cobas® 4800 HPV Test

***IN VITRO*-DIAGNOSTIKUM.**

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

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

VERWENDUNGSZWECK

Der **cobas®** 4800 HPV-Test (HPV, Humanes Papillomavirus) ist ein qualitativer *In-vitro*-Test für den Nachweis des humanen Papillomavirus in Patientenproben. Der Test beruht auf der Amplifikation der Ziel-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Nukleinsäure-Hybridisierung zum Nachweis von 14 Hochrisiko-HPV-Typen in einer einzelnen Analyse. Der Test dient spezifisch zur Identifizierung von HPV16 und HPV18, während die anderen Hochrisikotypen (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) in klinisch relevanten Infektionskonzentrationen nachgewiesen werden. Die Proben sind auf Zervixzellen beschränkt, die in Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc), PreservCyt® Lösung (Hologic Corp.) und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit (BD Diagnostics-TriPath) entnommen werden.

Der **cobas®** 4800 HPV-Test ist für die folgenden Anwendungen indiziert:

(a) Der **cobas®** 4800 HPV-Test ist für das Screening von Patientinnen vorgesehen, bei denen im Rahmen einer Zervixzytologie nicht klassifizierbare Plattenepithelie (ASC-US, Atypical squamous cells of undetermined significance) nachgewiesen wurden, um zu bestimmen, ob die Durchführung einer Kolposkopie erforderlich ist.

(b) Mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test kann beim Screening von Patienten mit nicht klassifizierbaren Plattenepithelien (ASCUS, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) das Vorhandensein der Hochrisiko-HPV-Genotypen 16 und 18 festgestellt werden.

(c) Der **cobas®** 4800 HPV-Test kann ergänzend zur Zervixzytologie verwendet werden, um zu bestimmen, ob Hochrisiko-HPV-Typen vorhanden sind.

(d) Der **cobas®** 4800 HPV-Test kann ergänzend zur Zervixzytologie verwendet werden, um zu bestimmen, ob die HPV-Genotypen 16 und 18 vorhanden sind.

(e) Der **cobas®** 4800 HPV-Test kann als Erstlinien-Test für das primäre Screening eingesetzt werden, um Frauen mit Zervixkarzinomrisiko oder hochgradigen Krebsvorstufen zu identifizieren.

(f) Der **cobas®** 4800 HPV-Test dient als Erstlinien-Test für das primäre Screening zur Bestimmung des Vorhandenseins der HPV-Genotypen 16 und 18.

Der **cobas®** 4800 HPV-Test kann auch mit vaginalen Proben durchgeführt werden, die unter Anleitung einer qualifizierten Fachkraft selbst entnommen und in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung überführt wurden.

Auf Grundlage der Ergebnisse des **cobas®** HPV-Tests können zusammen mit der vom Arzt durchgeführten Bewertung der zytologischen Anamnese und anderer Risikofaktoren sowie anhand fachspezifischer Leitlinien Therapieentscheidungen getroffen werden. Die Ergebnisse des **cobas®** HPV-Tests sollten die Entscheidung zur Durchführung einer Kolposkopie nicht beeinflussen.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) ist die Ursache für Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufe, die zervikale intraepitheliale Neoplasie (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)[1-3]. Das Vorhandensein des HPV wurde weltweit mit mehr als 99 % aller Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses in Verbindung gebracht[3]. HPV ist ein kleines, nicht umhülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, dessen Genom sich aus etwa 8.000 Nukleotiden zusammensetzt. Es gibt mehr als 118 verschiedene HPV-Typen[4,5] und etwa 40 verschiedene HPV-Arten, die die Anogenitalschleimhaut des Menschen infizieren können[6,7]. Jedoch nur 13 bis 18 dieser Typen wurden bezüglich ihrer Pathogenität für Gebärmutterhalskrebs und Vorstufenläsionen als Hochrisikotypen eingestuft[3,8-13]. Gemäß einer Analyse der Daten einer multizentrischen Fallkontrollstudie, die von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC, International Agency of Research on Cancer) durchgeführt wurde, betrug das Quotenverhältnis für Plattenepithelkarzinome des Gebärmutterhalses mit HPV-Infektion 158,2, wenn die Analyse auf Studien begrenzt war, die auf anerkannten HPV-Nachweismethoden beruhen[12]. In dieser Studie variierten die Quotenverhältnisse für Gebärmutterhalskrebs, die in Studien aus unterschiedlichen Teilen der Welt bestimmt wurden, von 109 bis 276[12].

Obwohl eine persistierende Infektion mit einem Hochrisiko-HPV-Typ zwangsläufig eine Ursache für Gebärmutterhalskrebs und die zugehörigen Vorstufenläsionen darstellt, schreitet nur ein sehr kleiner Anteil der Infektionen zu Ausbildung dieser Krankheitszustände fort. Eine durch Sexualkontakt übertragene Infektion mit dem HPV kommt sehr häufig vor. Schätzungen gehen davon aus, dass bis zu 75 % aller Frauen einmal im Leben dem HPV ausgesetzt sind[14]. Über 90 % der Frauen bilden jedoch eine wirksame Immunantwort aus und eliminieren die Infektion innerhalb von 6 bis 24 Monaten, ohne dass dies mit langfristigen Gesundheitsfolgen verbunden wäre[15-20]. Eine Infektion mit einem beliebigen HPV-Typ kann zu einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) führen, obgleich diese nach dem Abklingen der HPV-Infektion normalerweise auch wieder verschwindet[21].

In entwickelten Ländern mit Gebärmutterhalskrebs-Screening-Programmen wird der Pap-Abstrich seit Mitte der fünfziger Jahre als primäres Mittel verwendet, um frühe Vorstufen für Gebärmutterhalskrebs zu erkennen. Obgleich die Zahl der durch Gebärmutterhalskrebs verursachten Todesfälle in diesen Ländern drastisch zurückgegangen ist, ist für den Pap-Abstrich eine Interpretation durch umfassend ausgebildete Zellpathologen erforderlich. Zudem handelt es sich um einen relativ ungenauen Test mit einer hohen Rate falsch-negativer Ergebnisse. Beim Pap-Abstrich beobachtete zytologische Anomalien sind hauptsächlich auf eine Infektion mit HPV zurückzuführen; verschiedene inflammatorische Veränderungen oder Unterschiede bei der Probennahme können jedoch zu falsch-positiven Pap-Ergebnissen führen. Die Triage eines anomalen Pap-Abstrichs umfasst die

Testwiederholung, die Kolposkopie sowie die Biopsie. Eine histologisch bestätigte hochgradige Läsion muss operativ entfernt werden, um die Entstehung invasiven Gebärmutterhalskrebses zu verhindern.

Das Papillomavirus lässt sich nur äußerst schwer *in vitro* kultivieren, und nicht alle mit HPV infizierten Patienten zeigen eine nachweisbare Antikörperreaktion. Nukleinsäure-(DNA-)Tests mittels PCR sind eine nicht-invasive Methode, um festzustellen, ob eine zervikale HPV-Infektion vorliegt. Die Effizienz von Gebärmutterhalskrebs-Screening-Programmen hat sich dank des HPV-DNA-Tests erhöht, denn Hochrisikoläsionen lassen sich bei Frauen ab 30 Jahren mit NILM-Befund früher erkennen und bei Frauen ab 21 Jahren mit ASC-US-Befund können nicht erforderliche Kolposkopien und Behandlungen verhindert werden. Die überlegene Sensitivität von HPV-Tests gegenüber Pap-Abstrichen beim Nachweis hochgradiger Erkrankungen in einer Screening-Population ist in der Fachliteratur umfassend beschrieben[22,23]. Auf der Grundlage dieser nachweislich überlegenen Sensitivität wurde die Anwendung von HPV-DNA-Tests als Erstlinien-Test für das primäre Screening in einigen Screening-Programmen vorgeschlagen und umgesetzt.

TESTPRINZIPIEN

Der **cobas®** 4800 HPV-Test beruht im Wesentlichen auf zwei Schritten: (1) automatische Probenvorbereitung zur gleichzeitigen Extraktion des HPV und der zellulären DNA; (2) PCR-Amplifikation[24] der Ziel-DNA-Sequenzen mit Hilfe von HPV- und β-globin-spezifischen, komplementären Primerpaaren und Echtzeitdetektion der gespaltenen HPV- und β-globin-spezifischen Oligonukleotid-Detektionssonden. Durch die gleichzeitige Durchführung von Extraktion, Amplifikation und Detektion von β-Globin im **cobas®** 4800 HPV-Test ist die Überwachung des gesamten Testprozesses gewährleistet.

Der Master-Mix für das **cobas®** 4800 HPV-Test enthält Primerpaare und Sonden, die für die 14 Hochrisiko-HPV-Typen und die β-Globin-DNA spezifisch sind. Die Detektion der amplifizierten DNA (Amplifikat) erfolgt im Rahmen der Thermozyklierung mit Hilfe von Oligonukleotidsonden, die mit vier verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert sind. Das amplifizierte Signal von zwölf Hochrisiko-HPV-Typen (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) wird mit Hilfe desselben Fluoreszenzfarbstoffs erfasst, wogegen für die Detektion der HPV16-, HPV18- und β-Globin-Signale jeweils spezielle Fluoreszenzfarbstoffe zum Einsatz kommen.

Probenvorbereitung

Die Probenvorbereitung für den **cobas®** 4800 HPV-Test wird auf dem **cobas® x** 480 Instrument automatisch durchgeführt. Die in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung oder SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommenen zervikalen Proben werden unter Denaturierungsbedingungen bei erhöhten Temperaturen aufgeschlossen und dann in der Gegenwart eines chaotropen Reagenzes lysiert. Die freigesetzten HPV-Nukleinsäuren werden zusammen mit der β-Globin-DNA, die als Prozesskontrolle dient, durch Absorption an magnetische Glaspartikel gereinigt, gewaschen und schließlich von diesen Partikeln getrennt, so dass sie für die PCR-Amplifikation und Detektion bereit sind.

PCR-Amplifikation

Wahl der Zielsequenz

Der **cobas®** 4800 HPV-Test verwendet Primer zur Definition einer Sequenz von ungefähr 200 Nukleotiden innerhalb der polymorphen L1-Region des HPV-Genoms. Der Master Mix enthält eine Mischung aus HPV-Primern für die Amplifikation der HPV-DNA von 14 Hochrisikotypen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68)[3,8-13,25]. Die fluoreszenzmarkierten Oligonukleotidsonden binden an die polymorphen Regionen der Sequenz, die durch diese Primer festgelegt ist.

Ein zusätzliches Primerpaar und eine Sonde werden zur Prozesskontrolle in das β-Globin-Gen (Amplifikat mit 330 Basenpaaren) integriert.

Zielamplifikation

Für die „Hot-Start"-Amplifikation der HPV-Ziele und die β-Globin-Kontrolle kommt EagleZ05 DNA-Polymerase[26] zum Einsatz, eine chemisch modifizierte Version der *Thermus species* Z05 DNA-Polymerase[27]. Zunächst wird das PCR-Reaktionsgemisch erwärmt, damit die EagleZ05 DNA-Polymerase aktiviert, die virale DNA und die genomische DNA denaturiert und die Zielsequenzen für den Primer freigelegt werden. Beim Abkühlen des Gemischs lagern sich die Upstream- und Downstream-Primer an die Ziel-DNA-Sequenzen an. Die EagleZ05 DNA-Polymerase verlängert in der Gegenwart zweiwertiger Metallionen und eines Überschusses an dNTPs den/die Primer und es wird ein zweiter DNA-Strang synthetisiert. Mit Abschluss dieses ersten PCR-Zyklus liegt nun eine doppelsträngige DNA-Kopie der Zielregion des HPV-Genoms und des β-Globin-Gens vor. Die DNA-Polymerase verlängert die angelagerten Primer entlang der Zielmatrizen, was zur Bildung eines doppelsträngigen HPV-Ziel-DNA-Moleküls mit ungefähr 200 Basenpaaren oder eines β-Globin-DNA-Moleküls mit 330 Basenpaaren (des so genannten Amplifikats) führt. Dieser Prozess wird für eine Reihe von Zyklen wiederholt, wobei jeder Zyklus die Menge an Ziel-DNA in Form von Amplifikaten effektiv verdoppelt. Die Amplifikation erfolgt nur in der Region des HPV-Genoms und/oder des β-Globin-Gens, die vom entsprechenden Primerpaar begrenzt wird. Es wird nicht das gesamte Genom amplifiziert.

Automatisierte Echtzeit-Detektion

Der **cobas®** 4800 HPV-Test basiert auf Echtzeit-PCR-Technologie[29,30]. Jede an der Reaktion beteiligte Oligonukleotidsonde ist mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert, der als Reporter dient, und mit einem Quencher, der die Fluoreszenzemission des Farbstoffes in einer intakten Sonde löscht. Zum Amplifikat komplementäre Sonden binden sich im Verlauf der Amplifikation an die spezifischen einsträngigen DNA-Sequenzen und werden durch die 5'-3'-Nukleaseaktivität der EagleZ05 DNA-Polymerase gespalten. Nachdem der Reporterfarbstoff durch diese Nukleaseaktivität vom Quencher abgespalten wurde, emittiert dieser bei Anregung durch das richtige Lichtspektrum Fluoreszenzstrahlung einer charakteristischen Wellenlänge. Diese für jeden Farbstoff charakteristische Wellenlänge ermöglicht die unabhängige Messung des HPV16-Amplifikats, des HPV18-Amplifikats und anderer Hochrisiko-Amplifikate (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) sowie der β-Globin-Kontrolle, da die für diese Sequenzen spezifischen Sonden mit unterschiedlichen Farbstoffen markiert sind.

Selektive Amplifikation

Die selektive Amplifikation der Ziel-Nukleinsäure in der klinischen Probe wird beim **cobas®** 4800 HPV-Test durch die Verwendung des Enzyms AmpErase (Uracil-N-Glykosylase) und von Desoxyuridin-Triphosphat (dUTP) erreicht. Das Enzym AmpErase erkennt desoxyuridinhaltige[28] – nicht aber desoxythymidinhaltige – DNA-Stränge und katalysiert deren Zerstörung. Desoxyuridin ist in natürlich vorkommender DNA nicht enthalten, ist in den Amplifikaten jedoch immer vorhanden, da Desoxyuridin-Triphosphat anstelle von Thymidin-Triphosphat als eines der dNTPs im Master-Mix verwendet wird. Deshalb enthalten nur die Amplifikate Desoxyuridin. Desoxyuridin macht kontaminierende Amplifikate vor der Amplifikation der Ziel-DNA anfällig für die Zerstörung durch das Enzym AmpErase. Das im Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase katalysiert die Spaltung desoxyuridinhaltiger DNA an den Desoxyuridin-Resten durch Öffnen der Desoxyribose-Kette an der C1-Position. Während der Erwärmung im ersten thermozyklischen Schritt tritt ein Bruch des DNA-Strangs des Amplifikats an der Desoxyuridin-Position auf, so dass die DNA nicht weiter amplifiziert werden kann. Das Enzym AmpErase ist bei Temperaturen über 55 °C, d.h. während aller thermozyklischen Schritte, inaktiv und zerstört deshalb keine Zielamplifikate. Das im **cobas®** 4800 HPV-Test enthaltene Enzym AmpErase inaktiviert erwiesenermaßen mindestens 10^3 Kopien desoxyuridinhaltiger HPV-Amplifikate pro PCR-Reaktion.

REAGENZIEN

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Probenvorbereitungskit für das cobas® 4800 System) (c4800 SMPL PREP)
240 Tests (P/N: 05235782190)

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

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

[b] Gefährliche Substanz

cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Probenvorbereitungskit für das cobas® 4800 System) (c4800 SMPL PREP)
960 Tests (P/N: 05235804190)

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

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

[b] Gefährliche Substanz

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit
(Waschpufferkit für das cobas® 4800 System)
(c4800 WB)
240 Tests (P/N: 05235863190)

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

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

[b] Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Wash Buffer Kit
(Waschpufferkit für das cobas® 4800 System)
(c4800 WB)
960 Tests (P/N: 05235871190)

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

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

[b] Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit
(Vorbereitungskit für die Flüssigzytologie für das cobas® 4800 System)
(c4800 LIQ CYT)
240 Tests (P/N: 05235812190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen[a]
PK **(cobas® 4800 Proteinase K)**	Tris-Puffer < 0,05 % EDTA Calciumchlorid Calciumacetat Glyzerin < 2 % Proteinase K[b]	10 × 0,9 ml	 **GEFAHR** H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P284: Atemschutz tragen. P304 + P340: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P342 + P311: Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 39450-01-6 Proteinase, *Tritirachium album*-Serin
SDS **(SDS-Reagenz für das cobas® 4800 System)**	Tris-Puffer 0,2 % SDS 0,09 % Natriumazid	10 × 3 ml	n. z.
LYS **(Lysepuffer für das cobas® 4800 System)**	Tris-Puffer 37 % (Gew.-%) Guanidin-HCl[b] < 5 % Polidocanol[b]	10 × 10 ml	 **GEFAHR** H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H315: Verursacht Hautreizungen. H318: Verursacht schwere Augenschäden. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301 + P312 + P330: BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. Mund ausspülen. P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 50-01-1 Guanidinchlorid 9002-92-0 Polidocanol

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

[b] Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit
(Vorbereitungskit für die Flüssigzytologie für das cobas® 4800 System)
(c4800 LIQ CYT)
960 Tests (P/N: 05235839190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -warnungen[a]
PK **(cobas® 4800 Proteinase K)**	Tris-Puffer < 0,05 % EDTA Calciumchlorid Calciumacetat Glyzerin < 2 % Proteinase K[b]	20 × 1,2 ml	 **GEFAHR** H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H334: Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen. P261: Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P284: Atemschutz tragen. P304 + P340: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P342 + P311: Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. 39450-01-6 Proteinase, *Tritirachium album*-Serin
SDS **(SDS-Reagenz für das cobas® 4800 System)**	Tris-Puffer 0,2 % SDS 0,09 % Natriumazid	10 × 9 ml	n. z.
LYS **(Lysepuffer für das cobas® 4800 System)**	Tris-Puffer 37 % (Gew.-%) Guanidin-HCl[b] < 5 % Polidocanol[b]	10 × 36 ml	 **GEFAHR** H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken. H315: Verursacht Hautreizungen. H318: Verursacht schwere Augenschäden. P264: Nach Gebrauch Haut gründlich waschen. P270: Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. P280: Schutzhandschuhe/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P301 + P312 + P330: BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. Mund ausspülen. P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 50-01-1 Guanidinchlorid 9002-92-0 Polidocanol

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

[b] Gefährliche Substanz.

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (cobas® 4800 HPV-Amplifikations-/Detektions-Kit)
(c4800 HPV AMP/DET)
240 Tests (P/N: 05235901190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise
HPV MMX **(cobas® 4800 HPV Master Mix)**	Tricinpuffer Kaliumacetat Kaliumhydroxid Glyzerin < 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % Upstream- und Downstream-HPV-Primer < 0,01 % Upstream- und Downstream-β-Globin-Primer < 0,01 % fluoreszenzmarkierte HPV-Sonden < 0,01 % fluoreszenzmarkierte β-Globin-Sonden < 0,10 % EagleZ05-DNA-Polymerase (mikrobiell) < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase) (mikrobiell) 0,09 % Natriumazid	10 × 0,5 ml	k. A.
HPV Mg/Mn **(cobas® 4800 HPV-Mg/Mn-Lösung)**	Magnesiumacetat Manganacetat < 0,02 % Eisessig 0,09 % Natriumazid	10 × 1,0 ml	k. A.

cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit (cobas® 4800 HPV-Amplifikations-/Detektions-Kit)
(c4800 HPV AMP/DET)
960 Tests (P/N: 05235910190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise
HPV MMX **(cobas® 4800 HPV Master Mix)**	Tricinpuffer Kaliumacetat Kaliumhydroxid Glyzerin < 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % Upstream- und Downstream-HPV-Primer < 0,01% Upstream- und Downstream-β-Globin-Primer < 0,01 % fluoreszenzmarkierte HPV-Sonden < 0,01 % fluoreszenzmarkierte β-Globin-Sonden < 0,10 % EagleZ05-DNA-Polymerase (mikrobiell) < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase) (mikrobiell) 0,09 % Natriumazid	20 × 1,0 ml	k. A.
HPV Mg/Mn **(cobas® 4800 HPV-Mg/Mn-Lösung)**	Magnesiumacetat Manganacetat < 0,02 % Eisessig 0,09 % Natriumazid	10 × 1,0 ml	k. A.

cobas® 4800 HPV Controls Kit (cobas® 4800 HPV-Kontrollkit) (c4800 HPV CTLs) 10 Sets (P/N: 05235855190)			
Kitkomponenten	**Reagenzienbestandteile**	**Menge je Kit**	**Sicherheitssymbole und -hinweise**
HPV (+) C **(cobas® 4800 HPV-Positivkontrolle)**	Tris-Puffer EDTA 0,05 % Natriumazid < 0,00001 % Poly rA RNA (synthetisch) < 0,00001 % Nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit HPV-16-, HPV-18- und HPV-39-Sequenzen < 0,00001 % Nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit Sequenzen humanen β-Globins	10 × 0,5 ml	k. A.
(–) C **(Negativkontrolle für das cobas® 4800 System)**	Tris-Puffer EDTA 0,05 % Natriumazid < 0,00001 % Poly rA RNA (synthetisch)	10 × 0,5 ml	k. A.

HINWEIS: Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

A. ***IN-VITRO*-DIAGNOSTIKUM.**
B. Selbst entnommene vaginale Proben müssen nach der Entnahme in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung überführt werden.
C. Bei selbst entnommenen Proben kann es zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen kommen, wenn die Proben im Anschluss an die Entnahme nicht in ein Medium überführt werden.
D. Nicht mit dem Mund pipettieren.
E. In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen. Beim Umgang mit Proben und Testreagenzien Einweghandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille tragen. Nach Umgang mit Proben und Testreagenzien gründlich die Hände waschen.
F. Kontamination der Reagenzien durch Mikroorganismen und DNA vermeiden.
G. Nicht verbrauchte Reagenzien und Abfall gemäß den einschlägigen regionalen und überregionalen Vorschriften entsorgen.
H. Reagenzien nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
I. Reagenzien nicht vermischen.
J. Sicherheitsdatenblätter (Material Safety Data Sheets, MSDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
K. Um Kontaminationen zu vermeiden, müssen Handschuhe getragen und zwischen der Handhabung von Proben und **cobas®** 4800-Reagenzien gewechselt werden.
L. Proben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor, wie in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*[31] und dem CLSI-Dokument M29-A3[32] beschrieben, zu behandeln.
M. **LYS** enthält Guanidinhydrochlorid. **Guanidinhydrochlorid darf nicht mit Natriumhypochlorit (Bleiche) oder anderen hochreaktiven Reagenzien wie Säuren oder Basen in direkten Kontakt kommen. Beim Mischen dieser Stoffe können giftige Gase entstehen.** Wird eine Flüssigkeit verschüttet, die Guanidinhydrochlorid enthält, mit einem geeigneten Laborreinigungsmittel und Wasser beseitigen. Enthält eine verschüttete Flüssigkeit potenziell infektiöse Stoffe, muss der betroffene Bereich **ZUERST** mit Laborreinigungsmittel und Wasser und anschließend mit 0,5 % Natriumhypochlorit gereinigt werden.
N. **MGP** enthält Isopropanol und ist leicht entzündlich. Von offenen Flammen und Umgebungen mit potenzieller Funkenbildung fernhalten.
O. **EB**, **SDS**, **HPV MMX**, **HPV Mg/Mn, (–) C** und **HPV (+) C** enthalten Natriumazid. Natriumazid kann bei der Reaktion mit Blei- und Kupferleitungen hochexplosive Metallazide bilden. Beim Ausgießen natriumazidhaltiger Lösungen in Laborwaschbecken mit reichlich kaltem Wasser nachspülen, um Azidansammlung zu vermeiden.
P. Beim Umgang mit Reagenzien Augenschutz, Laborkittel und Einweghandschuhe tragen. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit diesen Materialien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen. Unbehandelt können Verätzungen entstehen. Verschüttete Flüssigkeiten vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
Q. Alle Einwegkomponenten sind für den einmaligen Gebrauch vorgesehen und dürfen nicht wiederverwendet werden.
R. Zum Reinigen des **cobas® x** 480 Instruments oder **cobas® z** 480 Analyzers keine Natriumhypochloritlösung (Bleiche) verwenden. Das **cobas® x** 480 Instrument oder den **cobas® z** 480 Analyzer gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems reinigen.
S. Weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Verringerung der Kontaminationsgefahr für das **cobas® x** 480 Instrument oder den **cobas® z** 480 Analyzer sind der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems zu entnehmen.
T. Es dürfen keine Reagenzien oder Behälter verwendet werden, die sichtbar beschädigt sind bzw. aus denen Flüssigkeiten auslaufen.
U. Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden und dem Hersteller gemeldet werden.

LAGERUNG UND HANDHABUNG

A. ***Reagenzien nicht einfrieren.***
B. **MGP, EB, PK, SDS, LYS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, HPV (+) C** und **(–) C** bei 2-8 °C lagern. Diese Reagenzien sind bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil.
C. **WB** bei 15-25 °C lagern. Dieses Reagenz ist bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil.

MITGELIEFERTE MATERIALIEN

A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit Probenvorbereitungskit für das **cobas®** 4800 System (P/N: 05235782190) **MGP** (Magnetische Glaspartikel für das **cobas® 4800 System)** **EB** (Elutionspuffer für das **cobas®** 4800 System)	**c4800 SMPL PREP**	**240 Tests**
B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit Probenvorbereitungskit für das **cobas®** 4800 System (P/N: 05235804190) **MGP** (Magnetische Glaspartikel für das **cobas® 4800 System)** **EB** (Elutionspuffer für das **cobas®** 4800 System)	**c4800 SMPL PREP**	**960 Tests**
C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Waschpufferkit für das **cobas®** 4800 System (P/N: 05235863190) **WB** (Waschpuffer für das **cobas®** 4800 System)	**c4800 WB**	**240 Tests**
D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Waschpufferkit für das **cobas®** 4800 System (P/N: 05235871190) **WB** (Waschpuffer für das **cobas®** 4800 System)	**c4800 WB**	**960 Tests**
E. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit **cobas®** 4800 HPV-Amplifikations-/Detektions-Kit (P/N: 05235901190) **HPV MMX** (**cobas®** 4800 HPV-Master-Mix) **HPV Mg/Mn** (**cobas®** 4800 HPV-Mg/Mn-Lösung)	**c4800 HPV AMP/DET**	**240 Tests**
F. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit **cobas®** 4800 HPV-Amplifikations-/Detektions-Kit (P/N: 05235910190) **HPV MMX** (**cobas®** 4800 HPV-Master-Mix) **HPV Mg/Mn** (**cobas®** 4800 HPV-Mg/Mn-Lösung)	**c4800 HPV AMP/DET**	**960 Tests**
G. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Vorbereitungskit für die Flüssigkeitszytologie für das **cobas®** 4800 System (P/N: 05235812190) **PK** (**cobas®** 4800 Proteinase K) **SDS** (SDS-Reagenz für das **cobas®** 4800 System) **LYS** (Lysepuffer für das **cobas®** 4800 System)	**c4800 LIQ CYT**	**240 Tests**
H. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Vorbereitungskit für die Flüssigkeitszytologie für das **cobas®** 4800 System (P/N: 05235839190) **PK** (**cobas®** 4800 Proteinase K) **SDS** (SDS-Reagenz für das **cobas®** 4800 System) **LYS** (Lysepuffer für das **cobas®** 4800 System)	**c4800 LIQ CYT**	**960 Tests**

I. cobas® 4800 HPV Controls Kit | **c4800 HPV CTLS** | **10 Sets**

cobas® 4800 HPV-Kontrollkit

(P/N: 05235855190)

HPV (+) C
(**cobas®** 4800 HPV-Positivkontrolle)

(–) C
(Negativkontrolle für das **cobas®** 4800 System)

ZUSÄTZLICH BENÖTIGTES MATERIAL

Handhabung von Proben und Reagenzien

- Roche Cell Collection Medium (Roche P/N 07994745190, optional)
- Ersatzverschlüsse für Roche Cell Collection Medium (Roche P/N 08037230190, optional)
- Cervical Collection Brush (Roche P/N 08399832190, optional)
- Cervical Collection Brush, steril (Roche P/N 08779040190, optional)
- Copan FLOQSwabs® für selbst entnommene vaginale Proben, 552C.80 (Roche P/N 09032932190)
- Evalyn® Brush von Rovers (Roche P/N 09032959190)
- Anleitung zur Probenaufbereitung mit Copan FLOQSwabs® für selbst entnommene vaginale Proben, 552C.80 (Roche P/N 09652671001)
- Anleitung zur Probenaufbereitung mit der Evalyn® Brush von Rovers (Roche P/N 09907238001)
- CO-RE-Spitzen, 1000 µl, Rack mit 96 Spitzen (Roche P/N 04639642001 oder Hamilton P/N 235905)
- Reagenz-Reservoir, 50 ml (Roche P/N 05232732001)
- Reagenz-Reservoir, 200 ml (Roche P/N 05232759001)
- Bei HPV-Analysenpaketen, v2.0.1 sind 1,6-ml-Extraktionsplatten (Deep-Well-Platten) für das **cobas®** 4800 System (Roche P/N 05232716001) zu verwenden
- Bei HPV-Analysenpaketen, v2.1 sind 2,0-ml-Extraktionsplatten (Deep-Well-Platten) für das **cobas®** 4800 System (Roche P/N 06884008001) zu verwenden
- Mikrotiterplatte (0,3 ml) und Versiegelungsfolie für das **cobas®** 4800 System (Roche P/N 05232724001)
- Abfallbeutel für Festabfall [Roche P/N 05530873001 (klein) oder 04691989001 (groß)]
- Hamilton STAR Abfallschlauch aus Kunststoff (Roche P/N 04639669001)
- 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden (Roche P/N 07958048190) zur Verwendung als Sekundärprobenröhrchen
- Verschlüsse, neutrale Farbe (Roche P/N 07958056190; zum Verschließen von Proben nach der Analyse in 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden)
- Einweghandschuhe, puderfrei

Geräte und Software

- **cobas® x** 480 Instrument
- **cobas® z** 480 Analyzer
- Control Unit für das **cobas®** 4800 System mit Systemsoftware, Version 2.2 oder höher
- **cobas®** HPV AP Software Version 2.0 oder höher für das **cobas®** 4800 System

Optionales Zubehör und Material

- **cobas®** Sample Prep Buffer (Roche P/N 06526985190; Tris-gepuffertes Detergens)*
- Pipetten für Volumina von 1000 µl
- DNase-freie Aerosolfilterspitzen für Volumina von 1000 µl
- Schwenkbecherzentrifuge, RCF mind. 1500
- Separate Magnetplatte (Roche P/N 05440777001)
- Vortexer (Einzelröhrchen)
- Vortexer für mehrere Röhrchen [z.B. VWR P/N 58816-116]
- Hitzeresistente Barcodeetiketten (RACO Industries; Kat.-Nr. RAC-225075-9501)
- Thermometer –20/150 °C (VWR Kat.-Nr. 89095-600) oder gleichwertig
- Digitaler Wärmeblock 120 V (VWR Kat.-Nr. 75838-294) oder gleichwertig
- Wärmeblockmodul mit 12 Löchern; 16 mm (VWR Kat.-Nr. 13259-162) oder gleichwertig

* Eine geöffnete Flasche mit **cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) kann bei Umgebungstemperatur (15–30 °C) maximal 21 Tage und für maximal 4 separate Anwendungen zur präanalytischen Behandlung von SurePath™ Proben aufbewahrt werden.

ENTNAHME, TRANSPORT UND LAGERUNG VON PROBEN

HINWEIS: Alle Proben wie potenzielle Überträger von Infektionserregern behandeln.

A. Probenentnahme

In Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben wurden für den Gebrauch mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test validiert.

Vaginale Proben, die mit den für die Selbstentnahme vorgesehenen FLOQSwabs® entnommen und in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung überführt wurden, wurden für die Verwendung mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test validiert.

Vaginale Proben, die mit der Evalyn® Brush entnommen und in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt®-Lösung überführt wurden, wurden für die Verwendung mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test validiert.

Bei der Entnahme von Proben die Anweisungen des Herstellers befolgen.

B. Probentransport

In Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene Proben können bei 2–30 °C transportiert werden. Beim Transport von HPV-Proben sind die geltenden Vorschriften für den Transport von Krankheitserregern zu beachten[33].

C. Lagerung von Proben

In Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung entnommene Proben können ab der Probenentnahme bei 2–30 °C maximal 6 Monate lang gelagert werden. In SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben können ab der Probenentnahme bei 2–8 °C maximal 6 Monate oder bei 15–30 °C maximal 6 Wochen gelagert werden, vorausgesetzt die matrixinduzierten Vernetzungen in der SurePath™ Konservierungsflüssigkeit werden vor dem HPV-Test durch Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer gelöst.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Anleitung zur Probenaufbereitung mit

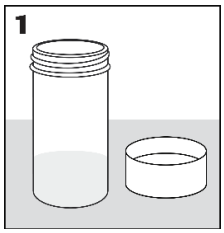
Copan FLOQSwabs® für selbst entnommene vaginale Proben (552C.80)

Anweisungen für die Handhabung von mit Copan FLOQSwabs® (552C.80) selbst entnommenen vaginalen Proben, die mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test oder **cobas®** HPV-Test getestet werden.

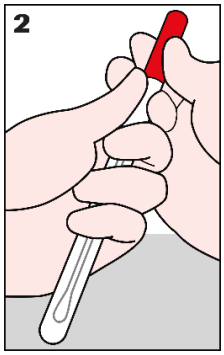
Selbst entnommene Proben müssen nach der Probenentnahme in ein Medium überführt werden.

- **Lesen Sie sich die Gebrauchsanweisung genau durch, bevor Sie mit dem Aufbereiten der Probe beginnen.**
- Befolgen Sie bei der Probenentnahme die Gebrauchsanweisung des Herstellers des Abstrichbestecks.
- Gehen Sie nach der Probenentnahme wie in den nachstehenden Anweisungen beschrieben vor, um die Probe aufzubewahren:

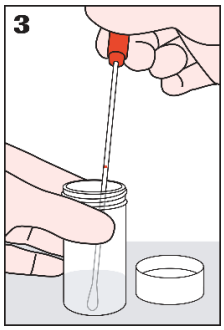
Seien Sie beim Umgang mit der entnommenen Probe vorsichtig.



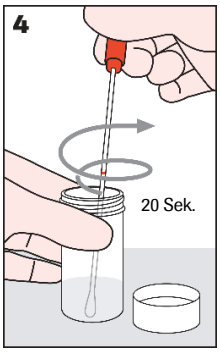
1. Öffnen Sie **vorsichtig** den Behälter, der das Medium enthält, und stellen Sie ihn auf eine stabile, gerade Oberfläche.



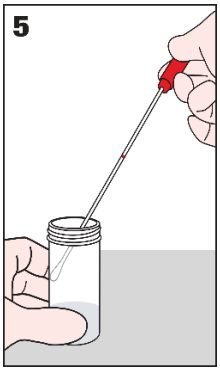
2. Ziehen Sie die Verschlusskappe des FLOQSwabs **langsam ab** und entnehmen Sie den Abstrichtupfer aus dem Röhrchen. **Vermeiden Sie beim Herausnehmen des FLOQSwabs nach Möglichkeit, die Innenwand des Röhrchens zu berühren.**



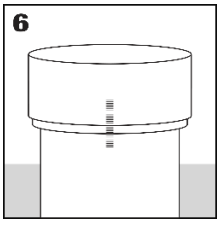
3. Halten Sie das Schraubgefäß mit einer Hand fest und führen Sie dann mit der anderen Hand den FLOQSwab so weit in das Gefäß ein, bis das **Tupferende vollständig in das Medium eingetaucht ist** und den **Boden** des Gefäßes **berührt**.



4. Halten Sie den Behälter weiter fest und **schwenken Sie den FLOQSwab 20 Sekunden entlang der Innenwand im Behälter**. **Achten Sie dabei darauf, dass der Tupfer** in das Medium **eingetaucht bleibt** und keine Flüssigkeit verspritzt wird.



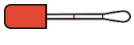
5. Streichen Sie vorsichtig mit dem FLOQSwab an der Innenwand nach oben, bis das Tupferende nicht mehr in das Medium eingetaucht ist. **Drücken Sie das Tupferende gegen die Innenwand, um die Flüssigkeit abtropfen zu lassen.** Schieben Sie den FLOQSwab wieder in das dafür vorgesehene Röhrchen und entsorgen Sie beides.



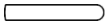
6. Um ein Auslaufen zu vermeiden, **verschließen** Sie den Behälter wieder und schrauben Sie den Verschluss zu, bis sich **die Striche auf dem Verschluss und dem Behälter genau übereinander befinden oder leicht versetzt sind**. Aufrecht lagern.

7. Die Probe kann jetzt mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test oder **cobas®** HPV-Test analysiert werden.

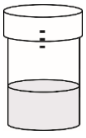
Begriffe



FLOQSwab/(Abstrich-)Tupfer: Abstrichbesteck, mit dem die Probenentnahme erfolgt



Röhrchen: Schutzbehälter, in dem das Abstrichbesteck für die Selbstentnahme ausgeliefert wird und der verwendet werden kann, um das Besteck nach der Probenentnahme vorübergehend aufzubewahren



Behälter: Behälter, der 20 ml einer klaren Lösung enthält; die entnommene Probe muss in diesen Behälter überführt werden. Dieser wird dann zur Bearbeitung an ein Labor gesendet.

Medium: Bezeichnung für die Flüssigkeit, die sich im Behälter befindet

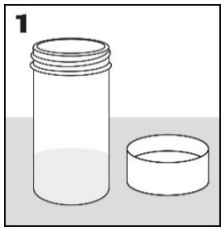
Anleitung zur Probenaufbereitung mit
Evalyn® Brush von Rovers

Anweisungen für die Handhabung von mit der Evalyn® Brush von Rovers selbst entnommenen Proben, die mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test oder dem **cobas®** HPV-Test getestet werden.

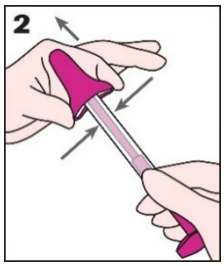
Selbst entnommene Proben müssen nach der Probenentnahme in ein Medium überführt werden.

- **Lesen Sie sich die Gebrauchsanweisung genau durch, bevor Sie mit dem Aufbereiten der Probe beginnen.**
- Befolgen Sie bei der Probenentnahme die Gebrauchsanweisung des Herstellers des Abstrichbestecks.
- Gehen Sie nach der Probenentnahme wie in den nachstehenden Anweisungen beschrieben vor, um die Probe aufzubewahren:

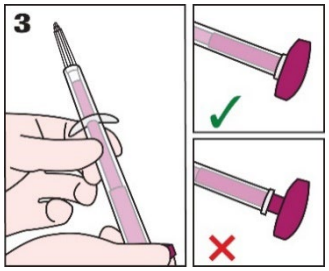
Seien Sie beim Umgang mit der entnommenen Probe vorsichtig.



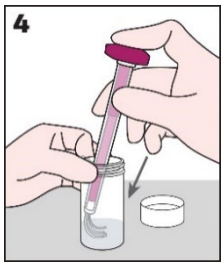
1. Öffnen Sie **vorsichtig** den Behälter, der das Medium enthält, und stellen Sie ihn auf eine stabile, gerade Oberfläche.



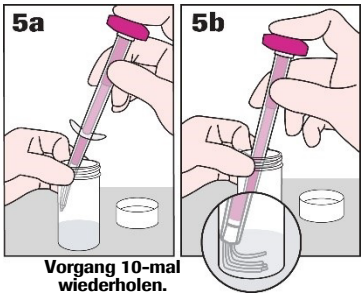
2. Achten Sie beim Entfernen der magentafarbenen Kappe von der Evalyn Brush darauf, **das nun offene Ende nicht zu berühren**.



3. Drücken Sie den magentafarbenen Kolben herunter, bis er einrastet und die weiße Bürste sichtbar ist. **Achten Sie darauf, dass die Bürste mit nichts in Kontakt kommt** (z. B. mit den Fingern, Oberflächen usw.).

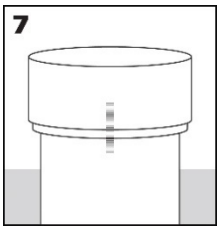


4. Halten Sie den Behälter mit einer Hand fest und führen Sie dann mit der anderen Hand die weiße Bürste so in den Behälter ein, dass die **Borsten vollständig in das Medium eingetaucht sind und sich die Flügel innerhalb des Behälters befinden**.



5. Halten Sie den Behälter fest, tauchen Sie die Bürste kräftig ein und **drücken** Sie dabei die weißen Borsten **10-mal gegen den Boden und die Innenwand des Behälters**, damit **möglichst viel von der Probe abgegeben wird**. Darauf achten, keine Flüssigkeit zu verspritzen.

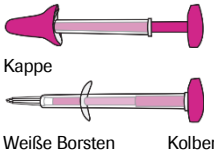
6. Entnehmen Sie die Bürste, indem Sie die weißen Borsten vorsichtig an der Innenwand des Primärbehälters abstreifen, bis sich die Borsten nicht mehr im Medium befinden. **Drücken Sie die Bürste gegen die Innenwand, um die Flüssigkeit abtropfen zu lassen.** Legen Sie die Evalyn Brush wieder zurück in die Packung und entsorgen Sie sie.



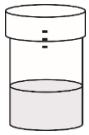
7. Um ein Auslaufen zu vermeiden, **verschließen** Sie den Behälter wieder und schrauben Sie den Verschluss zu, bis sich **die Striche auf dem Verschluss und dem Behälter genau übereinander befinden oder leicht versetzt sind**. Aufrecht lagern.

8. Die Probe kann jetzt mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test oder **cobas®** HPV-Test analysiert werden.

Begriffe



Evalyn Brush: Abstrichbesteck, mit dem die Probenentnahme erfolgt



Behälter: Behälter, der 20 ml einer klaren Lösung enthält; die entnommene Probe muss in diesen Behälter überführt werden. Dieser wird dann zur Bearbeitung an ein Labor gesendet.

Medium: Bezeichnung für die Flüssigkeit, die sich im Behälter befindet

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

HINWEIS: Proben in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit müssen vor dem Einsetzen in das cobas® x 480 Iinstrument auf Raumtemperatur gebracht werden.

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

Umfang eines Laufs:

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

Arbeitsablauf:

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

Der **cobas®** 4800 HPV-Test kann mit einem der beiden Arbeitsabläufe durchgeführt werden, die in der **cobas®** 4800 Software als „Full Workflow“ (Vollständiger Arbeitsablauf) und „Recovery Workflow“ (Recovery-Arbeitsablauf) bezeichnet werden.

Vollständiger HPV-Arbeitsablauf:

Der vollständige HPV-Arbeitsablauf umfasst die Probenvorbereitung auf dem **cobas® x** 480 Instrument und die anschließende Amplifikation/Detektion auf dem **cobas® z** 480 Analyzer. Der Umfang des Laufs kann 24 Tests (1 bis 22 Proben plus 2 Kontrollen) oder 96 Tests (1 bis 94 Proben plus 2 Kontrollen) betragen. Ausführliche Informationen sind im unten stehenden Abschnitt „Durchführen eines vollständigen Arbeitsablaufs“ und in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems enthalten.

HPV-Recovery-Arbeitsablauf:

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

Proben:

Folgende Arten von Proben können mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test untersucht werden:

a) zervikale Proben in Roche Cell Collection Medium
b) zervikale Proben in PreservCyt®-Lösung
c) zervikale Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit (siehe Abschnitt „Behandlung von SurePath™-Primärproben“)
d) mit FLOQSwab® 552C.80 selbst entnommene und in Roche Cell Collection Medium überführte vaginale Proben
e) mit FLOQSwab® 552C.80 selbst entnommene und in PreservCyt®-Lösung überführte vaginale Proben
f) mit der Evalyn® Brush selbst entnommene und in Roche Cell Collection Medium überführte vaginale Proben
g) mit der Evalyn® Brush selbst entnommene und in PreservCyt®-Lösung überführte vaginale Proben

Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung können direkt in ihren Primärbehältern mit Barcode oder in 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden mit Barcode auf dem **cobas® x** 480 Instrument verarbeitet werden. SurePath™-Proben müssen zur Behandlung (siehe Abschnitt „Behandlung von SurePath™-Primärproben“) und zur Verarbeitung auf dem **cobas® x** 480 Instrument in ein mit einem Barcode versehenes 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden überführt werden. Informationen zur korrekten Kennzeichnung mit Barcodes und eine Liste der zulässigen Barcodes für das **cobas®** 4800 System sind der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems zu entnehmen.

HINWEIS: SurePath™-Proben müssen mit cobas® Sample Prep Buffer behandelt werden, um die matrixinduzierten Vernetzungen vor der Durchführung des HPV-Tests auf dem cobas® 4800 System zu lösen.

Behandlung von SurePath™-Primärproben mit **cobas®** Sample Prep Buffer zum Lösen der matrixinduzierten Vernetzungen

HINWEIS: Die Röhrchen, die für das Lösen der matrixinduzierten Vernetzungen verwendet werden, müssen mit hitzeresistenten Barcodeetiketten versehen werden (siehe Abschnitt „Optionales Zubehör und Material“).

HINWEIS: Es wird empfohlen, die nachfolgend aufgeführten Schritte B, C, G und H unter einem Abzug durchzuführen, um das Risiko von Kreuzkontaminationen zu minimieren.

A. Für jede zu testende SurePath™-Probe ein 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden und Barcode mit 0,5 ml **cobas®** Sample Prep Buffer vorbereiten.

   Eine geöffnete Flasche mit **cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) kann bei Umgebungstemperatur (15–30 °C) maximal 21 Tage und für maximal 4 separate Anwendungen zur präanalytischen Behandlung von SurePath™ Proben aufbewahrt werden.

B. Die SurePath™-Proben vor der Überführung 10 Sekunden vortexen. 0,5 ml jeder SurePath™-Probe in ein in Schritt A vorbereitetes 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden überführen. Jedes Röhrchen wieder verschließen, bevor mit dem nächsten Röhrchen fortgefahren wird. Für jede Probe immer die Pipettenspitze wechseln.

C. Jedes Röhrchen 1 Sekunde lang vortexen.

D. Die Röhrchen in den auf 120 °C temperierten Wärmeblock setzen (siehe Abschnitt „Optionales Zubehör und Material“). Es können maximal 48 Röhrchen in einem Batch verarbeitet werden.

E. Die Röhrchen 20 Minuten lang erhitzen.

F. Die Röhrchen nach dem Erhitzen in ein Sammelrack stellen und bei Raumtemperatur 10 Minuten abkühlen lassen.

G. Jedes Röhrchen 5 Sekunden lang vortexen.

H. Die Röhrchen in **cobas®** 4800 Probenracks mit 24 Positionen überführen, die Verschlüsse entsorgen und den HPV-Test auf dem **cobas®** 4800 System fortsetzen.

Mit **cobas®** Sample Prep Buffer behandelte SurePath™-Proben können für zukünftige HPV-Tests aufbewahrt werden, wenn beispielsweise zuvor eine zytologische Auswertung erforderlich ist. Dabei ist das folgende Verfahren einzuhalten:

A. Oben erläutertes Verfahren bis Schritt G durchführen.

B. Röhrchen mit SurePath™-Proben, die mit **cobas®** Sample Prep Buffer behandelt wurden, vor dem HPV-Test auf dem **cobas®** 4800 System maximal 4 Wochen bei 2-30 °C lagern.

HINWEIS: Das Volumen in den Primärbehältern mit Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung muss mindestens 3,0 ml betragen. 13-ml-Sekundärröhrchen mit rundem Boden müssen mit mindestens 1,0 ml und dürfen maximal mit 10 ml befüllt werden.

HINWEIS: Für die Entnahme von zervikalen Proben für den cobas® 4800 HPV-Test nur Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit verwenden. Der cobas® 4800 HPV-Test wurde nicht für andere Medienarten validiert. Die Verwendung des cobas® 4800 HPV-Tests mit anderen Medienarten kann zu falsch-negativen, falsch-positiven und/oder ungültigen Ergebnissen führen.

HINWEIS: Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten Proben nach der Verarbeitung wieder mit neuen Verschlüssen verschlossen werden (siehe Abschnitt „Zusätzlich benötigtes Material“). Die Verschlüsse müssen fest sitzen. Die Röhrchen müssen aufrecht stehend gelagert und transportiert werden.

HINWEIS: Die Proben müssen zur Verarbeitung mit dem cobas® x 480 Instrument u. U. in ein mit einem Barcode versehenes 13-ml-Röhrchen mit rundem Boden überführt werden. Zur Verarbeitung der Proben Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettenspitzen verwenden. Um eine Kreuzkontamination verarbeiteter Proben zu verhindern, sollten diese Proben nach der Verarbeitung mit zusätzlichen Verschlüssen für diese Proben in einer anderen (neutralen) Farbe wieder verschlossen werden (siehe Abschnitt „Zusätzlich benötigtes Material“).

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

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

Ein einzelner Lauf kann eine beliebige Kombination aus Proben (Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und/oder SurePath™ Konservierungsflüssigkeit) enthalten und jede Probe kann mit den Subtests HPV High Risk oder HPV High Risk Plus Genotyping getestet werden.

Arbeitsabläufe

Durchführen eines vollständigen Arbeitsablaufs:

A. Der **cobas®** 4800 HPV-Test kann für Läufe mit 1 bis 94 Proben zuzüglich einer Negativkontrolle für das **cobas®** 4800 System und einer **cobas®** 4800 HPV-Positivkontrolle verwendet werden.

B. Verfahren zum Starten und Warten des Systems gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems durchführen.

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

D. Im Fenster „Selection test“ den Arbeitsablauf „Full“ und den Test „HPV“ auswählen.

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

F. Mit Hilfe des Softwareassistenten die Proben laden.

HINWEIS: Die Proben können in beliebiger Reihenfolge in Primär- oder Sekundärröhrchen mit Barcodes geladen werden.

HINWEIS: Wenn für die Verarbeitung von Proben in Roche Cell Collection Medium, cobas® PCR Cell Collection Media oder PreservCyt® Lösung Primärbehälter verwendet werden, sind diese vor dem Laden zu vortexen.

G. Für jede Probe den Probentyp auswählen.

- Zur Anforderung von Proben in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung die Option „PC“ wählen.
- Zur Anforderung von Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit die Option „SP“ wählen.

HINWEIS: Um selbst entnommene Proben zu kennzeichnen, können die Testaufträge in der Gerätesoftware mit Anmerkungen versehen werden. Es empfiehlt sich, von dieser Möglichkeit Gebrauch zu machen. Nähere Einzelheiten zur Anmerkungsfunktion sind der Benutzerunterstützung des cobas® 4800 Systems zu entnehmen.

H. Für jede Probe die Ergebnisausgabe auswählen.

- Wählen Sie die Ergebnisausgabe „HPV High Risk Panel“ für die Ausgabe der Testergebnisse (einzeln oder in Kombination) der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68.
- Wählen Sie die Ergebnisausgabe „HPV High Risk Panel Plus Genotyping“ für die Ausgabe der Testergebnisse (einzeln oder in Kombination) der Hochrisiko-HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 und für die separate Ausgabe der Testergebnisse des Hochrisiko-HPV-Typs 16 und des Hochrisiko-HPV-Typs 18.

I. Mit Hilfe des Softwareassistenten alle Verbrauchsmaterialien laden.

J. Mit Hilfe des Softwareassistenten alle Reagenzien laden.

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

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

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

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

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

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

HINWEIS: ***Amplifikations-/Detektionsreagenzien (HPV MMX und HPV Mg/Mn), Kontrollen [HPV (+) C und (–) C] und PK werden direkt in den Reagenz-Carrier geladen und vom cobas® x 480 Instrument automatisch eingelesen.***

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

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

M. Die Probenvorbereitung durch Klicken auf „Start Run" starten.

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

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

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

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

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

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

Durchführen eines Recovery-Arbeitsablaufs:

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

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

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

A. Über die Schaltfläche „New run" einen Recovery-Lauf starten.

B. Im Fenster „Test Selection" den Arbeitsablauf „Recovery" und die Testart „HPV" auswählen.

C. Den Laufnamen eingeben oder den Standardnamen übernehmen und mit „OK" fortfahren.

D. Den wiederherzustellenden Lauf auswählen.

E. Bei der Verwendung von HPV-Analysenpaketen, v2.1 die Original-ID der Deep-Well-Platte aus dem vollständigen Arbeitsablauf einlesen.

F. Die ID der neuen Mikrotiterplatte eingeben.

G. Die IDs für den Master-Mix und die Metallionen für alle Behälter mit Amplifikations-/Detektionsreagenzien des Kits eingeben.

H. Den **cobas**® 4800 HPV-Master-Mix herstellen:

1. Für Kits mit 240 Tests 240 µl **HPV Mg/Mn** in einen Behälter mit **HPV MMX** (0,5-ml-Behälter aus dem 240-Test-Kit) geben.
2. Für Kits mit 960 Tests 450 µl **HPV Mg/Mn** in beide Behälter mit **HPV MMX** (1,0-ml-Behälter aus dem 960-Test-Kit) geben.

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

I. Den gebrauchsfertigen Master-Mix durch vorsichtiges Umdrehen der Fläschchen gründlich mischen. Den gebrauchsfertigen Master-Mix nicht vortexen.

J. 25 µl des gebrauchsfertigen Master-Mix in die benötigten Kavitäten auf der Mikrotiterplatte überführen.

K. Die Extraktionsplatte des Laufs, der wiederholt werden soll, auf die separate Magnetplatte stellen.

L. 25 µl des Eluats von den Kavitäten der Extraktionsplatte manuell in die entsprechenden Kavitäten der Mikrotiterplatte überführen. Darauf achten, dass die Positionen beibehalten werden (z.B. Eluat aus Kavität A1 der Extraktionsplatte wird in Kavität A1 auf der Mikrotiterplatte überführt). Sicherstellen, dass keine magnetischen Glaspartikel (MGP) auf die Mikrotiterplatte überführt werden.

M. Die Mikrotiterplatte gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 4800 Systems versiegeln.

N. Die Mikrotiterplatte in der Schwenkbecherzentrifuge mindestens 5 Sekunden lang mit einer relativen Zentrifugalkraft (RCF) von 1500 zentrifugieren.

O. Die Platte zum **cobas**® **z** 480 Analyzer überführen und den Amplifikations- und Detektionslauf starten.

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

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

Interpretation der Ergebnisse

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

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

Bei einem gültigen Lauf werden die Probenergebnisse wie in den Tabellen 1 und 2 dargestellt interpretiert:

Tabelle 1
Interpretation der Ergebnisse des cobas® 4800 HPV-Tests auf das Vorliegen von HPV-DNA

cobas® 4800 HPV-Test	**Interpretation und Angabe der Ergebnisse**
Ergebnisausgabe „HPV High Risk Panel“:	
POS HR HPV	**Hochrisiko-HPV-positiv** Die Probe ist positiv für die DNA einer oder mehrerer der folgenden Hochrisiko-HPV-Typen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG HR HPV	**Hochrisiko-HPV-negativ*** Die DNA der HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 war nicht nachweisbar oder lag unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
Invalid HR HPV	**Hochrisiko-HPV ungültig** Ungültige Ergebnisse für Hochrisiko-HPV. Bei PreservCyt®-Proben darf die Originalprobe maximal zweimal neu getestet werden, um gültige Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Bei SurePath™-Proben darf die Originalprobe neu getestet werden, wenn das verbleibende Volumen ausreichend ist. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Failed	**Keine Ergebnisse für die Probe** Anweisungen zur Überprüfung der Flags für einen Lauf und empfohlene Aktionen sind der Benutzerunterstützung des **cobas**® 4800 Systems zu entnehmen. Originalprobe neu testen, um ein gültiges Ergebnis zu erhalten.

cobas® 4800 HPV-Test	**Interpretation und Angabe der Ergebnisse**
Ergebnisausgabe „HPV High Risk Panel Plus Genotyping“:	
POS Other HR HPV	**Andere Hochrisiko-HPV-positiv** Die Probe ist positiv für die DNA einer oder mehrerer der folgenden Hochrisiko-HPV-Typen: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
NEG Other HR HPV	**Andere Hochrisiko-HPV-negativ*** Die DNA der HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 war nicht nachweisbar oder lag unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
Invalid Other HR HPV	**Andere Hochrisiko-HPV ungültig** Ungültiges Ergebnis für andere Hochrisiko-HPV. Bei PreservCyt®-Proben darf die Originalprobe maximal zweimal neu getestet werden, um gültige Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Bei SurePath™-Proben darf die Originalprobe neu getestet werden, wenn das verbleibende Volumen ausreichend ist. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
POS HPV16	**HPV16-positiv** Die Probe ist positiv für die DNA des HPV-Typs 16.
NEG HPV16	**HPV16-negativ*** Die DNA von HPV-Typ 16 war nicht nachweisbar oder lag unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
Invalid HPV16	**HPV16 ungültig** Ungültiges Ergebnis für HPV16. Bei PreservCyt®-Proben darf die Originalprobe maximal zweimal neu getestet werden, um gültige Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Bei SurePath™-Proben darf die Originalprobe neu getestet werden, wenn das verbleibende Volumen ausreichend ist. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
POS HPV18	**HPV18-positiv** Die Probe ist positiv für die DNA des HPV-Typs 18.
NEG HPV18	**HPV18-negativ*** Die DNA von HPV-Typ 18 war nicht nachweisbar oder lag unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
Invalid HPV18	**HPV18 ungültig** Ungültiges Ergebnis für HPV18. Bei PreservCyt®-Proben darf die Originalprobe maximal zweimal neu getestet werden, um gültige Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Bei SurePath™-Proben darf die Originalprobe neu getestet werden, wenn das verbleibende Volumen ausreichend ist. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.
Failed	**Keine Ergebnisse für die Probe** Anweisungen zur Überprüfung der Flags für einen Lauf und empfohlene Aktionen sind der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems zu entnehmen. Originalprobe neu testen, um ein gültiges Ergebnis zu erhalten.

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

Tabelle 2
Interpretation der Ergebnisse des cobas® 4800 HPV-Tests für Patienten mit zytologischen Anomalien

Ergebnisse	**Interpretation**
NEG Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	Sehr geringe Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden zervikalen intraepithelialen Neoplasie ≥ CIN2.
POS Other HR HPV*, NEG HPV16, NEG HPV18	Erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass eine zugrunde liegende zervikale intraepitheliale Neoplasie ≥ CIN2 bei einer Kolposkopie erkannt wird.
POS HPV16 und/oder POS HPV18	Höchste Wahrscheinlichkeit, dass eine zugrunde liegende zervikale intraepitheliale Neoplasie ≥ CIN2 bei einer Kolposkopie erkannt wird[34,35].

* Andere Hochrisiko-HPV-DNA umfasst die folgenden Typen: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

HINWEIS: ***HPV-negative Ergebnisse sollten die Entscheidung zur Durchführung einer Kolposkopie nicht beeinflussen.***

HINWEIS: ***Neben den Ergebnissen in den obigen Tabellen können auch ungültige Ergebnisse für eine oder mehrere Kombinationen auftreten. Zum Beispiel:***

Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid

Wenn solch ein Ergebnis auftritt, müssen die positiven und negativen Ergebnisse wie in Tabelle 1 dargestellt interpretiert werden. In diesem Beispiel sind die HPV-18-Ergebnisse ungültig. Die Originalprobe darf maximal zweimal neu getestet werden, um gültige Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

HINWEIS: ***Negative Ergebnisse zeigen an, dass die HPV-DNA-Konzentrationen nicht nachweisbar sind oder unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts liegen.***

HINWEIS: ***Positive Testergebnisse zeigen das Vorliegen eines oder mehrerer Hochrisikotypen an, aber da die Patienten häufig Koinfektionen mit Niedrigrisikotypen aufweisen, kann das Vorliegen von Niedrigrisikotypen bei Patienten mit gemischten Infektionen nicht ausgeschlossen werden.***

HINWEIS: ***Die Ergebnisse dieses Tests müssen in Verbindung mit den Daten interpretiert werden, die im Rahmen einer klinischen Beurteilung der Patientin und ihrer Anamnese erfasst wurden.***

LISTE DER ERGEBNIS-FLAGS

In der folgenden Tabelle sind übliche Flags für den **cobas**® 4800 HPV-Test aufgeführt, die für die Ergebnisinterpretation relevant sind. Eine vollständige Liste mit Ergebnis-Flags ist in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 4800 Systems zu finden.

Tabelle 3

Liste der Flags für den cobas® 4800 HPV-Test

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

QUALITÄTSKONTROLLE

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

Positivkontrolle

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

Negativkontrolle

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

VORSICHTSMASSNAHMEN

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

GRENZEN DES VERFAHRENS

1. Mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test wird DNA der Hochrisiko-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 nachgewiesen. Mit diesem Test kann die DNA der Niedrigrisiko-HPV-Typen (z. B. 6, 11, 42, 43, 44) nicht nachgewiesen werden, da der Nachweis von Niedrigrisiko-HPV-Typen nicht von klinischem Nutzen ist[36].
2. Der **cobas®** 4800 HPV-Test zur Detektion der humanen Papillomavirustypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 wird für den Nachweis sexuellen Missbrauchs nicht empfohlen.
3. Die Leistung des **cobas®** 4800 HPV-Tests wurde bei gegen HPV geimpften Personen noch nicht ausreichend untersucht[37].
4. Die Prävalenz von HPV-Infektionen in einer Population kann sich auf die Leistung auswirken. Die positiv-prädiktiven Werte nehmen ab, wenn Populationen mit niedriger Prävalenz oder Einzelpersonen ohne Infektionsrisiko getestet werden.
5. Eine Infektion mit HPV ist weder ein Indikator für hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen (HSIL) oder eine zugrunde liegende hochgradige CIN, noch ist sie ein Hinweis auf die mögliche Entwicklung von CIN2-3 oder eines Karzinoms. Die meisten Frauen, die mit einem oder mehreren Hochrisiko-HPV-Typen infiziert sind, erkranken nicht an CIN2-3 oder Krebs.
6. Ein negatives Ergebnis für Hochrisiko-HPV-Typen schließt eine spätere Erkrankung an HSIL, CIN2-3 oder Krebs nicht aus.
7. Nur das angegebene Probenmaterial testen. Der **cobas®** 4800 HPV-Test wurde nur zur Verwendung mit den folgenden Probenmaterialien validiert:
   - In Roche Cell Collection Medium entnommene zervikale Proben
   - In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben
   - In SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben
   - Mit FLOQSwabs® 552C.80 entnommene und in Roche Cell Collection Medium überführte vaginale Proben
   - Mit FLOQSwabs® 552C.80 entnommene und in PreservCyt® Lösung überführte vaginale Proben
   - Mit der Evalyn® Brush entnommene und in Roche Cell Collection Medium überführte vaginale Proben
   - Mit der Evalyn® Brush entnommene und in PreservCyt®-Lösung überführte vaginale Proben

   Die Leistungsmerkmale des Tests wurden nicht für die Verwendung mit anderen Entnahmemedien und/oder Entnahmesystemen validiert. Die Verwendung anderer Entnahmemedien und/oder Entnahmesystemen kann zu falsch-positiven, falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.
8. Die Detektion von Hochrisiko-HPV-Typen hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Kopien ab und kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren, das Infektionsstadium und das Vorhandensein von Störsubstanzen beeinflusst werden.
9. Die Beta-Globin-Amplifikation und -Detektion ist in den **cobas®** 4800 HPV-Test integriert, um HPV-negative Proben von solchen zu unterscheiden, die aufgrund einer unzureichenden Zellmenge in der Probe kein HPV-Signal aufweisen. Alle HPV-negativen Proben müssen ein gültiges Beta-Globin-Signal innerhalb eines vordefinierten Bereichs aufweisen, um vom **cobas®** 4800 System als gültige Negativergebnisse erkannt zu werden.
10. Zuverlässige Ergebnisse sind nur bei Anwendung sachgemäßer Verfahren für Entnahme, Transport, Lagerung und Bearbeitung der Proben gewährleistet. Die Anweisungen in dieser Packungsbeilage und in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 4800 Systems sind zu befolgen.
11. Die Zugabe des Enzyms AmpErase zum **cobas®** 4800 HPV-Master-Mix ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-DNA; es ist jedoch eine gute Laborpraxis sowie die sorgfältige Einhaltung der in dieser Packungsbeilage beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden.
12. Dieses Produkt darf nur von Personal verwendet werden, das in der PCR-Technik und der Verwendung des **cobas®** 4800 Systems geschult ist.
13. Für die Verwendung mit diesem Produkt wurden ausschließlich das **cobas® x** 480 Instrument und der **cobas® z** 480 Analyzer validiert. Kein anderes Probenvorbereitungs- oder PCR-System darf mit diesem Produkt verwendet werden.
14. Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln.
15. Die Auswirkungen anderer potenzieller Variablen wie vaginaler Ausfluss, Verwendung von Tampons oder Intimduschen usw. sowie Variablen der Probenentnahme wurden nicht evaluiert.
16. Mutationen in den hochkonservierten Regionen der genomischen DNA des humanen Papillomavirus, die durch die Primer und/oder Sonden des **cobas®** 4800 HPV-Tests abgedeckt sind, treten zwar selten auf, können jedoch zur Nichterkennung der viralen DNA führen.
17. Das Vorhandensein von PCR-Inhibitoren kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.
18. Zervikalabstrichproben zeigen visuell nachweisbare Mengen an Vollblut häufig in Form einer rosafarbenen oder hellbraunen Färbung. Derartige Proben werden wie gewohnt mit dem **cobas®** 4800 System verarbeitet. Wenn die Vollblut-Konzentration von Proben in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung 2 % (dunkelrote oder bräunliche Färbung) bzw. von Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit, die mit **cobas®** Sample Prep Buffer behandelt wurden, 4 % überschreitet, besteht die Möglichkeit eines falsch-negativen Ergebnisses. Einzelheiten sind bei den Ergebnissen der Tests auf Störeinflüsse zu finden.
19. Die Verwendung des feuchtigkeitsspendenden Vaginalgels Replens® wurde mit falsch-negativen Ergebnissen in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit in Verbindung gebracht.
20. Die Verwendung der Vaginalhygieneprodukte von RepHresh® hat bei Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung zu falsch-negativen Ergebnissen geführt
21. Die Entfernung von Erythrozyten aus Proben in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® oder SurePath™ durch Behandlung mit Eisessig wurde in Verbindung mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test nicht validiert. Die Verwendung von Eisessig in Verbindung mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test muss vom jeweiligen Testlabor validiert werden.

KLINISCHE LEISTUNG BEI VERWENDUNG KLINISCHER PROBEN

Vergleich der Leistungsdaten mit einem CE-gekennzeichneten HPV-Vergleichstest

Anhand einer Population von Frauen ab 21 Jahren, bei denen im Rahmen einer Routineuntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs nicht klassifizierbare Plattenepithelien (ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) festgestellt wurden, wurde die klinische Sensitivität und Spezifität des **cobas®** 4800 HPV-Tests und eines CE-gekennzeichneten HPV-Vergleichstests[38] gegenüber des Krankheitsstatus (≥ CIN2) bestimmt. Alle Tests wurden an Zervikalabstrichproben in PreservCyt® Lösung durchgeführt. Es wurden insgesamt 1578 Frauen mit anfänglichem ASC-US-Befund, für die gültige HPV-Test- und Zervixbiopsie-Ergebnisse vorlagen, einer Kolposkopie unterzogen. Der Krankheitsstatus der Frauen wurde anhand der kolposkopisch entnommenen Biopsien von einem zentralen pathologischen Prüfpanel bestimmt. Die Ergebnisse für eine ASC-US-Population sind in Tabelle 4 zusammengefasst und machen deutlich, dass die Leistung des **cobas®** 4800 HPV-Tests mit der des Vergleichstests vergleichbar war.

Tabelle 4
Leistungsvergleich zwischen dem cobas® 4800 HPV-Test und einem CE-gekennzeichneten HPV-Vergleichstest beim Nachweis von Histologien ≥ CIN2 und ≥ CIN3 in der ASC-US-Population

	cobas® 4800 HPV-Test		**CE-gekennzeichneter HPV-Test**	
	Punktschätzung	**95 % KI**	**Punktschätzung**	**95 % KI**
≥ CIN2				
Sensitivität (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)	87,2 (68/78)[1]	(78,0, 92,9)
Spezifität (%)	70,5 (1056/1498)	(68,1, 72,7)	71,1 (1056/1485)[2]	(68,8, 73,4)
PPV (%)	14,0 (72/514)	(12,8, 15,3)	13,7 (68/497)	(12,4, 15,1)
NPV (%)	99,2 (1056/1064)	(98,6, 99,6)	99,1 (1056/1066)	(98,3, 99,5)
Prävalenz (%)	5,1 (80/1578)	(4,1, 6,3)	5,0 (78/1563)	(4,0, 6,2)
≥ CIN3				
Sensitivität (%)	93,5 (43/46)	(82,5, 97,8)	91,3 (42/46)	(79,7, 96,6)
Spezifität (%)	69,3 (1053/1517)	(66,9, 71,5)	70,0 (1062/1517)	(67,7, 72,3)
PPV (%)	8,4 (43/514)	(7,6, 9,2)	8,5 (42/497)	(7,6, 9,4)
NPV (%)	99,7 (1061/1064)	(99,2, 99,9)	99,6 (1062/1066)	(99,0, 99,9)
Prävalenz (%)	2,9 (43/1578)	(2,2, 3,9)	3,0 (46/1563)	(2,2, 3,9)

[1] Für zwei Frauen mit ≥ CIN2-Diagnose konnten die Ergebnisse mit dem CE-gekennzeichneten HPV-Vergleichstest nicht bestimmt werden, da das Volumen infolge einer Testwiederholung nicht ausreichend war.

[2] Für dreizehn Frauen mit < CIN2-Diagnose konnten die Ergebnisse mit dem CE-gekennzeichneten HPV-Vergleichstest nicht bestimmt werden, da das Volumen infolge einer Testwiederholung nicht ausreichend war.

Bei Frauen ≥ 30 Jahren mit einer normalen Zytologie ist das Risiko einer Zervixerkrankung (≥ CIN2) bei einem hochrisiko-positiven **cobas®** 4800 HPV-Testergebnis 7,29-mal höher als bei einem negativen **cobas®** 4800 HPV-Testergebnis. Das relative Risiko und die zugehörigen 95-%-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Bei Frauen ab 30 Jahren kann mit Hilfe des **cobas®** 4800 HPV-Tests das Vorhandensein der HPV-Genotypen 16 und 18 bestimmt werden. Das Risiko einer Zervixerkrankung (≥ CIN2) ist bei einem HPV-16- und/oder HPV-18-positiven **cobas®** 4800 HPV-Testergebnis 13,71-mal höher als bei einem negativen Ergebnis, und das Risiko ist bei einem HPV-16- und/oder HPV-18-positiven **cobas®** 4800 HPV-Testergebnis im Vergleich zu einem positiven **cobas®** 4800 HPV Testergebnis für die anderen 12 Hochrisikotypen 2,51-mal höher. Die untere Grenze des 95-%-Konfidenzintervalls ist in allen Fällen größer als 1, was ein statistisch höheres Risiko anzeigt, bei einem positiven HPV-Testergebnis eine Zervixerkrankung zu erleiden.

Tabelle 5
Relatives Risiko einer Zervixerkrankung (≥ CIN2, bestimmt vom zentralen pathologischen Prüfpanel) bei Frauen ≥ 30 Jahren mit normaler Zytologie*

HPV-Ergebnis	**Relatives Risiko**	**95 % KI***
Pos. vs. Neg.	7,29	(3,99, 22,11)
16+/18+ vs. Neg.	13,71	(7,31, 41,92)
16+/18+ vs. 12 andere HR+	2,51	(1,73, 3,61)

Hinweis: In allen 1000 Bootstrap-Stichproben wurde zu einer Nullzelle der geschätzten Anzahl erkrankter Frauen 0,5 hinzugezählt.

* Das 95 %-KI entspricht dem 2,5- und 97,5-Perzentil des Bootstrap-KI (auf der Basis von 1000 Bootstrap-Stichproben).

NILM-Population (≥ 30 Jahre) – Leistungsmerkmale

Sensitivität und Spezifität sind für die NILM-Population (≥ 30 Jahre) neben den 95 %-Konfidenzintervallen für HR-HPV-positiv vs. HR-HPV-negativ in Tabelle 6 für unbereinigte Ergebnisse zusammengefasst.

Die unbereinigte Sensitivität und Spezifität des Tests für Histologien ≥ CIN2 betrugen 83,2 % (109/131; bei 95 % KI: 75,9 % bis 88,6 %) und 60,4 % (2492/4127; bei 95 % KI: 58,9 % bis 61,9 %). Die unbereinigte Sensitivität und Spezifität des **cobas**® HPV-Tests beim Nachweis von Histologien ≥ CIN3 betrugen 90,0 % (72/80; bei 95 % KI: 81,5 % bis 94,8 %) und 60,0 % (2506/4178; bei 95 % KI: 58,5 % bis 61,5 %).

Tabelle 6
Leistung des cobas® 4800 HPV-Tests für die NILM-Population (≥ 30 Jahre); unbereinigte Werte

Prüfpanel-Befund	Leistung	Wert	95 %-KI
≥ CIN2	Sensitivität (%)	83,2 (109/131)	(75,9, 88,6)
	Spezifität (%)	60,4 (2492/4127)	(58,9, 61,9)
	PPV (%)	6,3 (109/1744)	(5,8, 6,8)
	NPV (%)	99,1 (2492/2514)	(98,7, 99,4)
	Prävalenz (%)	3,1 (131/4258)	(2,6, 3,6)
≥ CIN3	Sensitivität (%)	90,0 (72/80)	(81,5, 94,8)
	Spezifität (%)	60,0 (2506/4178)	(58,5, 61,5)
	PPV (%)	4,1 (72/1744)	(3,8, 4,5)
	NPV (%)	99,7 (2506/2514)	(99,4, 99,8)
	Prävalenz (%)	1,9 (80/4258)	(1,5, 2,3)

Gesamtpopulation (≥ 25 Jahre) – Vergleich der Leistungsdaten von HPV-Tests vs. Zytologie

Die klinische Leistung des **cobas**® HPV-Tests und flüssigkeitsbasierter Zytologie (PreservCyt®) wurde anhand einer Population von 40.901 Frauen im Alter von mindestens 25 Jahren unabhängig vom Zytologiestatus (Gesamtpopulation) bestimmt. Für die Gesamtpopulation (≥ 25 Jahre) werden Sensitivität und Spezifität für den **cobas**® HPV Test im Vergleich zur Zytologie beim Nachweis von Histologien ≥ CIN2 und ≥ CIN3 in Tabelle 7 dargestellt[38]. Die unbereinigte Sensitivität des **cobas**® HPV-Tests und der Zytologie beim Nachweis von Histologien ≥ CIN2 betrug 88,2 % (380/431; bei 95 % KI: 84,8 bis 90,9 %) bzw. 51,5 % (222/431; bei KI: 46,8 bis 56,2 %). Die unbereinigte Sensitivität des **cobas**® HPV-Tests und der Zytologie beim Nachweis von Histologien ≥ CIN3 betrug 92,0 % (252/274; bei 95 % KI: 88,1 bis 94,6 %) bzw. 53,3 % (146/274; bei KI: 47,4 bis 59,1 %). Die Verification-Bias-bereinigte Spezifität des **cobas**® HPV-Tests und der Zytologie beim Nachweis von Histologien ≥ CIN2 betrug 90,5 % (36.343/40.163; bei KI: 90,2 bis 90,8 %) bzw. 94,1 % (37.811/40.163; bei KI: 93,9 bis 94,4 %).

Tabelle 7
Vergleich der Leistungsdaten des cobas® 4800 HPV-Tests und Zytologie beim Nachweis von Histologien ≥ CIN2 und ≥ CIN3 in der Gesamtpopulation (≥ 25 Jahre)

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

Nachweisgrenze: PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

Für den **cobas®** 4800 HPV-Test wurde die Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) der Hochrisiko-HPV-Genotypen HPV 16, HPV 18 und HPV 31 bestimmt. Die Nachweisgrenzen wurden bestimmt unter Verwendung von 1) HPV-31-, HPV-16- und HPV-18-Plasmid im Hintergrund HPV-negativer Mischproben von Patienten, die in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen wurden und 2) HPV-positiven Zelllinien SiHa (HPV 16) und HeLa (HPV 18) in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit mit einem Hintergrund der HPV-negativen Zelllinie HCT-15. Die Plasmid- und Zelllinienproben wurden auf Konzentrationen unterhalb, über und an der zu erwartenden Nachweisgrenze verdünnt. Für jede Plasmid- oder Zelllinien-Konzentrationsstufe in sowohl PreservCyt® Lösung als auch SurePath™ Konservierungsflüssigkeit wurden für jede von 3 Reagenzchargen mindestens 60 Replikate getestet. Bei allen Tests mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit fand eine Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer statt. Bei der Nachweisgrenze handelt es sich um die HPV-DNA-Konzentration in der Probe, die in mindestens 95 % aller Fälle ein positives Testergebnis ergibt. Die Tabellen 8 und 9 enthalten die Ergebnisse der Reagenzcharge in PreservCyt® Lösung bzw. in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit, die bei der Analyse die jeweils am stärksten konservative (höchste) Nachweisgrenze ergibt.

Tabelle 8
Nachweisgrenzen für die HPV-Typen 31, 16, 18 und die Zelllinien SiHa (HPV 16) und HeLa (HPV 18) in PreservCyt® Lösung

HPV-Typ	Titer (Kopien oder Zellen/ml)	Anzahl der positiven/ getesteten Proben	% positiv	Konfidenzintervall von 95 %	
				Untere Grenze	Obere Grenze
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	**300**	**59/61**	**97 %**	**89 %**	**100 %**
31	150	49/60	82 %	70 %	90 %
16	1500	60/60	100 %	94 %	100 %
16	**600**	**60/60**	**100 %**	**94 %**	**100 %**
16	300	55/61	90 %	80 %	96 %
18	1,500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	**600**	**60/60**	**100 %**	**94 %**	**100 %**
18	300	42/61	69 %	56 %	80 %
SiHa (HPV 16)	200	66/66	100 %	95 %	100 %
SiHa (HPV 16)	**100**	**64/65**	**98 %**	**92 %**	**100 %**
SiHa (HPV 16)	50	57/60	95 %	86 %	99 %
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	**40**	**60/60**	**100 %**	**94 %**	**100 %**
HeLa (HPV 18)	20	56/60	93 %	84 %	98 %

Tabelle 9
Nachweisgrenzen für die HPV-Typen 31, 16, 18 und die Zelllinien SiHa (HPV 16) und HeLa (HPV 18) in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

HPV-Typ	Titer (Kopien oder Zellen/ml)	Anzahl der positiven/ getesteten Proben	% positiv	Konfidenzintervall von 95 %	
				Untere Grenze	Obere Grenze
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	**300**	**59/59**	**100 %**	**94 %**	**100 %**
31	150	54/60	90 %	80 %	96 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	**300**	**59/60**	**98 %**	**91 %**	**100 %**
16	150	40/60	67 %	53 %	78 %
18	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	**600**	**60/60**	**100 %**	**94 %**	**100 %**
18	300	55/59	93 %	84 %	98 %
SiHa (HPV 16)	400	60/60	100 %	94 %	100 %
SiHa (HPV 16)	**200**	**60/60**	**100 %**	**94 %**	**100 %**
SiHa (HPV 16)	100	55/60	92 %	82 %	97 %
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	**40**	**59/60**	**98 %**	**91 %**	**100 %**
HeLa (HPV 18)	20	43/60	72 %	59 %	83 %

Nachweisgrenze: Roche Cell Collection Medium

Es wurden Vergleichstests mit Verdünnungs-Panels mit HPV31-Plasmid, HPV16- und HPV18-Zelllinien in gepoolten HPV-negativen Patientenproben sowohl in Roche Cell Collection Medium als auch in PreservCyt® Lösung durchgeführt. Die Nachweisgrenze für den **cobas®** 4800 HPV-Test war vergleichbar.

Überprüfung der Inklusivität

Um zu überprüfen, ob mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test alle Hochrisiko-HPV-Genotypen genau nachgewiesen werden können, wurde für die Genotypen 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 die Nachweisgrenze bestimmt (Tabellen 10 und 11). Die Sensitivität des **cobas®** 4800 HPV-Tests für die HPV-Genotypen 16, 18 und 31 wurde in der zuvor in dieser Packungsbeilage beschriebenen Untersuchung der Nachweisgrenze bestimmt. Die quantifizierten Plasmid-Stammlösungen der verschiedenen HPV-Genotypen wurden entweder in PreservCyt® Lösung oder SurePath™ Konservierungsflüssigkeit, die HPV-negative HCT-15-Zellen enthielten, auf Konzentrationen unterhalb, über und an der zu erwartenden Nachweisgrenze verdünnt. Für jede positive Konzentrationsstufe in jedem Medium wurden unter Verwendung einer Reagenzcharge mindestens 48 Replikate hergestellt. Für das Testen in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit bei Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer (Tabelle 11) wurde Hintergrundmaterial aus zervikalen Proben, die in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit gesammelt wurden, vorbereitet und in jeweils 24 Replikaten mit zwei Reagenzchargen getestet. Die für jeden HPV-Typen angegebene Nachweisgrenze wurde als die niedrigste Testkonzentration definiert, die eine Positivtrefferquote von ≥ 95 % erzielt, wobei alle höheren Konzentrationen eine Trefferquote von mindestens 95 % haben.

Tabelle 10
Zusammenfassung der Nachweisgrenzen (LOD) von Hochrisiko-Genotypen für die cobas® 4800 HPV Inklusivitäts-Studie (PreservCyt® Lösung)

HPV-DNA-Typ	LOD (Kopien/ml)	Anzahl der positiven/ getesteten Proben	Trefferquote	95 %-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
33	190	46/48	96 %	86 %	99 %
35	480	48/48	100 %	93 %	100 %
39	80	48/48	100 %	93 %	100 %
45	190	46/48	96 %	86 %	99 %
51	100	46/48	96 %	86 %	99 %
52	2400	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1400	48/48	100 %	93 %	100 %
58	480	47/48	98 %	89 %	100 %
59	190	46/48	96 %	86 %	99 %
66	640	48/48	100 %	93 %	100 %
68	450	48/48	100 %	93 %	100 %

Tabelle 11
Zusammenfassung der Nachweisgrenzen (LOD) von Hochrisiko-Genotypen für die cobas® 4800 HPV Inklusivitäts-Studie (SurePath™ Konservierungsflüssigkeit)

HPV-DNA-Typ	LOD (Kopien/ml)	Anzahl der positiven/ getesteten Proben	Trefferquote	95 %-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
33	300	48/48	100 %	93 %	100 %
35	600	47/48	100 %	89 %	100 %
39	150	48/48	100 %	93 %	100 %
45	300	48/48	100 %	93 %	100 %
51	600	46/48	96 %	86 %	99 %
52	4800	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1200	46/48	96 %	86 %	99 %
58	600	48/48	100 %	93 %	100 %
59	600	48/48	100 %	93 %	100 %
66	1200	48/48	100 %	93 %	100 %
68	300	48/48	100 %	93 %	100 %

Präzision: PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

Die interne Präzision wurde mittels Panelproben untersucht, die für die in dieser Packungsbeilage beschriebene Untersuchung der Nachweisgrenze hergestellt wurden. Für die Präzisionsanalyse wurden Konzentrationen an und oberhalb der Nachweisgrenze verwendet. Die Panels wurden durch den Zusatz von HPV-31-, HPV-16- und HPV-18-Plasmid in den Hintergrund der HPV-negativen Mischproben hergestellt, die in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen wurden. Bei allen Tests mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit fand eine Behandlung mit **cobas**® Sample Prep Buffer statt.

Die Positivtrefferquoten für die Panelproben (PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit) an und über der Nachweisgrenze sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt. Die Trefferquote lag für alle Panel-Plasmidkonzentrationsstufen bei über 95 %. Für den Test wurde die Varianz des Ct-Werts analysiert und es wurden der Einfluss von Zufallsfaktoren wie Reagenzcharge, Systemen, Inter-Lauf und Intra-Lauf berechnet. Die Ergebnisse sind für PreservCyt® Lösung in Tabelle 14 und für SurePath™ Konservierungsflüssigkeit in Tabelle 15 zusammengefasst. Tabelle 16 enthält die Standardabweichung (SD) und den prozentualen VK des Ct-Werts für die Varianzkomponenten in PreservCyt® Lösung. Tabelle 17 enthält die Standardabweichung (SD) und den prozentualen VK des Ct-Werts für die Varianzkomponenten in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit.

Tabelle 12
Zusammenfassung der Trefferquoten für die cobas® 4800 HPV-Präzisionsstudie an oder über der Nachweisgrenze (LOD) in PreservCyt® Lösung

Ziel	Panel-Stufe	Konzentration (Kopien oder Zellen/ml)	Anz. Tests	Anz. Pos.	Treffer-quote	95 % KI für die Trefferquote	
						Untere Grenze	Obere Grenze
HPV 31	**> LOD**	600	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	300	187	184	98 %	95 %	100 %
HPV 16	**> LOD**	1500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
HPV 18	**> LOD**	1500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %

Tabelle 13
Zusammenfassung der Trefferquoten für die cobas® 4800 HPV-Präzisionsstudie an oder über der Nachweisgrenze (LOD) in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

Ziel	Panel-Stufe	Konzentration (Kopien oder Zellen/ml)	Anz. Tests	Anz. Pos.	Treffer-quote	95 % KI für die Trefferquote	
						Untere Grenze	Obere Grenze
HPV 31	**> LOD**	300	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	150	180	175	97 %	94 %	99 %
HPV 16	**> LOD**	600	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
HPV 18	**> LOD**	1500	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	180	180	100 %	98 %	100 %

Tabelle 14
Analyse der Varianzkomponenten des Ct-Werts für die Panel-Konzentrationsstufen in PreservCyt® Lösung der cobas® 4800 HPV-Präzisionsstudie

Ziel	Panel-Stufe	Anz.	Mittlerer Elbow	Varianzkomponenten/prozentualer Einfluss				
				Reag.-charge	System	Lauf	Zufall	Gesamt
HPV 16	**> LOD**	186	36,3	0,038	0	0,111	0,079	0,228
				17 %	0 %	49 %	35 %	100 %
	= LOD	186	37,5	0,025	0	0,042	0,161	0,228
				11 %	0 %	18 %	71 %	100 %
HPV 18	**> LOD**	186	36,6	0,043	0	0,149	0,067	0,259
				16 %	0 %	58 %	26 %	100 %
	= LOD	186	37,8	0,027	0	0,050	0,184	0,261
				10 %	0 %	19 %	71 %	100 %
HPV 31	**> LOD**	186	36,5	0,003	0,002	0,105	0,187	0,297
				1 %	1 %	35 %	63 %	100 %
	= LOD	187	37,6	0,020	0	0,157	0,489	0,666
				3 %	0 %	24 %	73 %	100 %

Tabelle 15
Analyse der Varianzkomponenten des Ct-Werts für die Panel-Konzentrationsstufen in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit der cobas® 4800 HPV-Präzisionsstudie

Ziel	Panel-Stufe	Anz.	Mittlerer Elbow	Varianzkomponenten/prozentualer Einfluss				
				Reag.-charge	System	Lauf	Zufall	Gesamt
HPV 16	> LOD	180	37,2	0,014	0	0,039	0,157	0,209
				7 %	0 %	18 %	75 %	100 %
	= LOD	180	38,2	0	0	0,090	0,316	0,405
				0 %	0 %	22 %	78 %	100 %
HPV 18	> LOD	180	36,3	0,011	0	0,119	0,073	0,204
				5 %	0 %	58 %	36 %	100 %
	= LOD	180	37,7	0	0	0,148	0,219	0,366
				0 %	0 %	40 %	60 %	100 %
HPV 31	> LOD	180	37,2	0	0	0,099	0,393	0,493
				0 %	0 %	20 %	80 %	100 %
	= LOD	180	38,1	0,026	0,015	0,038	0,684	0,764
				3 %	2 %	5 %	90 %	100 %

Tabelle 16
Analyse der Standardabweichung (SD) und des prozentualen VK des Ct-Werts für die Panel-Konzentrationsstufen in PreservCyt® Lösung der cobas® 4800 HPV-Präzisionsstudie

Ziel	Panel-Stufe	Anz.	Mittlerer Elbow	SD-Komponenten/% VK				
				Reag.-charge	System	Lauf	Zufall	Gesamt
HPV 16	> LOD	186	36,3	0,19	0	0,33	0,28	0,48
				0,50 %	0,00 %	0,90 %	0,80 %	1,30 %
	= LOD	186	37,5	0,16	0	0,20	0,40	0,48
				0,40 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,30 %
HPV 18	> LOD	186	36,6	0,21	0	0,39	0,26	0,51
				0,60 %	0,00 %	1,10 %	0,70 %	1,40 %
	= LOD	186	37,8	0,16	0	0,22	0,43	0,51
				0,40 %	0,00 %	0,60 %	1,10 %	1,30 %
HPV 31	> LOD	186	36,5	0,05	0,05	0,32	0,43	0,54
				0,10 %	0,10 %	0,90 %	1,20 %	1,50 %
	= LOD	187	37,6	0,14	0	0,40	0,70	0,82
				0,40 %	0,00 %	1,10 %	1,90 %	2,20 %

Tabelle 17
Analyse der Standardabweichung (SD) und des prozentualen VK des Ct-Werts für die Panel-Konzentrationsstufen in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit der cobas® 4800 HPV-Präzisionsstudie

Ziel	Panel-Stufe	Anz.	Mittlerer Elbow	SD-Komponenten/% VK				
				Reag.-charge	System	Lauf	Zufall	Gesamt
HPV 16	> LOD	180	37,2	0,12	0	0,20	0,40	0,46
				0,30 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,20 %
	= LOD	180	38,2	0	0	0,30	0,56	0,64
				0,00 %	0,00 %	0,80 %	1,50 %	1,70 %
HPV 18	> LOD	180	36,3	0,11	0	0,34	0,27	0,45
				0,30 %	0,00 %	1,00 %	0,70 %	1,20 %
	= LOD	180	37,7	0	0	0,38	0,47	0,61
				0,00 %	0,00 %	1,00 %	1,20 %	1,60 %
HPV 31	> LOD	180	37,2	0	0,02	0,32	0,63	0,70
				0,00 %	0,10 %	0,80 %	1,70 %	1,90 %
	= LOD	180	38,1	0,16	0,12	0,20	0,83	0,87
				0,40 %	0,30 %	0,50 %	2,20 %	2,30 %

Präzision: Roche Cell Collection Medium

Es wurden Panels vorbereitet, indem gepoolten HPV-negativen Patientenproben in Roche Cell Collection Medium HPV16-Zelllinien-DNA und HPV18-Zelllinien-DNA in Konzentrationen an und über der Nachweisgrenze zugesetzt wurden. Tests der Panels mit Roche Cell Collection Medium zeigten eine vergleichbare Präzision wie Tests von Panels mit PreservCyt® Lösung.

Analytische Spezifität

Für die Bestimmung der analytischen Spezifität wurde mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test ein Panel getestet, das aus Bakterien, Pilzen und Viren bestand, einschließlich solcher, die häufig im weiblichen Urogenitaltrakt vorkommen. Die in Tabelle 18 aufgeführten Organismen wurden in hohen Konzentrationen ($\geq 1 \times 10^3$ Einheiten/Reaktion) sowohl einem HPV-negativen Probenhintergrund in PreservCyt® Lösung zugesetzt als auch HPV-negativen Proben in PreservCyt® Lösung, denen wiederum HPV-31-, HPV-16- und HPV-18-Plasmid-DNA mit der dreifachen Nachweisgrenze zugesetzt wurden. Mit einem Sternchen gekennzeichnete Organismen wurden unter denselben Bedingungen ebenfalls in einem Probenhintergrund mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit getestet. Mit zwei Sternchen gekennzeichnete Organismen wurden nur im SurePath™-Probenhintergrund getestet. Bei allen Tests mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit fand eine Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer statt. Die Ergebnisse zeigten an, dass keiner dieser Organismen die Detektion von HPV-31-, HPV-16- und HPV-18-Plasmid-DNA störte oder in den HPV-negativen Proben zu einem falsch-positiven Ergebnis führte.

Tabelle 18
Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Mikroorganismen

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

*Sowohl in einem Probenhintergrund mit PreservCyt® Lösung als auch mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit getestet.

**Nur in einem Probenhintergrund mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit getestet.

Störsubstanzen

Zur Bewertung der Effekte endogener und exogener Störsubstanzen, die in zervikalen Proben potenziell vorkommen können, wurden HPV-positive und HPV-negative zervikale Proben sowie künstliche Proben verwendet. Die für diese Studien verwendeten Testmaterialien sind in Tabelle 19 beschrieben. Die Konzentrationen der getesteten endogenen und exogenen Substanzen entsprechen Bedingungen, die bei der Probenentnahme vorherrschen können.

Als potenzielle endogene Störsubstanzen, die in zervikalen Proben vorkommen, wurden Vollblut, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) und Zervixschleim getestet. Bei allen Tests mit SurePath™ Konservierungsflüssigkeit fand eine Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer statt. Die Konzentrationsstufen der verschiedenen potenziellen Störsubstanzen, die getestet wurden, und die Messwerte sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Für mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) oder Zervixschleim konnte bei keiner der getesteten Konzentrationsstufen eine Störung festgestellt werden. Vollblut stellte in visuell erkennbaren Mengen bis zu 2 % in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt®Lösung keine Störung dar. Vollblut stellte in visuell erkennbaren Mengen bis zu 4 % in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit keine Störung dar.

Tabelle 19
Beschreibung der Proben für die Tests auf Störeffekte

Probentyp	Beschreibung
HPV-positive zervikale Proben	Für die Tests mit und ohne endogene Störsubstanzen wurden 10 HPV-positive Proben in PreservCyt® Lösung aliquotiert.
HPV-negative zervikale Proben	Für die Tests mit und ohne endogene Störsubstanzen wurden 10 HPV-negative Proben in PreservCyt® Lösung aliquotiert.
Künstliche HPV-positive zervikale Probe	Es wurden HPV-positive (Kanal 1) Proben in PreservCyt® Lösung mit einer HPV-negativen Probe auf eine Konzentration von etwa der dreifachen Nachweisgrenze verdünnt. Dann wurden Plasmide der HPV-Typen 16 (Kanal 2) und 18 (Kanal 3) mit ungefähr der dreifachen Nachweisgrenze zugesetzt. HPV31-Plasmid, HPV16-Zelllinien-DNA und HPV18-Zelllinien-DNA wurden in einer Konzentration von ~3X LOD HPV-negativen Proben in Roche Cell Collection Medium zugesetzt.
Mischproben (3x LOD) in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit	Plasmide der HPV-Typen 31, 16 und 18 wurden in Mischungen von PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit auf die dreifache Nachweisgrenze (LOD) verdünnt.

Tabelle 20
Ergebnisse der Tests auf endogene Störsubstanzen

Getestete Störsubstanz	Getestete Konzentrationen	Festgestellte Störung	
		PreservCyt®	SurePath™
Vollblut	1 %, 1,5 %, 2 %, 3 %, 4 %, 6 %, 8 % v/v	Über 2 %	Über 4 %
PBMC	10^4, 10^5, 10^6 Zellen/ml	Keine	Keine
Zervixschleim	Schleim, der mittels Standard-Säuberungsverfahren des Gebärmutterhalses gewonnen wurde	Keine	Keine

Es wurden insgesamt 18 rezeptfreie Produkte der Intimpflege und Empfängnisverhütung als potenzielle Störsubstanzen getestet. Die Arten der potenziellen, getesteten Störsubstanzen und die Testergebnisse der Mischproben (3x LOD) in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit sind in Tabelle 21 beschrieben.

Tabelle 21
Ergebnisse der Tests auf exogene Störsubstanzen

Beschreibung der potenziellen Störsubstanz	Festgestellte Störung
Empfängnisverhütende Gels, Schäume	Keine
Vaginale Gleitmittel	*Ja
Intimdusche	Keine
Fungizid-Salben mit 1 % Clotrimazol, Phenazopyridinhydrochlorid, 1 % Hydrocortison, 2 % Miconazolnitrat, 6,5 % Tioconazol-Salbe, 20 % Benzocain	Keine

* Replens® (topisches, feuchtigkeitsspendendes Gel) ergab in Replikaten von Mischungen aus SurePath™ Konservierungsflüssigkeit (3x LOD) negative Ergebnisse. Diese Interferenz wurde ebenfalls in SurePath™ Material beobachtet, das mit **cobas®** Sample Prep Buffer behandelt wurde. Die Vaginalhygieneprodukte von RepHresh® haben in Replikaten der Pools mit Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung (3x LOD) zu negativen Ergebnissen geführt.

Stabilität der SurePath™-Proben über 6 Wochen bei 2–30 °C inkl. Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer

Drei HPV-negative SurePath™-Probenpools wurden mit HPV-Typ-51-positivem SurePath™-Probenmaterial versetzt, so dass positive, hoch positive und schwach positive Probenpools entstanden. Der schwach positive Pool lag an Tag 0 etwa an der Nachweisgrenze des Tests vor der Behandlung mit **cobas®** Sample Prep Buffer. Diese Pools wurden bei 32 °C gelagert und in Intervallen von bis zu 6 Wochen getestet. Die Pools wurden behandelt, um matrixinduzierte Vernetzungen aufzulösen, und anschließend mit dem **cobas®** 4800 HPV-Test zu jedem festgelegten Zeitpunkt analysiert. Bei allen drei Pools blieben die durchschnittlichen Ct-Werte während des gesamten 6-wöchigen Lagerzeitraums unterhalb des klinischen Cutoff-Werts für HPV-Typ 51 (40,0 für Kanal 1) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22
Ergebnisse zur Stabilität von SurePath™-Proben für 6 Wochen inkl. Behandlung mit cobas® Sample Prep Buffer

SurePath™-Pools	Durchschnittliche Ct-Werte*				
	Tag 0	Woche 1	Woche 3	Woche 4	Woche 6
Hoch positiv	28,7	30,1	30,3	30,6	31,1
Positiv	32,9	33,5	34,1	33,9	34,6
Schwach positiv (~LOD)	36,9	37,9	38,0	38,8	38,7

* Die schwach positiven Proben wurden zu den festgelegten Zeitpunkten in 40 Replikaten getestet, die positiven Proben in 30 Replikaten, die hoch positiven Proben in 20 Replikaten.

Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit FLOQSwab® 552C.80 selbst entnommenen Proben und der durch einen Arzt entnommenen Proben

Die Ergebnisse der selbst entnommenen vaginalen Proben wurden mit den Ergebnissen der von einem Arzt entnommenen zervikalen Proben verglichen, und zwar anhand von gepaarten Proben von 744 Screening-geeigneten Frauen.

Jede Frau entnahm zunächst mit einem FLOQSwab® 552C.80 (Copan, Italien) bei sich eine Probe, die anschließend in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung überführt wurde. Im Anschluss (während desselben Termins) wurde unter Beachtung des Goldstandard-Protokolls eine zweite Probe durch einen Arzt entnommen und in dieselbe Art Medium überführt wie die durch die Patientin entnommene Probe.

Der Anteil der ungültigen Ergebnisse lag nach der Selbstentnahme bei 4,6 % und nach der Entnahme durch einen Arzt bei 0,3 %. Für die Korrelationsanalyse wurden insgesamt 708 gültige gepaarte Ergebnisse verwendet. Proben, die für einen der vom Test abgedeckten 14 Hochrisiko-HPV-Genotypen (HPV-HR) positiv waren, wurden als positiv betrachtet; Proben, die für alle vom Test abgedeckten 14 Hochrisiko-HPV-Genotypen negativ waren, wurden als negativ betrachtet.

Die Ergebnisse dieser Korrelationsuntersuchung sowie die Prozentsätze der berechneten positiven, negativen und Gesamtübereinstimmung sind einschließlich der zugehörigen 95-%-Konfidenzintervalle in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23
Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit FLOQSwab® 552C.80 selbst entnommenen vaginalen Proben und der durch einen Arzt entnommenen zervikalen Proben

		Zervikale Proben – Entnahme durch Arzt Testergebnisse für 14 HR-Genotypen		
		Positiv	**Negativ**	**Gesamt**
Vaginale Proben – Entnahme durch Patientin mit FLOQSwab® 552C.80 Testergebnisse für 14 HR-Genotypen	**Positiv**	161	48	209
	Negativ	22	477	499
	Gesamt	183	525	708

	Ergebnis (%)	95 %-Konfidenzintervall
Positive Übereinstimmung in Prozent	88,0 %	82,5–91,9 %
Negative Übereinstimmung in Prozent	90,8 %	88,1–93,0 %
Gesamtübereinstimmung in Prozent	90,1 %	87,7–92,1 %

Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit der Evalyn® Brush selbst entnommenen Proben und der durch einen Arzt entnommenen Proben

Die Ergebnisse der selbst entnommenen vaginalen Proben wurden mit den Ergebnissen der von einem Arzt entnommenen zervikalen Proben verglichen, und zwar anhand von gepaarten Proben von 784 Screening-geeigneten Frauen.

Jede Frau entnahm zunächst mit einer Evalyn® Brush (Rovers, Niederlande) bei sich eine Probe, die anschließend in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt®-Lösung überführt wurde. Im Anschluss (während desselben Termins) wurde unter Beachtung des Goldstandard-Protokolls eine zweite Probe durch einen Arzt entnommen und in dieselbe Art Medium überführt wie die durch die Patientin entnommene Probe.

Der Anteil der ungültigen Ergebnisse lag nach der Selbstentnahme bei 4,7 % und nach der Entnahme durch einen Arzt bei 0,4 %. Für die Korrelationsanalyse wurden insgesamt 742 gültige gepaarte Ergebnisse verwendet. Proben, die für einen der vom Test abgedeckten 14 Hochrisiko-HPV-Genotypen (HPV-HR) positiv waren, wurden als positiv betrachtet; Proben, die für alle vom Test abgedeckten 14 Hochrisiko-HPV-Genotypen negativ waren, wurden als negativ betrachtet.

Die Ergebnisse dieser Korrelationsuntersuchung sowie die Prozentsätze der berechneten positiven, negativen und Gesamtübereinstimmung sind einschließlich der zugehörigen 95-%-Konfidenzintervalle in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24
Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit der Evalyn® Brush selbst entnommenen vaginalen Proben und der durch einen Arzt entnommenen zervikalen Proben

		Zervikale Proben – Entnahme durch Arzt Testergebnisse für 14 HR-Genotypen		
		Positiv	**Negativ**	**Gesamt**
Mit der Evalyn® Brush selbst entnommene vaginale Proben Testergebnisse für 14 HR-Genotypen	**Positiv**	195	37	232
	Negativ	25	485	510
	Gesamt	220	522	742

	Ergebnis (%)	**95 %-Konfidenzintervall**
Positive Übereinstimmung in Prozent	88,6 %	83,8–92,2 %
Negative Übereinstimmung in Prozent	92,9 %	90,4–94,8 %
Gesamtübereinstimmung in Prozent	91,6 %	89,4–93,4 %

LITERATUR

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

29. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. Bio/Technology **10**:413-417.

30. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. Genome Research **6**:986-994.

31. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.

32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.

33. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.

34. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. J Natl Cancer Inst. **101**:475-487.

35. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. J Natl Cancer Inst. **97**:1072-1079.

36. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, Am J Obstet Gynecol **197 (4);** 346-355.

37. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Can Jour Clin **53:** 342-362.

38. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA(Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol. 2011 Mar;**135(3)**:468-475.

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 23.0 11/2023	Die Tabelle 23 wurde korrigiert. Im gesamten Dokument wurden die Formatierungen harmonisiert. Die Marke **cobas**® wurde aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort.
Doc Rev. 24.0 08/2024	Die Gefahrenhinweise für das Sample Preparation Kit wurden aktualisiert. Die Gefahrenhinweise für das Liquid Cytology Preparation Kit und das Wash Buffer Kit wurden aktualisiert. Die Angabe zur Meldung schwerwiegender Vorkommnissen an die zuständigen Behörden wurde aktualisiert. Die Materialnummer und die Versionsinformationen über dem EC REP-Symbol wurden gelöscht, um redundante Informationen zu vermeiden. Das Symbol „Rx Only“ wurde von der Titelseite entfernt. Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort.

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

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

Hersteller und Importeur

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

Hergestellt in den USA

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente
Siehe https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.

EC REP

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE
2797

IVD

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

Age/DOB — Alter oder Geburtsdatum

SW — Zusatz-Software

Assigned Range [copies/mL] — Sollbereich (Kopien/ml)

Assigned Range [IU/mL] — Sollbereich (IE/ml)

EC REP — Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft

BARCODE — Barcode-Datenblatt

LOT — Chargenbezeichnung

Biogefährdung

REF — Bestellnummer

CE — CE-Kennzeichnung für Konformität; dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung für *In-vitro*-Diagnostika.

Collect Date — Entnahmedatum

Gebrauchsanweisung beachten

Σ — Ausreichend für <*n*> Tests

CONTENT — Inhalt der Packung

CONTROL — Kontrolle

Herstellungsdatum

Produkt für eine patientennahe Testung

Produkt für Selbsttests

Produkt nicht für eine patientennahe Testung geeignet

Produkt nicht für Selbsttests geeignet

Vertrieb
(Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)

Nicht wiederverwenden

Frauen, weiblich

Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung

GTIN — Globale Artikelnummer GTIN

Import

IVD — *In-vitro*-Diagnostikum

LLR — Unterer Grenzwert des Sollbereichs

Männer, männlich

Hersteller

CONTROL − — Negativkontrolle

NON STERILE — Nicht steril

Patientenname

Patienten-ID

Hier abziehen

CONTROL + — Positivkontrolle

QS copies / PCR — Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion

QS IU/PCR — Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion

SN — Seriennummer

Site — Zentrum, Labor

Procedure Standard — Standardverfahren

STERILE EO — Mit Ethylenoxid sterilisiert

Im Dunkeln lagern

Temperaturbegrenzung

TDF — Datei mit Testdefinitionen

Diese Seite oben

Procedure UltraSensitive — Ultrasensitives Verfahren

UDI — Eindeutige Produktkennung

ULR — Oberer Grenzwert des Sollbereichs

Urine Fill Line — Fülllinie für Urin

Rx Only — Nur für die USA: In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.

Verwendbar bis