



Rx Only

# **cobas<sup>®</sup> CT/NG**

---

## **Qualitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas<sup>®</sup> 6800/8800 Systems**

*In-vitro*-Diagnostikum

**cobas<sup>®</sup> CT/NG**

P/N: 07460066190

**cobas<sup>®</sup> CT/NG Positive Control Kit**

P/N: 07460082190

**cobas<sup>®</sup> 6800/8800 Buffer Negative  
Control Kit**

P/N: 07002238190

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verwendungszweck .....</b>	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung und Erklärung des Tests .....</b>	<b>4</b>
<b>Reagenzien und Materialien .....</b>	<b>8</b>
cobas® CT/NG-Reagenzien und Kontrollen.....	8
cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung .....	9
Lagerung und Handhabung der Reagenzien .....	11
Zusätzlich benötigtes Material.....	12
Benötigte Geräte und Software.....	13
<b>Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung .....</b>	<b>13</b>
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen .....	13
Umgang mit Reagenzien .....	14
Gute Laborpraxis.....	14
<b>Entnahme, Transport und Lagerung von Proben .....</b>	<b>15</b>
Probenentnahme .....	15
Probentransport .....	15
Probenlagerung .....	15
Urinproben von Männern und Frauen .....	15
Endozervikale, vaginale, anorektale und Rachenabstrichproben .....	16
Zervikale Proben in PreservCyt® Lösung.....	17
<b>Gebrauchsanleitung .....</b>	<b>18</b>
Hinweise zum Verfahren .....	18
Durchführen des cobas® CT/NG-Tests .....	18

---

<b>Ergebnisse .....</b>	<b>20</b>
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse .....	20
Interpretation der Ergebnisse .....	20
Verfahrenseinschränkungen.....	23
<b>Bewertung der Leistungsmerkmale.....</b>	<b>25</b>
Wichtigste Leistungsmerkmale .....	25
Nachweisgrenze (LoD).....	25
Präzision.....	25
Analytische Spezifität und Kreuzreaktivität.....	28
Störeinflüsse.....	29
Kompetitive Hemmung.....	32
Gesamtsystemausfall .....	33
Kreuzkontamination .....	33
Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben .....	33
<b>Weitere Informationen .....</b>	<b>36</b>
Wichtigste Leistungsmerkmale des Assays.....	36
Symbole .....	37
Technischer Support.....	38
Herstellung und Import .....	38
Marken und Patente.....	38
Copyright.....	38
Literatur .....	39
Dokumentversion.....	41

## Verwendungszweck

Bei dem **cobas**® CT/NG-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 6800/8800 Systems handelt es sich um einen automatisierten, qualitativen *in-vitro*-diagnostischen Test auf Basis einer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur direkten Detektion der DNA von *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (NG) in Urinproben von Männern und Frauen, in vaginalen Abstrichproben, die von dem Arzt oder nach Anweisungen des Arztes von der Patientin selbst entnommen wurden, in endozervikalen Abstrichproben, in Rachenabstrichproben und in anorektalen Abstrichproben, die alle in **cobas**® PCR Media (Roche Molecular Systems, Inc.) entnommen wurden sowie in zervikalen Proben in PreservCyt® Lösung. Dieser Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von Chlamydien- und Gonokokken-Infektionen bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten vorgesehen.

## Zusammenfassung und Erklärung des Tests

### Hintergrund

CT-Infektionen sind mit jährlich ungefähr 89,1 Millionen betroffenen Menschen die weltweit häufigste bakterielle Ursache für Geschlechtskrankheiten.<sup>1</sup> In den USA<sup>1,2</sup> ist *C. trachomatis* die häufigste Geschlechtskrankheit bakteriellen Ursprungs. Die höchste Prävalenz ist dabei in Personen im Alter von  $\leq 24$  Jahren zu beobachten.<sup>3</sup> Im Jahr 2013 wurden der US-amerikanischen Behörde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) insgesamt 1.401.906 Fälle von *C. trachomatis*-Infektionen gemeldet, was einer Rate von 446,6 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht.<sup>3</sup>

CT ist ein obligat intrazelluläres Bakterium, das gramnegativ und unbeweglich ist und über einen einzigartigen biphasischen Lebenszyklus verfügt.<sup>1</sup> CT ist für eine Reihe von Infektionen wie z. B. Urethritis, Zervizitis, Proktitis, Konjunktivitis, Endometritis und Salpingitis verantwortlich, die bis in die Gebärmutter, Eileiter und Eierstöcke vordringen und Adnexitis (Pelvic Inflammatory Disease, PID), Extrauterin-Gravidität und Tubenfaktor-Infertilität verursachen können, wenn sie nicht behandelt werden. Die Reiter-Krankheit (Urethritis, Konjunktivitis, Arthritis und mukokutane Läsionen) wurde ebenfalls mit genitalen CT-Infektionen in Verbindung gebracht.<sup>1</sup> Da viele Infektionen asymptomatisch verlaufen, begeben sich viele infizierte Patienten nicht in Behandlung.<sup>4</sup> Reinfektionen der Patienten sind häufig, wenn sich deren Sexualpartner nicht behandeln lassen. Kleinkinder von infizierten Müttern können an Konjunktivitis, Pharyngitis und Pneumonie erkranken. Zu den vorherrschenden Symptomen bei Männern und Frauen gehören ein verstärkter Ausfluss und Dysurie. Bei Frauen können zudem unregelmäßige Gebärmutterblutungen auftreten.<sup>1</sup>

Die Diagnose urogenitaler Infektionen mit *C. trachomatis* erfolgt anhand von Proben aus dem ersten Urinstrahl und endozervikalen oder vaginalen Abstrichproben. Harnröhreninfektionen mit *C. trachomatis* bei Männern können durch Tests von Urethral-Abstrichproben und Proben aus dem ersten Urinstrahl diagnostiziert werden. Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) bieten für diese Art von Proben die höchste Sensitivität und werden daher für die Detektion von *C. trachomatis*-Infektionen empfohlen.<sup>5</sup> Anorektale und oropharyngeale Infektionen mit *C. trachomatis* können bei Personen, die passiven (rezeptiven) analen oder oralen Geschlechtsverkehr praktizieren, durch Tests an den exponierten Körperstellen diagnostiziert werden.

Es wird ein jährliches CT-Screening bei allen sexuell aktiven Frauen  $< 25$  Jahren sowie bei älteren Frauen empfohlen, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (z. B. bei Frauen mit einem neuen Sexualpartner, mit mehreren Sexualpartnern, mit einem Sexualpartner, der gleichzeitig weitere Sexualpartner hat, oder mit einem Sexualpartner mit einer Geschlechtskrankheit).<sup>6</sup> Es hat sich gezeigt, dass die Adnexitis-Rate bei Frauen durch Chlamydien-Screeningprogramme

reduziert werden kann.<sup>7,8</sup> Das routinemäßige CT-Screening von sexuell aktiven jungen Männern sollte in klinischen Umgebungen mit einer hohen Chlamydien-Prävalenz (z. B. Kliniken für jugendliche Patienten, Justizvollzugsanstalten und Kliniken für sexuell übertragbare Krankheiten) oder in Populationen mit einer hohen Infektionszahl (MSM, Männer, die Sex mit Männern haben) in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des CT-Screenings in dieser Population in Bezug auf Machbarkeit, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit nicht hinreichend belegt ist.<sup>2,6</sup> Schwerpunkt des Chlamydien-Screenings bei Frauen sollte auf den Nachweis von Chlamydien, die Verhinderung von Komplikationen und den Test und die Behandlung der Partner gelegt werden. Das gezielte Chlamydien-Screening bei Männern, das dem Chlamydien-Screening bei Frauen nicht im Wege steht, ist dagegen nur in Betracht zu ziehen, wenn die Ressourcen dies zulassen und die Prävalenz hoch ist.<sup>9,10</sup> Unter Umständen ist bei bestimmten Frauen (z. B. im jugendlichen Alter) und Männern (z. B. MSM) ein häufigeres Screening indiziert.<sup>2</sup>

NG ist der Erreger von Gonorrhoe. NG ist ein cytochromoxidase-positives, unbewegliches und gramnegatives Bakterium, das zur Familie der Diplokokken gehört und keine Sporen bildet. In den USA treten jedes Jahr schätzungsweise 820.000 neue Infektionen mit *N. gonorrhoeae* auf.<sup>11</sup> Gonorrhoe ist die am zweithäufigsten gemeldete übertragbare Krankheit.<sup>3</sup> NG-Infektionen gehen mit einer Vielzahl klinischer Manifestationen einher.<sup>4</sup> Bei einer akuten Urethritis treten bei Männern nach einer Inkubationszeit von 1 bis 10 Tagen Harnröhrenausfluss und Dysurie auf. Eine Urethritis verläuft bei Männern nur in wenigen Fällen asymptomatisch.<sup>12</sup> Die häufigste Komplikation, insbesondere bei jungen Männern, ist die akute Epididymitis. Bei Frauen ist am häufigsten die Endozervix von der Infektion betroffen. Die Symptome treten häufig in einer Ausdrucksgemeinschaft mit CT, *Trichomonas vaginalis* und Vaginose auf; da viele Frauen asymptomatisch bleiben, lassen sie sich nicht medizinisch behandeln. Bei symptomatischen Frauen sind ein verstärkter Ausfluss, Dysurie und Zwischenblutungen zu beobachten.<sup>13</sup> Bei 10 % bis 20 % der Frauen tritt Adnexitis (Pelvic Inflammatory Disease, PID) auf, die mit Endometritis, Salpingitis, Tuboovarialabszess, Beckenperitonitis und Perihepatitis einhergeht.<sup>14</sup> Adnexitis kann zu einer Vernarbung der Eileiter führen, die schließlich in Infertilität und Extrauterin gravidität mündet. Rektum, Pharynx und Konjunktiva sind bei Männern und Frauen ebenfalls von Gonokokkeninfektionen betroffen und zu einem geringeren Grad tritt die Erkrankung in Form einer disseminierten Gonokokkeninfektion auf. Kleinkinder von infizierten Müttern können an Konjunktivitis erkranken.

Es wird ein jährliches Screening auf *N. gonorrhoeae* bei allen sexuell aktiven Frauen < 25 Jahren sowie bei älteren Frauen empfohlen, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (z. B. bei Frauen mit einem neuen Sexualpartner, mit mehreren Sexualpartnern, mit einem Sexualpartner, der gleichzeitig weitere Sexualpartner hat, oder mit einem Sexualpartner mit einer Geschlechtskrankheit).<sup>6</sup> Zu weiteren Risikofaktoren gehören ein inkonsequenter Gebrauch von Kondomen bei Personen mit mehreren Sexualpartnern, zurückliegende oder begleitende Geschlechtskrankheiten sowie Sex gegen Geld oder Drogen.<sup>2</sup> Neben Harnröhreninfektionen empfiehlt die US-amerikanische Behörde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) den Gebrauch von Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) auch zum jährlichen Routine-Screening auf anorektale oder orale Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM).<sup>5</sup>

### **Nutzen von CT/NG-Tests**

Für das CT- und NG-Screening werden Nukleinsäure-Amplifikationstests empfohlen.<sup>15</sup> Bei Frauen wird als Probenmaterial ein vaginaler Abstrich und bei Männern der erste Urinstrahl empfohlen. Bei Frauen können darüber hinaus auch endozervikale Abstrichproben verwendet werden, wenn eine Beckenuntersuchung indiziert ist, oder eine Probe aus dem ersten Urinstrahl. In Urinproben lassen sich jedoch im Vergleich zu vaginalen und endozervikalen Abstrichproben bis zu 10 % weniger Infektionen nachweisen. Ebenfalls akzeptabel bei Männern sind Urethral-Abstrichproben. Bei MSM empfiehlt die US-amerikanische Behörde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) darüber hinaus mindestens

ein jährliches Screening auf CT anhand von anorektalen und Urethral-Abstrichproben. Im Fall von NG sind dafür orale, anorektale oder Urethral-Abstrichproben zu verwenden.<sup>2</sup>

Bei dem **cobas**® CT/NG-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 6800/8800 Systems (im weiteren Verlauf dieses Dokuments als **cobas**® CT/NG-Test bezeichnet) handelt es sich um einen automatisierten, qualitativen Echtzeit-PCR-Test zum Nachweis von CT- und NG-DNA in urogenitalen, anorektalen und Rachenabstrichproben von Männern und Frauen. Der Test stellt somit einen schnellen molekularen Screeningtest für Hochdurchsatz-Anwendungen dar, der als Hilfsmittel bei der Diagnose von Chlamydien- und Gonokokken-Erkrankungen bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten dient.

## Erklärung des Tests

Der **cobas**® CT/NG-Test ist ein qualitativer Test zur Verwendung auf dem **cobas**® 6800 System und dem **cobas**® 8800 System. Der **cobas**® CT/NG-Test ermöglicht den Nachweis von CT- und NG-DNA bei infizierten Frauen in endozervikalen, vaginalen, anorektalen, zervikalen sowie in Rachenabstrich- und Urinproben und bei Männern in anorektalen sowie in Rachenabstrich- und Urinproben. Für die Zielregion spezifische Primer und zwei Sonden dienen zur Detektion, aber nicht zur Differenzierung zwischen kryptischem CT-Plasmid und dem ompA-Gen. Die Detektion, aber nicht die Differenzierung zwischen zwei konservierten Sequenzen in der DR-9-Region von NG erfolgt darüber hinaus mit Hilfe von zielregionspezifischen Primern und zwei Sonden. Die zur Überwachung des gesamten Prozesses aus Probenvorbereitung und PCR-Amplifikation eingesetzte interne DNA-Kontrolle wird jeder Probe bei der Probenverarbeitung zugegeben. Zusätzlich kommen beim Test eine Positiv- und eine Negativkontrolle mit niedrigem Titer zum Einsatz.

## Testprinzipien

Der **cobas**® CT/NG-Test beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation und Detektion. Die **cobas**® 6800/8800 Systems bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Aufarbeitungsmodul und einem Analysenmodul. Die automatische Datenverwaltung erfolgt über die **cobas**® 6800/8800 Software, die jedem Test das Ergebnis „positiv“, „negativ“ oder „ungültig“ zuweist. Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen, exportiert und als Bericht gedruckt werden.

In der Patientenprobe enthaltene Nukleinsäure, externe Kontrollen und zugegebene interne DNA-Kontrolle (DNA-IC) werden gleichzeitig extrahiert. Die bakterielle Nukleinsäure wird schließlich durch Zugabe von Proteinase und Lysereagens zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Siliziumdioxid-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren, werden durch anschließende Waschschriffe entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glasparkeln freigesetzt.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure aus der Probe werden zielregionspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die aus hochkonservierten Regionen des Plasmids und Genoms von CT und NG ausgewählt wurden. Eine Region des kryptischen CT-Plasmids und des ompA-Gens („Dual Target“-Prinzip) sowie zwei konservierte Sequenzen der DR-9-Region von NG werden mit dem **cobas**® CT/NG-Test amplifiziert. Zur selektiven Amplifikation der DNA-IC werden speziell ausgewählte, sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die weder mit den CT- noch den NG-Zielregionen eine Homologie aufweisen. Für die PCR-Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt. Die Ziel- und DNA-IC-Sequenzen werden unter Verwendung eines universellen PCR-

Amplifikationsprofils mit vordefinierten Temperaturschritten und vordefinierter Zyklusanzahl gleichzeitig amplifiziert. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird. Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikat aus vorherigen PCR-Läufen werden im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase eliminiert.<sup>16</sup> Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht eliminiert, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Der **cobas**® CT/NG-Master-Mix enthält zwei spezifische Detektionssonden für CT-Zielregionen, zwei spezifische Detektionssonden für NG-Zielregionen und eine für die DNA-IC. Die Sonden sind mit zielspezifischen fluoreszierenden Reporter-Farbstoffen markiert, die in drei unterschiedlichen Zielkanälen den gleichzeitigen Nachweis der CT-Zielregionen, NG-Zielregionen und der DNA-IC ermöglichen.<sup>17,18</sup> Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielregion gebundenen Sonden wird durch einen Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikations-schritts werden die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates hybridisiert, was zur Spaltung der Sonde durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase führt. Dadurch kommt es zur Abtrennung des Reporter- und Quencher-Farbstoffs, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Mit jedem PCR-Zyklus werden zunehmende Mengen gespaltener Sonden erzeugt, und das kumulative Signal des Reporter-Farbstoffs steigt entsprechend an. Die Echtzeit-Detektion und -Unterscheidung der PCR-Produkte wird durch Messen der Fluoreszenz der freigesetzten Reporter-Farbstoffe erreicht, die die CT- und NG-Zielregionen und die DNA-IC repräsentieren.

# Reagenzien und Materialien

## cobas® CT/NG-Reagenzien und Kontrollen

Sämtliche ungeöffneten Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 4 empfohlen gelagert werden.

**Tabelle 1** cobas® CT/NG

cobas® CT/NG Bei 2–8 °C lagern. Kassette mit 480 Tests (P/N 07460066190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 480 Tests
<b>Proteinase-Lösung (PASE)</b>	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % Proteinase  EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	38 ml
<b>Interne DNA-Kontrolle (DNA-IC)</b>	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % nicht aus CT/NG stammendes DNA-Konstrukt mit primer- und sondenspezifischen Sequenzregionen, < 0,1 % Natriumazid	38 ml
<b>Elutionspuffer (EB)</b>	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	38 ml
<b>Master-Mix-Reagenz 1 (MMX-R1)</b>	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	14,5 ml
<b>CT/NG-Master-Mix-Reagenz 2 (CT/NG MMX-R2)</b>	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, EDTA, Glycerin, < 18 % Dimethylsulfoxid, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % Natriumazid, < 0,1 % Z05-DNA-Polymerase, < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,01 % Forward- und Reverse-Primer für die interne Kontrolle, < 0,01 % Upstream- und Downstream-CT- und NG-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für CT, NG und die interne DNA-Kontrolle spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer	17,5 ml

**Tabelle 2** cobas® CT/NG Positive Control Kit

<b>cobas® CT/NG Positive Control Kit</b>		
Bei 2–8 °C lagern. (P/N: 07460082190)		
<b>Kitkomponenten</b>	<b>Reagenzienbestandteile</b>	<b>Menge je Kit</b>
<b>CT/NG-Positivkontrolle (CT/NG (+) C)</b>	Tris-Puffer, < 0,05 % Natriumazid, < 0,005 % EDTA, < 0,003 % Poly-rA, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit <i>C. trachomatis</i> , < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit <i>N. gonorrhoeae</i>	16 ml (16 x 1 ml)

**Tabelle 3** cobas® 6800/8800 Buffer Negative Control Kit

<b>cobas® 6800/8800 Buffer Negative Control Kit</b>		
Bei 2–8 °C lagern. (P/N 07002238190)		
<b>Kitkomponenten</b>	<b>Reagenzienbestandteile</b>	<b>Menge je Kit</b>
<b>cobas® 6800/8800 Buffer Negative Control (BUF (-) C)</b>	Tris-Puffer, < 0,1 % Natriumazid, EDTA, < 0,002 % Poly-rA-RNA (synthetisch)	16 ml (16 x 1 ml)

## cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

**Tabelle 4** cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung\*

<b>Reagenzien</b>	<b>Reagenzienbestandteile</b>	<b>Menge je Kit</b>	<b>Sicherheitssymbole und -hinweise**</b>
<b>cobas omni MGP Reagent (MGP)</b> Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	Keine Angabe
<b>cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 × 875 ml	Keine Angabe

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	
<b>cobas omni Lysis Reagent (LYS)</b> Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997538190)	42,56 % (Gew.-%) Guanidin-thiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol***, Dihydro-Natriumcitrat	4 × 875 ml	  <p><b>GEFAHR</b></p> <p>H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen.</p> <p>H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.</p> <p>EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.</p> <p>P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.</p> <p>P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen.</p> <p>P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>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.</p> <p>593-84-0 Guanidinthiocyanat            9002-92-0 Polidocanol            3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>
<b>cobas omni Wash Reagent (WASH)</b> Bei 15–30 °C lagern. (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	4,2 l	Keine Angabe

\* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des cobas® CT/NG-Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 7).

\*\* Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

\*\*\* Gefährliche Substanz

## Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 5 und Tabelle 6 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien außerhalb der cobas® 6800/8800 Systems bei der in Tabelle 5 angegebenen Temperatur lagern.

**Tabelle 5** Reagenzienlagerung (wenn sich das Reagenz nicht im System befindet)

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® CT/NG	2-8 °C
cobas® CT/NG Positive Control Kit	2-8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

Reagenzien in den cobas® 6800/8800 Systems werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Die cobas® 6800/8800 Systems lassen die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 6 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. In Tabelle 6 sind die Bedingungen für die Reagenzhandhabung aufgeführt, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden.

**Tabelle 6** Stabilitätsbedingungen für Reagenzien, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden

Reagenz	Kithaltbarkeit nach dem Öffnen	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät (kumulative Zeit im Gerät außerhalb der Kühlung)
cobas® CT/NG	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 20 Läufe	Max. 20 Stunden
cobas® CT/NG Positive Control Kit	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Max. 10 Stunden
cobas® Buffer Negative Control Kit	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Max. 10 Stunden
cobas omni Lysis Reagent	30 Tage ab dem Laden*	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
cobas omni MGP Reagent	30 Tage ab dem Laden*	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
cobas omni Specimen Diluent	30 Tage ab dem Laden*	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
cobas omni Wash Reagent	30 Tage ab dem Laden*	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

\* Zeit ab dem ersten Zeitpunkt, zu dem das Reagenz in die cobas® 6800/8800 Systems geladen wird

## Zusätzlich benötigtes Material

**Tabelle 7** Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den **cobas®** 6800/8800 Systems

Material	P/N
<b>cobas omni</b> Processing Plate	05534917001
<b>cobas omni</b> Amplification Plate	05534941001
<b>cobas omni</b> Pipette Tips	05534925001
<b>cobas omni</b> Liquid Waste Container	07094388001
<b>cobas omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas omni</b> Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle	07435967001
Festabfallbehälter	07094361001
<b>cobas®</b> PCR Media Secondary Tube Kit	07958048190
<b>cobas®</b> PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
Ersatzverschlüsse für PreservCyt®-Behälter	08037230190
<b>cobas®</b> PCR Media Disposable Tube Stand (Halterung für Einweg-Röhrchen, optional)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 <sup>a,b</sup>	03143449001
RD5 RACK – RD Standardrack 0001-0050 LR <sup>a,b</sup>	11902997001

a Für den **cobas®** CT/NG-Test sind 16-mm-MPA-Racks und RD5-Racks erforderlich. Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für verstopfte Spitzen und Racktrays, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

b 16-mm-MPA ist das bevorzugte Rack. Bei Verwendung von RD5-Racks ist sicherzustellen, dass die Probenröhrchen mindestens mit dem empfohlenen Mindest-Probeninputvolumen befüllt werden. Begründung: Die Röhrchen sitzen in einem RD5-Rack etwas höher, da sich unten an jeder Röhrchenposition eine Gummidichtung befindet. Es ist daher möglich, dass das System bei Verwendung von RD5-Racks Röhrchen akzeptiert, die weniger als das Mindest-Probeninputvolumen enthalten und später im Lauf Pipettierfehler verursachen.

**Tabelle 8** Für den **cobas®** CT/NG-Test geeignete Probenentnahmekits

Entnahmekit	P/N
<b>cobas®</b> PCR Media Kit	06466281190
<b>cobas®</b> PCR Urine Sample Kit	05170486190
<b>cobas®</b> PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
<b>cobas®</b> PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
ThinPrep Pap Test Physician's Kit (500 Behälter und bürstenartige Abstrichinstrumente)	Hologic: 70136-001
ThinPrep Pap Test Physician's Kit (500 Behälter und Cytobrush/Spatel zur Entnahme)	Hologic: 70136-002

## Benötigte Geräte und Software

Die cobas® 6800/8800 Software und die cobas® CT/NG-Analysenpakete (ASAPs) müssen auf dem Instrument (bzw. den Instrumenten) installiert werden. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems.

**Tabelle 9** Geräte

Gerät	P/N
cobas® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 und 06379672001
cobas® 6800 System (mit feststehender Plattform)	05524245001 und 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Probenzufuhrmodul	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

Der cobas® CT/NG-Test kann mit dem Primärröhrchen verwendet werden, das für alle cobas® PCR-CT/NG-Abstrich- und Urinprobenmaterialien eingesetzt wird. Weitere Informationen zu Primär- und Sekundärröhrchen, die auf den Systemen verwendet werden können, enthält das Benutzerhandbuch des cobas® 6800/8800 Systems.

## Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei allen Testverfahren ist gute Laborpraxis eine unerlässliche Voraussetzung für die uneingeschränkte Leistung dieses Tests. Aufgrund der hohen Sensitivität dieses Tests ist besonders darauf zu achten, dass die Reagenzien und Amplifikationsgemische nicht kontaminiert werden.

- Nur zur Verwendung als *in-vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.<sup>19,20</sup> Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem cobas® CT/NG-Test und den cobas® 6800/8800 Systems vertraut und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, betroffenes Areal unverzüglich mit einer frisch zubereiteten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen) desinfizieren oder die jeweiligen Laborverfahren beachten.
- Die Proben nicht einfrieren.
- Nur die mitgelieferten oder angegebenen erforderlichen Verbrauchsmaterialien verwenden, um die spezifizierte Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die spezifizierte Leistung des Tests auswirken.

- Wird während der Handhabung und Bearbeitung der Proben nicht ordnungsgemäß auf eine Vermeidung von Verschleppung geachtet, kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen.
- **cobas® PCR Media** (in Primär-Probenröhrchen) enthält 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.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden gemeldet werden.

## Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben, Reagenzien und Kontrollen zu vermeiden.
- Vor der Verwendung alle Reagenzkassetten, Diluenten, Lysereagenzien und Waschreagenzien mittels Sichtprüfung auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.
- **cobas omni** Lysis Reagent enthält die potenziell gefährliche Chemikalie Guanidinthiocyanat. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden.
- Da aufgebrauchte Kontrollkits eingestochene Behälter mit Reagenzrückständen enthalten, ist besondere Vorsicht bei der Entsorgung geboten, um das Verschütten von und den Kontakt mit Flüssigkeiten zu vermeiden.
- Das **cobas® CT/NG-Kit**, **cobas® CT/NG Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni** MGP Reagent und **cobas omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- **cobas omni** Lysis Reagent enthält Guanidinthiocyanat und darf nicht in Kontakt mit Natriumhypochloritlösung (Haushaltsbleiche) gebracht werden. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Sämtliche Materialien, die mit Proben und Reagenzien in Berührung gekommen sind, gemäß den geltenden Vorschriften entsorgen.

## Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille tragen. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden. Um Kontamination zu vermeiden, müssen die Handschuhe zwischen der Handhabung von Proben und dem **cobas® CT/NG Kit**, **cobas® CT/NG Positive Control Kit**, **cobas® 6800/8800 Buffer Negative Control Kit** und **cobas omni** Reagenzien jeweils gewechselt werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Reagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.

- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen). Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abreiben.
- Wenn Flüssigkeiten auf den **cobas**® 6800/8800 Systems verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems reinigen und dekontaminieren.

## Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

**Hinweis: Alle Proben und Kontrollen wie potenzielle Überträger von Infektionserregern behandeln.**

### Probenentnahme

Mit dem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit entnommene endozervikale Abstrichproben, mit dem **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit oder **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit entnommene vaginale, anorektale und Rachenabstrichproben, mit dem **cobas**® PCR Urine Sample Kit entnommene Urinproben von Männern und Frauen und in PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben wurden für den Gebrauch mit dem **cobas**® CT/NG-Test validiert (eine vollständige Liste aller Entnahmekits finden Sie in Tabelle 8). Bei der Entnahme aller Abstrich- und Urinproben sind die Anweisungen in der Gebrauchsanweisung des jeweiligen Entnahmekits zu beachten. Außerdem sind die Anweisungen des Herstellers zur Entnahme von zervikalen Proben in PreservCyt® Lösung zu beachten.

### Probentransport

Alle oben unter „Probenentnahme“ aufgeführten Probenmaterialien 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.<sup>21</sup>

### Probenlagerung

**Tabelle 10** Zusammenfassung der akzeptablen Bedingungen für die Probenlagerung vor der Durchführung des **cobas**® CT/NG-Tests

Probentyp	2-30 °C
Proben in <b>cobas</b> ® PCR Media	12 Monate
PreservCyt® im Probengefäß oder in Sekundärröhrchen aliquotierte PreservCyt®-Proben	12 Monate  31 Tage

Hinweis: Proben in PreservCyt® Lösung und **cobas**® PCR Media dürfen nicht eingefroren werden.

### Urinproben von Männern und Frauen

- Zur Entnahme von Urinproben für den **cobas**® CT/NG-Test ausschließlich das **cobas**® PCR Urine Sample Kit oder das **cobas**® PCR Media Kit verwenden. Der **cobas**® CT/NG-Test wurde nicht für andere Urinentnahmesysteme oder Medienarten validiert. Die Verwendung des **cobas**® CT/NG-Tests mit anderen Urinentnahmesystemen oder Medienarten kann zu falsch-negativen, falsch-positiven und/oder ungültigen Ergebnissen führen.

- Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten die Proben nach der Verarbeitung mit zusätzlichen Verschlüssen für **cobas**® PCR Media-Röhrchen in einer anderen (neutralen) Farbe wieder verschlossen werden (siehe **Zusätzlich benötigtes Material**).
- Der Füllstand nicht getesteter Urinproben muss in den **cobas**® PCR Media-Röhrchen 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.
- Wenn zusätzliche Tests erforderlich sind, ist sicherzustellen, dass in den **cobas**® PCR Media-Röhrchen mindestens 1,2 ml Probe verbleibt.

## Endozervikale, vaginale, anorektale und Rachenabstrichproben

- Die Gegenwart von Schleim in endozervikalen und zervikalen Proben kann die Bearbeitung infolge von Gerinnungsvorgängen verzögern. Für eine optimale Leistung des Tests sind schleimfreie Proben erforderlich. Vor der Entnahme der endozervikalen oder zervikalen Proben sind Zervixsekrete und Ausfluss mit dem großen gewickelten Abstrichtupfer aus Polyester aus dem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit oder einem gleichwertigen Abstrichtupfer zu entfernen.
- Zur Entnahme endozervikaler Proben nur den beflockten Tupfer aus dem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit verwenden. Zur Entnahme von vaginalen und anorektalen Abstrichproben sowie Rachenabstrichproben nur den gewickelten Abstrichtupfer aus Polyestergewebe aus dem **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit oder dem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit verwenden. Der **cobas**® CT/NG-Test wurde nicht für andere Abstrichinstrumente oder Medienarten validiert. Die Verwendung des **cobas**® CT/NG-Tests mit anderen Abstrichinstrumenten oder Medienarten kann zu falsch-negativen, falsch-positiven und/oder ungültigen Ergebnissen führen.
- Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten die Proben nach der Verarbeitung mit zusätzlichen Verschlüssen für **cobas**® PCR Media-Röhrchen in einer anderen (neutralen) Farbe wieder verschlossen werden (siehe **Zusätzlich benötigtes Material**).
- Alle Abstrichproben, die mit einem Einzeltupfer in **cobas**® PCR Media-Röhrchen entnommen wurden, können direkt auf den **cobas**® 6800/8800 Systems verarbeitet werden. Der Abstrichtupfer kann bei Bedarf entfernt werden, bevor das Probenröhrchen in das Gerät geladen wird. Dabei ist jedoch mit größter Vorsicht vorzugehen, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden.
- Eine fachgerecht entnommene 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 **cobas**® PCR Media-Röhrchen passen. Dies kann im Pipettiersystem ein Hindernis darstellen, das zu einem Verlust von Proben, von Testergebnissen und/oder zu einer Beschädigung des Geräts führen kann. Wenn bei einer Abstrichprobe der Stiel falsch abgebrochen wurde, muss dieser Abstrichtupfer vor der Probenverarbeitung auf den **cobas**® 6800/8800 Systems entnommen werden. Gehen Sie bei der Entsorgung von Abstrichtupfern mit Probenmaterial vorsichtig vor. Spritzer oder das Berühren von anderen Oberflächen mit dem Abstrichtupfer ist zu vermeiden, um Kontaminationen auszuschließen.
- Eingehende Primärröhrchen mit Abstrichproben, die keinen oder zwei Abstrichtupfer enthalten, wurden nicht gemäß der Gebrauchsanleitung des jeweiligen Entnahmekits entnommen und dürfen nicht getestet werden.

- Eingehende Abstrichproben enthalten manchmal zu viel Schleim, was bei der Verarbeitung auf den cobas® 6800/8800 Systems zu einem Pipettierfehler (z. B. durch Verklumpungen oder andere Verstopfungen) 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.
- Abstrichproben können auf den cobas® 6800/8800 Systems zweimal getestet werden, während sich der Abstrichtupfer noch 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 vor den Tests entnommen werden. Die verbleibende Flüssigkeit muss ein Volumen von mindestens 1,0 ml aufweisen.

## Zervikale Proben in PreservCyt® Lösung

- Der cobas® CT/NG-Test ist für zervikale Proben validiert, die in PreservCyt® Lösung entnommen wurden. Der cobas® CT/NG-Test ist nicht für zervikale Proben validiert, die in anderen Medienarten entnommen wurden. Die Verwendung des cobas® CT/NG-Tests mit anderen Medienarten kann zu falsch-negativen, falsch-positiven und/oder ungültigen Ergebnissen führen.
- Zervikale Proben in PreservCyt® Lösung sind wie folgt in Sekundärröhrchen zu aliquotieren:
  1. Für jede zu testende Probe in PreservCyt® Lösung ein barcodiertes cobas® PCR-Sekundärröhrchen (13 ml) mit rundem Boden vorbereiten.
  2. Saubere Handschuhe anziehen und jede Probe in PreservCyt® Primärbehältern unmittelbar **vor** der Überführung **10 Sekunden** lang **vortexen**.
  3. Den Verschluss von einem Primärbehälter entfernen und mindestens **1,0 ml**, jedoch nicht mehr als **4,0 ml**, in das in Schritt 1 vorbereitete und barcodierte Sekundärröhrchen überführen.
    - *Beim Überführen von Proben aus Primärbehältern in Sekundärröhrchen vorsichtig vorgehen.*
    - *Für jede Probe stets eine neue Pipettierspitze verwenden.*
    - *Zur Verarbeitung der Proben sind stets 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**).*
    - *Das Röhrchen in ein Rack stellen, wenn der Test zeitnah durchgeführt werden soll, oder das Sekundärröhrchen verschließen, wenn erst später getestet werden soll.*
  4. Den Primärbehälter vor dem Fortfahren mit der nächsten Probe mit einem Ersatzverschluss wieder verschließen. Die Primärbehälter aufrecht lagern.
  5. Für CT/NG-Tests dürfen nur Racks mit unverschlossenen Röhrchen in das Probenzufuhrmodul der cobas® 6800/8800 Systems geladen werden.
- Die Aliquots der Primärprobe müssen ein Mindestvolumen von 1,0 ml haben.

# Gebrauchsanleitung

## Hinweise zum Verfahren

- Den **cobas®** CT/NG-Test, das **cobas®** CT/NG Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit und die **cobas omni** Reagenzien nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterial nicht wiederverwenden. Es ist ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Darauf achten, dass die Barcode-Etiketten auf den Probenröhrchen durch die Öffnungen an der Seite der MPA-Probenracks sichtbar sind. Barcode-Spezifikationen und zusätzliche Informationen zum Laden von Probenröhrchen sind im Benutzerhandbuch der **cobas®** 6800/8800 Systems enthalten.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung enthält das Benutzerhandbuch der **cobas®** 6800/8800 Systems.

## Durchführen des **cobas®** CT/NG-Tests

Der **cobas®** CT/NG-Test kann mit einem Probenvolumen von mindestens 1,0 ml für Abstrichproben und PreservCyt® Proben und mindestens 1,2 ml für Urinproben durchgeführt werden. Die Bedienung des Geräts ist im Benutzerhandbuch der **cobas®** 6800/8800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 1 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

- Abstrich- und Urinproben müssen unverschlossen bleiben und zur Verarbeitung auf den **cobas®** 6800/8800 Systems direkt in die Racks geladen werden.
- In PreservCyt® Lösung entnommene Proben müssen aliquotiert werden. Anweisungen zur Vorbereitung zervikaler Proben sind dem Abschnitt „Zervikale Proben in PreservCyt® Lösung“ zu entnehmen.
- Ein einzelner Lauf kann eine beliebige Kombination von Proben (Abstrich, Urin und PreservCyt®) enthalten und jede Probe kann entweder mit dem CT/NG-, CT- oder NG-Analysenpaket getestet werden.
- Für Proben, die in **cobas®** PCR Media oder PreservCyt® Lösung gewonnen wurden, muss auf der Benutzeroberfläche des **cobas®** CT/NG-Tests wie in Tabelle 11 beschrieben das entsprechende Probenmaterial ausgewählt werden.

**Tabelle 11** Auswahl des Probenmaterials auf der Benutzeroberfläche für **cobas®** CT/NG

Probe		Art des Entnahmekits	Auszuwählendes Probenmaterial
Frauen	Vaginaler Abstrich	<b>cobas®</b> PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit	<b>Swab</b>
	Endozervikaler Abstrich	<b>cobas®</b> PCR Media Dual Swab Sample Kit	<b>Swab</b>
	Rachenabstrich	<b>cobas®</b> PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit	<b>Swab</b>
	Anorektaler Abstrich	<b>cobas®</b> PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit	<b>Swab</b>
	Urin	<b>cobas®</b> PCR Urine Sample Kit oder <b>cobas®</b> PCR Media Kit	<b>Urine</b>
	Zervikaler Abstrich	PreservCyt® Lösung (ThinPrep)	<b>PreservCyt®</b>
Männer	Rachenabstrich	<b>cobas®</b> PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit	<b>Swab</b>
	Anorektaler Abstrich	<b>cobas®</b> PCR Media Uni oder Dual Swab Sample Kit	<b>Swab</b>
	Urin	<b>cobas®</b> PCR Urine Sample Kit oder <b>cobas®</b> PCR Media Kit	<b>Urine</b>

Abbildung 1 cobas® CT/NG-Testablauf

<b>1</b>	<p>Beim System anmelden. Zum Vorbereiten des Systems „Start“ drücken. Tests auswählen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für Abstrichproben, die in <b>cobas</b>® PCR Media entnommen wurden, die Option „Swab“ auswählen.</li><li>• Für Urinproben, die in <b>cobas</b>® PCR Media entnommen wurden, die Option „Urine“ auswählen.</li><li>• Für Proben, die in PreservCyt® Lösung entnommen wurden, die Option „PreservCyt“ auswählen.</li></ul>
<b>2</b>	<p>Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Testspezifische Reagenzkassette laden.</li><li>• Kontrollkassetten laden.</li><li>• Pipettierspitzen laden.</li><li>• Probenaufarbeitungsplatten laden.</li><li>• MGP-Reagenz laden.</li><li>• Amplifikationsplatten laden.</li><li>• Specimen Diluent nachfüllen.</li><li>• Lysis Reagent nachfüllen.</li><li>• Wash Reagent nachfüllen.</li></ul>
<b>3</b>	<p>Proben in das System laden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für jede primäre Urin- oder Abstrichprobe in <b>cobas</b>® PCR Media:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Den Verschluss vom Röhrchen entfernen.</li><li>◦ Das Röhrchen direkt in ein Rack stellen.</li></ul></li><li>• Für jedes Primärröhrchen mit PreservCyt®-Probe:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ 10 Sekunden vortexen.</li><li>◦ Mindestens 1 ml PreservCyt®-Probe in ein 13-ml-Sekundärröhrchen mit rundem Boden aliquotieren.</li><li>◦ Röhrchen in ein Rack stellen.</li></ul></li><li>• Das Probenrack und die Racks für verstopfte Spitzen in das Probenzufuhrmodul laden.</li><li>• Sicherstellen, dass die Proben im Transfermodul aufgenommen wurden.</li></ul>
<b>4</b>	<p>Lauf starten.</p>
<b>5</b>	<p>Ergebnisse prüfen und exportieren.</p>
<b>6</b>	<p>Probenröhrchen herausnehmen. Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch verschließen.</p> <p>Das Gerät reinigen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leere Kontrollkassetten entladen.</li><li>• Die Amplifikationsplattenschublade leeren.</li><li>• Flüssigabfall entsorgen.</li><li>• Festabfall entsorgen.</li></ul>

## Ergebnisse

Der **cobas**® CT/NG-Test führt für alle Proben und Kontrollen automatisch eine gleichzeitige Detektion und Unterscheidung von CT- und/oder NG-DNA durch und zeigt für die Proben die einzelnen Ergebnisse nach Zielregion und für die Kontrollen die Gültigkeit der Tests und die Gesamtergebnisse an.

### Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse

- Mit jedem Batch eines angeforderten Ergebnistyps werden eine **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] und eine CT/NG Positive Control [CT/NG (+) C] verarbeitet.
- Die **cobas**® 6800/8800 Software und/oder der Bericht ist auf Flags und damit assoziierte Ergebnisse zu kontrollieren, um die Gültigkeit des Batch zu überprüfen.
- Eine Beschreibung aller Flags ist dem Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems zu entnehmen.
- Der Batch ist gültig, wenn für keine der Kontrollen Flags ausgegeben werden. Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test des gesamten Batch wiederholt werden.

Die **cobas**® 6800/8800 Software nimmt je nach den Ergebnissen der Negativ- und Positivkontrollen automatisch eine Validierung der Ergebnisse vor.

### Interpretation der Ergebnisse

Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 enthalten Anzeigebeispiele für **cobas**® CT/NG.

**Abbildung 2** Beispiel der Anzeige von **cobas**® CT/NG-Testergebnissen bei der Anforderung von CT/NG-Ergebnissen

Test	Proben-ID	Gültig	Flags	Probenmaterial	Gesamtergebnis	Zielregion 1	Zielregion 2
CT/NG	C161420284084196207422	Yes		CT/NG (+) C	<b>Valid</b>	Valid	Valid
CT/NG	C161420284090419545972	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>	Valid	Valid
CT/NG 400 µl	CTNG_PC1	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	CT Positive	NG Positive
CT/NG 400 µl	CTNG_PC2	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	CT Negative	NG Positive
CT/NG 400 µl	CTNG_Swab1	NA		Swab	<b>NA</b>	CT Negative	NG Negative
CT/NG 400 µl	CTNG_Swab2	NA		Swab	<b>NA</b>	CT Positive	NG Positive
CT/NG 850 µl	CTNG_Urine1	NA		Urine	<b>NA</b>	CT Positive	NG Negative
CT/NG 850 µl	CTNG_Urine2	NA		Urine	<b>NA</b>	CT Negative	NG Negative
CT/NG 850 µl	CTNG_Urine3	NA	Y40T	Urine	<b>NA</b>	Invalid	Invalid

**Abbildung 3** Beispiel der Anzeige von **cobas**® CT-Testergebnissen bei der Anforderung von CT/NG-Ergebnissen

Test	Proben-ID	Gültig	Flags	Probenmaterial	Gesamtergebnis	Zielregion 1	Zielregion 2
CT	C161420284084196207423	Yes		CT/NG (+) C	<b>Valid</b>	Valid	
CT	C161420284090419545973	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>	Valid	
CT 400 µl	CT_PC1	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	CT Positive	
CT 400 µl	CT_PC2	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>	CT Positive	
CT 400 µl	CT_Swab1	NA		Swab	<b>NA</b>	CT Negative	
CT 400 µl	CT_Swab2	NA		Swab	<b>NA</b>	CT Positive	
CT 400 µl	CT_Swab3	NA	P02T	Swab	<b>NA</b>	Invalid	
CT 850 µl	CT_Urine1	NA		Urine	<b>NA</b>	CT Negative	
CT 850 µl	CT_Urine2	NA		Urine	<b>NA</b>	CT Positive	

Hinweis: Die Spalte „Zielregion 2“ ist ausschließlich für NG-Ergebnisse vorgesehen.

**Abbildung 4** Beispiel der Anzeige von **cobas**® NG-Testergebnissen bei der Anforderung von CT/NG-Ergebnissen

Test	Proben-ID	Gültig	Flags	Probenmaterial	Gesamtergebnis	Zielregion 1	Zielregion 2
NG	C161420284084196207424	Yes		CT/NG (+) C	<b>Valid</b>		Valid
NG	C161420284090419545974	Yes		(-) Ctrl	<b>Valid</b>		Valid
NG 400 µl	NG_PC1	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>		NG Negative
NG 400 µl	NG_PC2	NA		PreservCyt®	<b>NA</b>		NG Positive
NG 400 µl	NG_PC3	NA	Y40T	PreservCyt®	<b>NA</b>		Invalid
NG 400 µl	NG_Swab1	NA		Swab	<b>NA</b>		NG Positive
NG 400 µl	NG_Swab2	NA		Swab	<b>NA</b>		NG Negative
NG 850 µl	NG_Urine1	NA		Urine	<b>NA</b>		NG Negative
NG 850 µl	NG_Urine2	NA		Urine	<b>NA</b>		NG Positive

Hinweis: Die Spalte „Zielregion 1“ ist ausschließlich für CT-Ergebnisse vorgesehen.

Bei gültigen Batches die einzelnen Proben in der **cobas**® 6800/8800 Software und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Die Spalten „Gültig“ und „Gesamtergebnis“ sind für Probenergebnisse des **cobas**® CT/NG-Tests nicht zutreffend und werden durch „NA“ gekennzeichnet. Die in diesen Spalten angegebenen Werte haben **keinen** Einfluss auf die Gültigkeit der Ergebnisse, die in den Spalten für die verschiedenen Zielregionen angezeigt werden.
- Die für die einzelnen Proben angegebenen Zielsequenzergebnisse sind gültig, sofern in der Spalte des entsprechenden Zielsequenzergebnisses nicht „Invalid“ (Ungültig) angezeigt wird.

- Bei CT/NG-Ergebnissen können für eine oder mehrere Zielregionkombinationen ungültige Ergebnisse auftreten, die für jeden Kanal separat angegeben werden. Die Anweisungen für Testwiederholungen für das jeweilige Probenmaterial sind zu beachten.
- Die Ergebnisse dieses Tests sollten nur in Verbindung mit den Daten interpretiert werden, die im Rahmen einer klinischen Beurteilung der Patienten und ihrer Anamnese erfasst wurden.

Die Ergebnisse und die entsprechende Interpretation bei der Detektion von CT und NG (Tabelle 12), nur CT (Tabelle 13) und nur NG (Tabelle 14) sind nachfolgend zusammengefasst.

**Tabelle 12** cobas® CT/NG-Ergebnisse und Interpretation bei der Anforderung von CT/NG-Ergebnissen

Zielregion 1	Zielregion 2	Interpretation
CT Positive	NG Positive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Signal für die CT- und NG-DNA-Zielregion detektiert.
CT Positive	NG Negative	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Signal für die CT-DNA-Zielregion detektiert. Kein Signal für die NG-DNA-Zielregion detektiert.
CT Negative	NG Positive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Kein Signal für die CT-DNA-Zielregion detektiert. Signal für die NG-DNA-Zielregion detektiert.
CT Negative	NG Negative	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Kein Signal für die CT- oder NG-DNA-Zielregion detektiert.
CT Positive	Invalid	Es waren nicht alle angeforderten Ergebnisse gültig. Das CT-Ergebnis ist gültig. Signal für die CT-DNA-Zielregion detektiert. Das NG-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Invalid	NG Positive	Es waren nicht alle angeforderten Ergebnisse gültig. Das CT-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Das NG-Ergebnis ist gültig. Signal für die NG-DNA-Zielregion detektiert.
CT Negative	Invalid	Es waren nicht alle angeforderten Ergebnisse gültig. Das CT-Ergebnis ist gültig. Kein Signal für die CT-DNA-Zielregion detektiert. Das NG-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Invalid	NG Negative	Es waren nicht alle angeforderten Ergebnisse gültig. Das CT-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Das NG-Ergebnis ist gültig. Kein Signal für die NG-DNA-Zielregion detektiert.
Invalid	Invalid	Sowohl die CT- als auch die NG-Ergebnisse sind ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige CT- und NG-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

**Tabelle 13** cobas® CT/NG-Ergebnisse und Interpretation bei der Anforderung von CT-Ergebnissen

Zielregion 1	Zielregion 2	Interpretation
CT Positive	<Keine Anzeige>	Das angeforderte Ergebnis war gültig. Signal für die CT-DNA-Zielregion detektiert.
CT Negative	<Keine Anzeige>	Das angeforderte Ergebnis war gültig. Kein Signal für die CT-DNA-Zielregion detektiert.
Invalid	<Keine Anzeige>	Das CT-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige CT-Ergebnisse zu erhalten. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

**Tabelle 14** cobas® CT/NG-Ergebnisse und Interpretation bei der Anforderung von NG-Ergebnissen

Zielregion 1	Zielregion 2	Interpretation
<Keine Anzeige>	NG Positive	Das angeforderte Ergebnis war gültig. Signal für die NG-DNA-Zielregion detektiert.
<Keine Anzeige>	NG Negative	Das angeforderte Ergebnis war gültig. Kein Signal für die NG-DNA-Zielregion detektiert.
<Keine Anzeige>	Invalid	Das NG-Ergebnis ist ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige NG-Ergebnisse zu erhalten. Ist das Ergebnis weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

## Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas**® CT/NG-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas**® CT/NG Positive Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent und **cobas omni** Wash Reagent auf **cobas**® 6800/8800 Systems validiert.
- Zuverlässige Ergebnisse sind nur bei Anwendung sachgemäßer Verfahren für Gewinnung, Lagerung und Bearbeitung der Proben gewährleistet.
- Produkte, die Carbomere enthalten, wie z. B. vaginale Gleitmittel, Salben und Gels, können die Testergebnisse beeinträchtigen und sollten daher vor oder während der Entnahme von Urogenitalproben nicht verwendet werden. Einzelheiten sind bei den Ergebnissen der Tests auf Störeinflüsse zu finden (Tabelle 19).
- Der **cobas**® CT/NG-Test wurde nur für die Verwendung mit den folgenden Probenarten validiert: Urinproben von Männern und Frauen, vaginale Abstrichproben, die von dem Arzt oder nach Anweisungen des Arztes von der Patientin selbst entnommen wurden, sowie anorektale, endozervikale und Rachenabstrichproben, die alle in **cobas**® PCR Media (Roche Molecular Systems, Inc.) entnommen wurden, sowie in PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben. Die Leistungsmerkmale des Tests wurden nicht für die Verwendung mit anderen Entnahmemedien und/oder Probenmaterialien validiert.
- 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.
- 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® CT/NG-Tests abgedeckt sind, treten zwar selten auf, können jedoch zur Nichterkennung der Bakterien führen.

- *N. gonorrhoeae* kann mit kommensalen Bakterien, die in der gesunden Mikroflora von Mund und Rachen vorkommen, genetisches Material austauschen. Dieser Austausch kann isolierte DNA-Sequenzen umfassen, die in seltenen Fällen ein positives Signal mit diesem Test ergeben.<sup>22</sup>
- 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. Außerdem sollten Benutzer stets die eigenen spezifischen Strategien und Verfahren beachten.
- Der cobas® CT/NG-Test ist nicht dafür vorgesehen, andere Untersuchungen oder Tests für die Diagnose urogenitaler Infektionen zu ersetzen. Patienten können an Zervizitis, Urethritis, Harnwegsinfektionen oder vaginalen Infektionen erkrankt sein, die auf andere Ursachen oder gleichzeitig bestehende Infektionen mit anderen Erregern zurückzuführen sind.
- Der cobas® CT/NG-Test ist nicht für die Evaluierung eines Verdachts auf sexuellen Missbrauch oder für andere gerichtsmedizinische Indikationen empfohlen.
- Der cobas® CT/NG-Test sollte nicht zur Bestimmung des therapeutischen Erfolgs verwendet werden, da nach einer antimikrobiellen Therapie Nukleinsäuren vorhanden sein können.
- Es wird empfohlen, den cobas® 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.
- Die Auswirkungen anderer potenzieller Variablen wie vaginaler Ausfluss, Verwendung von Tampons oder Intimduschen usw. sowie Variablen der Probenentnahme wurden nicht evaluiert.
- Der cobas® CT/NG-Test wurde weder für Patienten, die mit antimikrobiellen Mitteln gegen CT oder NG behandelt wurden, noch für Patientinnen mit zurückliegender Hysterektomie evaluiert.
- Polymerase-Inhibition kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Der cobas® 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.
- Die Zugabe des Enzyms AmpErase zum cobas® CT/NG Master-Mix-Reagenz ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-DNA; es ist jedoch gute Laborpraxis sowie die genaue Einhaltung der in dieser Packungsbeilage beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden.
- Der cobas® CT/NG-Test wurde nicht für Patienten unter 14 Jahren evaluiert.

# Bewertung der Leistungsmerkmale

## Wichtigste Leistungsmerkmale

### Nachweisgrenze (LoD)

Die angegebene analytische Sensitivität des Tests für *Chlamydia trachomatis* beträgt für alle angegebenen Probenmaterialien 40 EB (Elementary Bodies = EB) pro ml für alle Serotypen (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L3) und die schwedische Variante nvCT. Mit dem cobas® CT/NG-Test zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems ergaben jedoch Verdünnungen einiger Serotypen unter 40 EB/ml positive Ergebnisse.

Die angegebene analytische Sensitivität des Tests für *N. gonorrhoeae* (45 Gonorrhoe-Stämme getestet) beträgt für alle angegebenen Probenmaterialien 1,0 CFU/ml (Colony Forming Units = koloniebildende Einheiten). Mit dem cobas® CT/NG-Test zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems wurden jedoch für Verdünnungen von Gonorrhoe-Stämmen unter 1,0 CFU/ml positive Ergebnisse erhalten.

### Präzision

Die Präzision wurde intern anhand eines Panels aus CT- und NG-Kulturen bestimmt, die in einem Matrixpool aus negativen endozervikalen Abstrichproben (Entnahme in cobas® PCR Media), in einem Pool aus negativer Urinmatrix zusammen mit cobas® PCR Media und in einem Pool aus negativer zervikaler Probenmatrix (Entnahme in PreservCyt® Lösung) verdünnt wurden. Die endozervikalen Abstrichtupfer sollten dabei alle in cobas® PCR Media entnommene Abstrichproben repräsentieren (endozervikale, vaginale, anorektale und Rachenabstrichproben). Als Zielorganismen wurden vier Konzentrationen von CT-Serotyp D und NG-Stamm 2948 (ATCC 19424) getestet.

Das Panel zur Bestimmung der Präzision war so ausgelegt, dass für jede Panelmatrix CT und NG in sehr niedrigen, niedrigen und mittleren Konzentrationen vorhanden waren ( $\leq 0,7$  EB/ml und  $\leq 0,07$  CFU/ml,  $\leq 4$  EB/ml und  $\leq 0,4$  CFU/ml und  $\leq 12$  EB/ml und  $\leq 1,2$  CFU/ml). Die Tests wurden in insgesamt 24 Läufen auf zwei Geräten mit drei verschiedenen Chargen von cobas® CT/NG-Reagenzien durchgeführt. Tabelle 15 enthält eine Beschreibung der Panels zur Bestimmung der Präzision und die Leistung der Studie als Trefferquote. Alle negativen Panelproben erwiesen sich in der Studie als negativ. Die Analyse der Standardabweichung und des prozentualen Variationskoeffizienten der Ct-Werte von gültigen Tests an positiven Panelproben (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17) ergab VK-Gesamtwerte (in %) von 1,62 % bis 4,05 % für CT und von 1,17 % bis 3,55 % für NG.

**Tabelle 15** Zusammenfassung der laborinternen Präzision

Konzentration der Zielregion		Anz. getestet	Anz. CT-positiv	Anz. NG-positiv	Trefferquote		95%-KI CT		95%-KI NG	
CT	NG				CT	NG	UG	OG	UG	OG
Endozervikale Abstrichproben in <b>cobas</b> ® PCR Media										
Neg	Neg	72	0	0	0 %	0 %	0,0	5,0	0,0	5,0
0,7 EB/ml	0,07 CFU/ml	72	51	32	71 %	44 %	59	81	33	57
2 EB/ml	0,4 CFU/ml	72	69	68	96 %	94 %	88	99	86	98
6 EB/ml	1,2 CFU/ml	72	72	72	100 %	100 %	95	100	95	100
<b>cobas</b> ® PCR Media mit Urin										
Neg	Neg	72	0	0	0 %	0 %	0,0	5,0	0,0	5,0
0,3 EB/ml	0,05 CFU/ml	72	38	47	53 %	65 %	66	87	66	87
1 EB/ml	0,2 CFU/ml	72	72	69	100 %	96 %	92	100	95	100
3 EB/ml	0,6 CFU/ml	72	72	72	100 %	100 %	95	100	95	100
In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben										
Neg	Neg	72	0	0	0 %	0 %	0,0	5,0	0,0	5,0
0,7 EB/ml	0,07 CFU/ml	72	56	56	78 %	78 %	41	65	53	76
4 EB/ml	0,2 CFU/ml	72	71	72	99 %	100 %	95	100	88	99
12 EB/ml	0,6 CFU/ml	72	72	72	100 %	100 %	95	100	95	100

**Tabelle 16** Gesamtwerte für Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient (%) des Schwellenwertzyklus für die CT-Panelproben 2, 3 und 4

Trefferquote	Mittlerer Ct	Von Gerät zu Gerät		Von Charge zu Charge		Innerhalb des Laufs		Von Lauf zu Lauf		Von Tag zu Tag		Gesamt	
		SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%
Endozervikale Abstrichproben in <b>cobas</b> ® PCR Media													
71 %	39,7	0,00	0,00	0,00	0,00	1,27	3,21	0,00	0,00	0,34	0,85	1,32	3,32
96 %	38,5	0,00	0,00	0,04	0,10	1,14	2,96	0,00	0,00	0,48	1,25	1,24	3,22
100 %	36,9	0,00	0,00	0,25	0,69	0,54	1,45	0,07	0,18	0,00	0,00	0,60	1,62
In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben													
53 %	38,3	0,60	1,57	0,52	1,37	1,12	2,92	0,00	0,00	0,00	0,00	1,37	3,58
100 %	36,9	0,21	0,56	0,28	0,76	0,68	1,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	2,08
100 %	35,6	0,00	0,00	0,20	0,56	0,52	1,46	0,09	0,24	0,02	0,05	0,56	1,59
<b>cobas</b> ® PCR Media mit Urin													
78 %	38,9	0,00	0,00	0,12	0,30	1,25	3,22	0,39	1,01	0,00	0,00	1,32	3,39
99 %	38,3	0,11	0,28	0,00	0,00	1,52	3,97	0,00	0,00	0,29	0,77	1,55	4,05
100 %	37,1	0,00	0,00	0,00	0,00	1,05	2,84	0,00	0,00	0,28	0,77	1,09	2,94

**Tabelle 17** Gesamtwerte für Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient (%) des Schwellenwertzyklus für die NG-Panelproben 2, 3 und 4

Trefferquote	Mittlerer Ct	Von Gerät zu Gerät		Von Charge zu Charge		Innerhalb des Laufs		Von Lauf zu Lauf		Von Tag zu Tag		Gesamt	
		SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%	SD	VK%
Endozervikale Abstrichproben in <b>cobas</b> ® PCR Media													
44 %	39,1	0,00	0,00	0,31	0,79	0,84	2,14	0,72	1,85	0,57	1,46	1,28	3,28
94 %	38,1	0,00	0,00	0,00	0,00	1,27	3,34	0,00	0,00	0,00	0,00	1,27	3,34
100 %	36,5	0,00	0,00	0,24	0,67	0,69	1,89	0,00	0,00	0,15	0,40	0,74	2,04
In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben													
65 %	39,0	0,34	0,87	0,00	0,00	1,11	2,85	0,08	0,20	0,45	1,16	1,25	3,21
96 %	38,0	0,00	0,00	0,00	0,00	1,25	3,28	0,00	0,00	0,00	0,00	1,25	3,28
100 %	35,8	0,00	0,00	0,28	0,78	0,76	2,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	2,27
<b>cobas</b> ® PCR Media mit Urin													
78 %	39,1	0,00	0,00	0,26	0,66	1,35	3,46	0,00	0,00	0,18	0,45	1,39	3,55
100 %	36,7	0,14	0,38	0,16	0,42	0,71	1,92	0,00	0,00	0,00	0,00	0,74	2,00
100 %	34,9	0,00	0,00	0,16	0,47	0,37	1,06	0,06	0,18	0,00	0,00	0,41	1,17

## Analytische Spezifität und Kreuzreaktivität

Zur Bestimmung der analytischen Spezifität wurde ein Panel aus 151 Bakterien, Pilzen und Viren, einschließlich solcher, die häufig im Urogenitaltrakt von Männern und Frauen vorkommen, 17 Vertretern von Neisseria-Stämmen (nicht *N. gonorrhoeae*) und anderen phylogenetisch nicht verwandten Organismen mit dem cobas® CT/NG-Test getestet. Pools aus negativen Abstrichproben in cobas® PCR Media (endozervikal, anorektal, Rachen), in cobas® PCR Media stabilisiertem Urin und zervikalen Proben in PreservCyt® Lösung wurden mit den in Tabelle 18 aufgeführten Organismen in einer Konzentration von ungefähr  $1 \times 10^6$  Einheiten\*/ml (Bakterien) und ungefähr  $1 \times 10^5$  Einheiten\*/ml (Viren) versetzt. Es wurden Tests mit jedem potenziell störenden Organismus alleine und in einem Gemisch aus CT- und NG-Kulturen mit  $\leq 12$  EB/ml und  $\leq 1,2$  CFU/ml durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass keiner dieser Organismen die Detektion von CT und NG störte oder in den CT/NG-negativen Matrizen zu falsch-positiven Ergebnissen führte.

\*Alle Bakterien wurden in CFU quantifiziert, mit Ausnahme von *Chlamydomphila pneumoniae* und *Chlamydomphila psittaci*, die in Elementarkörperchen (EB) quantifiziert wurden. Alle Viren wurden nach der TCID<sub>50</sub>-Endpunktverdünnungsmethode in Einheiten/ml quantifiziert. Die Quantifizierung von *Trichomonas vaginalis* und HPV16 erfolgte in Zellen/ml.

**Tabelle 18** Zur Bestimmung der analytischen Spezifität bzw. Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

<i>Achromobacter xerosis</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Neisseria polysaccharea</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Neisseria subflava</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	HPV 16	<i>Neisseria weaverii</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	HSV-1	<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Aerococcus viridans</i>	HSV-2	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Humanes Adenovirus 40	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Humanes Enterovirus 71	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	Humanes Rotavirus	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacterioides fragilis</i>	<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteroides caccae</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Proteus penneri</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Blautia producta</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Campylobacter coli</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Lactobacillus oris</i>	<i>Rhizobium radiobacter</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>	<i>Salmonella minnesota</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	<i>Leuconostoc paramensenteroides aka. Weissella</i>	<i>Serratia denitrificans</i>

<i>Chromobacter violaceum</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Clostridioides difficile</i> (Serogruppe B)	<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Cytomegalievirus</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Neisseria cinerea</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Derxia gummosa</i>	<i>Neisseria denitrificans</i>	<i>Streptococcus equinus</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Neisseria elongata subsp. elongata</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Neisseria elongata subsp. nitroreducens</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria flava</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</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 macacae</i>	<i>Streptomyces griseus</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe A	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe B	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe C	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Escherichia fergusonii</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe D	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe W135	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> Serogruppe Y	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	
<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Neisseria perflava</i>	

## Störeinflüsse

Evaluiert wurde der Effekt von rezeptfreien oder verschreibungspflichtigen Produkten für Frauen, die in Urogenitalproben vorkommen können (Tabelle 19), von rezeptfreien Produkten zur Mundhygiene, die in Rachenabstrichproben vorkommen können (Tabelle 20) und von verschreibungspflichtigen Hygieneprodukten, die in anorektalen Proben vorkommen können (Tabelle 21). Die Tests wurden an gepoolten klinischen Proben vorgenommen (für den Urogenitaltrakt wurden vaginale Abstrichproben, Urinproben und Proben in PreservCyt® Lösung verwendet), die mit den potenziellen Störsubstanzen in Konzentrationen versetzt wurden, die beim normalen Gebrauch durch die Patienten vorkommen können. Die Störsubstanzen wurden in CT/NG-negativen Probenpools sowie in Probenpools mit CT/NG-Konzentrationen  $\leq 120$  EB/ml bzw.  $\leq 1,2$  CFU/ml (je nach Probenmaterial) getestet. In dieser Untersuchung wurden die CT-Serotypen D und I und die NG-Stämme 2948 (ATCC 19424) und 891 verwendet.

Von den in Urogenitalproben getesteten rezeptfreien und verschreibungspflichtigen Hygieneprodukten für Frauen führten Metronidazole, Replens, RepHresh Odor Eliminating Vaginal Gel und RepHresh Clean Balance zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen. Diese Produkte enthalten Carbomere. Produkte, die Carbomere enthalten, können nachweislich zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Tabelle 19 enthält Beispiele für carbomerhaltige Produkte; es wird jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben. Von den rezeptfreien Produkten zur Mundhygiene, die in Rachenabstrichproben getestet wurden oder von den rezeptfreien und verschreibungspflichtigen

Produkten zur anorektalen Hygiene, die in anorektalen Abstrichproben getestet wurden, führte kein Produkt zu einer Störung des Tests. Für diese Untersuchung wurden Konzentrationen verwendet, die beim normalen Gebrauch des Produkts auftreten können.

**Tabelle 19** Liste potenzieller Störsubstanzen, die für Urogenitalproben getestet wurden

Produktname	
Clindamycin Phosphate Vaginal Cream (bakteriostatische Vaginalcreme)	Norforms Suppositories (Zäpfchen)
CVS Tioconazole 1 (Equate tioconazole 1) (Antimykotikum)	Premarin (Östrogenpräparat)
Equate Vagicaïne Anti-Itch Cream (Creme gegen Juckreiz)	Replens Long-Lasting Vaginal Moisturizer* (feuchtigkeitsspendendes Vaginalgel)
Estrace (Östrogenpräparat)	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray (Intimdeo)
K-Y Ultra Gel (ersetzt K-Y Silk E) (Gleitgel)	VCF - Vaginal Contraceptive Foam (Verhütungsschaum)
Metronidazole Vaginal Gel* (Antibiotikum)	Yeast Gard Advanced (Antimykotikum)
Monistat 3 Vaginal Antifungal Combination Pack (Antimykotikum)	Azo Standard (Schmerzmittel) (nur Urin)
Monistat Complete Care Itch Relief Cream (Antimykotikum)	RepHresh Odor Eliminating Vaginal Gel** (Vaginalgel)
Gyne-Lotrimin 7 (Antimykotikum)	RepHresh Clean Balance** (Intimwaschlösung)

\* Metronidazole, Replens und RepHresh zeigten Störungen bei Konzentrationen, die in klinischen Proben auftreten können.

‡ RepHresh-Produkte wurden anhand von simulierten Abstrichproben getestet.

**Tabelle 20** Liste potenzieller Störsubstanzen, die für Rachenabstrichproben getestet wurden

Produktname
Cepacol Maximum Strength Throat Drop Lozenges (Halsschmerztabletten)
Colgate Total (Zahnpasta)
Robitussin Cough / Chest Congestion Cough Syrup (Hustensaft)
Listerine Ultra Clean Antiseptic Mouthwash (Mundwasser)
Scope Mouthwash (Mundwasser)
Sucrets Complete Lozenges (Halsschmerztabletten)
Vicks - Chloraseptic Sore Throat Spray Menthol (Halsschmerzspray)
Zicam Oral Mist (homöopathisches Spray)

**Tabelle 21** Liste potenzieller Störsubstanzen, die für anorektale Abstrichproben getestet wurden

Produktname
ANUSOL® Plus Ointment (Hämorrhoidensalbe)
CB Fleet® Mineral Oil Enema (Abführmittel)
Doproct Suppositories/ Hemorrhoidal Treatment (Hämorrhoidenzäpfchen)
K-Y Jelly (Gleitmittel)
Lotrimin Antifungal Cream (Antimykotikum)
Preparation H Hemorrhoidal Ointment (Hämorrhoidensalbe)
PREPARATION H Hemorrhoidal Suppositories (Hämorrhoidenzäpfchen)
Driminate Generic for Dramamine Motion Sickness - Major Pharmaceuticals (Medikament gegen Reiseübelkeit)
Target - Triple Paste Diaper Rash Ointment (Creme gegen Windelausschlag)
Tucks Medicated Cooling Hemorrhoidal Pads (Kühlpads gegen Hämorrhoiden)
Vaseline Original Petroleum Jelly

Auf mögliche Störungen wurden auch endogene Substanzen untersucht, die in urogenitalen, anorektalen und Rachenabstrichproben vorkommen können. Die Tests wurden an gepoolten klinischen Proben vorgenommen (für den Urogenitaltrakt wurden endozervikale Abstrichproben, Urinproben und Proben in PreservCyt® Lösung verwendet), die mit den potenziellen endogenen Störsubstanzen versetzt wurden. Die Störsubstanzen wurden in CT/NG-negativen Probenpools sowie in der Gegenwart von CT/NG in Konzentrationen  $\leq 120$  EB/ml bzw.  $\leq 1,2$  CFU/ml (je nach Probenmaterial) getestet. In dieser Untersuchung wurden die CT-Serotypen D und I und die NG-Stämme 2948 (ATCC 19424) und 891 verwendet.

Störungen traten bei 10 % Vollblut in Urinproben und Proben in PreservCyt® Lösung, bei 0,4 % Stuhl in anorektalen Proben und bei 1 % Zervixschleim in endozervikalen Proben auf. In Tabelle 22 sind für alle Probenmaterialien die Konzentrationen endogener Substanzen aufgeführt, die mit dem Test noch verträglich sind.

**Tabelle 22** Zusammenfassung der Konzentrationen von endogenen Substanzen, bei denen keine Störungen auftreten

Störsubstanz	Endozervikaler Abstrich	Anorektaler Abstrich	Rachenabstrich	PreservCyt®	Urin
Albumin (Massenvol.-%)	N/A	N/A	N/A	N/A	5 %
Bilirubin (Massenvol.-%)	N/A	N/A	N/A	N/A	0,5 %
Schleim (Massenvol.-%)	0,5 %	1,0 %	1,0 %	1,0 %	0,5 %
Glucose (Massenvol.-%)	N/A	N/A	N/A	N/A	1,0 %
Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC, in Zellen/ml)	1,0E+06	1,0E+06	1,0E+06	1,0E+06	1,0E+06
pH (sauer und alkalisch)	N/A	N/A	N/A	N/A	pH 4 und pH 9
Speichel (Massenvol.-%)	N/A	N/A	2,0 %	N/A	N/A
Sperma (Massenvol.-%)	1,5 %	N/A	N/A	1,5 %	N/A
Stuhl (Massenvol.-%)	N/A	0,3 %	N/A	N/A	N/A
Vollblut (Vol.-%)	10 %	10 %	10 %	5 %	5 %

## Kompetitive Hemmung

Zur Untersuchung der kompetitiven Hemmung zwischen CT und NG wurden Proben jeden Probenmaterials getestet (vaginale und anorektale Abstrichproben sowie Rachenabstrichproben in cobas® PCR Media, in cobas® PCR Media stabilisierter Urin und zervikale Proben in PreservCyt® Lösung). Dazu wurden niedrige und mittlere Konzentrationen einer Zielregion mit sehr hohen Konzentrationen der entgegengesetzten Zielregion vermischt. Niedrige und mittlere Konzentrationen waren jeweils als ungefähr 1fache und 3fache Nachweisgrenze definiert. Als hohe Konzentration galten jene Konzentrationen, die ein Signal erzielten, das größer war als bei 95 % der für die jeweilige Zielsequenz positiven Proben.

Die Testergebnisse zeigten, dass CT in allen Probenmaterialien sowohl in niedriger (ca. 1fache Nachweisgrenze) als auch in mittlerer Konzentration (ca. 3fache Nachweisgrenze) detektiert wurde, wenn NG in einer hohen Konzentration vorlag. Die Testergebnisse zeigten zudem, dass NG in mittlerer Konzentration (ca. 3fache Nachweisgrenze) in allen Probenmaterialien und in niedriger Konzentration (ca. 1fache Nachweisgrenze) mit Ausnahme von Rachenabstrichproben in allen anderen Probenmaterialien detektiert wurde, wenn CT in einer hohen Konzentration vorlag.

## Gesamtsystemausfall

Zur Bestimmung der Gesamtsystemausfall-Rate wurden in PreservCyt® Lösung entnommene, gepoolte CT- und NG-negative zervikale klinische Proben, in cobas® PCR Media entnommene vaginale Abstrichproben und in cobas® PCR Media stabilisierte Urinproben getestet. Jeder Pool von klinischen Proben wurde mit Kulturen von CT, Serotyp D (D-UW3) (CT) und NG 2948 (ATCC 19424) (NG) in einer Konzentration von  $\leq 12$  EB/ml bzw.  $\leq 1,2$  CFU/ml (je nach Probenmaterial) versetzt. Diese Untersuchung ergab, dass alle Replikate gültig und CT/NG-positiv waren, was einer Gesamtsystemausfall-Rate von 0 % entspricht. Das exakte zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall betrug 0 % für die Untergrenze und 3,6 % für die Obergrenze [0 %: 3,6 %].

## Kreuzkontamination

Es wurde die potenzielle Kreuzkontamination auf den cobas® 6800/8800 Systems bei der Verwendung des cobas® CT/NG-Tests evaluiert. Kreuzkontaminationen können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe des cobas® CT/NG-Tests lag bei dieser Untersuchung, bei der über mehrere Läufe abwechselnd stark positive und negative Proben getestet wurden, bei 0,5 % (2/432). Eine Kreuzkontamination von Lauf zu Lauf wurde nicht beobachtet (0/282). Für die Tests wurden in cobas® PCR Media vorbereitete Proben, in cobas® PCR Media stabilisierte Urinproben und Proben in PreservCyt® Lösung verwendet. Die stark positiven Proben wurden in der Untersuchung so angesetzt, dass der erhaltene Ct-Wert mindestens 95 % des Signals beträgt, das für die Proben von infizierten Patienten der Zielpopulation erhalten wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass derartige Proben in der Routineanwendung des cobas® CT/NG-Tests vorkommen, ist proportional zur CT- und NG-Prävalenz in der Testpopulation. Die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe des cobas® CT/NG-Tests liegt in der Routineanwendung daher wahrscheinlich unter dem Produkt aus 0,5 % x 5 % x CT-Prävalenz in der Testpopulation. Selbst bei maximaler Prävalenz von 100 % würde die Kreuzkontaminationsrate nur  $0,5 \% \times 5 \% \times 100 \% = 0,025 \%$  betragen.

## Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben

Zum Vergleich der Leistungsmerkmale des cobas® CT/NG-Tests und des cobas® 4800 CT/NG-Tests wurden die folgenden Probenmaterialien analysiert:

- Endozervikale Abstrichproben in cobas® PCR Media
- Vaginale Abstrichproben (vom Arzt entnommen) in cobas® PCR Media
- Vaginale Abstrichproben (von der Patientin entnommen) in cobas® PCR Media
- Rachenabstrichproben in cobas® PCR Media
- Anorektale Abstrichproben in cobas® PCR Media
- Mit cobas® PCR Media vermischter Urin von Männern und Frauen
- In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben

Es wurden 6.318 Probanden aus 19 klinischen Zentren in Deutschland und den USA rekrutiert, von denen 13.433 gültige CT-Ergebnisse und 13.398 gültige NG-Ergebnisse erhalten wurden, die für die Korrelationsanalyse verwendet wurden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind für alle Probenmaterialien in Tabelle 23 und die berechneten Parameter (positive, negative und Gesamtübereinstimmung; 95-%-Konfidenzintervall) in Tabelle 24 zusammengefasst. Für *Chlamydia trachomatis* gab es für alle Probenmaterialien insgesamt 125 abweichende Proben, von denen 120 auf den 6800/8800 Systemen und 5 auf dem 4800 System positiv waren. Für *N. gonorrhoeae* gab es für alle Probenmaterialien insgesamt 42 abweichende Proben, von denen 40 auf den 6800/8800 Systemen und 2 auf dem cobas® 4800 System positiv waren.

Die Korrelationsanalyse zwischen dem cobas® CT/NG-Test und dem cobas® 4800 CT/NG-Test ergab eine positive prozentuale Übereinstimmung von über 95 % für CT und NG in allen Probenmaterialien. Dabei wurde für die Mehrheit der Probenmaterialien sowohl für CT als auch für NG eine positive prozentuale Übereinstimmung von 100 % erhalten. Die negative prozentuale Übereinstimmung und die prozentuale Gesamtübereinstimmung lagen in allen Probenmaterialien sowohl für CT als auch für NG über 98 %.

**Tabelle 23** Zusammenfassung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den cobas® CT/NG-Test und den cobas® 4800 CT/NG-Test

Probentyp	Chlamydia trachomatis				Neisseria gonorrhoeae			
	Überein. +	Überein. -	68+/ 48-	68-/ 48+	Überein. +	Überein. -	68+/ 48-	68-/ 48+
<b>Endozervikaler Abstrich</b>	114	1778	15	0	22	1883	1	1
<b>Vaginaler Abstrich</b>	87	1040	15	0	20	1111	1	0
<b>Vaginaler Abstrich (PE)</b>	90	1028	14	0	18	1100	3	0
<b>Rachenabstrich</b>	37	1915	14	0	74	1864	22	0
<b>Anorektaler Abstrich</b>	100	1871	30	0	71	1923	8	0
<b>Urin (Frauen)</b>	272	2083	18	0	23	2340	4	0
<b>Urin (Männer)</b>	114	717	3	0	30	803	0	1
<b>PreservCyt®</b>	157	1905	11	5	25	2049	1	0
<b>Gesamt alle Proben</b>	971	12337	120	5	283	13073	40	2

Überein. = Übereinstimmend; + = positiv; - = negativ; PE = durch Patientin entnommen

**Tabelle 24** Berechnung der Übereinstimmungen im Rahmen der Korrelationsanalyse für den **cobas®** CT/NG-Test und den **cobas®** 4800 CT/NG-Test

Probentyp	Chlamydia trachomatis			Neisseria gonorrhoeae		
	Ergebnis (%)		95-%-KI	Ergebnis		95-%-KI
Endozervikaler Abstrich	PPA	100 %	96,8 %-100 %	PPA	95,7 %	78,1 %-99,9 %
	NPA	99,2 %	98,6 %-99,5 %	NPA	99,9 %	99,7 %-100 %
	OPA	99,2 %	98,7 %-99,6 %	OPA	99,9 %	99,6 %-100 %
Vaginaler Abstrich	PPA	100 %	95,8 %-100 %	PPA	100 %	83,2 %-100 %
	NPA	98,6 %	97,7 %-99,2 %	NPA	99,9 %	99,5 %-100 %
	OPA	98,7 %	97,8 %-99,3 %	OPA	99,9 %	99,5 %-100 %
Vaginaler Abstrich (PE)	PPA	100 %	96,0 %-100 %	PPA	100 %	81,5 %-100 %
	NPA	98,7 %	97,8 %-99,3 %	NPA	99,7 %	99,2 %-99,9 %
	OPA	98,8 %	97,9 %-99,3 %	OPA	99,7 %	99,2 %-99,9 %
Rachenabstrich	PPA	100 %	90,5 %-100 %	PPA	100 %	95,1 %-100 %
	NPA	99,3 %	98,8 %-99,6 %	NPA	98,8 %	98,2 %-99,3 %
	OPA	99,3 %	98,8 %-99,6 %	OPA	98,9 %	98,3 %-99,3 %
Anorektaler Abstrich	PPA	100 %	96,4 %-100 %	PPA	100 %	94,9 %-100 %
	NPA	98,4 %	97,8 %-98,9 %	NPA	99,6 %	99,2 %-99,8 %
	OPA	98,5 %	97,9 %-99,0 %	OPA	99,6 %	99,2 %-99,8 %
Urin (Frauen)	PPA	100 %	98,7 %-100 %	PPA	100 %	85,2 %-100 %
	NPA	99,1 %	98,6 %-99,5 %	NPA	99,8 %	99,6 %-100 %
	OPA	99,2 %	98,8 %-99,5 %	OPA	99,8 %	99,6 %-100 %
Urin (Männer)	PPA	100 %	96,8 %-100 %	PPA	96,8 %	83,3 %-99,9 %
	NPA	99,6 %	98,8 %-99,9 %	NPA	100 %	99,5 %-100 %
	OPA	99,6 %	99,0 %-99,9 %	OPA	99,9 %	99,3 %-100 %
PreservCyt®	PPA	96,9 %	92,9 %-99,0 %	PPA	100 %	86,3 %-100 %
	NPA	99,4 %	99,0 %-99,7 %	NPA	99,9 %	99,7 %-100 %
	OPA	99,2 %	98,8 %-99,6 %	OPA	99,9 %	99,7 %-100 %
Gesamt alle Proben	PPA	99,5 %	98,8 %-99,8 %	PPA	99,3 %	97,5 %-99,9 %
	NPA	99,0 %	98,8 %-99,2 %	NPA	99,7 %	99,6 %-99,8 %
	OPA	99,1 %	98,9 %-99,2 %	OPA	99,7 %	99,6 %-99,8 %

PPA = positive prozentuale Übereinstimmung, NPA = negative prozentuale Übereinstimmung, OPA = prozentuale Gesamtübereinstimmung, PE = durch die Patientin entnommen

---

## Weitere Informationen

### Wichtigste Leistungsmerkmale des Assays

<b>Probenmaterialien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• In <b>cobas</b>® PCR Media entnommene endozervikale Abstrichproben</li><li>• In <b>cobas</b>® PCR Media entnommene vaginale Abstrichproben</li><li>• Von der Patientin in <b>cobas</b>® PCR Media entnommene vaginale Abstrichproben</li><li>• In <b>cobas</b>® PCR Media entnommene Rachenabstrichproben</li><li>• In <b>cobas</b>® PCR Media entnommene anorektale Abstrichproben</li><li>• In <b>cobas</b>® PCR Media stabilisierte Urinproben von Männern und Frauen</li><li>• In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben</li></ul>
<b>Bearbeitete/erforderliche Probenmenge</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 1000 \mu\text{l}</math> in Probenröhrchen für alle Abstrichproben erforderlich, Gerät verarbeitet <math>400 \mu\text{l}</math></li><li>• <math>\geq 1000 \mu\text{l}</math> in Probenröhrchen für PreservCyt®-Proben erforderlich, Gerät verarbeitet <math>400 \mu\text{l}</math></li><li>• <math>\geq 1200 \mu\text{l}</math> in Probenröhrchen für Urinproben erforderlich, Gerät verarbeitet <math>850 \mu\text{l}</math></li></ul>
<b>Testdauer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&lt; 3,5</math> Stunden bis zum ersten Ergebnis</li></ul>

# Symbole

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

**Tabelle 25** Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

 Alter oder Geburtsdatum	 Gerät nicht für eine patientennahe Testung geeignet	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
 Zusatz-Software	 Gerät 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 Gerätekenung
 Gebrauchsanweisung beachten	 Hersteller	 Oberer Grenzwert des Sollbereichs
 Ausreichend für <n> Tests	 Negativkontrolle	 Fülllinie für Urin
 Inhalt der Packung	 Nicht steril	 <b>Rx Only</b> 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	 Patientennamen	 Verwendbar bis
 Herstellungsdatum	 Patienten-ID	
 Gerät für eine patientennahe Testung	 Hier abziehen	
 Gerät für Selbsttests	 Positivkontrolle	
	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion	

## Technischer Support

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

## Herstellung und Import

**Tabelle 26** Herstellung und Import



Roche Molecular Systems, Inc.  
 1080 US Highway 202 South  
 Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Str. 116  
 68305 Mannheim  
 Germany



Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Strasse 116  
 68305 Mannheim, Germany

## Marken und Patente

Dieses Produkt ist durch ein oder mehrere der US-Patente 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8609340, 9234250, 8129118 und 6727067 und deren jeweilige internationale Entsprechungen geschützt.

COBAS, COBAS OMNI und AMPERASE sind Marken von Roche.

PRESERVCYT ist eine Marke der Hologic Corporation, Marlborough, Massachusetts, USA.

REPLENS ist eine Marke von Lil' Drug Store Products, Inc., Cedar Rapids, Iowa, USA.

Alle anderen Produktnamen und Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

Die beim AmpErase®-Enzym eingesetzte Technologie zur Vermeidung einer Verschleppung wird durch das US-Patent Nr. 7,687,247 geschützt, dessen Inhaber Life Technologies ist und das an Roche Molecular Systems, Inc. lizenziert wurde.

Siehe <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

## Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



## Literatur

1. Bebear C, de Barbeyrac B. Genital Chlamydia trachomatis infections. *Clinical Microbial Infect.* 2009; 15:4-10.
2. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64:1-137.
3. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2013.
4. Haggerty CL, Ness RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4:235-47.
5. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* - 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014; 63:1-19.
6. LeFevre ML. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 161:902-10.
7. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med.* 1996; 334:1362-1366.
8. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Decreasing incidences of gonorrhea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis.* 1996; 23:384-91.
9. Gift TL, Blake DR, Gaydos CA, Marrazzo JM. The cost-effectiveness of screening men for Chlamydia trachomatis: a review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2008; 35 (11 Suppl):S51-60.
10. Gift TL, Gaydos CA, Kent CK, et al. The program cost and cost-effectiveness of screening men for Chlamydia to prevent pelvic inflammatory disease in women. *Sex Transm Dis.* 2008; 35 (11 Suppl):S66-75.
11. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 2013; 40:187-93.
12. Handsfield HH, Lipman TO, Harnisch JP, Tronca E, Holmes KK. Asymptomatic gonorrhea in men. Diagnosis, natural course, prevalence and significance. *N Engl J Med.* 1974; 290:117-23.
13. McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, Donner A. Clinical spectrum of gonococcal infection in women. *Lancet.* 1977; 1:1182-5.
14. Ross JD. An update on pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2002; 78:18-9.
15. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59:1-110.
16. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990; 93:125-8.
17. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992; 10:413-7.
18. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996; 6:986-94.

19. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
21. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 57th Edition. 2016.
22. Obergfell KP, Seifert H. Mobile DNA in the Pathogenic *Neisseria*. Microbiology Spectrum. 2014; 3:1-18.

## Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 5.0 03/2021	<p>Die Gefahrenhinweise wurden aktualisiert.</p> <p>Auf der Titelseite wurde das Symbol „Rx Only“ eingefügt.</p> <p>Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert.</p> <p>Es wurde die Angabe hinzugefügt, wo das Produkt hergestellt wurde.</p> <p>Die Vertriebsadressen wurden aktualisiert.</p> <p>Der Abschnitt <b>Marken und Patente</b> wurde aktualisiert.</p> <p>Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.</p>
Doc Rev. 6.0 11/2021	<p>Im Abschnitt <b>Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung</b> wurde der Hinweis hinzugefügt, dass sich der Benutzer im Falle schwerwiegender Vorkommnisse an die zuständigen Behörden wenden soll.</p> <p>Der Abschnitt <b>Korrelation der Methoden</b> wurde zu <b>Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben</b> geändert.</p> <p>Es wurde ein Weblink zur Zusammenfassung des Berichts zu Sicherheit und Leistung hinzugefügt.</p> <p>Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert.</p> <p>Der Abschnitt <b>Technischer Support</b> wurde hinzugefügt.</p> <p>Die Angaben zum Importeur wurden hinzugefügt.</p> <p>Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.</p>

Unter dem folgenden Link finden Sie eine Zusammenfassung des Berichts zu Sicherheit und Leistung:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>