infectious Diseases. 6th ed. 2005. Elsevier, Churchill, Livingston: Vol 2.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2008. Division of STD/HIV Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
15. Centers for Disease Control and Prevention. STD Facts-Gonorrhea, 2007. National Center for HIV, STD and TB Prevention. Division of Sexually Transmitted Diseases, Atlanta, GA.
16. Hook III, E.W. and Handsfield, H.H. 1990. Gonococcal infections in the adult, in Sexually Transmitted Diseases. (Holmes, K.K., Mardh, P-A, Sparling, P.F., and Weisner, P.J., ed) Second Edition, McGraw-Hill, New York, 131-147.
17. Miyada, C.G. and Born, T.L. 1991. A DNA sequence for the discrimination of *Neisseria gonorrhoeae* from other Neisseria species. *Molecular and Cellular Probes* **5**:327-335.
18. Palmer, L. and Falkow, S. 1986. A common plasmid of *Chlamydia trachomatis*. *Plasmid* **16**:52-63.
19. Peterson, E. M. and de la Maza, L.M. 1988, Restriction endonuclease analysis of DNA from *Chlamydia trachomatis* biovars. *Journal of Clinical Microbiology* **26**:625-629.
20. 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.
21. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
22. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
23. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
24. 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.
25. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 59th Edition. 2018.

Dokumentversionsübersicht

Doc Rev. 19.0 08/2024	<p>Die Gefahrenhinweise wurden aktualisiert.</p> <p>Der Abschnitt Marken und Patente einschließlich des darin enthaltenen Links wurde aktualisiert.</p> <p>Das Symbol „Rx Only“ wurde von der Titelseite entfernt.</p> <p>Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert.</p> <p>Die Marke cobas[®] wurde aktualisiert.</p> <p>Die Angabe zur Meldung schwerwiegender Vorkommnissen an die zuständigen Behörden wurde aktualisiert.</p> <p>Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort.</p>
--------------------------	---

Unter dem folgenden Link finden Sie eine Zusammenfassung des Berichts zu Sicherheit und Leistung:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Technischer Support

Für technischen Support wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Hersteller und Importeur



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

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.

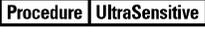


Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Symbole

Die folgenden Symbole werden jetzt bei der Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten verwendet.

 Alter oder Geburtsdatum	 Produkt nicht für eine patientennahe Testung geeignet	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
 Zusatz-Software	 Produkt nicht für Selbsttests geeignet	 Seriennummer
 Sollbereich (Kopien/ml)	 Vertrieb <i>(Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)</i>	 Zentrum, Labor
 Sollbereich (IE/ml)	 Nicht wiederverwenden	 Standardverfahren
 Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft	 Frauen, weiblich	 Mit Ethylenoxid sterilisiert
 Barcode-Datenblatt	 Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung	 Im Dunkeln lagern
 Chargenbezeichnung	 Globale Artikelnummer GTIN	 Temperaturbegrenzung
 Biogefährdung	 Import	 Datei mit Testdefinitionen
 Bestellnummer	 <i>In-vitro</i> -Diagnostikum	 Diese Seite oben
 CE-Kennzeichnung für Konformität; dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung für <i>In-vitro</i> -Diagnostika.	 Unterer Grenzwert des Sollbereichs	 Ultrasensitives Verfahren
 Entnahmedatum	 Männer, männlich	 Eindeutige Produktkennung
 Gebrauchsanweisung beachten	 Hersteller	 Oberer Grenzwert des Sollbereichs
 Ausreichend für $<n>$ Tests	 Negativkontrolle	 Fülllinie für Urin
 Inhalt der Packung	 Nicht steril	 Nur für die USA: In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.
 Kontrolle	 Patientename	 Verwendbar bis
 Herstellungsdatum	 Patienten-ID	
 Produkt für eine patientennahe Testung	 Hier abziehen	
 Produkt für Selbsttests	 Positivkontrolle	
	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion	