

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

UWAGA: Zakup niniejszego produktu umożliwi nabywcy zastosowanie go do amplifikacji i detekcji sekwencji kwasu nukleinowego z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz związanych z nią procesów w ramach diagnostyki *in vitro* z użyciem materiału ludzkiego. Wraz z nabyciem niniejszego produktu nabywca nie otrzymuje żadnego patentu ogólnego ani innej licencji, oprócz prawa do określonego, szczególnego zastosowania produktu.

ZASTOSOWANIE

Test cobas[®] 4800 CT/NG jest testem *in vitro* amplifikacji kwasów nukleinowych, umożliwiającym jakościową detekcję bakterii *Chlamydia trachomatis* (CT) i (lub) *Neisseria gonorrhoeae* (NG) w próbkach pacjentów. Do detekcji DNA bakterii *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae* w tym teście wykorzystuje się amplifikację docelowego DNA przez reakcję łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz hybrydyzację kwasów nukleinowych w próbkach wymazów z kanału szyjki macicy, próbkach wymazów pobranych z pochwy przez lekarza, próbkach wymazów pobranych z pochwy przez pacjentkę zgodnie z instrukcjami lekarza oraz w moczu u mężczyzn i kobiet w pożywce cobas[®] PCR Media (Roche Molecular Systems, Inc.), a także w próbkach pobranych z szyjki macicy w płynnym podłożu PreservCyt[®] Solution (Hologic, Inc.). Test ten jest narzędziem diagnostycznym oraz przesiewowym u pacjentów z objawami i bez objawów.

PODSUMOWANIE ORAZ OPIS TESTU

Chlamydia jest nieruchomą bakterią Gram-ujemną występującą jako obligatoryjny pasożyt wewnątrzkomórkowy komórek eukariotycznych. Rodzaj *Chlamydia* obejmuje cztery dotychczas opisane gatunki: *C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pecorum* oraz *C. pneumoniae* (TWAR). *C. psittaci* jest zasadniczo patogenem zwierzęcym, a chorobotwórcza rola *C. pecorum* nie jest jasna¹. *C. trachomatis* składa się z piętnastu głównych typów serologicznych, które mogą wywoływać chorobę u ludzi.

Chlamydia trachomatis (CT) jest najczęściej odnotowywaną chorobą przenoszoną drogą płciową (ang. STD) w Stanach Zjednoczonych^{1,2} i drugą w kolejności przyczyną chorób przenoszonych drogą płciową na świecie – rocznie występuje około 89,1 miliona przypadków². W suplemencie obserwacji chorób przenoszonych drogą płciową (2008) Centrum Kontroli Chorób (CDC) odnotowuje 1 210 523 zakażeń CT z 50 stanów³. „U.S. National Health and Nutrition Examination” donosi, że 2 291 000 obywateli USA w wieku 14–39 lat jest nosicielami CT⁴.

CT stanowi sprawczy czynnik zakaźny dla różnych chorób u mężczyzn: zapalenie cewki moczowej, zapalenie prostaty, zapalenie spojówek, zapalenie najądrza oraz zespół Reitera. U kobiet konsekwencje zakażenia chlamydiami są poważne w przypadku braku leczenia. Około połowy zakażeń przebiega bezobjawowo i dlatego wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych i nieleczonych, co prowadzi do dodatkowych problemów, szczególnie u kobiet ciężarnych. Dodatkowo u partnerów seksualnych często występują ponowne zakażenia i nie są one leczone⁵. Zakażenie CT może powodować zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, zapalenie prostaty, zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej macicy, zapalenie jajowodu (z powikłaniem niepłodności lub ciąży pozamacicznej) i zapalenie torebki wątroby. U noworodków zarażonych matek może się rozwinąć zapalenie spojówek, zapalenie gardła oraz zapalenie płuc⁶.

Neisseria gonorrhoeae (gonococci) jest czynnikiem wywołującym rzeżączkę. *N. gonorrhoeae* jest dwóinką Gram-ujemną, oksydazododatnią, nieruchomą i nietworzącą przetrwalników. W 2008 roku w Centrum Kontroli Chorób (CDC) odnotowano całkowitą liczbę 336 742 przypadków zakażenia NG⁷ i szacuje się, że corocznie ulega zakażeniu ponad 700 000 osób. Po kilku latach stabilnych wskaźników częstości występowania infekcji odnotowano spadek o 5,4% od roku 2007 – do 111,5 przypadku na 100 000 osób w Stanach Zjednoczonych⁸.

Istnieje wiele objawów klinicznych infekcji NG. U mężczyzn ostre zapalenie cewki moczowej objawia się po 1–10 dniach okresu inkubacji występowaniem wydzieliny z cewki moczowej i trudnościami w oddawaniu moczu⁹. Tylko u niewielkiego odsetka mężczyzn przebiega bezobjawowo, bez oznak zapalenia cewki moczowej¹⁰. Ostre zapalenie najądrza to najczęstsze powikłanie, szczególnie u młodych mężczyzn. U kobiet głównym obszarem ciała ulegającym infekcji jest błona śluzowa macicy. Istnieje duża powszechność współinfekcji z udziałem CT, *Trichomonas vaginalis* i bakteryjnego zapalenia pochwy; u wielu kobiet nie występują objawy i w związku z tym nie korzystają one z pomocy medycznej. Głównymi objawami są zwiększona wydzielina, trudności w oddawaniu moczu i krwawienia międzymiesiączkowe¹¹. Zapalenie narządów miednicy mniejszej może wystąpić u 10–20% kobiet, łącznie z zapaleniem błony śluzowej macicy, zapaleniem jajowodu, ropniem jajowodowo-jajnikowym, zapaleniem otrzewnej miednicy mniejszej i zapaleniem torebki wątroby¹². Inne obszary ciała objęte infekcją rzeżączki to prostata, gardło, spojówka, a w mniejszym stopniu choroba objawia się w postaci rzeżączki rozsianej¹³. U noworodków zarażonych matek może rozwinąć się zapalenie spojówek¹³.

Domniemanie diagnozy rzeżączki opiera się głównie na: (1) obserwacji Gram-ujemnych, wewnątrzkomórkowych dwoinek w barwionych metodą Grama rozmazach wydzieliny z cewki moczowej u mężczyzn i śluzu z kanału szyjki macicy u kobiet; (2) wyhodowaniu *N. gonorrhoeae* z wymazu z cewki moczowej (mężczyźni) lub z kanału szyjki macicy na selektywnej pożywce hodowlanej i ujawnieniu typowej morfologii kolonii, dodatniej aktywności oksydazy i typowej morfologii dwoinki Gram-ujemnej i (lub) (3) detekcji *N. gonorrhoeae* za pomocą testów laboratoryjnych nieopartych na hodowlach komórkowych. Pewna diagnoza rzeżączki wymaga (1) wyizolowania *Neisseria gonorrhoeae* z obszarów ekspozycji przez hodowlę (48–72 godzin na selektywnej pożywce), stwierdzenia typowej morfologii kolonii, dodatniego wyniku testu aktywności oksydazy, typowej morfologii drobnoustrojów Gram-ujemnych oraz (2) potwierdzenia obecności izolatów hodowli *N. gonorrhoeae* przez szczególne metody identyfikacji (produkcja kwasu z węglowodanów, szybkie testy enzymatyczne, testy serologiczne, testy na obecność szczególnych kwasów nukleinowych)^{14–17}. Hodowla jest konieczna do określenia wrażliwości na antybiotyki.

Docelowe gatunki dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG obejmują wszystkie piętnaście głównych typów serologicznych *Chlamydia trachomatis*, szwedzki wariant *C. trachomatis* (nvCT) oraz sekwencję naturalnie występującą i wariant DR-9 *Neisseria gonorrhoeae*.

ZASADY PROCEDURY

Test **cobas**[®] 4800 CT/NG dla *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae* jest oparty na 2 głównych procesach: (1) zautomatyzowanego przygotowania próbek w celu otrzymania kwasów nukleinowych, w tym DNA CT i NG; (2) jednoczesnej amplifikacji PCR docelowych sekwencji DNA z wykorzystaniem zarówno par primerów komplementarnych swoistych dla CT i NG, jak i detekcji w czasie rzeczywistym oznaczonych fluorescencyjnie, rozszczepionych detekcyjnych sond oligonukleotydowych swoistych dla CT i NG. Podczas procesu zautomatyzowanego przygotowania do wszystkich próbek dodawana jest kontrola wewnętrzna, zawierająca DNA CT i NG, poddawana jednocześnie z każdą próbką amplifikacji i detekcji w celu umożliwienia kontroli całego procesu.

Przygotowanie próbek do testu **cobas**[®] 4800 CT/NG jest zautomatyzowane za pomocą aparatu **cobas x 480**. Próbkę są poddawane lizie w urządzeniu do pobierania próbek lub podczas przygotowania próbek odpowiednio przez czynnik chaotropowy w pożywce **cobas**[®] PCR oraz bufor do lizy. Uwolnione kwasy nukleinowe, razem z dodanym DNA kontroli wewnętrznej CT/NG, są oczyszczane przez ich absorpcję do cząstek szkła magnetycznego, czyszczone i oddzielane od tych cząstek, po czym są gotowe do procesu amplifikacji i detekcji PCR.

Odczynnik Master Mix zawiera pary primerów oraz sondy swoiste dla DNA plazmidu utajonego CT, DNA genomowego CT genu *ompA*, naturalnie występującego i wariantu docelowego DNA NG w obrębie regionu DR-9 oraz DNA kontroli wewnętrznej CT i NG.

Amplifikacja PCR

Wybór sekwencji docelowej

Poza DNA chromosomalnym, *C. trachomatis* zawiera około 7500 par zasad plazmidu utajonego, wspólnego dla wszystkich typów serologicznych *C. trachomatis*^{18,19}. W teście **cobas**[®] 4800 CT/NG wykorzystano primery CT – CP102 i CP103 – do określenia sekwencji około 206 nukleotydów w obrębie utajonego plazmidowego DNA *C. trachomatis*. Dodatkowo w teście **cobas**[®] 4800 CT/NG wykorzystano również primery CT – CTMP101 i CTMP102 – do określenia sekwencji około 182 nukleotydów w obrębie DNA chromosomalnego *C. trachomatis*.

Docelowy obszar, w którym występuje *N. gonorrhoeae*, to wysoce konserwatywny region powtórzeń prostych, zwany DR-9. W teście **cobas**[®] 4800 CT/NG wykorzystano primery NG – NG514 i NG519 – do określenia sekwencji około 190 nukleotydów z tego regionu. Dodatkowo w teście **cobas**[®] 4800 CT/NG wykorzystano również dodatkowy zestaw primerów NG – NG552 i NG579 – do określenia drugiej sekwencji około 215 nukleotydów rozpoznanych jako wariant sekwencji konserwatywnej z tego regionu.

Amplifikacja sekwencji docelowej

Opracowane próbki są dodawane do mieszaniny amplifikującej w płytce z mikrodołkami, w której następuje amplifikacja PCR. Mieszanina reakcyjna jest podgrzewana w celu oddzielenia wyizolowanego dwuniciowego DNA oraz odstąpienia sekwencji primerów docelowych. Podczas schładzania mieszaniny primery hybrydują do DNA docelowego. W obecności jonów Mn²⁺ i nadmiaru trifosforanów dezoksyrybonukleotydów (dNTP) polimeraza DNA Z05 wydłuża przyłączone primery wzdłuż docelowych matryc, tworząc dwuniciowe DNA. Proces ten kończy pierwszy cykl PCR, dostarczając dwuniciowej kopii DNA docelowych regionów DNA CT i (lub) NG oraz DNA kontroli wewnętrznej CT/NG. Powtórzenie tego procesu wywołuje amplifikację DNA między docelowymi sekwencjami primera docelowego, powodując utworzenie dwuniciowej cząsteczki DNA, zwanej amplikonem. Analizator **cobas z 480** automatycznie powtarza powyższy proces przez określoną liczbę cykli, w każdym z nich zmierzając do podwojenia ilości amplikonu DNA. Wymagana liczba cykli jest zaprogramowana w oprogramowaniu **cobas**[®] 4800. Amplifikacja zachodzi tylko w docelowych regionach swoistych dla CT i (lub) NG, między odpowiadającymi im primerami; cały plazmid utajony CT lub genomu CT i (lub) NG nie podlegają amplifikacji.

Amplifikacja kontroli wewnętrznej

Kontrola wewnętrzna CT/NG stanowi kombinację dwóch niezakaźnych rekombinowanych DNA plazmidowych, każdy z regionami wiążącymi identycznymi z docelowymi sekwencjami genomowymi *C. trachomatis* lub *N. gonorrhoeae*. Oba rekombinowane DNA plazmidowe mają identyczną randomizowaną, wewnętrzną sekwencję docelową i swoisty region wiążący sondy, odróżniający kontrolę wewnętrzną CT/NG od amplikonu docelowego. Powyższe cechy wybrano, aby zapewnić niezależną amplifikację DNA kontroli wewnętrznej CT/NG i docelowych DNA *C. trachomatis* oraz *N. gonorrhoeae*. Odczynnik kontroli wewnętrznej CT/NG jest dołączony do testu **cobas**[®] 4800 CT/NG i jest on wprowadzany do każdej próbki w aparacie **cobas x 480** podczas procesu przetwarzania próbki.

Amplifikacja wybiórcza

Amplifikację wybiórczą badanego kwasu nukleinowego z próbki przy użyciu testu **cobas**[®] 4800 CT/NG uzyskuje się dzięki zastosowaniu enzymu AmpErase (uracylo-N-glikozylaza) i trójfosforanu dezoksyurydyny (dUTP). Enzym AmpErase rozpoznaje i katalizuje niszczenie nici DNA zawierających dezoksyurydynę²⁰, lecz nie DNA zawierającego dezoksytymidynę. Dezoksyurydyny nie stwierdza się w występującym naturalnie DNA, natomiast jest ona zawsze obecna w amplikonie z uwagi na stosowanie trójfosforanu dezoksyurydyny zamiast trójfosforanu tymidyny jako jednego spośród dNTPs w odczynniku Master Mix; dlatego też jedynie amplikon zawiera dezoksyurydynę. Dezoksyurydyna powoduje wrażliwość zanieczyszczającego amplikonu na rozkład przez enzym AmpErase przed amplifikacją docelowego DNA. Enzym AmpErase zawarty w odczynniku Master Mix katalizuje rozszczepienie DNA zawierającego dezoksyurydynę w miejscu reszt dezoksyurydynowych przez otwarcie pierścienia dezoksyrybozy w pozycji C1. Podczas ogrzewania w pierwszym cyklu termicznym w pH zasadowym odczynnika Master Mix łańcuch amplikonu DNA pęka w pozycji dezoksyurydyny, w ten sposób wykluczając dalszą amplifikację DNA. Enzym AmpErase jest nieczynny w temperaturach powyżej 55°C, tj. w czasie trwania całego cyklu termicznego, dlatego nie niszczy on amplikonu docelowego. Wykazano, że test **cobas**[®] 4800 CT/NG dezaktywuje co najmniej 10³ kopii zawierającego dezoksyurydynę amplikonu CT/NG na każdą reakcję PCR.

Detekcja produktów reakcji PCR w teście cobas[®] 4800 CT/NG

Test **cobas**[®] 4800 CT/NG wykorzystuje technologię reakcji PCR w czasie rzeczywistym^{21,22}. Zastosowanie sond znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym pozwala na detekcję w czasie rzeczywistym gromadzenia się produktu reakcji PCR przez monitorowanie intensywności emisji barwników fluorescencyjnych, uwalnianych w trakcie procesu amplifikacji. Sondy składają się z oligonukleotydów swoistych dla plazmidu utajonego CT, regionu *ompA* CT, NG DR-9, NG DR-9var i kontroli wewnętrznej CT/NG, wszystkich znakowanych barwnikiem reporterowym i wygaszczem. Gdy oznakowane barwnikami fluorescencyjnymi cząsteczki sond są nienaruszone, fluorescencja reportera jest przytłumiona bliskością wygaszacza, na zasadzie efektu przenoszenia energii typu Förstera. Podczas reakcji PCR sondy ulegają hybrydyzacji z odpowiednią sekwencją docelową, a następnie rozszczepieniu pod wpływem posiadanej przez termostabilną polimerazę DNA Z05 aktywności 5' do 3' nukleazy. Od chwili rozdzielenia reportera i wygaszacza nie zachodzi już zjawisko wygaszania, a aktywność fluorescencyjna barwników reporterowych się nasila. Amplifikację docelowych CT, docelowych NG i kontroli wewnętrznej CT/NG mierzy się niezależnie od siebie i z wykorzystaniem różnych długości fal. Proces ten jest powtarzany przez określoną liczbę cykli; w każdym wzrasta nasilenie aktywności pojedynczych barwników reporterowych.

ODCZYNNIKI

cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit

Zestaw do przygotowania próbek systemu **cobas**[®] 4800
(P/N: 05235782190)

c4800 SMPL PREP

240 testów

MGP 10 × 4,5 ml
(Cząsteczki szkła magnetycznego systemu **cobas**[®] 4800)

Cząsteczki szkła magnetycznego
93% izopropanolu

EB 10 × 18 ml
(Bufor do elucji systemu **cobas**[®] 4800)

Bufor Tris
0,09% azydku sodu

cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit

Zestaw do przygotowania próbek systemu **cobas**[®] 4800
(P/N: 05235804190)

c4800 SMPL PREP

960 testów

MGP 10 × 13,5 ml
(Cząsteczki szkła magnetycznego systemu **cobas**[®] 4800)

Cząsteczki szkła magnetycznego
93% izopropanolu

EB 10 × 18 ml
(Bufor do elucji systemu **cobas**[®] 4800)

Bufor Tris
0,09% azydku sodu

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Zestaw buforów płuczających systemu cobas® 4800 (P/N: 05235863190)	c4800 WB	240 testów
WB (Bufor płuczający systemu cobas® 4800) Cytrynian sodu dwuwodny 0,05% N-metyloizotiazolonu HCl		10 × 55 ml
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Zestaw buforów płuczających systemu cobas® 4800 (P/N: 05235871190)	c4800 WB	960 testów
WB (Bufor płuczający systemu cobas® 4800) Cytrynian sodu dwuwodny 0,05% N-metyloizotiazolonu HCl		10 × 200 ml
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych systemu cobas® 4800 (P/N: 05235812190)	c4800 LIQ CYT	240 testów
PK (Proteinaza K cobas® 4800) Bufor Tris EDTA Glicerol Chlorek wapnia Octan wapnia < 2% proteinazy K		10 × 0,9 ml
SDS (Odczynnik SDS systemu cobas® 4800) Bufor Tris 0,2% SDS 0,09% azydku sodu		10 × 3 ml
LYS (Bufor do lizy systemu cobas® 4800) Bufor Tris 37% (udział wagowy) chlorowodorku guanidyny < 5% polidokanolu		10 × 10 ml
cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych systemu cobas® 4800 (P/N: 05235839190)	c4800 LIQ CYT	960 testów
PK (Proteinaza K cobas® 4800) Bufor Tris EDTA Glicerol Chlorek wapnia Octan wapnia < 2% proteinazy K		20 × 1,2 ml
SDS (Odczynnik SDS systemu cobas® 4800) Bufor Tris 0,2% dodecylosiarczanu sodu 0,09% azydku sodu		10 × 9 ml
LYS (Bufor do lizy systemu cobas® 4800) Bufor Tris 37% (wagowo) chlorowodorku guanidyny < 5% polidokanolu		10 × 36 ml

cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit
Zestaw do amplifikacji/detekcji **cobas® 4800 CT/NG**
(P/N: 05235952190)

c4800 CT/NG AMP/DET

240 testów

CT/NG MMX

(Odczynnik **cobas® 4800 CT/NG Master Mix**)

Bufor Tricine
Octan potasu
Wodorotlenek potasu
Glicerol
< 0,01% dATP, dCTP, dGTP, dUTP
< 0,01% preparatu primerów sensownych i antysensownych CT i NG
< 0,01% roztworu znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym sond CT i NG
< 0,01% roztworu znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym sond dla kontroli wewnętrznej
< 0,01% aptameru oligonukleotydowego
< 0,10% polimerazy DNA Z05 (bakteryjnej)
< 0,10% enzymu AmpErase (uracylo-N-glikozylazy) (bakteryjnej)
0,09% azydku sodu

10 × 0,5 ml

CT/NG Mn

(Roztwór manganu **cobas® 4800 CT/NG**)

< 1,0% octanu manganu
< 0,02% kwasu octowego lodowatego
0,09% azydku sodu

10 × 1,5 ml

cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit
Zestaw do amplifikacji/detekcji **cobas® 4800 CT/NG**
(P/N: 05235979190)

c4800 CT/NG AMP/DET

960 testów

CT/NG MMX

(Odczynnik **cobas® 4800 CT/NG Master Mix**)

Bufor Tricine
Octan potasu
Wodorotlenek potasu
Glicerol
< 0,01% dATP, dCTP, dGTP, dUTP
< 0,01% preparatu primerów sensownych i antysensownych CT i NG
< 0,01% roztworu znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym sond CT i NG
< 0,01% roztworu znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym sond dla kontroli wewnętrznej
< 0,01% aptameru oligonukleotydowego
< 0,10% polimerazy DNA Z05 (bakteryjnej)
< 0,10% enzymu AmpErase (uracylo-N-glikozylazy) (bakteryjnej)
0,09% azydku sodu

20 × 1,0 ml

CT/NG Mn

(Roztwór manganu **cobas® 4800 CT/NG**)

< 1,0% octanu manganu
< 0,02% kwasu octowego lodowatego
0,09% azydku sodu

10 × 1,5 ml

c4800 CDIL

cobas® 4800 System Control Diluent Kit
Zestaw rozcieńczalników kontroli systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235847190)

10 zestawów

CDIL

(Rozcieńczalnik kontroli systemu **cobas® 4800**)

Bufor Tris
37% chlorowodoru guanidyny

10 × 4,3 ml

cobas® 4800 CT/NG Controls Kit
Zestaw kontroli **cobas® 4800 CT/NG**
(P/N: 05235928190)

c4800 CT/NG CTLS

10 zestawów

CT/NG (+) C

(Kontrola dodatnia **cobas® 4800 CT/NG**)

Bufor Tris
EDTA
0,05% azydku sodu
< 0,002% poly rA RNA (syntetycznego)
< 0,01% niezakaźnego plazmidu DNA (bakteryjnego) zawierającego sekwencje *C. trachomatis*
< 0,01% niezakaźnego plazmidu DNA (bakteryjnego) zawierającego sekwencje *N. gonorrhoeae*

10 × 0,5 ml

(-) C 10 × 0,5 ml
(Kontrola ujemna systemu **cobas**® 4800)
Bufor Tris
EDTA
0,05% azydku sodu
< 0,002% poly rA RNA (syntetycznego)

CT/NG IC 10 × 0,3 ml
(Kontrola wewnętrzna **cobas**® 4800 CT/NG)
Bufor Tris
EDTA
0,05% azydku sodu
< 0,002% poly rA RNA (syntetycznego)
< 0,01% niezakaźnego plazmidu DNA (bakteryjnego) zawierającego sekwencje wiążące primer *C. trachomatis* oraz swoisty region wiążący sondę
< 0,01% niezakaźnego plazmidu DNA (bakteryjnego) zawierającego sekwencje wiążące primer *N. gonorrhoeae* oraz swoisty region wiążący sondę

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

A. DO STOSOWANIA W DIAGNOSTYCE *IN VITRO*.

- B. Niniejszy test jest przeznaczony do stosowania z próbkami wymazów z szyjki macicy oraz wymazów z pochwy pobranych przy użyciu zestawu do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit i zestawu do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit, z moczem pobranym od mężczyzn i kobiet przy użyciu zestawu do pobierania moczu **cobas**® PCR Urine Sample Kit lub zestawu z podłożem **cobas**® PCR Media Kit i próbkami z szyjki macicy pobranymi do roztworu PreservCyt® Solution.
- C. Nie należy pipetować za pomocą ust.
- D. Nie wolno jeść, pić ani palić w obszarach roboczych laboratorium. Posługując się próbkami i odczynnikami z zestawów, należy stosować jednorazowe rękawice, fartuchy laboratoryjne oraz odpowiednią ochronę oczu. Trzeba dokładnie umyć ręce po pracy z próbkami i odczynnikami testowymi.
- E. Należy unikać skażenia odczynników: bakteryjnego i przez DNA.
- F. Należy zutylizować wszystkie nieużyte odczynniki, postępując zgodnie z przepisami krajowymi i lokalnymi.
- G. Nie wolno używać odczynników po upływie ich dat przydatności.
- H. Nie należy używać odczynników ani pojemników, które są widocznie uszkodzone lub wykazują oznaki wycieku.
- I. Nie należy poddawać odczynników pulowaniu.
- J. Karty charakterystyki są dostępne na żądanie w lokalnym przedstawicielstwie firmy Roche.
- K. W celu zapobieżenia zanieczyszczeniu konieczne jest noszenie rękawic i ich zmiana przed przystąpieniem do ponownej pracy z próbkami i odczynnikami **cobas**® 4800.
- L. Z próbkami należy obchodzić się tak jak z materiałem zakaźnym, stosując laboratoryjne procedury bezpieczeństwa, takie jak określone w dokumentach *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*²³ oraz CLSI Document M29-A3²⁴.
- M. Pożywka **cobas**® PCR Media (z próbki zawierającej próbkę podstawową), **LYS** oraz **CDIL**, zawierająca chlorowodorek guanidyny. **Nie należy dopuścić do bezpośredniego kontaktu między chlorowodorkiem guanidyny i podchlorynem sodu (wybielaczem) ani innymi wysoce reaktywnymi odczynnikami, takimi jak kwasy lub zasady. Takie mieszaniny mogą wydzielać trujące gazy.** Jeśli płyn zawierający chlorowodorek guanidyny ulegnie rozlaniu, do czyszczenia należy używać odpowiedniego detergentu laboratoryjnego i wody. Jeśli rozlany płyn zawiera potencjalne czynniki zakaźne, do czyszczenia należy **NAJPIERW** używać detergentu laboratoryjnego i wody, a następnie 0,5% roztworu podchlorynu sodu.
- N. Odczynnik **MGP** zawiera izopropanol i jest wysoce łatwopalny. Należy przechowywać go z dala od otwartego ognia i potencjalnych źródeł iskiei.
- O. **EB, SDS, CT/NG MMX, CT/NG Mn, (-) C, CT/NG (+) C** oraz **CT/NG IC** zawierają azydek sodu. Azydek sodu może wchodzić w reakcje z instalacjami wodno-kanalizacyjnymi wykonanymi z ołowiu lub miedzi, tworząc silnie wybuchowe azydki metali. Usuwając roztwory zawierające azydek sodu do zlewów laboratoryjnych, należy spłukać rury dużą ilością zimnej wody, aby zapobiec nagromadzeniu azydków.
- P. Podczas pracy z jakimikolwiek odczynnikami należy używać osłony oczu oraz fartuchów laboratoryjnych i rękawic jednorazowych. Należy unikać kontaktu wymienionych materiałów ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do kontaktu, miejsce tego kontaktu należy natychmiast spłukać dużą ilością wody. Jeżeli nie zostaną podjęte odpowiednie działania lecznicze, może dojść do oparzeń. W razie rozlania przed wytarciem należy rozcieńczyć wodą.
- Q. Wszystkie przedmioty jednorazowego użytku są przeznaczone do jednokrotnego użycia. Nie wolno wykorzystywać ich ponownie.
- R. Do czyszczenia aparatu **cobas x 480** lub analizatora **cobas z 480** nie wolno używać roztworu podchlorynu sodu (wybielacz). Czyszczenia aparatu **cobas x 480** lub analizatora **cobas z 480** należy dokonywać zgodnie z procedurami opisanymi w podręczniku użytkownika systemu **cobas**® 4800 System.
- S. Dodatkowe ostrzeżenia, środki ostrożności oraz procedury mające na celu zredukowanie ryzyka zakażenia, dotyczące aparatu **cobas x 480** lub analizatora **cobas z 480** można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu **cobas**® 4800 System.
- T. Należy poinformować lokalny właściwy organ o wszelkich poważnych zdarzeniach, które mogą wystąpić podczas stosowania tego testu.

WYMAGANIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I UŻYTKOWANIA

A. *Nie należy zamrażać odczynników.*

- B. Zestaw do przygotowania próbek (**MGP**, **EB**), zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych (**PK**, **SDS**, **LYS**), zestaw do amplifikacji/detekcji (**CT/NG MMX**, **CT/NG Mn**) oraz zestaw kontroli CT/NG (**CT/NG (+) C**, **(-) C** oraz **CT/NG IC**) należy przechowywać w temperaturze 2–8°C. Odczynniki te zachowują stabilność do podanej daty przydatności.
- C. Zestaw buforów płuczających (**WB**) oraz zestaw rozcieńczalników kontroli (**CDIL**) należy przechowywać w temperaturze 15–25°C. Odczynniki te zachowują stabilność do podanej daty przydatności.

DOSTARCZONE MATERIAŁY

- A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit**
Zestaw do przygotowania próbek systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235782190) c4800 SMPL PREP **240 testów**
- MGP**
(Cząsteczki szkła magnetycznego systemu **cobas® 4800**)
- EB**
(Bufor do elucji systemu **cobas® 4800**)
- B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit**
Zestaw do przygotowania próbek systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235804190) c4800 SMPL PREP **960 testów**
- MGP**
(Cząsteczki szkła magnetycznego systemu **cobas® 4800**)
- EB**
(Bufor do elucji systemu **cobas® 4800**)
- C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit**
Zestaw buforów płuczających systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235863190) c4800 WB **240 testów**
- WB**
(Bufor płuczający systemu **cobas® 4800**)
- D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit**
Zestaw buforów płuczających systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235871190) c4800 WB **960 testów**
- WB**
(Bufor płuczający systemu **cobas® 4800**)
- E. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit**
Zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235812190) c4800 LIQ CYT **240 testów**
- PK**
(Proteinaza K **cobas® 4800**)
- SDS**
(Odczynnik SDS systemu **cobas® 4800**)
- LYS**
(Bufor do lizy systemu **cobas® 4800**)
- F. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit**
Zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych systemu **cobas® 4800**
(P/N: 05235839190) c4800 LIQ CYT **960 testów**
- PK**
(Proteinaza K **cobas® 4800**)
- SDS**
(Odczynnik SDS systemu **cobas® 4800**)
- LYS**
(Bufor do lizy systemu **cobas® 4800**)
- G. cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit**
Zestaw do amplifikacji/detekcji **cobas® 4800 CT/NG**
(P/N: 05235952190) c4800 CT/NG AMP/DET **240 testów**
- CT/NG MMX**
(Odczynnik **cobas® 4800 CT/NG Master Mix**)
- CT/NG Mn**
(Roztwór manganu **cobas® 4800 CT/NG**)

<p>H. cobas® 4800 CT/NG Amplification/Detection Kit Zestaw do amplifikacji/detekcji cobas® 4800 CT/NG (P/N: 05235979190)</p> <p>CT/NG MMX (Odczynnik cobas® 4800 CT/NG Master Mix)</p> <p>CT/NG Mn (Roztwór manganu cobas® 4800 CT/NG)</p>	c4800 CT/NG AMP/DET	960 testów
<p>I. cobas® 4800 System Control Diluent Kit Zestaw rozcieńczalników kontroli systemu cobas® 4800 (P/N: 05235847190)</p> <p>CDIL (Rozcieńczalnik kontroli systemu cobas® 4800)</p>	c4800 CDIL	10 zestawów
<p>J. cobas® 4800 CT/NG Controls Kit Zestaw kontroli cobas® 4800 CT/NG (P/N: 05235928190)</p> <p>CT/NG (+) C (Kontrola dodatnia cobas® 4800 CT/NG)</p> <p>(-) C (Kontrola ujemna systemu cobas® 4800)</p> <p>CT/NG IC (Kontrola wewnętrzna cobas® 4800 CT/NG)</p>	c4800 CT/NG CTLS	10 zestawów

MATERIAŁY WYMAGANE, LECZ NIEDOSTARCZANE

Obsługa próbek i odczynników

- Zestaw do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem **cobas® PCR Uni Swab Sample Kit** (Roche P/N 07958030190)
- Zestaw do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem **cobas® PCR Dual Swab Sample Kit** (Roche P/N 07958021190)
- Zestaw jednorazowego stojaka probówki z podłożem **cobas® PCR Disposable Tube Stand Kit** (Roche P/N 07958064190) (opcjonalny)
- Zestaw do pobierania próbek moczu **cobas® PCR Urine Sample Kit** (Roche P/N 05170486190)
- Zestaw z podłożem **cobas® PCR Media Kit** (Roche P/N: 06466281190)
- Końcówki CO-RE, 1000 µl, statyw 96 (Roche P/N 04639642001 lub Hamilton P/N 235905)
- Pojemnik na odczynniki 50 ml (Roche P/N 05232732001)
- Pojemnik na odczynniki 200 ml (Roche P/N 05232759001)
- Płytki (z głębokimi dołkami) do ekstrakcji systemu **cobas® 4800** (Roche P/N 05232716001)
- Płytki AD 0,3 ml (z mikrodołkami) i film uszczelniający system **cobas® 4800** (Roche P/N 05232724001)
- Trwała torba na odpady [Roche P/N 05530873001 (mała) lub 04691989001 (duża)]
- Plastikowa zsuwnia Hamilton STAR (Roche P/N 04639669001)
- Probówki okrągłodenne 13 ml (Roche P/N 07958048190) do użytku jako wtórne probówki na próbki
- Korki, kolor naturalny (Roche P/N 07958056190) do ponownego zamykania przetworzonych próbek w okrągłodennych probówkach typu Roche 13 ml
- Rękawice jednorazowe bezpudrowe

Przyrządy i oprogramowanie

- Aparat **cobas x 480**
- Analizator **cobas z 480**
- Jednostka sterująca systemem **cobas® 4800** z oprogramowaniem systemu w wersji 2.2 lub nowszej
- Oprogramowanie **cobas® CT/NG AP** systemu **cobas® 4800** w wersji 2.0.0 lub nowszej

OPCJONALNE WYPOSAŻENIE ORAZ MATERIAŁY

- Pipety: umożliwiające dozowanie do 1000 µl
- Końcówki z barierą aerozoloną bez DNazy: umożliwiające dozowanie do 1000 µl
- Wirówka laboratoryjna, wyposażona w rotor wychylony o minimalnej wartości RCF równej 1500
- Osobna płytka magnetyczna (Roche P/N 05440777001)
- Mieszadło wibracyjne (do mieszania jednej probówki)
- Mieszadło wibracyjne typu vortexer do mieszania wielu probówek [np. VWR P/N 58816-116]

POBIERANIE, TRANSPORT I PRZECHOWYWANIE PRÓBEK

UWAGA: *Ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się jak z materiałem potencjalnie zakaźnym.*

A. Pobieranie próbek

Próbki wymazów z szyjki macicy oraz wymazów z pochwy pobranych przy użyciu zestawu do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit i zestawu do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit, mocz pobrany od mężczyzn i kobiet przy użyciu zestawu do pobierania moczu **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit lub zestawu z podłożem **cobas**[®] PCR Media Kit i próbki z szyjki macicy pobrane do roztworu PreservCyt[®] Solution były walidowane do stosowania z testem **cobas**[®] 4800 CT/NG. Podczas pobierania wymazów z kanału szyjki macicy oraz wymazów z pochwy i próbek moczu odpowiednio przy użyciu zestawu do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit, zestawu do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit oraz zestawu do pobierania próbek moczu **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit i zestawu z podłożem **cobas**[®] PCR Media Kit należy postępować zgodnie z instrukcją producenta. Próbki z szyjki macicy należy pobierać zgodnie z instrukcjami producenta płynnego podłoża PreservCyt[®] Solution.

B. Transport próbek

Próbki wymazów z szyjki macicy oraz wymazów z pochwy pobranych przy użyciu zestawu do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit i zestawu do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit, mocz pobrany od mężczyzn i kobiet przy użyciu zestawu do pobierania moczu **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit lub zestawu z podłożem **cobas**[®] PCR Media Kit i próbki z szyjki macicy pobrane do roztworu PreservCyt[®] Solution mogą być transportowane w temperaturze 2–30°C. Próbki CT/NG w pożywce **cobas**[®] PCR Media i płynnym podłożu PreservCyt[®] Solution muszą być transportowane zgodnie z krajowymi, federalnymi, stanowymi i lokalnymi przepisami dotyczącymi transportu czynników chorobotwórczych.²⁵

C. Przechowywanie próbek

Próbki wymazu z kanału szyjki macicy i próbki wymazu z pochwy pobrane za pomocą zestawu do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem **cobas**[®] PCR Media Dual Swab Sample Kit i zestawu do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem **cobas**[®] PCR Media Uni Swab Sample Kit oraz mocz mężczyzn i kobiet pobrany za pomocą zestawu do pobierania próbek moczu **cobas**[®] PCR Urine Sample Kit lub zestawu z podłożem **cobas**[®] PCR Media Kit mogą być przechowywane w temperaturze 2–30°C przez maksymalnie 12 miesięcy od stabilizacji próbek w podłożu **cobas**[®] PCR Media. Próbki z szyjki macicy pobrane do płynnego podłoża PreservCyt[®] Solution można przechowywać w temperaturze 2–30°C do 12 miesięcy.

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

UWAGA: *Wszystkie odczynniki poza odczynnikiami CT/NG MMX i CT/NG Mn, przed załadowaniem do aparatu cobas x 480, muszą znajdować się w temperaturze pokojowej. Odczynniki CT/NG MMX i CT/NG Mn można ładować do aparatu bezpośrednio z temperatury przechowywania 2–8°C, ponieważ ich temperatura zrównoważy się do temperatury otoczenia wewnątrz aparatu cobas x 480 podczas procesu ich przetwarzania.*

UWAGA: *Próbki pobrane do pożywki cobas[®] PCR oraz płynnego podłoża PreservCyt[®] Solution przed załadowaniem do aparatu cobas x 480 muszą znajdować się w temperaturze pokojowej przez co najmniej 30 minut.*

UWAGA: *Jeśli konieczne jest przeniesienie próbek z ich podstawowej probówki do pobierania z pożywką cobas[®] PCR do probówek wtórnych, opatrzonych właściwym kodem kreskowym, do przenoszenia próbek należy używać pipetorów z końcówkami z barierą aerozolową lub z dodatnim wypieraniem. Aby uniknąć zanieczyszczenia, należy zachować ostrożność.*

UWAGA: *Szczegółowe instrukcje obsługi można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu cobas[®] 4800 System.*

Liczba testów w serii:

System **cobas**[®] 4800 jest przeznaczony do obsługi testu **cobas**[®] 4800 CT/NG o liczbie próbek od 1 do 94 oraz kontroli (do 96 testów w jednym cyklu pracy). Każdy zestaw do przygotowania próbek systemu **cobas**[®] 4800, zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych systemu **cobas**[®] 4800 i zestaw buforu płuczącego systemu **cobas**[®] 4800 zawiera ilość odczynników wystarczającą na 10 cykli pracy 24 testów (240 testów w zestawie) lub 96 testów (960 testów w zestawie). Zestaw do amplifikacji/detekcji **cobas**[®] 4800 CT/NG zawiera ilość odczynników wystarczającą na 10 cykli pracy po 24 testy (240 testów w zestawie) lub 96 testów (960 testów w zestawie); w celu optymalizacji wykorzystania odczynników dla 48 lub 72 testów można użyć kilka zestawów po 240 testów. Zestaw rozcieńczalników kontroli systemu **cobas**[®] 4800 i zestaw kontroli **cobas**[®] 4800 CT/NG zawierają ilość odczynników wystarczającą na 10 cykli pracy (10 kompletów w zestawie). Minimalna liczba dla jednego cyklu pracy w systemie **cobas**[®] 4800 to 1 próbka plus kontrole. Do przeprowadzenia każdego cyklu pracy konieczne jest jedno powtórzenie kontroli ujemnej [(-) C] systemu **cobas**[®] 4800 i jedno powtórzenie kontroli dodatniej [CT/NG (+) C] systemu **cobas**[®] 4800 CT/NG (patrz część „Kontrola jakości”).

Przebieg pracy:

UWAGA: *Chociaż nie stanowi to optymalnego zużycia odczynników, do cyklu pracy 24 próbek można użyć zestawu do przygotowania 960 testów, a do cyklu pracy 24, 48 lub 72 próbek można użyć zestawu do amplifikacji/detekcji 960 testów CT/NG.*

Test **cobas**[®] 4800 CT/NG można przeprowadzać z zastosowaniem dwóch przebiegów pracy, o nazwach w oprogramowaniu **cobas**[®] 4800: „Full workflow” lub „Recovery workflow”.

CT/NG Full Workflow:

Przebieg pracy „CT/NG Full Workflow” obejmuje przygotowanie próbek w aparacie **cobas x 480** oraz amplifikację/detekcję w analizatorze **cobas z 480**. Szczegółowe informacje można znaleźć w części „Przeprowadzanie przebiegu pracy Full Workflow” poniżej oraz w podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800**.

CT/NG Recovery Workflow:

Przebieg pracy „CT/NG Recovery Workflow” obejmuje ręczne przygotowanie płytek PCR przy użyciu eluatu z przetworzonej płytki głębokodołkowej, a następnie amplifikację/detekcję w analizatorze **cobas z 480**. Szczegółowe informacje można znaleźć w części „Przeprowadzanie przebiegu pracy Recovery Workflow” poniżej oraz w podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800**.

Próbki:

Za pomocą testu **cobas® 4800 CT/NG** zatwierdzono następujące rodzaje próbek: a) próbki wymazu z kanału szyjki macicy w pożywce **cobas® PCR** (wymazówka), b) próbki pobrane przez lekarza i próbki wymazów pobranych przez pacjentkę z pochwy zgodnie z instrukcjami lekarza w pożywce **cobas® PCR** (wymazówka), c) próbki moczu mężczyzn i kobiet stabilizowane w pożywce **cobas® PCR** (mocz) oraz d) próbki z szyjki macicy pobrane do płynnego podłoża PreservCyt® Solution (PC). Na potrzeby przetwarzania w aparacie **cobas x 480** wymazy z kanału szyjki macicy, wymazy z pochwy i próbki moczu muszą znajdować się w pojemnikach próbek z pożywką **cobas® PCR** opatrzonych właściwym kodem kreskowym lub w okrągłodennej probówce 13 ml, opatrzonej właściwym kodem kreskowym. Na potrzeby przetwarzania w aparacie **cobas x 480** próbki z szyjki macicy muszą znajdować się w podstawowym pojemniku płynnego podłoża PreservCyt® Solution opatrzonym właściwym kodem kreskowym lub w okrągłodennej probówce 13 ml, opatrzonej właściwym kodem kreskowym. W celu uzyskania informacji na temat procedur właściwego kodowania kreskowego należy zapoznać się z podręcznikiem użytkownika systemu **cobas® 4800** oraz listą kodów kreskowych dopuszczalnych dla systemu **cobas® 4800**.

Próbki wymazu z kanału szyjki macicy oraz wymazu z pochwy:

UWAGA: *Zestawy odczynników wymagane do przetwarzania próbek wymazu z kanału szyjki macicy oraz wymazu z pochwy w urządzeniu cobas x 480 obejmują: zestaw do przygotowania próbek systemu cobas® 4800, zestaw rozcieńczalników kontroli systemu cobas® 4800, zestaw buforu płuczącego systemu cobas® 4800, zestaw do amplifikacji/detekcji cobas® 4800 CT/NG oraz zestaw kontroli cobas® 4800 CT/NG.*

UWAGA: *Do pobierania wymazów z kanału szyjki macicy oraz wymazów z pochwy do testu cobas® 4800 CT/NG należy stosować wyłącznie zestaw do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit lub zestaw do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą i podłożem cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit. Używanie testu cobas® 4800 CT/NG z innymi przyrządami do pobierania wymazów i innymi rodzajami pożywek nie zostało zatwierdzone.*

UWAGA: *Aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu przetworzonych próbek, do ponownego zamykania próbek po ich przetworzeniu należy używać dodatkowych korków dla pożywki cobas® PCR w innym kolorze (neutralnym; patrz rozdział „Materiały wymagane, lecz niedostarczane”).*

UWAGA: *Próbki wymazów z kanału szyjki macicy i wymazów z pochwy zawierające jedną wymazówkę w probówce z pożywką cobas® PCR mogą być bezpośrednio przetwarzane w systemie cobas® 4800. W razie konieczności można – przed załadowaniem próbki z próbką do aparatu – wyjąć wymazówkę (szczegółowe informacje można znaleźć w Podręczniku użytkownika systemu cobas® 4800 System).*

UWAGA: *Właściwie pobrana próbka wymazu z kanału szyjki macicy i wymazu z pochwy powinna zawierać jedną wymazówkę z trzonkiem przełamanym na linii podziału. Trzonki wymazówek przełamane ponad linię podziału będą się wydawać dłuższe niż normalnie i mogą zostać zgięte, aby zmieściły się w probówce z pożywką cobas® PCR. Może to spowodować zablokowanie systemu, co może być powodem braku wyników testu. Jeśli próbka wymazu ma trzonek przełamany w niewłaściwy sposób, należy wyjąć wymazówkę przed przystąpieniem do przetwarzania w aparacie cobas x 480.*

UWAGA: *Oczekujące na przetwarzanie podstawowe próbki z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy i pochwy, niezawierające wymazówek lub z dwiema wymazówkami, które nie zostały pobrane zgodnie z instrukcją znajdującą się w zestawie do pobierania próbek z wymazówką pojedynczą podłożem cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit i zestawie do pobierania próbek z dwiema wymazówkami i podłożem cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit nie powinny być badane.*

UWAGA: *Nie należy przetwarzać próbek wymazów z kanału szyjki macicy i pochwy które zawierają widoczną krew lub mają ciemnobrązowy kolor.*

UWAGA: *Czasami oczekujące na przetwarzanie próbki wymazów z kanału szyjki macicy i wymazów z pochwy poddane stabilizacji zawierają zbyt dużą ilość śluzu, który może być powodem błędu pipetowania (np. skrzep lub inny rodzaj blokady) w aparacie cobas x 480. Przed ponownym przetestowaniem próbek z widocznymi podczas procesu wstępnego przetwarzania skrzepami należy wyjąć i wyrzucić wymazówkę, a następnie ponownie zamknąć korkiem i mieszać na mieszadle wibracyjnym przez 30 sekund, aby rozproszyć nadmiar śluzu.*

UWAGA: *Próbki wymazów z kanału szyjki macicy i wymazów z pochwy mogą dwukrotnie zostać poddane testowaniu w aparacie cobas x 480, podczas gdy wymazówka znajduje się w probówce do pobierania. Jeśli konieczny jest dodatkowy proces testowania lub pierwsze oznaczenie nie powiodło się z powodu błędu pipetowania (np. skrzep lub inny rodzaj blokady), należy wyjąć wymazówkę, a pozostały płyn musi mieć co najmniej 1,0 ml objętości.*

Probówkę z pożywką **cobas® PCR**, zawierającą próbkę wymazu, można otworzyć i załadować bezpośrednio do aparatu **cobas x 480** lub można przenieść porcję co najmniej 1,0 ml próbki do opatrzonej właściwym kodem kreskowym, okrągłodennej próbki 13 ml i załadować do aparatu **cobas x 480**.

UWAGA: Podczas przenoszenia próbek z podstawowych pojemników do wtórnych, okrągłodennych probówek 13 ml, należy zachować ostrożność. Przed przeniesieniem należy wymieszać próbki. Należy zmieniać końcówki pipet dla każdej z próbek.

Próbki moczu mężczyzn i kobiet:

UWAGA: Zestawy odczynników wymagane do przetwarzania próbek moczu w urządzeniu cobas x 480 obejmują: zestaw do przygotowania próbek systemu cobas® 4800, zestaw rozcieńczalników kontroli systemu cobas® 4800, zestaw buforu płuczącego systemu cobas® 4800, zestaw do amplifikacji/detekcji cobas® 4800 CT/NG oraz zestaw kontroli cobas® 4800 CT/NG.

UWAGA: Do pobierania próbek moczu do testu cobas® 4800 CT/NG należy używać tylko zestawu do pobierania próbek moczu cobas® PCR Urine Sample Kit lub zestawu z podłożem cobas® PCR Media Kit. Używanie testu cobas® 4800 CT/NG z innymi przyrządami do pobierania moczu i innymi rodzajami pożywek nie zostało zatwierdzone.

UWAGA: Aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu przetworzonych próbek, do ponownego zamykania próbek po ich przetworzeniu należy używać dodatkowych korków dla pożywki cobas® PCR w innym kolorze (neutralnym; patrz rozdział „Materiały wymagane, lecz niedostarczane”).

UWAGA: Menisk poziomu płynu w nieprzetestowanych próbkach moczu musi znajdować się między dwiema czarnymi liniami okienka oznakowania probówki z pożywką cobas® PCR. Jeśli poziom płynu sięga powyżej lub poniżej tych linii, oznacza to, że próbka nie została pobrana we właściwy sposób i nie może zostać użyta do oznaczenia.

UWAGA: Nie należy przetwarzać próbek moczu, które zawierają widoczną krew lub mają ciemnobrązowy kolor.

Probówkę z pożywką cobas® PCR, zawierającą próbkę moczu, można otworzyć i załadować bezpośrednio do aparatu cobas x 480 lub można przenieść porcję co najmniej 1,5 ml próbki do opatrzonej właściwym kodem kreskowym, okrągłodennej probówki 13 ml i załadować do aparatu cobas x 480.

UWAGA: Podczas przenoszenia próbek z podstawowych pojemników do wtórnych, okrągłodennych probówek 13 ml, należy zachować ostrożność. Przed przeniesieniem należy wymieszać próbki. Należy zmieniać końcówki pipet dla każdej z próbek.

Jeden cykl pracy może obejmować każde połączenie próbek z kanału szyjki macicy, pochwy oraz moczu i każda próbka może zostać poddana testowaniu dla CT lub NG bądź CT i NG.

Próbki z szyjki macicy:

UWAGA: Zestawy odczynników wymagane do przetwarzania próbek z szyjki macicy w urządzeniu cobas x 480 obejmują: zestaw do przygotowania próbek systemu cobas® 4800, zestaw do przygotowania płynu do badań cytologicznych systemu cobas® 4800, zestaw buforu płuczącego systemu cobas® 4800, zestaw do amplifikacji/detekcji cobas® 4800 CT/NG oraz zestaw kontroli cobas® 4800 CT/NG.

UWAGA: Test cobas® 4800 CT/NG został zatwierdzony dla próbek z szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution. Używanie testu cobas® 4800 CT/NG z próbkami z szyjki macicy pobranymi do innych rodzajów pożywek nie zostało zatwierdzone. Używanie testu cobas® 4800 CT/NG z innymi rodzajami pożywek może prowadzić do otrzymania fałszywie ujemnych, fałszywie dodatnich i (lub) nieważnych wyników.

UWAGA: W systemie cobas® 4800 można przetwarzać próbki z szyjki macicy w pojemnikach podstawowych i wtórnych. Podczas dzielenia próbek na alikwoty z pojemników podstawowych do opatrzonych właściwym kodem kreskowym okrągłodennych probówek 13 ml, w celu ich przetworzenia w aparacie cobas x 480, do postępowania z próbkami należy używać pipetorów z końcówkami z barierą aerozolową lub dodatnim wypieraniem. Aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu, do ponownego zamykania próbek po ich przetworzeniu należy używać dodatkowych korków do tych probówek w innym kolorze (neutralnym; patrz rozdział „Materiały wymagane, lecz niedostarczane”).

UWAGA: Podczas przenoszenia próbek z podstawowych pojemników do wtórnych, okrągłodennych probówek 13 ml, należy zachować ostrożność. Przed przeniesieniem należy zamieszać próbki w mieszkadle wibracyjnym. Należy zmieniać końcówki pipet po zakończeniu postępowania z każdą z próbek.

UWAGA: Nie należy przetwarzać próbek pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution, które zawierają widoczną krew lub mają ciemnobrązowy kolor.

Minimalna objętość wypełnienia, jaka musi znajdować się w podstawowych pojemnikach zawierających płynne podłoże PreservCyt® Solution dla próbek z szyjki macicy, wynosi 3,0 ml. Stosując wtórne okrągłodenne probówki 13 ml należy napełniać je minimalną objętością 1,0 ml i maksymalną objętością 10 ml.

Jeden cykl pracy dla próbek z szyjki macicy może obejmować każde połączenie ramek z pojemnikami podstawowymi i wtórnymi oraz każda próbka może zostać poddana testowaniu dla CT lub NG bądź CT i NG.

UWAGA: Próbek z szyjki macicy nie można przetwarzać w tym samym cyklu pracy z próbkami z kanału szyjki macicy, pochwy ani moczu. Aby zwiększyć wykorzystanie odczynnika do maksimum, należy przetwarzać 22 testy próbek z szyjki macicy na cykl pracy (z uwzględnieniem jednej ujemnej kontroli systemu cobas® 4800 oraz jednej dodatkowej kontroli systemu cobas® 4800 CT/NG), wykorzystując zestaw 240 testów lub serii składających się z 94 testów próbek z szyjki macicy na cykl pracy (z uwzględnieniem jednej ujemnej kontroli systemu cobas® 4800 oraz jednej dodatkowej kontroli systemu cobas® 4800 CT/NG), wykorzystując zestaw 960 testów.

Przebiegi pracy

Przeprowadzanie przebiegu pracy Full Workflow:

- A. Testowi **cobas**[®] 4800 CT/NG można poddawać cykle pracy od 1 do 94 próbek oraz jedną kontrolę ujemną systemu **cobas**[®] 4800 i jedną kontrolę dodatnią systemu **cobas**[®] 4800 CT/NG.
- B. Uruchom system i wykonaj procedury konserwacyjne, postępując zgodnie z instrukcjami opisanymi w podręczniku użytkownika systemu **cobas**[®] 4800 System.
- C. Uruchom nowy cykl pracy, klikając przycisk „New run”.
- D. W oknie „Select test” jako przebieg pracy wybierz „Full”, a następnie wybierz test „CT/NG”.
- E. Wprowadź nazwę cyklu pracy lub pozostaw domyślną nazwę cyklu pracy, a następnie kliknij „OK”, aby kontynuować.
- F. Postępuj zgodnie ze wskazówkami kreatora konfiguracyjnego oprogramowania, dotyczącymi ładowania próbek.

UWAGA: Próbki z kanału szyjki macicy, pochwy i moczu mogą być ładowane w dowolnej kolejności do opatrzonych kodami kreskowymi próbek podstawowych lub wtórnych.

UWAGA: Próbki z szyjki macicy w płynnym podłożu PreservCyt[®] Solution można przetwarzać w tym samym cyklu pracy w ramach z fiolkami zawierającymi próbki podstawowe lub próbkami wtórnymi. Jeżeli do przetwarzania są wykorzystywane fiołki podstawowe PreservCyt, przed załadowaniem należy zamieszać każdą fiołkę na mieszadle wibracyjnym.

- G. Wybierz rodzaj próbki dla każdej z próbek.
 - Wybierz „Swab” w przypadku zlecenia próbek wymazu z kanału szyjki macicy lub pochwy
 - Wybierz „Urine” w przypadku zlecenia próbek moczu
 - Wybierz „PC” w przypadku zlecenia próbek PreservCyt
- H. Wybierz żądany wynik dla każdej z próbek.
 - Wybierz żądany wynik „CT/NG”, aby raportować zarówno wyniki testu CT, jak i NG.
 - Wybierz żądany wynik „CT”, aby raportować tylko wynik testu CT.
 - Wybierz żądany wynik „NG”, aby raportować tylko wynik testu NG.
- I. Postępuj zgodnie ze wskazówkami kreatora konfiguracyjnego oprogramowania, dotyczącymi ładowania wszystkich produktów.
- J. Postępuj zgodnie ze wskazówkami kreatora konfiguracyjnego oprogramowania, dotyczącymi ładowania wszystkich odczynników.

UWAGA: Kontrole [CT/NG (+) C, CT/NG IC i (-) C] nie są ładowane wraz z próbkami. Są one ładowane do nośnika na odczynnik podczas ładowania odczynnika. Kontrolom CT/NG (+) i (-) są przydzielone odpowiednio dwie pozycje (A1 i B1) każdej z płytek do ekstrakcji i płytek AD.

UWAGA: System cobas[®] 4800 ma wewnętrzny zegar, kontrolujący czas, przez jaki odczynniki znajdują się w systemie. Po zeskanowaniu WB na zakończenie procesu ładowania jest przeznaczona 1 godzina. Następnie należy kliknąć przycisk „Start”. Na zakładce „Workplace” wyświetlany jest zegar odliczający czas. System nie zezwoli na rozpoczęcie kolejnego cyklu pracy, jeżeli zegar aparatu przeterminował się.

UWAGA: Aby zapewnić właściwe przeniesienie odczynnika MGP, zamieszaj w mieszadle wibracyjnym lub energicznie wstrząśnij butelką MGP przed umieszczeniem jej w pojemniku na odczynnik.

- K. Załaduj odczynnik do przygotowywania próbek (**WB, MGP, EB, SDS i LYS**) do pojemników na odczynnik opatrzonych kodem kreskowym, stosując metodę „zeskanuj, zeskanuj, włóż, umieść”:
 - Zeskanuj kod kreskowy butelki odczynnika.
 - Zeskanuj kod kreskowy pojemnika na odczynnik.
 - Włóż odczynnik do pojemnika.
 - Umieść wypełniony pojemnik na odczynnik w nośniku na odczynnik.
- L. Pojemniki na odczynnik są dostępne w dwóch rozmiarach: 200 ml i 50 ml. Postępuj zgodnie ze wskazówkami kreatora konfiguracyjnego oprogramowania, dotyczącymi wyboru pojemnika na odczynnik odpowiednich rozmiarów. Kody kreskowe pojemnika na odczynnik muszą znajdować się po prawej stronie nośnika.

UWAGA: Odczynniki do amplifikacji/detekcji (CT/NG MMX i CT/NG Mn), kontrole [CT/NG (+) C, CT/NG IC i (-) C] oraz rozcieńczalniki kontroli (CDIL) są ładowane bezpośrednio do nośnika na odczynnik i automatycznie skanowane przez aparat cobas x 480.

UWAGA: Wszystkie odczynniki i pojemniki na odczynnik są opatrzone kodem kreskowym i są przeznaczone do jednokrotnego użycia. Oprogramowanie cobas[®] 4800 umożliwia śledzenie użycia odczynników oraz pojemników na odczynnik i odrzucenie wcześniej używanych odczynników lub pojemników na odczynnik. Oprogramowanie weryfikuje także, czy do aparatu załadowano wystarczającą ilość odczynników.

UWAGA: Oprogramowanie cobas[®] 4800 monitoruje datę ważności wszystkich odczynników. Odczynniki po upływie daty ważności nie zostaną dopuszczone do stosowania w systemie cobas[®] 4800.

- N. Po pomyślnym zakończeniu procesu przygotowania próbek** kliknij przycisk „Unload”, aby wyładować nośnik na płytce.
 - ** Stan przygotowania próbki można sprawdzić w tym momencie, przed kliknięciem przycisku „Unload”. Patrz podręcznik użytkownika systemu **cobas**[®] 4800 System.

O. Aby uszczelnić płytkę z mikrodołkami, przenieść płytkę do analizatora **cobas z 480** i rozpocząć cykl pracy amplifikacji i detekcji, postępuj zgodnie z instrukcją opisaną w podręczniku użytkownika systemu **cobas**[®] 4800.

UWAGA: System cobas® 4800 ma wewnętrzny zegar, kontrolujący czas, jaki upływa od momentu dodania przygotowanych próbek do odczynnika Master Mix będącego w użyciu. Amplifikację i detekcję należy rozpocząć jak najszybciej, jednak nie później niż 90 minut od zakończenia przebiegu w aparacie cobas x 480. Na zakładce „Workplace” wyświetlany jest zegar odliczający czas. System przerwie przebieg, jeżeli ten czas zostanie przekroczony.

- P. Po zakończeniu procesu amplifikacji i detekcji wyładuj płytkę z mikrodołkami z analizatora **cobas z 480**.
- Q. Aby przeglądać i akceptować poszczególne wyniki, postępuj zgodnie z instrukcją opisaną w podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800**.

Przeprowadzanie przebiegu pracy Recovery Workflow:

UWAGA: Przebieg pracy Recovery jest dostępny jako opcja przywracania, w przypadku gdy pełny przebieg pracy nie może zostać zakończony z powodu okoliczności, na które użytkownik nie ma wpływu (np. wyłączenie zasilania podczas cyklu amplifikacji/detekcji).

UWAGA: Tylko próbki, których przetwarzanie w aparacie cobas x 480 zakończyło się pomyślnie, mogą zostać poddane procesowi amplifikacji/detekcji z zastosowaniem cyklu pracy Recovery. Podczas cyklu pracy Recovery kontrola systemu dotycząca odczynników i innych produktów jest ograniczona. Podczas przebiegu pracy Recovery nie zachodzi śledzenie pozycji próbek — użytkownik końcowy musi się upewnić, że bieżąca pozycja próbki w płytce z mikrodołkami odpowiada przypisanej jej pozycji w pliku harmonogramu pracy raportu układu płytki Recovery. Podczas przygotowywania płytki z mikrodołkami konieczne jest zachowanie maksymalnej ostrożności, aby zapewnić właściwe przygotowanie reakcji PCR oraz w celu uniknięcia zakażenia.

UWAGA: Próbki przetworzone w aparacie cobas x 480 mają ograniczoną stabilność. Muszą one zostać poddane amplifikacji/detekcji w przebiegu pracy Recovery Workflow w ciągu 24 godzin, jeśli są przechowywane w temperaturze od 2°C do 30°C.

- A. Rozpocznij cykl pracy Recovery, klikając przycisk „New run”.
- B. W oknie „Select test” jako przebieg pracy wybierz „Recovery”, a następnie wybierz test „CT/NG”.
- C. Wprowadź nazwę cyklu pracy lub pozostaw domyślną nazwę cyklu pracy, a następnie kliknij „OK”, aby kontynuować.
- D. Wybierz cykl pracy do odzyskania.
- E. W przypadku stosowania oprogramowania CT/NG AP w wersji 2.1 lub nowszej zeskanuj oryginalny identyfikator DWP z pełnego przebiegu pracy.
- F. Wprowadź nowy identyfikator MWP.
- G. Wprowadź identyfikatory odczynników Master Mix oraz **CT/NG Mn** dla wszystkich fiolek odczynników do amplifikacji/detekcji w zestawie.
- H. Przygotuj odczynnik Master Mix dla testu **cobas® 4800 CT/NG**:
1. W przypadku zestawu 240 testów dodaj 240 µl odczynnika **CT/NG Mn** do jednej fiołki **CT/NG MMX** (fiolka 0,5 ml z zestawu 240 testów).
 2. W przypadku zestawu 960 testów dodaj 450 µl odczynnika **CT/NG Mn** do każdej z dwóch fiołek **CT/NG MMX** (fiolki 1,0 ml z zestawu 960 testów).

UWAGA: Cykl pracy Recovery musi rozpocząć się w ciągu 90 minut od dodania odczynnika CT/NG Mn do CT/NG MMX. System nie kontroluje czasu, jaki upływa od momentu dodania przygotowanych próbek do roboczego odczynnika Master Mix, będącego w użyciu w przebiegu pracy Recovery. Użytkownik końcowy musi zapewnić, że amplifikacja i detekcja rozpoczęła się w wyznaczonym czasie.

- I. Dokładnie zmieszaj odczynnik roboczy Master Mix, ostrożnie odwracając fiołkę (fiolki). Nie mieszaj roboczego odczynnika Master Mix w mieszadle wibracyjnym.
- J. Przenieś 25 µl odczynnika roboczego Master Mix do odpowiednich pozycji w płytce z mikrodołkami.
- K. Umieść płytkę do ekstrakcji cyklu pracy, który ma zostać powtórzony, na osobną płytkę magnetyczną.
- L. Ręcznie przenieś 25 µl eluatu z pozycji w płytce do ekstrakcji do odpowiednich pozycji w płytce z mikrodołkami. Upewnij się, że zostały zachowane właściwe pozycje (np. eluat w pozycji A1 płytki do ekstrakcji jest przeniesiony do pozycji A1 płytki z mikrodołkami). Upewnij się, że do płytki z mikrodołkami nie został przeniesiony odczynnik MGP.
- M. Aby uszczelnić płytkę z mikrodołkami, postępuj zgodnie z instrukcją opisaną w podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800**.
- N. Odwiruj płytkę z mikrodołkami za pomocą wirówki z rotorem wychylnym przez co najmniej 5 sekund przy wartości RCF wynoszącej 1500.
- O. Przenieś płytkę do analizatora **cobas z 480** i rozpocznij cykl amplifikacji i detekcji.
- P. Po zakończeniu procesu amplifikacji i detekcji wyładuj płytkę z mikrodołkami z analizatora **cobas z 480**.
- Q. Aby przeglądać i akceptować poszczególne wyniki, postępuj zgodnie z instrukcją opisaną w podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800**.

Interpretacja wyników

UWAGA: Cały proces walidacji testu i cyklu pracy jest realizowany przez oprogramowanie cobas® 4800.

UWAGA: Ważny cykl pracy może obejmować zarówno ważne, jak i nieważne wyniki próbek.

W przypadku prawidłowego cyklu wyniki próbek interpretuje się w sposób przedstawiony w tabeli 1:

Tabela 1
Interpretacja wyników testu cobas® 4800 CT/NG

Test cobas® 4800 CT/NG	Raport wyniku i jego interpretacja
Żądany wynik „CT/NG”:	
POS CT, POS NG	CT dodatnie, NG dodatnie. Wynik testu próbki na obecność DNA CT i NG jest dodatni.
NEG CT, NEG NG	CT ujemne*, NG ujemne*. Jeśli DNA CT lub NG jest obecne, mogło nie zostać wykryte.
POS CT, NEG NG	CT dodatnie, NG ujemne*. Wynik badania próbki na obecność DNA CT jest dodatni. DNA NG, jeśli jest obecne, mogło nie zostać wykryte.
POS CT, Invalid NG	CT dodatnie, NG nieważne. Wynik badania próbki na obecność DNA CT jest dodatni. Wynik dla NG jest nieważny. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik NG. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.
NEG CT, POS NG	CT ujemne*, NG dodatnie. DNA CT, jeśli jest obecne, mogło nie zostać wykryte. Wynik badania próbki na obecność DNA NG jest dodatni.
Invalid CT, POS NG	CT nieważne, NG dodatnie. Wynik dla CT jest nieważny. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik CT. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę. Wynik badania próbki na obecność DNA NG jest dodatni.
Invalid CT, NEG NG	CT nieważne, NG ujemne*. Wynik dla CT jest nieważny. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik CT. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę. DNA NG, jeśli jest obecne, mogło nie zostać wykryte.
NEG CT, Invalid NG	CT ujemne*, NG nieważne. DNA CT, jeśli jest obecne, mogło nie zostać wykryte. Wynik dla NG jest nieważny. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik NG. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.
Invalid	CT nieważne, NG nieważne. Wyniki zarówno dla CT, jak i NG są nieważne. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik CT i NG. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.
Failed	Brak wyników dla próbki Instrukcje dotyczące przeglądania znaczników cyklu pracy i zalecanych czynności można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu cobas® 4800 .
Żądany wynik „CT”:	
POS CT	CT dodatnie. Wynik badania próbki na obecność DNA CT jest dodatni.
NEG CT	CT ujemne*. DNA CT, jeśli jest obecne, mogło nie zostać wykryte.
Invalid	CT nieważne. Wynik dla CT jest nieważny. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik CT. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.
Failed	Brak wyników dla próbki Instrukcje dotyczące przeglądania znaczników cyklu pracy i zalecanych czynności można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu cobas® 4800 . W celu otrzymania ważnych wyników CT ponownie przeprowadź test oryginalnej próbki.
Żądany wynik „NG”:	
POS NG	NG dodatnie. Wynik badania próbki na obecność DNA NG jest dodatni.
NEG NG	NG ujemne*. DNA NG, jeśli jest obecne, mogło nie zostać wykryte.
Invalid	NG nieważne. Wynik dla NG jest nieważny. Oryginalna próbka nie powinna być poddawana testowi więcej niż dwa razy, aby otrzymać ważny wynik NG. Jeżeli wyniki nadal są nieważne, należy pozyskać nową próbkę.
Failed	Brak wyników dla próbki Instrukcje dotyczące przeglądania znaczników cyklu pracy i zalecanych czynności można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu cobas® 4800 . W celu otrzymania ważnych wyników NG ponownie przeprowadź test oryginalnej próbki.

* Wynik ujemny nie wyklucza obecności zakażenia CT i (lub) NG, ponieważ wyniki są zależne od odpowiedniego pobrania próbki, nieobecności inhibitorów oraz obecności ilości DNA wystarczającej do detekcji.

LISTA FLAG WYNIKÓW

Tabela poniżej wymienia flagi dotyczące interpretacji wyniku.

Tabela 2
Lista flag dla testu cobas® 4800 CT/NG

Kod flagi	Opis	Zalecane działanie
R20	Kontrola dodatnia jest nieważna.	Wartości kontroli dodatnich były nieważne. 1. Powtórz cały przebieg ze świeżymi odczynnikami. 2. Jeżeli problem powtarza się, skontaktuj się z serwisem firmy Roche.
R21	Wynik dla kontroli ujemnej jest błędny.	Wartości kontroli ujemnych były nieważne. Aby uniknąć przeniesienia, należy postępować zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. 1. Powtórz cały przebieg ze świeżymi odczynnikami. 2. Jeżeli problem powtarza się, skontaktuj się z serwisem firmy Roche.
X3	Błąd: Wykryto skrzep. Próbka nie została przetworzona.	Upewnij się, że próbki obsługiwano zgodnie z opisem przebiegu pracy. 1. Sprawdź próbkę pod kątem skrzepów. 2. Jeśli obecne jest urządzenie do pobierania próbek, wyjmij je z próbki na próbkę. Zamknij ponownie i wymieszaj na mieszadle wibracyjnym. 3. Ponownie oznacz próbkę.
X4	Błąd: Wystąpił błąd pipetowania. Próbka nie została przetworzona.	Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest niewystarczająca objętość próbki lub błąd mechaniczny podczas pipetowania. 1. Upewnij się, że jest dostępna wystarczająca objętość próbki. 2. Jeśli obecne jest urządzenie do pobierania próbek, wyjmij je z próbki na próbkę. 3. Sprawdź, czy płytka zrzucająca końcówkę jest umieszczona prawidłowo. 4. Ponownie oznacz próbkę.

KONTROLA JAKOŚCI

Każdy cykl pracy obejmuje jeden zestaw kontroli dodatnich i ujemnych testu **cobas® 4800 CT/NG**. W przypadku każdego cyklu pracy, aby przez oprogramowanie **cobas® 4800** zostały wyświetlone możliwe do odnotowania wyniki testu **cobas® 4800 CT/NG** tego cyklu pracy, muszą zostać uzyskane ważne wyniki zarówno dla kontroli dodatniej, jak i ujemnej.

Dodatnia próba kontrolna

Wynik kontroli CT/NG (+) musi być oznaczony jako „Valid”. Jeżeli wyniki kontroli CT/NG (+) ciągle są nieważne, skontaktuj się z miejscowym biurem firmy Roche w celu uzyskania pomocy technicznej.

Ujemna próba kontrolna

Wynik kontroli (–) musi być oznaczony jako „Valid”. Jeżeli wyniki kontroli (–) ciągle są nieważne, skontaktuj się z miejscowym biurem firmy Roche w celu uzyskania pomocy technicznej.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE PROCEDURY

Jak w przypadku każdej procedury testowej, dla prawidłowego przeprowadzenia badania kluczowe znaczenie ma zachowanie zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Z uwagi na wysoką czułość analityczną niniejszego testu należy przedsięwziąć wyjątkową ostrożność, używając odczynników oraz mieszanin do amplifikacji, aby zapobiec kontaminacji.

OGRANICZENIA METODY

- Do badań należy używać tylko określonych rodzajów próbek. Zatwierdzono tylko użycie testu **cobas® 4800 CT/NG** z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy oraz próbkami pobranymi przez lekarza i próbkami wymazów pobranymi z pochwy przez pacjentkę zgodnie z instrukcjami lekarza do pożywki **cobas® PCR (UT)**, i próbkami moczu kobiet i mężczyzn, stabilizowanymi w pożywce **cobas® PCR (UUT)** oraz próbkami z szyjki macicy pobranymi do płynnego podłoża PreservCyt® Solution (PC).
- Poniżej zamieszczono listę niektórych substancji wpływających na wynik testu.
 - Obecność śluzu w próbkach z kanału szyjki macicy i szyjki macicy może hamować PCR i prowadzić do fałszywie ujemnych wyników testu. Aby zapewnić optymalną skuteczność testu, konieczne jest stosowanie próbek wolnych od śluzu. Przed pobraniem próbki należy użyć gąbki lub dodatkowego gazika, aby usunąć wydzielinę szyjki macicy i upływy.
 - Próbki moczu poddane stabilizacji w pożywce **cobas® PCR** zawierającej powyżej 0,35% (udział obj.) krwi mogą dawać wyniki fałszywie ujemne.
 - Próbki wymazów z kanału szyjki macicy, próbki wymazów z pochwy oraz próbki wymazów z szyjki macicy zawierające powyżej 5% (udział obj.) krwi pełnej nie wpływały na wynik testu. Próbki zawierające powyżej 5% (v/v) krwi pełnej mogą dać wyniki nieprawidłowe lub fałszywie ujemne.

- Próbki wymazów z kanału szyjki macicy, próbki wymazów z pochwy oraz próbki moczu, wszystkie stabilizowane w pożywce **cobas**[®] PCR oraz zawierające więcej niż 1×10^5 komórek jednojądrowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMC)/ml, a także próbki wymazów z szyjki macicy, zawierające więcej niż 1×10^7 komórek PBMC/ml, mogą dawać wyniki nieważne lub fałszywie ujemne.
 - Próbki moczu pobrane od pacjentek, które wcześniej zastosowały sprzedawany bez recepty nawilżający produkt dopochwowy Replens[®], mogą dawać wyniki nieważne lub fałszywie ujemne.
 - Próbki moczu pobrane od pacjentek, które wcześniej zastosowały sprzedawane bez recepty żele dopochwowe RepHresh[™] Odor Eliminating Vaginal Gel i RepHresh[™] Clean Balance, mogą dawać wyniki nieważne lub fałszywie ujemne.
3. Detekcja *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* jest zależna od liczby mikroorganizmów obecnych w próbce. Wpływ na nią mogą mieć metody pobrania próbek, czynniki zależne od pacjenta (tj. wiek, wywiad w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, obecność objawów), stadium zakażenia i (lub) szczepy wywołujące zakażenie *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*.
 4. Wyniki fałszywie ujemne mogą się pojawiać na skutek hamowania polimerazy. Kontrola wewnętrzna CT/NG jest dołączona do testu **cobas**[®] 4800 CT/NG, aby pomóc w identyfikacji próbek zawierających substancje mogące zaburzać izolację kwasu nukleinowego i amplifikację PCR.
 5. Częstość występowania zakażenia w populacji może wpływać na skuteczność testu. Dodatkowo wartości predykcyjne ulegają zmniejszeniu przy badaniu populacji z niską częstością zachorowań lub osób, u których nie występuje ryzyko zakażenia. Ponieważ częstość występowania *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* w niektórych populacjach lub grupach pacjentów może być niewielka, odsetek wyników fałszywie dodatnich może przekraczać odsetek wyników rzeczywiście dodatnich, co sprawia, że wartość predykcyjna dodatniego wyniku badania jest bardzo mała. Niektórzy pacjenci rzeczywiście zakażeni nie zostaną zidentyfikowani na podstawie oznaczenia pojedynczej próbki, dlatego też nie można określić ani domniamać na podstawie danych klinicznych odsetka wyników fałszywie dodatnich. Odsetek wyników fałszywie dodatnich może zależeć od przeszkolenia personelu, umiejętności laboranta, obchodzenia się z odczynnikami i próbkami oraz innych podobnych czynników, występujących w danym laboratorium.
 6. Uzyskanie wiarygodnych wyników zależy od właściwego pobrania próbki, transportu, przechowywania oraz przetwarzania. Należy postępować zgodnie z procedurami opisanymi w tej ulotce dołączonej do opakowania, ulotek dołączonych do opakowania zestawów do pobierania z pożywką **cobas**[®] PCR oraz Podręcznika użytkownika systemu **cobas**[®] 4800 System.
 7. Dodanie do odczynnika Master Mix **cobas**[®] 4800 CT/NG enzymu AmpErase umożliwia selektywną amplifikację docelowego DNA; jednak aby uniknąć skażenia odczynników, konieczne jest stosowanie dobrej praktyki laboratoryjnej i dokładne przestrzeganie procedur wyszczególnionych w niniejszej instrukcji.
 8. Tego produktu mogą używać wyłącznie osoby przeszkolone w zakresie technik PCR i używania systemu **cobas**[®] 4800.
 9. Zatwierdzono użycie tego produktu tylko z aparatem **cobas x 480** i analizatorem **cobas z 480**. Z tym produktem nie można stosować żadnych innych urządzeń do przygotowania próbek ani systemów do PCR.
 10. Z uwagi na różnice między technologiami zaleca się, aby przed zmianą stosowanych metod użytkownik przeprowadził w laboratorium badania korelacji stosowanych metod w celu określenia występujących między nimi różnic jakościowych. Ze względu na wspomniane wyżej różnice w technologiach, nie należy oczekiwać stuprocentowej zgodności między wynikami.
 11. Nie zaleca się stosowania testu **cobas**[®] 4800 CT/NG do oceny podejrzenia nadużyć seksualnych ani w innych wskazaniach sądowo-lekarskich.
 12. Wyniki testu **cobas**[®] 4800 CT/NG mają charakter jakościowy. Nie stwierdzono korelacji między wartością Ct dodatniego testu **cobas**[®] 4800 CT/NG a liczbą komórek *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* w zakażonej próbce.
 13. Oznaczenia próbek moczu mężczyzn i kobiet za pomocą testu **cobas**[®] 4800 CT/NG zaleca się wykonywać przy użyciu próbek pierwszej porcji moczu (jak określa się pierwsze 10 do 50 ml strumienia moczu). Nie oceniano wpływu innych zmiennych, takich jak pierwsza porcja moczu w porównaniu ze środkową, próbki pobrane po kąpieli itd.
 14. Niewłaściwie pobrane próbki wymazów z kanału szyjki macicy mogą zawierać nadmierną ilość śluzu, który może powodować tworzenie się skrzepów w systemie **cobas**[®] 4800. Jeżeli to zjawisko występuje niezwykle często, próbki wymazów z kanału szyjki macicy można wymieszać na mieszadle wibracyjnym przed załadowaniem do aparatu **cobas x 480**, aby rozproszyć nadmiar śluzu. Wymieszaj próbki na mieszadle wibracyjnym przez 30 sekund z prędkością 1700–1800 obr/min. Aby uzyskać większą skuteczność, użyj mieszadła wibracyjnego na wiele probówek [patrz część „Opcjonalne wyposażenie oraz materiały”].
 15. Nie oceniano również wpływu innych potencjalnych zmiennych, takich jak upławy, stosowanie tamponów, irygacje itd., ani zmiennych związanych z pobieraniem wymazu.
 16. Test **cobas**[®] 4800 CT/NG nie zastępuje badania szyjki macicy ani pobierania próbek z kanału szyjki macicy w diagnostyce zakażeń moczowo-płciowych. Występujące u chorych zapalenie szyjki macicy, zapalenie cewki moczowej, zakażenia dróg moczowych lub pochwy może mieć inne przyczyny lub może być wywoływane przez równoczesne zakażenie innymi patogenami.
 17. Mutacje w obrębie wysoce konserwatywnych regionów DNA plazmidu utajonego lub genomowego DNA *C. trachomatis* lub genomowego DNA *N. gonorrhoeae*, z którymi łączą się primery i (lub) sondy używane w teście **cobas**[®] 4800 CT/NG, choć rzadkie, mogą spowodować niewykrycie obecności bakterii.
 18. Obecność inhibitorów PCR może prowadzić do uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych lub nieważnych.

CHARAKTERYSTYKA SKUTECZNOŚCI

Skuteczność kliniczna z wykorzystaniem próbek klinicznych

Badanie korelacji z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy oraz moczu mężczyzn i kobiet

Skuteczność testu **cobas**[®] 4800 CT/NG i testów referencyjnych z oznaczeniem CE została porównana przez analizę próbek wymazów z kanału szyjki macicy oraz moczu (mężczyzn i kobiet) pobranych od pacjentów zakażonych CT i/lub NG oraz pacjentów zdrowych. Wszystkie próbki wymazów z kanału szyjki macicy zostały pobrane przy użyciu zestawu do pobierania próbek wymazów dla kobiet **cobas**[®] PCR Female Swab Sample Kit do testu **cobas**[®] 4800 CT/NG oraz zestawów testów referencyjnych do pobierania. próbki zostały pobrane w Europie i Ameryce Północnej i zostały przetestowane w Stanach Zjednoczonych i Holandii.

Łącznie przebadano 1318 próbek moczu za pomocą testu **cobas**[®] 4800 CT/NG po wcześniejszym przeprowadzeniu badań standardowych przy użyciu testów referencyjnych. Ogółem 37 próbek wyłączono z analizy. Trzydzieści próbek było oznakowanych nieprawidłowo podczas badania NAAT 1, test **cobas**[®] 4800 CT/NG dwóch próbek nie powiódł się z powodu skrępowania wytworzonych podczas przetwarzania próbek, a pięć próbek z powodu wielokrotnej inhibicji (cztery próbki wielokrotnie nieważne w teście NAAT 1 oraz 1 próbka wielokrotnie nieważna w teście **cobas**[®] 4800 CT/NG). Łącznie 656 próbek pobranych wymazów z kanału szyjki macicy przebadano za pomocą testu **cobas**[®] 4800 CT/NG i testów referencyjnych. Ogółem 1 próbka została wyłączona z analizy z powodu wielokrotnej inhibicji w teście NAAT 1. Wszystkie wyniki podano w tabelach 2–10, łącznie ze zgodnością wyników dla dodatnich, ujemnych i wszystkich próbek z ich wartościami dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności.

Wyniki próbek moczu na obecność *Chlamydia trachomatis* przedstawiono w tabelach 3–5. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek moczu wyniósł 100,0%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek moczu wyniósł 99,7%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 3) dla wszystkich próbek moczu wyniósł 99,7% dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG oraz testu referencyjnego. Wśród wyników badań moczu, które podzielono względem płci (patrz tabele 4 i 5), zgodność wyników dodatnich wynosiła 100,0% dla próbek moczu pochodzących od mężczyzn i 100,0% dla próbek moczu pochodzących od kobiet [test dokładny Fishera (wartość p około 1,0)], natomiast zgodność wyników ujemnych wynosiła 99,8% dla próbek moczu pochodzących od mężczyzn i 99,4% dla próbek moczu pochodzących od kobiet [test dokładny Fishera (wartość p = 0,9668)]. Całkowita zgodność wynosiła 99,9% dla próbek moczu pochodzących od mężczyzn i 99,5% dla próbek moczu pochodzących od kobiet [test dokładny Fishera (wartość p = 0,9683)]. Test dokładny Fishera wskazuje na brak statystycznie istotnych różnic korelacji między dwiema metodami testowymi w odniesieniu do próbek moczu pochodzących od mężczyzn, pochodzących od kobiet oraz wszystkich próbek moczu.

Wyniki próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście na obecność *Chlamydia trachomatis* przedstawiono w tabeli 6. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 96,0%. Procent zgodności wyników ujemnych dla próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 99,7%, a całkowity procent zgodności dla wszystkich próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 99,1% dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG oraz testu referencyjnego.

Wyniki próbek moczu w teście na obecność *Neisseria gonorrhoeae* przedstawiono w tabelach 7–9. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek moczu wyniósł 100,0%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek moczu wyniósł 99,8%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 7) dla wszystkich próbek moczu wyniósł 99,8% dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG oraz testu referencyjnego. Wśród wyników badań moczu, które podzielono względem płci (patrz tabele 8 i 9), zgodność wyników dodatnich wynosiła 100,0% dla próbek moczu pochodzących od mężczyzn i 100,0% dla próbek moczu pochodzących od kobiet [test dokładny Fishera (wartość p ~1,0)], natomiast zgodność wyników ujemnych wynosiła 99,9% dla próbek moczu pochodzących od mężczyzn i 99,8% dla próbek moczu pochodzących od kobiet [test dokładny Fishera (wartość p = 1,0)]. Całkowita zgodność wynosiła 99,9% dla próbek moczu pochodzących od mężczyzn i 99,8% dla próbek moczu pochodzących od kobiet [test dokładny Fishera (wartość p = 1,0)]. Test dokładny Fishera wskazuje na brak statystycznie istotnych różnic korelacji między dwiema metodami testowymi w odniesieniu do próbek moczu pochodzących od mężczyzn, pochodzących od kobiet oraz wszystkich próbek moczu.

Test próbek wymazów z kanału szyjki macicy na obecność *Neisseria gonorrhoeae* został porównany z dwoma testami referencyjnymi z oznaczeniami CE (NAAT 1 i NAAT 2); wyniki przedstawiono w tabelach 10 i 11. W porównaniu z testem NAAT 1 procent zgodności wyników dodatnich dla próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 100,0%. Procent zgodności wyników ujemnych dla próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 99,3%, a całkowity procent zgodności dla wszystkich próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 99,3% dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG oraz testu referencyjnego NAAT 1. W porównaniu z testem NAAT 2 procent zgodności wyników dodatnich dla próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 100,0%. Procent zgodności wyników ujemnych dla próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 100,0%, a całkowity procent zgodności dla wszystkich próbek wymazów z kanału szyjki macicy wyniósł 100,0% dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG oraz testu referencyjnego NAAT 2.

Tabela 3**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na CT w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek moczu pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych CT**

Mocz ogółem N = 1281		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	115	4*	119
	Ujemny	0	1162	1162
	Razem	115	1166	1281

Zgodność wyników dodatnich = 115/115 = 100,0% (DG CI 95%[§] = 97%)

Zgodność wyników ujemnych = 1162/1166 = 99,7% (DG CI 95%[§] = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 1277/1281 = 99,7% (DG CI 95%[§] = 99%)

*Późniejsze wyniki amplifikacji CT wskazują, że 2 z 4 próbek moczu z rozbieżnymi wynikami były dodatnie.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 4**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na CT w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek moczu mężczyzn pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych CT**

Mocz mężczyzn N = 700		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	70	1*	71
	Ujemny	0	629	629
	Razem	70	630	700

Zgodność wyników dodatnich = 70/70 = 100,0% (DG CI 95%[§] = 95%)

Zgodność wyników ujemnych = 629/630 = 99,8% (DG CI 95%[§] = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 699/700 = 99,9% (DG CI 95%[§] = 99%)

*Wynik badania próbki po przeprowadzeniu dalszych testów nadal wykazywał rozbieżności.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 5**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na CT w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek moczu kobiet pochodzących od pacjentek zdrowych oraz pacjentek zarażonych CT**

Mocz kobiet N = 581		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	45	3*	48
	Ujemny	0	533	533
	Razem	45	536	581

Zgodność wyników dodatnich = 45/45 = 100,0% (DG CI 95%[§] = 92%)

Zgodność wyników ujemnych = 533/536 = 99,4% (DG CI 95%[§] = 98%)

Całkowita zgodność wyników = 578/581 = 99,5% (DG CI 95%[§] = 99%)

*Późniejsze wyniki amplifikacji CT wskazują, że 2 z 3 próbek moczu kobiet z rozbieżnymi wynikami były dodatnie.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 6**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na obecność CT w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek wymazów z kanału szyjki macicy pochodzących od pacjentek zdrowych oraz pacjentek zakażonych CT**

Wymaz wewnątrzszyjkowy N = 445		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Ogółem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	71	1	72
	Ujemny	3*	370	373
	Ogółem	74	371	445

Zgodność wyników dodatnich = 71/74 = 96,0% (DG CI 95%[§] = 89,9%)

Zgodność wyników ujemnych = 370/371 = 99,7% (DG CI 95%[§] = 98,7%)

Całkowita zgodność wyników = 441/445 = 99,1% (DG CI 95%[§] = 98%)

* Późniejsze wyniki amplifikacji CT wskazują, że wszystkie 3 próbki wymazów z kanału szyjki macicy z rozbieżnymi wynikami były dodatnie.

§ Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności.

Tabela 7**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek moczu pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG**

Mocz ogółem N = 1281		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	46	2*	48
	Ujemny	0	1233	1233
	Razem	46	1235	1281

Zgodność wyników dodatnich = $46/46 = 100,0\%$ (DG CI 95%[§] = 92%)

Zgodność wyników ujemnych = $1233/1235 = 99,8\%$ (DG CI 95%[§] = 99%)

Całkowita zgodność wyników = $1279/1281 = 99,8\%$ (DG CI 95%[§] = 99%)

*Wyniki badania wszystkich próbek po przeprowadzeniu dalszych testów nadal wykazywały rozbieżności.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 8**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek moczu mężczyzn pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG**

Mocz mężczyzn N = 700		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	30	1*	31
	Ujemny	0	669	669
	Razem	30	670	700

Zgodność wyników dodatnich = $30/30 = 100,0\%$ (DG CI 95%[§] = 88%)

Zgodność wyników ujemnych = $669/670 = 99,9\%$ (DG CI 95%[§] = 99%)

Całkowita zgodność wyników = $699/700 = 99,9\%$ (DG CI 95%[§] = 99%)

*Wynik badania próbki po przeprowadzeniu dalszych testów nadal wykazywał rozbieżności.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 9**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek moczu kobiet pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG**

Mocz kobiet N = 581		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	16	1*	17
	Ujemny	0	564	564
	Razem	16	565	581

Zgodność wyników dodatnich = $16/16 = 100,0\%$ (DG CI 95%[§] = 79%)

Zgodność wyników ujemnych = $564/565 = 99,8\%$ (DG CI 95%[§] = 99%)

Całkowita zgodność wyników = $580/581 = 99,8\%$ (DG CI 95%[§] = 99%)

*Wynik badania próbki po przeprowadzeniu dalszych testów nadal wykazywał rozbieżności.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 10**Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 1) otrzymanych z próbek wymazów z kanału szyjki macicy pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG**

Wymaz wewnątrzszyjkowy N = 445		Test referencyjny (NAAT 1)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	15	3*	18
	Ujemny	0	427	427
	Razem	15	430	445

Zgodność wyników dodatnich = $15/15 = 100,0\%$ (DG CI 95%[§] = 78%)

Zgodność wyników ujemnych = $427/430 = 99,3\%$ (DG CI 95%[§] = 98%)

Całkowita zgodność wyników = $442/445 = 99,3\%$ (DG CI 95%[§] = 98%)

*Późniejsze wyniki amplifikacji NG wskazują, że 2 z 3 próbek wymazów wewnątrzszyjkowych z rozbieżnymi wynikami były dodatnie.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 11

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG w porównaniu z testem referencyjnym z oznaczeniem CE (NAAT 2) otrzymanych z próbek wymazów z kanału szyjki macicy pochodzących od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG

Wymaz wewnątrzszyjkowy N = 210		Test referencyjny (NAAT 2)		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Test cobas ® 4800 CT/NG	Dodatni	11	0	11
	Ujemny	0	199	199
	Razem	11	199	210

Zgodność wyników dodatnich = 11/11 = 100,0% (DG CI 95%[§] = 72%)

Zgodność wyników ujemnych = 199/199 = 100,0% (DG CI 95%[§] = 98%)

Całkowita zgodność wyników = 210/210 = 100,0% (DG CI 95%[§] = 98%)

[§]Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Badanie korelacji próbek wymazów z pochwy i szyjki macicy pobranych do płynnego podłoża PreservCyt® Solution

Próbki wymazów z pochwy pobrane przez lekarza i pobrane przez pacjentkę do urządzenia do pobierania próbek wymazów dla kobiet **cobas**® PCR oraz próbki PreservCyt uzyskane od pacjentek z objawami i bez objawów, korzystających z usług gabinetów: ginekologiczno-położniczych, leczenia chorób przenoszonych drogą płciową (STD) oraz planowania rodziny, w 12 różnych lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych. Dodatkowo, oprócz próbek z pochwy i PreservCyt, każda pacjentka wyraziła zgodę na pobranie 3 próbek wymazów z kanału szyjki macicy do zestawu do pobierania próbek wymazów dla kobiet **cobas**® PCR Female Swab Sample Kit i dwóch referencyjnych urządzeń do pobierania NAAT (Test amplifikacji kwasów nukleinowych). Jeden z tych testów NAAT stosowano również do oceny próbek PreservCyt. Wszystkie próbki zbadano za pomocą testu **cobas**® 4800 CT/NG.

Działanie testu **cobas**® 4800 CT/NG dla próbek wymazów z pochwy i próbek PreservCyt oparto na całkowitej liczbie wyników dla tych rodzajów próbek w porównaniu z działaniem testu **cobas**® 4800 CT/NG (z mającymi uprzednio oznaczenie CE) próbkami wymazów z kanału szyjki macicy. Wyniki dwóch referencyjnych testów NAAT z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy i PreservCyt wykorzystano do wyjaśnienia rozbieżnych wyników próbek z pochwy oraz PreservCyt w badaniu korelacji.

Łącznie za pomocą testu **cobas**® 4800 CT/NG zbadano próbki od 3238 pacjentów, które stanowiły próbki wymazów z pochwy pobrane przez lekarza lub pobrane samodzielnie przez pacjentkę próbki wymazów z kanału szyjki macicy. Z analizy wycofano sześćdziesiąt pięć próbek (28 wymazów z kanału szyjki macicy, 37 wymazów z pochwy) z powodu niedostatecznej objętości, skrzepów wytworzonych podczas przetwarzania próbek lub pozostałych nieznanymi błędami systemu. W analizie nie brały udziału nieprawidłowe wyniki. Całkowita liczba pacjentów biorących udział w analizie wynosiła ostatecznie 3173¹. Wyniki badania próbek wymazów z pochwy na *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae* zamieszczono odpowiednio w tabelach 12 i 13. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek z pochwy dla *Chlamydia trachomatis* wyniósł 94,6%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek moczu wyniósł 99,6%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 12) dla wszystkich próbek z pochwy wyniósł 99,3% w porównaniu do wyników próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście **cobas**® 4800 CT/NG. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek z pochwy dla *Neisseria gonorrhoeae* wyniósł 97,7%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek moczu wyniósł 99,9%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 13) dla wszystkich próbek z pochwy wyniósł 99,9% w porównaniu do wyników próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście **cobas**® 4800 CT/NG.

Próbki PreservCyt były testowane za pomocą alikwoty 1 ml w próbkach wtórnych przed przetwarzaniem cytologicznym (pre-quot) oraz za pomocą oryginalnej fiolki podstawowej PreservCyt po przetwarzaniu cytologicznym (post-quot). Wyniki w testowaniu PreservCyt pre-quot oraz post-quot porównano z wynikami testu wymazów z kanału szyjki macicy pobranych od tych samych pacjentów za pomocą testu **cobas**® 4800 CT/NG. Próbki pre-quot PreservCyt i próbki wymazów z kanału szyjki macicy pobrano łącznie od 3235 pacjentów. Z analizy wycofano osiemdziesiąt próbek (29 wymazów z kanału szyjki macicy, 51 próbek pre-quot PreservCyt) z powodu skrzepów wytworzonych podczas przetwarzania próbek lub pozostałych nieznanymi błędami systemu, pozostawiając w sumie 3155 pacjentów. W analizie nie brały udziału nieprawidłowe wyniki. Próbki post-quot PreservCyt i próbki wymazów z kanału szyjki macicy pobrano łącznie od 3228 pacjentów do testowania post-quot. Z analizy wycofano dziewięćdziesiąt siedem próbek (28 wymazów z kanału szyjki macicy, 69 próbek post-quot PreservCyt) z powodu niedostatecznej objętości, skrzepów wytworzonych podczas przetwarzania próbek lub pozostałych nieznanymi błędami systemu, pozostawiając w sumie 3131 pacjentów. W analizie nie brały udziału nieprawidłowe wyniki.

Wyniki badania próbek pre-quot PreservCyt na *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae* zamieszczono odpowiednio w tabelach 14 i 15. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek pre-quot PreservCyt na *Chlamydia trachomatis* wyniósł 95,2%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek pre-quot PreservCyt wyniósł 99,5%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 14) dla wszystkich próbek pre-quot PreservCyt wyniósł 99,3% w porównaniu do wyników próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście **cobas**® 4800 CT/NG. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek pre-quot PreservCyt dla *Neisseria gonorrhoeae* wyniósł 95,6%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek pre-quot PreservCyt wyniósł 99,9%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 15) dla wszystkich próbek pre-quot PreservCyt wyniósł 99,8% w porównaniu do wyników próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście **cobas**® 4800 CT/NG. Wyniki badania próbek post-quot PreservCyt na *Chlamydia trachomatis* oraz *Neisseria gonorrhoeae* zamieszczono odpowiednio w tabelach 16 i 17.

Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek post-quot PreservCyt dla *Chlamydia trachomatis* wyniósł 94,5%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek post-quot PreservCyt wyniósł 99,7%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 16) dla wszystkich próbek post-quot PreservCyt wyniósł 99,5% w porównaniu do wyników próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście **cobas**® 4800 CT/NG. Procent zgodności wyników dodatnich dla wszystkich próbek post-quot PreservCyt

¹ Spośród testowanych 3173 próbek wymazów z pochwy, 51,4% było pobieranych przez lekarza, a 48,6% było samodzielnie pobieranych przez pacjentkę.

na *Neisseria gonorrhoeae* wyniósł 95,6%. Procent zgodności wyników ujemnych dla wszystkich próbek post-quot PreservCyt wyniósł 99,9%, a całkowity procent zgodności (patrz tabela 17) dla wszystkich próbek post-quot PreservCyt wyniósł 99,9% w porównaniu do wyników próbek wymazów z kanału szyjki macicy w teście **cobas**® 4800 CT/NG. Wszystkie wyniki zamieszczono w tabelach od 12 do 17, włącznie z wartościami dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności.

Do analizy rozstrzygającej próbek z pochwy zastosowano wyniki testów próbek wymazów z kanału szyjki macicy pochodzące z testów referencyjnych NAAT 3 i NAAT 4. Dodatni wynik testu próbki wymazu z kanału szyjki macicy, pochodzący z jakiegokolwiek testu referencyjnego, wskazywał na wynik prawdziwie dodatni w przypadku próbek wymazów z pochwy z rozbieżnymi wynikami.

Do analizy rozstrzygającej próbek PreservCyt (pre-quot i post-quot) zastosowano wyniki testów próbek wymazów z kanału szyjki macicy pochodzące z testu referencyjnego NAAT 3 i wyniki testów próbek PreservCyt z testu referencyjnego NAAT 4. Na prawdziwie dodatni wynik dla próbek PreservCyt pre-quot lub post-quot z rozbieżnymi wynikami wskazywały co najmniej dwa dodatnie wyniki w trzech możliwych testach NAAT 3 i NAAT 4.

Tabela 12

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na CT z porównaniem próbek wymazów z pochwy z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych CT

Test cobas ® 4800 CT/NG Zakażenie CT N = 3173		Wymaz wewnętrzny		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Wymaz z pochwy	Dodatni	158	13**	171
	Ujemny	9*	2993	3002
	Razem	167	3006	3173

Zgodność wyników dodatnich = 158/167 = 94,6% (DG CI 95%§ = 90%)

Zgodność wyników ujemnych = 2993/3006 = 99,6% (DG CI 95%§ = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 3151/3173 = 99,3% (DG CI 95%§ = 99%)

* Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatnich jest 6 z 9.

** Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatnich jest 8 z 13.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 13

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG z porównaniem próbek wymazów z pochwy z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG

Test cobas ® 4800 CT/NG Zakażenie NG N = 3173		Wymaz wewnętrzny		
		Dodatni	Ujemny	Razem
Wymaz z pochwy	Dodatni	42	2**	44
	Ujemny	1*	3128	3129
	Razem	43	3130	3173

Zgodność wyników dodatnich = 42/43 = 97,7% (DG CI 95%§ = 88%)

Zgodność wyników ujemnych = 3128/3130 = 99,9% (DG CI 95%§ = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 3170/3173 = 99,9% (DG CI 95%§ = 99%)

* Analiza rozbieżnego wyniku za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że wynik jest prawdziwie dodatni

** Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatni jest 1 z 2

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 14

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na CT z porównaniem próbek PreservCyt (pre-Quot) z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych CT

Test cobas ® 4800 CT/NG Zakażenie CT N = 3155		Wymaz wewnętrzny		
		Dodatni	Ujemny	Razem
PreservCyt (pre-quot)	Dodatni	159	15**	174
	Ujemny	8*	2973	2981
	Razem	167	2988	3155

Zgodność wyników dodatnich = 159/167 = 95,2% (DG CI 95%§ = 91%)

Zgodność wyników ujemnych = 2973/2988 = 99,5% (DG CI 95%§ = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 3132/3155 = 99,3% (DG CI 95%§ = 99%)

* Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatnich jest 4 z 8.

** Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatnich jest 6 z 15.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 15

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG z porównaniem próbek PreservCyt (pre-Quot) z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG

Test cobas® 4800 CT/NG Zakażenie NG N = 3155		Wymaz wewnętrzny		
		Dodatni	Ujemny	Razem
PreservCyt (pre-quot)	Dodatni	43	3**	46
	Ujemny	2*	3107	3109
	Razem	45	3110	3155

Zgodność wyników dodatnich = 43/45 = 95,6% (DG CI 95%§ = 85%)

Zgodność wyników ujemnych = 3107/3110 = 99,9% (DG CI 95%§ = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 3150/3155 = 99,8% (DG CI 95%§ = 99%)

* Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatni jest 1 z 2

** Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatni jest 1 z 3

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 16

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na CT z porównaniem próbek PreservCyt (post-Quot) z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych CT

Test cobas® 4800 CT/NG Zakażenie CT N = 3131		Wymaz wewnętrzny		
		Dodatni	Ujemny	Razem
PreservCyt (post-Quot)	Dodatni	155	8**	163
	Ujemny	9*	2959	2968
	Razem	164	2967	3131

Zgodność wyników dodatnich = 155/164 = 94,5% (DG CI 95%§ = 90%)

Zgodność wyników ujemnych = 2959/2967 = 99,7% (DG CI 95%§ = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 3114/3131 = 99,5% (DG CI 95%§ = 99%)

* Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatnich jest 6 z 9.

** Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatnich jest 2 z 8.

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Tabela 17

Podsumowanie wyników testu cobas® 4800 CT/NG na NG z porównaniem próbek PreservCyt (post-Quot) z próbkami wymazów z kanału szyjki macicy od pacjentów zdrowych oraz pacjentów zarażonych NG

Test cobas® 4800 CT/NG Zakażenie NG N = 3131		Wymaz wewnętrzny		
		Dodatni	Ujemny	Razem
PreservCyt (post-Quot)	Dodatni	43	1**	44
	Ujemny	2*	3085	3087
	Razem	45	3086	3131

Zgodność wyników dodatnich = 43/45 = 95,6% (DG CI 95%§ = 85%)

Zgodność wyników ujemnych = 3085/3086 = 99,9% (DG CI 95%§ = 99%)

Całkowita zgodność wyników = 3128/3131 = 99,9% (DG CI 95%§ = 99%)

* Analiza rozbieżnych wyników za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że prawdziwie dodatni jest 1 z 2

** Analiza rozbieżnego wyniku za pomocą testów NAAT 3 i NAAT 4 wskazuje, że wynik jest prawdziwie ujemny

§Wartość dolnej granicy (DG) 95% przedziału ufności

Powtarzalność

Badanie powtarzalności przeprowadzono niezależnie od serii, badającego ośrodka, operatora, cyklu pracy oraz dnia dla testu cobas® 4800 CT/NG w wykrywaniu *Chlamydia trachomatis* (CT) i *Neisseria gonorrhoeae* (NG) za pomocą 3 paneli przygotowanych z wymazów i moczu pobranego do pożywki cobas® PCR oraz płynnego podłoża PreservCyt® Solution. Cykl pracy dla pożywki cobas® PCR (moczu lub wymazu) obejmował 3 powtórzenia dla każdego z 5 członów panelu oraz 1 dodatnią i 1 ujemną kontrolę (razem 17 testów). Jeżeli panele pożywki cobas® PCR połączono w cyklu pracy, znajdowała się w nim tylko 1 dodatnia oraz 1 ujemna kontrola (razem 32 testy). Cykl pracy dla panelu PreservCyt obejmował 6 powtórzeń dla każdego z 5 członów panelu oraz 1 dodatnią i 1 ujemną kontrolę (razem 32 testy). Po 2 operatorów w każdym ośrodku wykonywało po 2 cykle pracy dziennie w czasie 3 dni testów na operatora i na rodzaj panelu (razem 6 dni testów dla każdego

rodzaju panelu i serii odczynnika). Testy przeprowadzono z użyciem 2 serii odczynnika (6 dni testowania na serię) dla panelu pożywki PCR/moczu oraz panelu pożywki **cobas**® PCR/wymazu; panel PreservCyt testowano z użyciem 1 serii odczynnika.

W sumie wykonano 74 cykle pracy, uzyskując 72 ważne cykle pracy dla paneli moczu i wymazu. 2 nieważne cykle pracy były wynikiem błędów aparatu. Wykonano 36 cykli pracy dla panelu PreservCyt i wszystkie z nich były ważne. Ogółem dla każdego z 5 członów panelu w ważnych cyklach pracy wykonano 1080 testów dla każdego rodzaju panelu. W panelu moczu wystąpił 1 nieważny wynik testu, w panelu wymazu wystąpiły 2 nieważne wyniki testów oraz 0 nieważnych wyników w panelu PreservCyt. Te nieważne testy były wynikiem błędów aparatu.

Wszystkie ważne wyniki testów włączono do analiz, w których podano procent zgodności dla *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* oddzielnie dla każdego typu panelu. Dla żadnego parametru (CT i NG) we wszystkich 3 rodzajach panelów nie wystąpiły fałszywie dodatnie wyniki w ujemnych członach panelu, dając procent zgodności wyników ujemnych (NPA) wynoszący 100% dla każdego parametru.

C. trachomatis (tabele 18, 19, 20)

Odnotowano doskonały procent zgodności dla dodatnich członów panelu we wszystkich rodzajach panelów i członach panelów. Najniższy całkowity procent zgodności wyników dodatnich (PPA) wyniósł 98,1% dla członu panelu „1 X LOD CT, NG ujemne” w panelu PreservCyt.

Analiza czynników zmienności wartości Ct pochodzących z ważnych testów wykonanych z użyciem dodatnich członów panelu dała całkowity zakres CV (%) od 1,1% do 1,5% dla panelu moczu; 1,6% do 1,8% dla panelu wymazu; oraz 1,7% do 2,6% dla panelu PreservCyt.

Tabela 18

C. trachomatis: Procent zgodności dla członu panelu dla serii, ośrodka/aparatu oraz dnia – pożywka PCR/mocz

Człon panelu	Odchylenie standardowe (SD) Ct	Ct CV %	Procent zgodności*								
			Seria			Ośrodek/aparat			Dzień		
CT ujemne, NG ujemne	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	71/71	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	72/72	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, NG ujemne	0,54	1,5	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
CT ujemne, 1 X LOD NG	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, 2,5 X LOD NG	0,48	1,3	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 X LOD CT, 1 X LOD NG	0,40	1,1	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

* Dla próbek ujemnych, procent zgodności = (liczba ujemnych wyników/wszystkie ważne wyniki);
Dla próbek dodatnich, procent zgodności = (liczba dodatnich wyników/wszystkie ważne wyniki)

Tabela 19

C. trachomatis: Procent zgodności dla członu panelu dla serii, ośrodka/aparatu oraz dnia – pożywka PCR/wymaz

Człon panelu	Odchylenie standardowe (SD) Ct	Ct CV %	Procent zgodności*								
			Seria			Ośrodek/aparat			Dzień		
CT ujemne, NG ujemne	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, NG ujemne	0,61	1,6	2	100,0	107/107	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	71/71	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	71/71
CT ujemne, 1 X LOD NG	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	71/71	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, 2,5 X LOD NG	0,66	1,8	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 X LOD CT, 1 X LOD NG	0,59	1,6	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

* Dla próbek ujemnych, procent zgodności = (liczba ujemnych wyników/wszystkie ważne wyniki);
Dla próbek dodatnich, procent zgodności = (liczba dodatnich wyników/wszystkie ważne wyniki)

Tabela 20

C. trachomatis: Procent zgodności dla członu panelu dla serii, ośrodka/aparatu oraz dnia – PreservCyt

Człon panelu	Odchylenie standardowe (SD) Ct	Ct CV %	Procent zgodności*								
			Seria			Ośrodek/aparat			Dzień		
CT ujemne, NG ujemne	brak danych	brak danych	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, NG ujemne	0,96	2,6	1	98,1	212/216	1	100,0	72/72	1	98,6	71/72
						2	95,8	69/72	2	97,2	70/72
						3	98,6	71/72	3	98,6	71/72
CT ujemne, 1 X LOD NG	brak danych	brak danych	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, 2,5 X LOD NG	0,86	2,4	1	99,5	215/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	98,6	71/72	2	98,6	71/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 X LOD CT, 1 X LOD NG	0,59	1,7	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
						2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

* Dla próbek ujemnych, procent zgodności = (liczba ujemnych wyników/wszystkie ważne wyniki);
Dla próbek dodatnich, procent zgodności = (liczba dodatnich wyników/wszystkie ważne wyniki)

N. gonorrhoeae (tabele 21, 22, 23)

Odnotowano doskonały procent zgodności dla dodatnich członów panelu we wszystkich rodzajach panelów i członach panelów. Najniższy całkowity PPA wyniósł 97,2% dla członu panelu „CT ujemne, 1 x LOD NG” w panelu PreservCyt.

Analiza czynników zmienności wartości Ct pochodzących z ważnych testów wykonanych z użyciem dodatnich członów panelu dała całkowity zakres CV (%) od 1,2% do 1,5% dla panelu moczu; 1,4% do 1,9% dla panelu wymazu; oraz 1,9% do 4,1% dla panelu PreservCyt.

Tabela 21

N. gonorrhoeae: Procent zgodności dla członu panelu dla serii, ośrodka/aparatu oraz dnia – pożywka PCR/mocz

Człon panelu	Odchylenie standardowe (SD) Ct	Ct CV %	Procent zgodności ¹								
			Seria			Ośrodek/aparat			Dzień		
CT ujemne, NG ujemne	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	71/71	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	72/72	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, NG ujemne	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
CT ujemne, 1 X LOD NG	0,53	1,5	2	99,1	107/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	98,6	71/72
						3	98,6	71/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, 2,5 X LOD NG	0,41	1,2	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 X LOD CT, 1 X LOD NG	0,54	1,5	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

¹ Dla próbek ujemnych, procent zgodności = (liczba ujemnych wyników/wszystkie ważne wyniki);
Dla próbek dodatnich, procent zgodności = (liczba dodatnich wyników/wszystkie ważne wyniki)

Tabela 22

N. gonorrhoeae: Procent zgodności dla członu panelu dla serii, ośrodka/aparatu oraz dnia – pożywka PCR/wymaz

Człon panelu	Odchylenie standardowe (SD) Ct	Ct CV %	Procent zgodności ¹								
			Seria			Ośrodek/aparat			Dzień		
CT ujemne, NG ujemne	brak danych	brak danych	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, NG ujemne	brak danych	brak danych	2	100,0	107/107	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	71/71	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	71/71
CT ujemne, 1 X LOD NG	0,68	1,8	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	107/107	2	100,0	71/71	2	100,0	71/71
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, 2,5 X LOD NG	0,49	1,4	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 X LOD CT, 1 X LOD NG	0,71	1,9	2	100,0	108/108	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			3	100,0	108/108	2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
						3	100,0	72/72	3	100,0	72/72

¹ Dla próbek ujemnych, procent zgodności = (liczba ujemnych wyników/wszystkie ważne wyniki);
Dla próbek dodatnich, procent zgodności = (liczba dodatnich wyników/wszystkie ważne wyniki)

Tabela 23

N. gonorrhoeae: Procent zgodności dla członu panelu dla serii, ośrodka/aparatu oraz dnia – PreservCyt

Człon panelu	Odchylenie standardowe (SD) Ct	Ct CV %	Procent zgodności*								
			Seria			Ośrodek/aparat			Dzień		
CT ujemne, NG ujemne	brak danych	brak danych	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			2			2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
			3			3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
1 X LOD CT, NG ujemne	brak danych	brak danych	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			2			2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
			3			3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
CT ujemne, 1 X LOD NG	0,94	2,5	1	97,2	210/216	1	100,0	72/72	1	95,8	69/72
			2			2	93,1	67/72	2	97,2	70/72
			3			3	98,6	71/72	3	98,6	71/72
1 X LOD CT, 2,5 X LOD NG	0,69	1,9	1	100,0	216/216	1	100,0	72/72	1	100,0	72/72
			2			2	100,0	72/72	2	100,0	72/72
			3			3	100,0	72/72	3	100,0	72/72
2,5 X LOD CT, 1 X LOD NG	1,52	4,1	1	98,6	213/216	1	98,6	71/72	1	98,6	71/72
			2			2	98,6	71/72	2	100,0	72/72
			3			3	98,6	71/72	3	97,2	70/72

* Dla próbek ujemnych, procent zgodności = (liczba ujemnych wyników/wszystkie ważne wyniki);
Dla próbek dodatnich, procent zgodności = (liczba dodatnich wyników/wszystkie ważne wyniki)

OCENA WIARYGODNOŚCI

Wydajność analityczna

Czułość analityczna

Czułość analityczna (granica detekcji, ang. LOD) testu **cobas**[®] 4800 CT/NG została określona poprzez analizę rozcieńczeń w oznaczonych ilościowo hodowlach *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*. Hodowle CT i NG zostały rozcieńczone w pożywce **cobas**[®] PCR, ujemne próbki wymazów z pochwy w pożywce **cobas**[®] PCR, ujemne próbki moczu plus pożywka **cobas**[®] PCR oraz ujemna próbka PreservCyt celem ustalenia LOD odpowiednio dla próbek wymazu z kanału szyjki macicy, wymazu z pochwy, moczu oraz PreservCyt. Wszystkie poziomy zostały przetestowane z zastosowaniem pełnego cyklu pracy testu **cobas**[®] 4800 CT/NG w 3 unikatowych seriach odczynników testu **cobas**[®] 4800 CT/NG. Granica detekcji (LOD) dla tego testu została określona jako docelowe stężenie, które może zostać wykryte jako dodatnie w $\geq 95\%$ testowanych kopii. Ponieważ ocena LOD jest wykonywana z użyciem próbek stabilizowanych w pożywce **cobas**[®] PCR, LOD w nieprzetworzonym moczu będzie dwukrotnie większa od poziomu podanego w tabeli 24.

LOD dla CT dla hodowli CT typu serologicznego D oraz szczepu 19424 NG w pożywce **cobas**[®] PCR, próbkach wymazów z pochwy stabilizowanych w pożywce **cobas**[®] PCR, próbkach moczu rozcieńczonych w pożywce **cobas**[®] PCR oraz próbkach PreservCyt podano w tabeli 24. W przypadku oddzielnej analizy wyniki testu próbek moczu mężczyzn i kobiet były równoważne zarówno dla hodowli CT, jak i NG.

Tabela 24

Granica wykrywalności testu **cobas**[®] 4800 CT/NG

Rodzaje próbek	<i>C. trachomatis</i>			<i>N. gonorrhoeae</i>		
	Badanych stężen	Powtórzeń/poziom	LOD (IFU/ml)	Badanych stężen	Powtórzeń/poziom	LOD (CFU/ml)
Pożywka cobas [®] PCR (wymazy z kanału szyjki macicy)	7	192*	3,00	7	192*	9,00
Wymazy z pochwy	5	192**	10,00	5	192**	100,00
Mocz	7	192*	0,75	7	192*	2,25
PreservCyt	5	189-192**	0,60	5	189-192**	3,50

* Testowanie obejmowało jeden poziom ujemny ze 167–168 powtórzeniami

** Testowanie obejmowało jeden poziom ujemny z 82–84 powtórzeniami

Weryfikacja reprezentatywności

Czułość analityczna testu **cobas**[®] 4800 CT/NG została określona dla 14 dodatkowych typów serologicznych *Chlamydia trachomatis*, nowego wariantu (nvCT) szczepu szwedzkiego i dodatkowo 44 niezależnie wyizolowanych szczepów *Neisseria gonorrhoeae*. Panele zostały przygotowane w sposób opisany w badaniu granicy detekcji (LOD), z użyciem od 1 do 5 poziomów paneli, w zależności od zapotrzebowania. Dla każdego z poziomów paneli przetestowano co najmniej 49 kopii z użyciem odczynników testu **cobas**[®] 4800 CT/NG. Wyniki przedstawiono w tabelach 25 i 26. W tabeli 26 wszystkie szczepy NG o identycznych wynikach granicy detekcji (LOD) zostały przedstawione grupowo, w kolumnach oznaczonych jako „Liczba

szczepów NG". Ponieważ ocena LOD jest wykonywana z użyciem próbek stabilizowanych w pożywce **cobas**[®] PCR, LOD w nieprzetworzonym moczu będzie dwukrotnie większa od poziomu podanego w tabelach 25 i 26.

Czułość analityczna wszystkich 14 typów serologicznych CT plus wariantu nvCT (tabela 25) znajdowała się w przedziale od 0,2 IFU/ml do 5,0 IFU/ml w pożywce **cobas**[®] PCR oraz od 0,13 IFU/ml do 0,75 IFU/ml w pożywce **cobas**[®] PCR plus ujemna próbka moczu od 0,2 IFU/ml do 2,0 IFU/ml w ujemnej próbce PreservCyt. Wszystkie typy serologiczne CT i wariant nvCT były testowane przy 10 IFU/ml wyłącznie w stabilizowanych ujemnych próbkach z pochwy. We wszystkich próbkach wykazano 100% wartości dodatniego odsetka trafień przy 10 IFU/ml (IFU = jednostki tworzące inkluzję).

Czułość analityczna wszystkich 44 typów serologicznych NG znajdowała się w przedziale od 3,0 CFU/ml do 20 CFU/ml w pożywce **cobas**[®] PCR, wynosiła 3,75 CFU/ml w pożywce **cobas**[®] PCR plus próbka moczu i znajdowała się w przedziale od 1,5 CFU/ml do 10 CFU/ml w ujemnej próbce PreservCyt. Wszystkie szczepy NG były testowane przy 100 CFU/ml wyłącznie w stabilizowanych ujemnych próbkach z pochwy. We wszystkich próbkach wykazano 100% wartości odsetka trafień przy 100 CFU/ml (CFU = jednostki tworzące kolonię).

Tabela 25
Podsumowanie wyników reprezentatywności typów serologicznych/odmian CT

Typ serologiczny lub odmiana	Wyniki LOD dla C. trachomatis							
	Pożywka cobas [®] PCR (wymazy z kanału szyjki macicy)		Wymazy z pochwy*		Mocz		PreservCyt (Próbka z szyjki macicy)	
	IFU/ml	% wyn. dod.	IFU/ml	% wyn. dod.	IFU/ml	% wyn. dod.	IFU/ml	% wyn. dod.
A	3,0	100%	10,0	100%	0,13	98%	0,2	100%
B	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,6	100%
Ba	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,6	100%
C	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,2	98%
E	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,2	99%
F	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,6	100%
G	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,6	100%
H	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,6	100%
I	3,0	100%	10,0	100%	0,75	98%	0,6	100%
J	3,0	100%	10,0	100%	0,13	96%	0,2	98%
K	3,0	100%	10,0	100%	0,75	100%	0,2	100%
LV typ 1	0,2	100%	10,0	100%	0,13	100%	0,2	98%
LV typ 2	0,2	96%	10,0	100%	0,13	100%	0,2	98%
LV typ 3	3,0	100%	10,0	100%	0,13	100%	0,6	100%
nvCT	5,0	96%	10,0	100%	0,75	100%	2,0	100%

* Reprezentatywność wymazu z pochwy weryfikowano wyłącznie przy poziomie 10 IFU/ml

Tabela 26
Podsumowanie wyników reprezentatywności szczepów NG

Liczba szczepów NG	LOD pożywka cobas [®] PCR (wymazy z kanału szyjki macicy)		Liczba szczepów NG	LOD mocz		
	CFU/ml	Odsetek trafień (%)		CFU/ml	Odsetek trafień (%)	
2	3,0	96%	3	3,75	96%	
2	3,0	98%	4	3,75	98%	
3	15,0	96%	37	3,75	100%	
3	15,0	98%	Całkowita liczba = 44			
33	15,0	100%				
1	20,0	100%				
Całkowita liczba = 44						
Liczba szczepów NG	LOD wymazy z pochwy*		Liczba szczepów NG	LOD PreservCyt		
	CFU/ml	Odsetek trafień (%)		CFU/ml	Odsetek trafień (%)	
Całkowita liczba = 44	100	100%	3	1,5	96%	
			6	1,5	98%	
			16	1,5	100%	
			1	3,5	96%	
			3	3,5	98%	
			11	3,5	100%	
			1	10	96%	
			1	10	98%	
			2	10	100%	
			Całkowita liczba = 44			

* Reprezentatywność wymazu z pochwy weryfikowano wyłącznie przy poziomie 100 CFU/ml

Precyzja

Wewnętrzna precyzja została poddana kontroli z zastosowaniem paneli składających się z hodowli CT i NG rozcieńczonych w pożywce **cobas**[®] PCR, pożywce **cobas**[®] PCR zmieszanej z ujemną próbką moczu i płynnym podłożem PreservCyt[®]. Panel badania dokładności opracowano celem włączenia członów z CT lub NG w pobliżu LOD dla matrycy panelu, członów zarówno z CT, jak i NG w pobliżu LOD oraz 2,5 x LOD dla matrycy panelu i ujemnego poziomu. Test został przeprowadzony z zastosowaniem trzech zestawów swoistych odczynników testu **cobas**[®] 4800 CT/NG i trzech aparatów dla wszystkich 24 cykli pracy. Opis paneli do badania dokładności i wydajność badania w % odsetka trafień przedstawiono w tabeli 27. Wszystkie poziomy paneli dodatnich dały oczekiwane odsetki trafień. Wszystkie poziomy paneli ujemnych w testach pozostały ujemne.

Tabela 27
Analiza odsetka trafień w badaniu wewnętrznej precyzji

Numer panelu	Matryca panelu	Docel. stęż.		Liczba testowanych	Liczba wyn. dod. CT	Liczba wyn. dod. NG	Odsetek trafień	95% CI	
		CT	NG					Dolny	Górny
1	Pożywka cobas [®] PCR	Ujemny	Ujemny	144	0	0	0%	0,0	2,5
2	Pożywka cobas [®] PCR	1 x LOD	Ujemny	144	144	0	100%	97,5	100,0
3	Pożywka cobas [®] PCR	Ujemny	1 x LOD	144	0	144	100%	97,5	100,0
4	Pożywka cobas [®] PCR	1 x LOD	2,5 x LOD	144	144	144	100%	97,5	100,0
5	Pożywka cobas [®] PCR	2,5 x LOD	1 x LOD	144	144	144	100%	97,5	100,0
1	Pożywka cobas [®] PCR + próbka moczu	Ujemny	Ujemny	144	0	0	0%	0,0	2,5
2	Pożywka cobas [®] PCR + próbka moczu	1 x LOD	Ujemny	144	144	0	100%	97,5	100,0
3	Pożywka cobas [®] PCR + próbka moczu	Ujemny	1 x LOD	144	0	144	100%	97,5	100,0
4	Pożywka cobas [®] PCR + próbka moczu	1 x LOD	2,5 x LOD	144	144	144	100%	97,5	100,0
5	Pożywka cobas [®] PCR + próbka moczu	2,5 x LOD	1 x LOD	144	144	144	100%	97,5	100,0
1	Płynne podłoże PreservCyt [®] Solution	Ujemny	Ujemny	144	0	0	0%	0,0	2,5
2	Płynne podłoże PreservCyt [®] Solution	1 x LOD	Ujemny	144	144	0	100%	97,5	100,0
3	Płynne podłoże PreservCyt [®] Solution	Ujemny	1 x LOD	144	0	141	97,9%	97,5	100,0
4	Płynne podłoże PreservCyt [®] Solution	1 x LOD	2,5 x LOD	144	144	144	100%	97,5	100,0
5	Płynne podłoże PreservCyt [®] Solution	2,5 x LOD	1 x LOD	144	144	143	*99,3%	96,2	99,9

* 99,3% odsetka trafień dla NG. Odsetek trafień dla CT wynosi 100%.

Swoistość analityczna

Panel 184 bakterii, grzybów i wirusów, w tym takich, które można powszechnie znaleźć w drogach moczowo-płciowych kobiet, a także kilku przedstawicieli *N. cineria*, *flava*, *lactamica*, *perflava* i *subflava* oraz innych organizmów niezwiązanych filogenetycznie, poddano testowi **cobas**[®] 4800 CT/NG w celu określenia jego swoistości analitycznej. Organizmy wyszczególnione w tabeli 28 zostały wprowadzone w wysokich stężeniach (mikroorganizmy testowane w stężeniu poniżej 1×10^6 kopii/ml wymieniono w tabeli 29) do CT/NG ujemnej pożywki **cobas**[®] PCR, pul ujemnych próbek z pochwy oraz pul ujemnych próbek PreservCyt oraz do CT/NG ujemnej pożywki **cobas**[®] PCR, pul ujemnych próbek z pochwy oraz pul ujemnych próbek PreservCyt z wysokimi stężeniami hodowli CT i NG przy 3 razy większej granicy wykrywalności. Wyniki wskazywały, że obecność żadnego z tych mikroorganizmów nie zakłóciła detekcji CT i NG ani nie powodowała fałszywie dodatniego wyniku w ujemnych matrycach CT/NG.

Tabela 28
Drobnoustroje badane pod kątem swoistości analitycznej

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

Tabela 29

Lista mikroorganizmów testowanych w stężeniu poniżej 1×10^6 kopii/ml pod kątem swoistości analitycznej

Badany mikroorganizm	Testowane stężenie w wymienionej matrycy*		
	Pożywka cobas [®] PCR	Ujemna próbka z pochwy	Ujemna próbka PreservCyt
Adenowirus		8×10^5 kopii/ml	8×10^5 kopii/ml
Cytomegalowirus (CMV)	1×10^4 kopii/ml		
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1×10^5 kopii/ml	$1,1 \times 10^4$ kopii/ml	$1,1 \times 10^4$ kopii/ml
<i>Gemella morbillorum</i>		$4,5 \times 10^4$ kopii/ml	$4,5 \times 10^4$ kopii/ml
Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)		$5,6 \times 10^4$ kopii/ml	$5,6 \times 10^4$ kopii/ml
Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) typ 16 (komórki SiHa)		1×10^4 kopii/ml	1×10^4 kopii/ml
Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) typ 18 (komórki HeLa)		1×10^4 kopii/ml	1×10^4 kopii/ml
<i>Neisseria cinerea</i> 3307		4×10^5 kopii/ml	4×10^5 kopii/ml
<i>Prevotella bivia</i>		9×10^4 kopii/ml	9×10^4 kopii/ml
<i>Prevotella corporis</i>		$1,4 \times 10^5$ kopii/ml	$1,4 \times 10^5$ kopii/ml
<i>Treponema pallidum</i>	Nie testowano	1×10^5 kopii/ml	1×10^5 kopii/ml
<i>Trichomonas vaginalis</i>		$6,5 \times 10^5$ kopii/ml	$6,5 \times 10^5$ kopii/ml

* Szare pola oznaczają, że testowane stężenia w tej matrycy wynosiły $\geq 1 \times 10^6$ kopii/ml

Błąd systemowy

Odsetek błędów systemowych określono dla testu **cobas**[®] 4800 CT/NG z zastosowaniem pożywki **cobas**[®] PCR oraz pożywki **cobas**[®] PCR plus ujemna próbka moczu, ujemnej próbki z pochwy (stabilizowanej w pożywce **cobas**[®] PCR) oraz ujemnej próbki PreservCyt, zawierających hodowle CT i NG przy wartości ok. $3 \times$ granica detekcji (LOD) dla każdego celu. Co najmniej sto powtórzeń próbek reprezentujących każdą z powyższych matryc, poddano cyklowi pracy systemu **cobas**[®] 4800 z wykorzystaniem testu **cobas**[®] 4800 CT/NG. Wszystkie wyniki były dodatnie, z odsetkiem błędów pracy całego systemu wynoszącym 0,0% w warunkach przetwarzania próbek wymazu z kanału szyjki macicy, wymazu z pochwy, moczu i PreservCyt.

Substancje wpływające na wynik testu

Badanie wpływu różnych substancji na wynik testu przeprowadzono z użyciem próbki ujemnej wymazu z kanału szyjki macicy (stabilizowanej w pożywce **cobas**[®] PCR), pożywki **cobas**[®] PCR plus ujemna próbka moczu, ujemnej próbki wymazu z pochwy (stabilizowanej w pożywce **cobas**[®] PCR) i ujemnej próbki PreservCyt, zawierających hodowle CT i NG przy wartości ok. $3 \times$ granica detekcji (LOD) dla każdego celu. Osiemnaście produktów sprzedawanych bez recepty (ang. OTC), w tym środki antykoncepcyjne w żelu, środki nawilżające, środki intymne w aerozolu, krem przeciwgrzybiczy i krem przeciwświądowy, podobnie jak pełna krew, śluz z szyjki macicy oraz komórki PBMC, zostało przetestowanych pod kątem interferencji. Ze wszystkich przetestowanych 18 produktów bez recepty (ang. OTC) nawilżacz dopochwowy Replens[®] powodował otrzymanie wyników ujemnych i (lub) fałszywie ujemnych dla próbek panelu w pożywce **cobas**[®] PCR plus ujemna próbka moczu. Żele dopochwowe RepHresh[™] Odor Eliminating Vaginal Gel i RepHresh[™] Clean Balance mają skład zbliżony do dopochwowego środka nawilżającego Replens[®] i można oczekiwać, że spowodują uzyskanie wyników nieważnych i/lub fałszywie ujemnych w próbkach moczu. Nie zaobserwowano interferencji nawilżacza dopochwowego Replens[®] z innymi testowanymi matrycami próbek.

Poziomy dla pełnej krwi, śluzu i komórek PBMC przedstawione w tabeli 30 wykazują maksymalne dopuszczalne stężenia, jakie nie powodują interakcji przy przeprowadzaniu testu **cobas**[®] 4800 CT/NG. Stężenia w próbkach moczu zostały określone z uwzględnieniem całkowitej objętości próbki, łącznie z pożywką stabilizującą.

Tabela 30

Wyniki badań zakłóceń wewnętrznych

	Krew (udział obj.)		PBMC (komórki/ml)		Śluz	
	Bad. stęż.	Obserwowany wpływ na wynik testu	Bad. stęż.	Obserwowany wpływ na wynik testu	Bad. stęż.	Obserwowany wpływ na wynik testu
Próbki z kanału szyjki macicy stabilizowane w pożywce cobas [®] PCR	0, 1%, 3%, 5%	Brak	0, $1,0E+05$, $1,0E+06$, $1,0E+07$	$> 1 \times 10^5$	0,25%, 0,35%, poziom rutynowy*	$> 0,35\%$ (udział wagowo-obj.)
Pożywka cobas [®] PCR + próbka moczu	0, 0,25%, 0,35%, 0,5%, 1%, 3%	$> 0,35\%$	0, $1,0E+05$, $1,0E+06$, $1,0E+07$	$> 1 \times 10^5$	NT	NT
Próbki z pochwy stabilizowane w pożywce cobas [®] PCR	0, 1%, 3%, 5%	Brak	0, $1,0E+05$, $1,0E+06$, $1,0E+07$	$> 1 \times 10^5$	Poziom rutynowy*	Brak
Próbka PreservCyt	0, 1%, 3%, 5%	Brak	0, $1,0E+05$, $1,0E+06$, $1,0E+07$	Brak	Poziom rutynowy*	Brak

NT = Nie testowano

* Poziom rutynowy = ilość śluzu szyjkowego odpowiadająca ilości usuwanej zwykle przed pobraniem próbki

PIŚMIENICTWO

1. Mahony, J.B., Coombes, BK., and Chernesky, M.A.. 2003. Chlamydia and Chlamydophila. In: Manual of Clinical Microbiology, (P.R. Murray, ed.) 8th ed., ASM Press, Washington, D.C., 991-1004.
2. Gerbase, A., Rowley J.T., and Mertens, T.E. 1998. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet* **351**:(S3) 2-4.
3. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement. Chlamydial Prevalence Monitoring Project, Annual Report, Division of STD Prevention, Revised May 2008.
4. Institute of Medicine. The hidden epidemic: confronting sexually transmitted diseases. Eng TR, Butler WT, eds. National Academy Press, Washington DC, 1997.
5. Miller WC, Ford CA, Morris M, et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA*. 2004; **291**:2229-36.
6. Stamm WE, Jones RS, Batteiger BE. *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma Venerum, and Other Genital Infections). In Mandell GL, Benett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6th ed. 2005. Elsevier, Churchill, Livingston: Vol 2.
7. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2006. Division of STD Prevention, Revised May 2008.
8. Centers for Disease Control Fact Sheet *Gonorrhoeae*, 2006.
9. Cohen MS, Cannon JG. Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*. Progress and goals. *J Infect Dis*.1999; **179**(Suppl 2):S375-379.
10. Handsfield HH, Lipman TO, Harnish JP, et al. Asymptomatic gonorrhoeae in men: diagnosis, natural course, prevalence and significance. *N Eng J Med*. 1973; **290**:117-123.
11. McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, et al. Clinical spectrum of gonococcal infections in women. *Lancet*. 1977; **1**:1182-1185.
12. Ross JD. An update on pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect*. 2002; **78**:18-19.
13. Handsfield HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae*. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and Practices of Infectious Diseases. 6th ed. 2005. Elsevier, Churchill, Livingston: Vol 2.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2008. Division of STD/HIV Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
15. Centers for Disease Control and Prevention. STD Facts-Gonorrhea, 2007. National Center for HIV, STD and TB Prevention. Division of Sexually Transmitted Diseases, Atlanta, GA.
16. Hook III, E.W. and Handsfield, H.H. 1990. Gonococcal infections in the adult, in Sexually Transmitted Diseases. (Holmes, K.K., Mardh, P-A, Sparling, P.F., and Weisner, P.J., ed) Second Edition, McGraw-Hill, New York, 131-147.
17. Miyada, C.G. and Born, T.L. 1991. A DNA sequence for the discrimination of *Neisseria gonorrhoeae* from other *Neisseria* species. *Molecular and Cellular Probes* **5**:327-335.
18. Palmer, L. and Falkow, S. 1986. A common plasmid of *Chlamydia trachomatis*. *Plasmid* **16**:52-63.
19. Peterson, E. M. and de la Maza, L.M. 1988, Restriction endonuclease analysis of DNA from *Chlamydia trachomatis* biovars. *Journal of Clinical Microbiology* **26**:625-629.
20. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. **93**:125-128.
21. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
22. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
23. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
25. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 59th Edition. 2018.

Informacje dotyczące wersji dokumentu	
Doc Rev. 18.0 02/2022	<p>Zaktualizowano w celu zapewnienia zgodności z wymaganiami rozporządzenia w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki <i>in vitro</i> (IVDR).</p> <p>Na pierwszej stronie umieszczono symbol „Rx Only”.</p> <p>Zaktualizowano część OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, aby poinformować użytkownika o konieczności skontaktowania się z lokalnym właściwym organem.</p> <p>Zmieniono nazwę części Badania korelacji na Skuteczność kliniczna z wykorzystaniem próbek klinicznych.</p> <p>Zaktualizowano włączenie zestawu z podłożem cobas PCR Media Kit do odpowiednich części.</p> <p>Zaktualizowano tabelę 6 o dodatkowe dane.</p> <p>Dodano łącze internetowe do sprawozdania podsumowującego bezpieczeństwo i parametry działania.</p> <p>Zaktualizowano część Znaki towarowe i patenty.</p> <p>Dodano deklarację „Made in”.</p> <p>Dodano część Pomoc techniczna.</p> <p>Zaktualizowano do aktualnych podmiotów gospodarczych.</p> <p>Zaktualizowano stronę z ujednoliconymi symbolami.</p> <p>W razie jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.</p>

Podsumowanie sprawozdania na temat bezpieczeństwa i parametrów działania można znaleźć pod następującym linkiem:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Pomoc techniczna

W celu uzyskania wsparcia (pomocy) technicznego należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Wytwórca i importer



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

Made in USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Znaki towarowe i patenty

Ten produkt jest chroniony przez co najmniej jeden patent zarejestrowany w USA pod numerami 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8609340, 9234250 oraz 6727067, a także przez odpowiadające im patenty zagraniczne.

COBAS oraz AMPERASE są znakami towarowymi firmy Roche.

PRESERVCYT jest znakiem towarowym firmy Hologic Corporation, Marlborough, MA.

REPLENS jest znakiem towarowym firmy Lil' Drug Store Products, Inc., Cedar Rapids, IA.

Inne nazwy produktów i znaki towarowe są własnością odpowiednich podmiotów.

Technologia zapobiegania zanieczyszczeniu preparatu enzymu AmpErase[®] resztkami jest chroniona patentem USA nr 7,687,247 stanowiącym własność firmy Life Technologies; udostępniono ją na zasadzie licencji firmie Roche Molecular Systems, Inc.

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

Prawo autorskie

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.












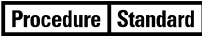

















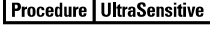
























Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Oznaczenia

Na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR stosuje się obecnie następujące oznaczenia.

 Age/DOB Wiek lub data urodzenia	 Wyrób nieprzeznaczony do testów przy pacjencie	 QS IU/PCR IU QS na reakcję PCR, użyć jednostek międzynarodowych (IU) QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.
 Oprogramowanie pomocnicze	 Wyrób nieprzeznaczony do samodzielnego testowania	 SN Numer seryjny
 Assigned Range [copies/mL] Przypisany zakres (kopie/ml)	 Dystrybutor (Uwaga: pod symbolem może być wskazany właściwy kraj/region.)	 Site Ośrodek
 Assigned Range [IU/mL] Przypisany zakres (IU/ml)	 Nie używać powtórnie	 Procedure Standard Procedura standardowa
 EC REP Autoryzowany Przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej	 Kobieta	 STERILE EO Produkt sterylizowany tlenkiem etylenu
 BARCODE Arkusz kodów kreskowych	 Wyłącznie do oceny działania w badaniach IVD	 Przechowywać z dala od światła
 LOT Kod partii	 GTIN Numer globalny jednostki handlowej	 Przechowywać w określonym zakresie temperatury
 Zagrożenie biologiczne	 Importer	 TDF Plik definicji testów
 REF Numer katalogowy	 IVD Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>	 Tą stroną do góry
 Oznaczenie zgodności CE – wyrób ten jest zgodny z obowiązującymi wymogami dotyczącymi oznaczenia CE dla wyrobu medycznego do diagnostyki <i>in vitro</i>	 LLR Dolna granica przypisanego zakresu	 Procedure UltraSensitive Procedura ultraczuła
 Collect Date Data pobrania	 Mężczyzna	 UDI Niepowtarzalny kod identyfikacyjny wyrobu
 Sprawdź w instrukcji użytkownika	 Wytwórca	 ULR Górna granica przypisanego zakresu
 Zawartość wystarczająca na <n> testów	 CONTROL - Kontrola ujemna	 Urine Fill Line Linia napełniania moczem
 CONTENT Zawartość zestawu	 Wyrób niejadalny	 Rx Only Tylko Stany Zjednoczone: prawo federalne zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie lekarzowi lub na zamówienie takiego lekarza.
 CONTROL Próba kontrolna	 ? Nazwisko pacjenta	 Termin przydatności
 Data produkcji	 # Numer pacjenta	
 Wyrób do testów przy pacjencie	 Rozierać tutaj	
 Wyrób do samodzielnego testowania	 CONTROL + Kontrola dodatnia	
	 QS copies / PCR Kopie QS na reakcję PCR, użyć kopii QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.	