

cobas[®] HPV

Qualitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas[®] 5800/6800/8800 Systemen

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] HPV	P/N: 09040544190
cobas[®] HPV Positive Control Kit	P/N: 09040552190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	5
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	6
Hintergrund	6
Nutzen von HPV-Tests	6
Erklärung des Tests	7
Reagenzien und Materialien	8
cobas® HPV-Reagenzien und Kontrollen	8
cobas® omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung.....	10
Lagerung und Handhabung der Reagenzien.....	11
Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 5800/6800/8800 Systeme	12
Benötigte Geräte und Software.....	13
Für den cobas® HPV-Test für die Probenentnahme zusätzlich benötigte Materialien	14
Für die Probenvorbereitung zusätzlich benötigte Materialien.....	15
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	16
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.....	16
Umgang mit Reagenzien	17
Gute Laborpraxis.....	17
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	18
Probenentnahme	18
Probentransport	18
Probenlagerung	18
Gebrauchsanweisung	20
Aufbereitung selbst entnommener Proben.....	20
Proben in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung	22
cobas® 5800 System.....	22
cobas® 5800/6800/8800 Systeme	22
Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit.....	23
cobas® 5800/6800/8800 Systeme	23

Hinweise zum Verfahren	24
Durchführung des cobas® HPV-Tests auf dem cobas® 5800 System	24
Durchführung des cobas® HPV-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systemen.....	27
Ergebnisse	29
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System und den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 2.0 oder höher	29
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4	30
Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System und den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 2.0 oder höher	30
Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 oder höher.....	32
Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 5800/6800/8800 Systemen.....	34
Verfahrenseinschränkungen	35
Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben.....	37
Übereinstimmung zwischen dem cobas® HPV-Test in SurePath™ und PreservCyt® und einem kombinierten Vergleichstest.....	38
Nichtklinische Leistungsmerkmale	39
Systemäquivalenz und -vergleich.....	39
Wichtigste Leistungsmerkmale	39
Nachweisgrenze (LoD).....	39
Inklusivität.....	40
Präzision.....	40
Analytische Spezifität und Kreuzreaktivität.....	44
Störeinflüsse.....	45
Kreuzkontamination	46
Gesamtsystemausfall	46
Korrelation der Methoden.....	46
Vergleich der Leistungsmerkmale des Tests bei Verwendung von Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung	48
Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit FLOQSwab® 552C.80 selbst entnommenen Proben und der durch einen Arzt entnommenen Proben	49

Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit der Evalyn® Brush selbst entnommenen Proben und der durch einen Arzt entnommenen Proben.....	50
--	----

Weitere Informationen 51

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests	51
Symbole	52
Technischer Support.....	53
Hersteller und Importeur.....	53
Marken und Patente.....	53
Copyright.....	53
Literatur	54
Dokumentversion.....	56

Verwendungszweck

Beim **cobas**® HPV-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systemen (**cobas**® HPV) handelt es sich um einen automatisierten qualitativen *in-vitro*-Test für den Nachweis von DNA des humanen Papillomavirus (HPV) 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 einzigen Analyse. Der Test dient spezifisch zur Identifizierung von HPV 16 und HPV 18, 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) gesammelt werden.

cobas® HPV ist für die folgenden Anwendungen indiziert:

- A. **cobas**® HPV ist für das Screening von Patientinnen vorgesehen, bei denen im Rahmen einer Zervixzytologie nicht klassifizierbare Plattenepithelien (ASC-US, Atypical squamous cells of undetermined significance) nachgewiesen wurden, um zu bestimmen, ob die Durchführung einer Kolposkopie erforderlich ist.
- B. **cobas**® HPV ist dafür vorgesehen, beim Screening von Patientinnen mit nicht klassifizierbaren Plattenepithelien auf die Gegenwart bzw. Abwesenheit der Hochrisiko-HPV-Genotypen 16 und 18 zu testen.
- C. **cobas**® HPV ist dafür vorgesehen, ergänzend zur Zervixzytologie auf die Gegenwart bzw. Abwesenheit von Hochrisiko-HPV-Typen zu testen.
- D. **cobas**® HPV ist dafür vorgesehen, ergänzend zur Zervixzytologie auf die Gegenwart bzw. Abwesenheit der HPV-Genotypen 16 und 18 zu testen.
- E. **cobas**® HPV ist als Erstlinien-Test für das primäre Screening vorgesehen, um Frauen mit erhöhtem Zervixkarzinomrisiko oder hochgradigen Krebsvorstufen zu identifizieren.
- F. **cobas**® HPV ist als Erstlinien-Test für das primäre Screening vorgesehen, um auf die Gegenwart bzw. Abwesenheit der HPV-Genotypen 16 und 18 zu testen.

Der **cobas**® 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 **cobas**® HPV-Ergebnisse 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

Hintergrund

Eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) ist die Hauptursache für Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufe, die zervikale intraepitheliale Neoplasie (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN).¹⁻³ Die Gegenwart von HPV wurde weltweit mit mehr als 99 % aller Zervixkarzinome in Verbindung gebracht.³ HPV ist ein kleines, nicht umhülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, dessen Genom sich aus etwa 8000 Nukleotiden zusammensetzt. Es gibt mehr als 140 verschiedene HPV-Genotypen^{4,5} und ungefähr 40 verschiedene Typen, die die Anogenitalschleimhaut des Menschen infizieren können.^{6,7} Es wurde jedoch festgestellt, dass die meisten Zervixkarzinome und präkanzerösen Zervixläsionen von nur 14 HPV-Genotypen verursacht werden.^{3,8-13} Wenn nicht anderweitig angegeben, steht „HPV“ in diesem Dokument stellvertretend für „Hochrisiko-HPV“.

In entwickelten Ländern mit Programmen zum Zervixkarzinom-Screening wird die Zytologie (Pap-Abstrich) seit den 1960er Jahren als primäres Mittel verwendet, um frühe Vorstufen von Zervixkarzinomen zu erkennen. Die Zytologie konnte zwar die Inzidenz und Mortalität von Zervixkarzinomen in diesen Ländern deutlich senken, sie ist jedoch sehr kostenintensiv und erfordert die Durchführung mehrerer Tests in kurzen Abständen. Die Auswertung erfolgt durch hoch spezialisierte Zellpathologen und geht mit einer begrenzten Reproduzierbarkeit und einer relativ niedrigen Sensitivität zur Erkennung von Präkanzerosen einher. Die Erkenntnis, dass persistierende HPV-Infektionen die Hauptursache für die Entstehung von Zervixkarzinomen sind, führte zu einem verstärkten Interesse daran, HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinom-Screenings als Instrument zu nutzen. In der Folge durchgeführte Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass HPV-Tests bei der Erkennung von Präkanzerosen eine höhere Sensitivität bieten als die Zytologie.¹⁴ Im Jahr 2001 wurden HPV-Tests erstmals in professionellen Leitlinien als Ergänzung der Zytologie bei Frauen im Alter von ≥ 21 Jahren empfohlen. Ab dem Jahr 2012 galt in den USA die Kombination aus Zytologie plus HPV-Test als bevorzugte Methode für das Zervixkarzinom-Screening bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren.¹⁵ 2014 erhielt der **cobas**® 4800 HPV-Test FDA-Zulassung als Erstlinien-Test für das primäre Screening und 2015 wurde der HPV-Test von 2 Fachgesellschaften in vorläufigen Leitlinien als Option beim primären Screening von Frauen im Alter von ≥ 25 Jahren empfohlen.¹⁶

Nutzen von HPV-Tests

Die meisten Zervixkarzinome und dadurch verursachten Todesfälle lassen sich durch eine frühzeitige Erkennung präkanzeröser Zervixveränderungen vermeiden. Zytologische Pap-Tests haben seit über 50 Jahren eine zentrale Bedeutung beim Zervixkarzinom-Screening und sind in großem Maß dafür verantwortlich, dass das Auftreten von Zervixkarzinomen in den entwickelten Ländern um 70 % zurückgegangen ist.¹⁵ HPV gilt heute als alleinige Ursache für Zervixkarzinome und kommt in 99,7 % aller Zervixkarzinom-Fälle vor.³ Dreizehn HPV-Genotypen sind aufgrund ihrer Verbindung mit Zervixkarzinomen als karzinogen oder Hochrisikotyp (HR) eingestuft: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Darüber hinaus gilt ein weiterer Genotyp (66) als wahrscheinlich karzinogen.¹⁷ Daher kommen im Rahmen des Zervixkarzinom-Screenings heutzutage verstärkt Tests zum Einsatz, die Infektionen mit diesen Hochrisiko-HPV-Genotypen nachweisen können. Der Nutzen einer Kombination aus Zervixzytologie, Tests auf Hochrisiko-HPV-Infektionen und typenspezifischen HPV-Tests beim Zervixkarzinom-Screening ist in der Konsensusleitlinie aus dem Jahr 2006 zum Management von Frauen mit auffälligem Befund beim Zervixkarzinom-Screening¹⁸ beschrieben. Der zeitliche Verlauf zusätzlicher Untersuchungen (z. B. Kolposkopie) und die Häufigkeit von Nachkontrollen sollen dieser Leitlinie zufolge von den Ergebnissen dieser Tests abhängig gemacht werden. Diese Leitlinien wurden jüngst überarbeitet und empfehlen als bevorzugte Screening-Methode die Kombination aus Zytologie und Hochrisiko-HPV-Test (Co-Test), wobei für die HPV-Genotypen 16 und 18 spezifische Tests eine zusätzliche Option darstellen.¹⁵ HPV-Tests bieten beim

Zervixkarzinom-Screening eine höhere Sensitivität als die Zytologie¹⁹ und der medizinische Nutzen dieser Tests zur Unterstützung der Zytologie, zur Einteilung nicht klassifizierbarer Plattenepithelien und als Erstlinien-Test konnte eindeutig nachgewiesen werden.

Erklärung des Tests

Bei **cobas**® HPV handelt es sich um einen qualitativen Echtzeit-PCR-Test^{20,21} zum Nachweis von 14 Hochrisiko-HPV-Genotypen. **cobas**® HPV verwendet Primer zur Definition einer Sequenz aus ungefähr 200 Nukleotiden innerhalb der polymorphen L1-Region des HPV-Genoms. Ein im Master-Mix vorhandener Pool aus HPV-Primern dient zur Amplifikation der HPV-DNA von 14 Hochrisikotypen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68).^{3,9-13,22} Bei diesem Test fungiert β -Globin-DNA als interne Kontrolle, um die gesamte Probenvorbereitung und PCR-Amplifikation zu überwachen. Dazu wird ein zusätzliches Primerpaar eingesetzt, welches das humane β -Globin-Gen (Amplifikat mit 330 bp) zum Ziel hat. Die fluoreszenzmarkierten Oligonukleotidsonden binden an die polymorphen Regionen der Sequenz, die durch diese Primer festgelegt ist. Zusätzlich kommen beim Test eine niedrig konzentrierte Positiv- und eine Negativkontrolle zum Einsatz.

Der **cobas**® HPV-Test beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation²³ und Detektion. Das **cobas**® 5800 System ist als ein integriertes Gerät ausgelegt. Die **cobas**® 6800/8800 Systeme bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Analysenmodul sowie Aufarbeitungsmodulen, die alle in einem Gerät integriert sind. Die automatische Datenverwaltung erfolgt über die Software des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme, die jedem Test das Ergebnis „positiv“, „negativ“ oder „ungültig“ zuweist. Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen, exportiert oder als Bericht ausgedruckt werden.

Die in den Patientenproben enthaltene Nukleinsäure (DNA) und die externen Kontrollen werden gleichzeitig extrahiert. Die Nukleinsäure wird schließlich durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Silica-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren, werden durch anschließende Waschschriffe entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glasparkeln eluiert.

Für die PCR-Amplifikation wird eine thermostabile DNA-Polymerase eingesetzt. Die HPV- und β -Globin-Sequenzen werden unter Verwendung eines universellen PCR-Amplifikationsprofils mit vordefinierten Temperaturschritten und vordefinierter Zyklusanzahl gleichzeitig amplifiziert. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird. Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate aus vorherigen PCR-Läufen werden im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase eliminiert.²⁴ Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht eliminiert, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Der **cobas**® HPV-Master-Mix enthält Detektionssonden, die für 12 Hochrisiko-HPV-Zielsequenzen spezifisch sind, jeweils eine für die HPV-16- und HPV-18-Zielsequenz spezifische Detektionssonde und eine weitere für β -Globin spezifische Detektionssonde. 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 HPV-16-, HPV-18- und β -Globin-Signale jeweils spezielle Fluoreszenzfarbstoffe zum Einsatz kommen. Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielsequenz gebundenen Sonden wird durch einen Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikationsschritts hybridisieren die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates und werden durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase gespalten. Dadurch kommt es zur Trennung der Reporter- und

Quencher-Farbstoffe, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Mit jedem PCR-Zyklus werden zunehmende Mengen gespaltener Sonden erzeugt, und das kumulative Signal des Reporter-Farbstoffs steigt entsprechend an. Die Echtzeit-Detektion und -Unterscheidung der PCR-Produkte wird durch Messen der Fluoreszenz der Reporter-Farbstoffe erreicht, die für die HPV-Zielsequenzen und das β -Globin freigesetzt werden.

Reagenzien und Materialien

cobas® HPV-Reagenzien und Kontrollen

Tabelle 1 cobas® HPV

Bei 2–8 °C lagern. Kassette mit 480 Tests (P/N 09040544190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 480 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % Proteinase EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin von <i>Bacillus subtilis</i> . Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	38 ml
Leeres Gefäß (EV)	n. z.	1
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	38 ml
Master-Mix-Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	14,5 ml
HPV-Master-Mix-Reagenz 2 (HPV MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, EDTA, Glycerin, < 18 % Dimethylsulfoxid, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % Natriumazid, < 0,1 % Z05-DNA-Polymerase, < 0,10 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Upstream- und Downstream-HPV-Primer, < 0,01 % Upstream- und Downstream- β -Globin-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für HPV und β -Globin spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer	17,5 ml

Tabelle 2 cobas® HPV Positive Control Kit

Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09040552190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
HPV-Positivkontrolle (HPV (+) C)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,1 % Natriumazid, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit HPV-16-, HPV-18- und HPV-39-Sequenzen, < 0,01 % nicht-infektiöse Plasmid-DNA (mikrobiell) mit β -Globin-Sequenzen, < 0,002 % Poly-rA-RNA (synthetisch)	16 ml (16 × 1 ml)

Tabelle 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

Bei 2–8 °C lagern.
(P/N 09051953190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-Puffer, < 0,1 % Natriumazid, EDTA, < 0,002 % Poly-rA-RNA (synthetisch)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 4 cobas® omni Reagenzien für die Probenvorbereitung*

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4-hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	Keine Angabe
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4-hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 × 875 ml	Keine Angabe
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997538190)	42,56 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol***, Dihydro-Natriumcitrat	4 × 875 ml	 <p>GEFAHR</p> <p>H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen.</p> <p>H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.</p> <p>EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen.</p> <p>P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen.</p> <p>P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P391: Verschüttete Mengen aufnehmen.</p> <p>593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Bei 15–30 °C lagern. (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	4,2 l	Keine Angabe

* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des cobas® HPV-Testkits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 8 und Tabelle 9).

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

*** Gefährliche Substanz

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien, die sich nicht im cobas® 5800 System oder in den cobas® 6800/8800 Systemen befinden, bei der in Tabelle 5 angegebenen Temperatur lagern.

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

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® HPV	2–8 °C
cobas® HPV Positive Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15–30 °C

Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System und die cobas® 6800/8800 Systeme

Reagenzien im cobas® 5800 System oder in den cobas® 6800/8800 Systemen werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Das System lässt die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Die Informationen zur verbleibenden Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits und zur zulässigen Anzahl der Verwendungen des Kits der für den Test benötigten Reagenzien finden Sie in der Benutzeroberfläche des Systems.

Tabelle 6 Bedingungen für die Haltbarkeit der Reagenzien, die vom cobas® 5800 System überwacht werden

Reagenz	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Zulässige Anzahl an Verwendungen des Kits	Haltbarkeit im Gerät
cobas® HPV	90 Tage ab erstem Gebrauch	40	36 Tage ab dem Laden
cobas® HPV Positive Control Kit	Gefäß für den Einmalgebrauch	16	36 Tage ab dem Laden
cobas® Buffer Negative Control Kit	Gefäß für den Einmalgebrauch	16	36 Tage ab dem Laden

Tabelle 7 Bedingungen für die Haltbarkeit für Reagenzien, die von den cobas® 6800/8800 Systemen überwacht werden

Reagenz	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Zulässige Anzahl an Verwendungen des Kits	Haltbarkeit im Gerät (außerhalb der Kühlung im Gerät)
cobas® HPV	90 Tage ab erstem Gebrauch	20	20 Stunden ab dem Laden
cobas® HPV Positive Control Kit	Gefäß für den Einmalgebrauch	16	10 Stunden ab dem Laden
cobas® Buffer Negative Control Kit	Gefäß für den Einmalgebrauch	16	10 Stunden ab dem Laden

Tabelle 8 gibt die Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits mit den **cobas® omni** Reagenzien an. Das System überprüft vor jedem Testdurchgang die Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits und ob die Reagenzienmenge ausreicht. Daher ist für diese Reagenzien keine zulässige Anzahl an Verwendungen des Kits und keine Haltbarkeit im Gerät festgelegt.

Tabelle 8 Bedingungen für die Haltbarkeit der **cobas® omni** Reagenzien, die von den **cobas® 5800/6800/8800** Systemen geprüft werden

Reagenz	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits
cobas® omni Lysis Reagent	30 Tage ab dem Laden
cobas® omni MGP Reagent	30 Tage ab erstem Gebrauch
cobas® omni Specimen Diluent	30 Tage ab dem Laden
cobas® omni Wash Reagent	30 Tage ab dem Laden

Zusätzlich benötigte Materialien für die **cobas® 5800/6800/8800** Systeme

Tabelle 9 Materialien zur Verwendung auf den **cobas® 5800/6800/8800** Systemen

Material	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabelle 10 Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf dem **cobas® 5800** System*

Material
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 1 ml
cobas® omni Liquid Waste Container
Beutel für Festabfälle oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz

* Bestellnummern sind der Benutzerunterstützung des **cobas® 5800** Systems zu entnehmen.

Tabelle 11 Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den **cobas®** 6800/8800 Systemen

Material
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Pipettierspitzen CORE TIPS mit Filter, 1 ml
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Beutel für Festabfälle und Festabfallbehälter oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz und Kit-Schublade
S-Carrier für Röhrchen mit 16 Positionen, komplett
R-Carrier für 5-Positionen-Racks, komplett
Carrier für Collection Medium-Behälter (CMC C-Carrier)

* Bestellnummern sind der Benutzerunterstützung der **cobas®** 6800/8800 Systeme zu entnehmen.

Benötigte Geräte und Software

Die Software des **cobas®** 5800 Systems, die Software der **cobas®** 6800/8800 Systeme und die **cobas®** HPV-Analysenpakete (ASAPs) für die **cobas®** 5800/6800/8800 Systeme müssen auf dem jeweiligen Gerät installiert sein.

Für die **cobas®** 5800 und die **cobas®** 6800/8800 Systeme mit Softwareversion 2.0 oder höher werden die x800 Data Manager-Software und der PC (bzw. Server) mit dem System bereitgestellt.

Bei den **cobas®** 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 ist der IG-Server (Instrument Gateway) Bestandteil der Systeme.

Tabelle 12 Ausstattung

Ausstattung	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System	05524245001 und 09575154001
cobas® 8800 System	05412722001 und 09575146001
Probenzufuhrmodul für die cobas® 6800/8800 Systeme	06301037001 und 09936882001

Zusätzliche Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 5800 Systems bzw. der **cobas®** 6800/8800 Systeme.

Für den cobas® HPV-Test für die Probenentnahme zusätzlich benötigte Materialien

Tabelle 13 Probenentnahmekits für cobas® HPV

Entnahmekit	P/N
Roche Cell Collection Medium (250 Behälter)	07994745190
ThinPrep Pap Test Physician's Kit (500 Behälter und bürstenartige Abstrichinstrumente)	Hologic 70136-001
ThinPrep Pap Test Physician's Kit (500 Behälter und Cytobrush/Spatel zur Entnahme)	Hologic 70136-002
SurePath™ GYN Preservative Vial Kit	Becton, Dickinson 490522, 490527
BD SurePath™ Collection Vial Kit (500 Behälter)	Becton, Dickinson 491253
BD SurePath™ Collection Vial Kit (25 Behälter)	Becton, Dickinson 491324
Cervical Collection Brush – 20 Beutel mit jeweils 25 Bürsten (500/Packung)	08399832190
Cervical Collection Brush – sterilisiert und einzeln verpackt (100/Packung)	08779040190
Rovers® Cervex-Brush® Combi (500/Packung)	VWR 89171-022
Cytobrush Plus GT – 25 Beutel mit jeweils 100 Bürsten (2500/Packung)	Medscand C0105
Cytobrush Plus GT – 2 Beutel mit jeweils 500 Bürsten (1000/Packung)	Medscand C0121
Cytobrush Plus GT – 10 Beutel mit jeweils 10 Bürsten (100/Packung)	Medscand C0104
Cytobrush Plus GT Sterile – 1 Bürste pro Beutel (40/Packung)	Medscand C0112
Cytobrush Plus GT Scored – 25 Beutel mit jeweils 100 Bürsten (2500/Packung)	Medscand C0305
Pap-Perfect Kunststoffspatel (500/Packung)	Medscand 11080
Copan FLOQSwabs® für selbst entnommene vaginale Proben (552C.80) und Anleitung zur Probenaufbereitung mit Copan FLOQSwabs® für selbst entnommene vaginale Proben (552C.80)	09032932190 und 09652671001
Evalyn® Brush von Rovers und Anleitung zur Probenaufbereitung mit der Evalyn® Brush von Rovers	09032959190 und 09907238001

Weitere Informationen zu Primär- und Sekundärröhrchen, die auf den Systemen verwendet werden können, enthält die Benutzerunterstützung und/oder das Benutzerhandbuch des cobas® 5800 Systems bzw. der cobas® 6800/8800 Systeme.

Hinweis: Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für gestopfte Spitzen und Racktrays, die auf den Geräten verwendet werden können, ist beim Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort erhältlich.

Für die Probenvorbereitung zusätzlich benötigte Materialien

Tabelle 14 Materialien für die Probenvorbereitung für cobas® HPV

Material	P/N
cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
cobas® Secondary Tube Kit	07958048190
cobas® Replacement Cap Kit (für cobas® Sekundärröhrchen)	07958056190
Ersatzverschlüsse für Roche Cell Collection Medium (lose, 250/Beutel)	08037230190 (optional)
42 mm Replacement Caps for Vials (8 Trays à 48/Packung)	07682247001 (optional)
Hitzebeständige Barcode-Etiketten	RACO Industries, RAC-225075-9501
Vortexer (Einzelröhrchen)	Beliebiger Hersteller
Thermometer -20/150 °C	VWR 89095-600 oder gleichwertiges Produkt
Digitaler Wärmeblock, 120 V	VWR 75838-294 oder gleichwertiges Produkt
Wärmeblockmodul mit 12 Löchern, 16 mm	VWR 13259-162 oder gleichwertiges Produkt
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 ^{a, b, c}	03143449001
RD5 RACK – RD Standardrack 0001-0050 LR ^{a, b, c}	11902997001

* 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.

^a Auf dem cobas® 5800 System werden zusammen mit dem 5-Positionen-Rack-Carrier RD5- oder MPA-Racks benötigt.

^b Das 16-mm-MPA-Rack und der Röhrchen-Carrier mit 16 Positionen sind die bevorzugten Racks für Proben, die in cobas® Sekundärröhrchen aufgenommen wurden.

^c Bei den hier angegebenen MPA- und RD5-Racks handelt es sich um Beispiele für Materialien und Materialnummern. Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks und Rack-Carrier, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- Nur zur Verwendung als *In-vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- Selbst entnommene vaginale Proben müssen nach der Entnahme in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung überführt werden.
- 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.
- Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“²⁵ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.²⁶ Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas**® HPV-Test und dem **cobas**® 5800 System bzw. den **cobas**® 6800/8800 Systemen vertraut und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, betroffenes Areal unverzüglich mit einer frisch zubereiteten Lösung aus 0,5%igem Natrium- oder Kaliumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser desinfizieren oder die jeweiligen Laborverfahren beachten.
- In Primär- oder Sekundärröhrchen aufbewahrte Proben dürfen nicht eingefroren werden.
- Nur die mitgelieferten oder als erforderlich angegebenen Verbrauchsmaterialien verwenden, um die angegebene Testleistung zu gewährleisten.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage beim zuständigen Kundendienst von Roche Diagnostics erhältlich.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die angegebene Leistung des Tests auswirken.
- Es kann zu falsch-positiven Ergebnissen kommen, wenn während der Handhabung und Bearbeitung der Proben eine Probenverschleppung nicht vermieden wird.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden und dem Hersteller gemeldet werden.

Umgang mit Reagenzien

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

Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille zu tragen. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden. Um Kontamination zu vermeiden, müssen die Handschuhe zwischen der Handhabung von Proben und dem **cobas®** HPV, **cobas®** HPV Positive Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit und **cobas® omni** Reagenzien jeweils gewechselt werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Reagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natrium- oder Kaliumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren. Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abwischen.
- Wenn Flüssigkeiten auf dem **cobas®** 5800 Instrument oder den **cobas®** 6800/8800 Instrumenten verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas®** 5800 Systems bzw. der **cobas®** 6800/8800 Systeme reinigen und dekontaminieren.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

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

Probenentnahme

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

Bei der Entnahme von Proben die Anweisungen des Herstellers befolgen.

Probentransport

In Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung oder 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.²⁷

Probenlagerung

In Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung entnommene Proben können ab der Probenentnahme bis zur Durchführung des **cobas**® HPV-Tests bei 2–30 °C maximal 3 Monate lang gelagert werden. Die Kennzeichnung des Roche Cell Collection Medium gibt Auskunft über die Bedingungen für die mittelfristige Lagerung. Die Kennzeichnung der PreservCyt® Lösung gibt Auskunft über die Bedingungen für die mittelfristige Lagerung. Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung dürfen nicht eingefroren werden.

Die matrixinduzierten Vernetzungen von SurePath™ Konservierungsflüssigkeit können durch die Behandlung mit **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) vor dem HPV-Test rückgängig gemacht werden. Alle in SurePath™ entnommenen zervikalen Proben müssen vor dem **cobas**® HPV-Test präanalytisch behandelt werden. SurePath™ Proben dürfen nicht eingefroren werden.

Die Primärbehälter mit zervikalen Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit können ab der Probenentnahme bei 2–8 °C maximal 3 Monate oder bei 15–30 °C maximal 6 Wochen gelagert werden. SurePath™ Proben können vor der unter „Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit“ beschriebenen Wärmebehandlung bei Bedarf in einem Sekundärrohrchen mit **cobas**® Sample Prep Buffer vermischt und bei 2–30 °C maximal 6 Wochen gelagert werden. Alternativ können SurePath™ Proben nach der Vorbehandlung [siehe Abschnitt „Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit“] und vor dem HPV-Test 6 Wochen bei 2–30 °C gelagert werden.

Die akzeptablen Bedingungen für die Probenlagerung vor der Durchführung des **cobas**® HPV-Tests sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15 Zusammenfassung der akzeptablen Bedingungen für die Probenlagerung vor der Durchführung des cobas® HPV-Tests

Probentyp		2–8 °C	15–30 °C
Roche Cell Collection Medium und PreservCyt®		3 Monate	3 Monate
SurePath™* <i>bzw.</i> Lagerung der Mischung aus Probe und CSPB vor der Wärmebehandlung <i>bzw.</i> Lagerung der vorbehandelten Probe	Lagerung der Probe im Primärbehälter vor der präanalytischen Behandlung	3 Monate	6 Wochen
	Lagerung der Mischung aus Probe und CSPB vor der Wärmebehandlung	6 Wochen	6 Wochen
	Lagerung der vorbehandelten Probe	6 Wochen	6 Wochen

* 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.

Gebrauchsanweisung

Aufbereitung selbst entnommener Proben

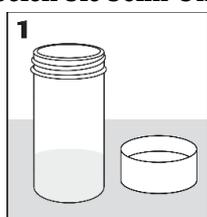
Anleitung zur Probenaufbereitung mit Copan FLOQSwabs® für selbst entnommene vaginale Proben (552C.80)

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.

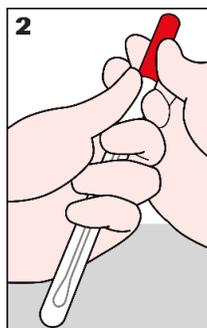
Selbst entnommene Proben müssen nach der Probenentnahme in ein Medium überführt werden.

- 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.



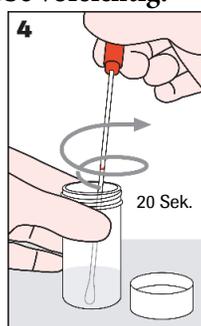
1. Öffnen Sie **vorsichtig** den Behälter, der das Medium enthält, und stellen Sie ihn auf eine stabile, gerade Oberfläche.



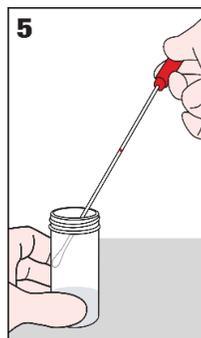
2. Ziehen Sie die Verschlusskappe des FLOQSwabs **langsam ab** und entnehmen Sie den Abstrichtupfer aus dem Röhrchen. **Vermeiden Sie beim Herausnehmen des FLOQSwabs nach Möglichkeit, die Innenwand des Röhrchens zu berühren.**



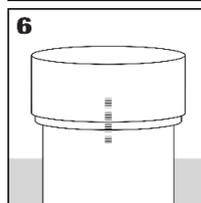
3. Halten Sie das Schraubgefäß mit einer Hand fest und führen Sie dann mit der anderen Hand den FLOQSwab so weit in das Gefäß ein, bis das **Tupferende vollständig in das Medium eingetaucht ist** und den **Boden** des Gefäßes berührt.



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.

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

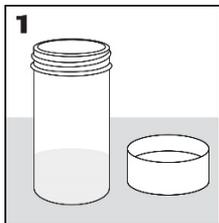
Anleitung zur Probenaufbereitung mit der Evalyn® Brush von Rovers

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.

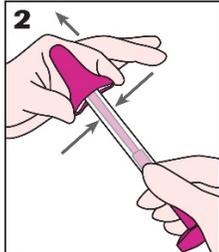
Selbst entnommene Proben müssen nach der Probenentnahme in ein Medium überführt werden.

- 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:

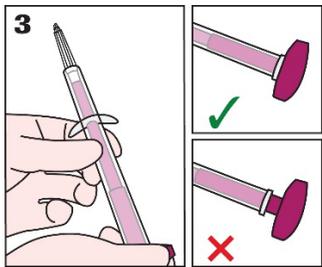
Seien Sie beim Umgang mit der entnommenen Probe vorsichtig.



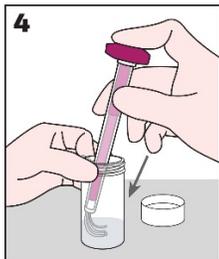
1. Öffnen Sie **vorsichtig** den Behälter, der das Medium enthält, und stellen Sie ihn auf eine stabile, gerade Oberfläche.



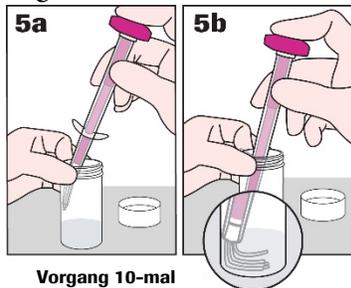
2. Achten Sie beim Entfernen der magentafarbenen Kappe von der Evalyn Brush darauf, **das nun offene Ende nicht zu berühren**.



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.).



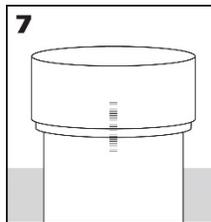
4. Halten Sie den Behälter mit einer Hand fest und führen Sie dann mit der anderen Hand die weiße Bürste so in den Behälter ein, dass die **Borsten vollständig in das Medium eingetaucht sind und sich die Flügel innerhalb des Behälters befinden**.



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.



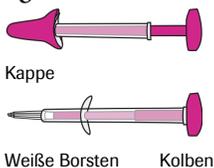
6. Entnehmen Sie die Bürste, indem Sie die weißen Borsten vorsichtig an der Innenwand des Primärbehälters abstreifen, bis sich die Borsten nicht mehr im Medium befinden. **Drücken Sie die Bürste gegen die Innenwand, um die Flüssigkeit abtropfen zu lassen**. Legen Sie die Evalyn Brush wieder zurück in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



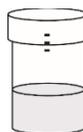
7. Um ein Auslaufen zu vermeiden, **verschließen** Sie den Behälter wieder und schrauben Sie den Verschluss zu, bis sich **die Striche auf dem Verschluss und dem Behälter genau übereinander befinden oder leicht versetzt sind**. Aufrecht lagern.

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.

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

Proben in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung

cobas® 5800 System

- Das **cobas® 5800 System** kann Proben in Roche Cell Collection Medium und in PreservCyt® Lösung direkt aus ihren Primärbehältern mit (korrekt positioniertem) Barcode oder aus **cobas®** Sekundärrohrchen mit (korrekt positioniertem) Barcode verarbeiten. (Eine Anleitung für das optionale Aliquotieren für das **cobas® 5800 System** finden Sie im folgenden Abschnitt „cobas® 5800/6800/8800 Systeme“.)
 1. Saubere Handschuhe anziehen und den verschlossenen Primärbehälter unmittelbar vor dem Laden **10 Sekunden lang vortexen**.
 2. Den Primärbehälter öffnen und in einen Carrier für Zellentnahmemedien stellen.
- Beim Laden von Primärbehältern muss das Volumen in den Primärbehältern mindestens 3,0 ml betragen.

cobas® 5800/6800/8800 Systeme

- Proben in Roche Cell Collection Medium oder in PreservCyt® Lösung sollten zur Verarbeitung auf dem **cobas® 5800 System** oder den **cobas® 6800/8800 Systemen** wie nachfolgend beschrieben in **cobas®** Sekundärrohrchen aliquotiert werden:
 1. Für jede zu testende Probe in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung ein barcodiertes 13-ml-**cobas®**-Sekundärrohrchen vorbereiten.
 2. Saubere Handschuhe anziehen und jede Probe in Roche Cell Collection Medium oder in PreservCyt® Primärbehältern unmittelbar vor der Überführung **10 Sekunden lang vortexen**.
 3. Den Verschluss von einem Primärbehälter entfernen und mindestens **1,0 ml**, jedoch nicht mehr als **4,0 ml**, in das in Schritt 1 vorbereitete und barcodierte Sekundärrohrchen überführen. *Beim Überführen von Proben aus Primärbehältern in Sekundärrohrchen vorsichtig vorgehen. Für jede Probe stets eine neue Pipettierspitze verwenden.* Das Röhrchen in ein Rack stellen (oder das **cobas®** Sekundärrohrchen verschließen, wenn erst später getestet wird).
 4. Den Primärbehälter vor dem Fortfahren mit der nächsten Probe mit einem Ersatzverschluss wieder verschließen. Die Primärbehälter aufrecht lagern.
 5. Die Racks mit den geöffneten Sekundärrohrchen in das **cobas® 5800 System** oder die **cobas® 6800/8800 Systeme** laden und den HPV-Test durchführen.

Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

cobas® 5800/6800/8800 Systeme

- Proben in SurePath™ müssen vor dem cobas® HPV-Test wie unten beschrieben präanalytisch behandelt werden.
 1. Für jede zu testende SurePath™ Probe ein barcodiertes* 13-ml-cobas®-Sekundärrohrchen vorbereiten und **0,5 ml cobas®** Sample Prep Buffer (CSPB) in jedes Sekundärrohrchen aliquotieren.
 2. Saubere Handschuhe anziehen und jede Probe in SurePath™ Primärbehältern unmittelbar vor der Überführung **10 Sekunden** lang vortexen.
 3. Den Verschluss von einem Primärbehälter entfernen und **0,5 ml** der SurePath™ Probe in das in Schritt 1 vorbereitete und barcodierte cobas® Sekundärrohrchen überführen. *Beim Überführen von Proben aus Primärbehältern in Sekundärrohrchen vorsichtig vorgehen. Für jede Probe stets eine neue Pipettierspitze verwenden.*
 4. Das Sekundärrohrchen verschließen und den Primärbehälter vor dem Fortfahren mit der nächsten Probe mit einem Ersatzverschluss wieder verschließen. Die Primärbehälter aufrecht lagern.
 5. Jedes Sekundärrohrchen **1 Sekunde** lang vortexen.
 6. Die Röhrchen in den auf **95 °C** eingestellten Wärmeblock stellen und **20 Minuten** lang inkubieren.
 7. Die Röhrchen in ein Sammelrack stellen und bei Raumtemperatur **10 Minuten** abkühlen lassen. *Mit Vorsicht vorgehen, da die Sekundärrohrchen heiß sein können.*
 8. Jedes Sekundärrohrchen **5 Sekunden** lang vortexen.
 9. Die Verschlüsse von den Röhrchen entfernen und entsorgen. Die Röhrchen dann in Racks überführen und den HPV-Test auf dem cobas® 5800 System oder den cobas® 6800/8800 Systemen durchführen.
 10. Mit cobas® Sample Prep Buffer behandelte SurePath™ Proben können bei Bedarf zur späteren Durchführung der HPV-Tests aufbewahrt werden. Die Röhrchen mit SurePath™ Proben, die mit cobas® Sample Prep Buffer behandelt wurden, können nach der Durchführung der oben beschriebenen Anweisungen bis Schritt 7 und vor der Durchführung des HPV-Tests maximal 6 Wochen bei 2–30 °C gelagert werden.

* Für Röhrchen, die für die Wärmebehandlung zur Aufhebung der matrixinduzierten Vernetzungen verwendet werden, sind hitzebeständige Barcode-Etiketten erforderlich.

Die Bestellnummern der empfohlenen Produkte sind im Abschnitt „Für die Probenvorbereitung zusätzlich benötigte Materialien“ aufgeführt.

Hinweise zum Verfahren

- Den **cobas**® HPV-Test, das **cobas**® HPV Positive Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit und die **cobas**® **omni** Reagenzien nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterialien nicht wiederverwenden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Darauf achten, dass die Barcode-Etiketten auf den Probenröhrchen durch die Öffnungen an der Seite der Probenracks sichtbar sind. Barcode-Spezifikationen und zusätzliche Informationen zum Laden von Probenröhrchen sind in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme enthalten.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung der Geräte finden Sie in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systeme.

Durchführung des **cobas**® HPV-Tests auf dem **cobas**® 5800 System

Auf dem **cobas**® 5800 System kann der **cobas**® HPV-Test für Proben in Roche Cell Collection Medium und Proben in PreservCyt® Lösung mit einem Mindestprobenvolumen von 3,0 ml direkt aus dem Primärbehälter durchgeführt werden. Aliquots von Proben in Roche Cell Collection Medium und Proben in PreservCyt® Lösung, die sich in **cobas**® Sekundärröhrchen befinden, können mit einem Mindestprobenvolumen von 1,0 ml durchgeführt werden. Proben in SurePath™, die einer präanalytischen Behandlung in einem **cobas**® Sekundärröhrchen unterzogen wurden, haben ein Volumen von 1,0 ml. Die präanalytische Behandlung für SurePath™ Proben ist im Abschnitt „Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit“ beschrieben. Die Bedienung des Geräts ist in der Benutzerunterstützung des **cobas**® 5800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 1 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

- Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung können aus den Primärbehältern bearbeitet werden. Jede Probe unmittelbar vor dem Laden 10 Sekunden vortexen.
Hinweis: Gehen Sie beim Laden und Entladen des Carriers für Collection Medium-Behälter (Primärbehälter) langsam und ruhig vor, um Probenspritzer zu vermeiden.
- Zur Verarbeitung auf dem **cobas**® 5800 System können Proben optional auch in 13-ml-**cobas**®-Sekundärröhrchen mit Barcode aliquotiert werden. Zur Verarbeitung der Proben sind Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettierspitzen zu verwenden.
- Ein einzelner Lauf kann eine beliebige Kombination aus Proben (Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und/oder SurePath™ Konservierungsflüssigkeit) und Probenbehältern (Primär- oder Sekundärbehälter) enthalten, und jede Probe kann mit den ASAPs (Analysenpaketen) „HPV High Risk“ (HPV-HR) oder „HPV High Risk Plus Genotyping“ (HPV-GT) getestet werden.
- Für die Bearbeitung der Proben muss auf der Benutzeroberfläche für **cobas**® HPV wie in Tabelle 16 beschrieben die entsprechende Probenart ausgewählt werden.
- Für Röhrchen, die zur Probenentnahme in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit verwendet werden, sind hitzebeständige Barcode-Etiketten erforderlich.
- Testaufträge können in der Gerätesoftware mit Anmerkungen versehen werden. Nähere Einzelheiten zur Anmerkungsfunktion sind der Benutzerunterstützung des **cobas**® 5800 Systems zu entnehmen.

Tabelle 16 Auswahl der Probenart für cobas® HPV auf dem cobas® 5800 System

Probe	Entnahmemedium	Unterstützte Behälter		Auszuwählende Probenart
		Primärbehälter	Sekundärrohrchen	
Zervikale Proben	Roche Cell Collection Medium	Ja	Ja	Roche Cell Collection Medium
Zervikale Proben	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Ja	Ja	PreservCyt®
Zervikale Proben	SurePath™ Preservative Fluid	Nein	Ja	SurePath™
Selbst entnommene vaginale Proben	Roche Cell Collection Medium	Ja	Ja	Self, vaginal – RCCM/PC
Selbst entnommene vaginale Proben	PreservCyt® Solution (ThinPrep)	Ja	Ja	Self, vaginal – RCCM/PC

Abbildung 1 cobas® HPV-Testablauf auf dem cobas® 5800 System

1	Beim System anmelden.
2	<p>Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Testspezifische Reagenzkassette(n) laden. ● Kontroll-Miniracks laden. ● Probenaufarbeitungsspitzen laden. ● Elutionsspitzen laden. ● Probenaufarbeitungsplatten laden. ● Amplifikationsplatten laden. ● Flüssigabfallplatten laden. ● MGP-Reagenz laden. ● Probendiluent nachfüllen. ● Lysereagenz nachfüllen. ● Waschreagenz nachfüllen.
3	<p>Proben in das System laden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Für jede Probe im Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Behälter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primärbehälter unmittelbar vor dem Laden in das Probenrack 10 Sekunden lang vortexen. <li style="padding-left: 20px;">bzw. ○ Wie folgt in einem cobas® Sekundärrohrchen bearbeiten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Den Primärbehälter 10 Sekunden lang vortexen. ▪ Mindestens 1 ml der Probe in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung in ein 13-ml-cobas®-Sekundärrohrchen aliquotieren. ▪ Röhrchen in ein Proben-Rack stellen. ● Für jede Probe in SurePath™ Primärbehältern wie folgt vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,5 ml CSPB in ein 13-ml-cobas®-Sekundärrohrchen aliquotieren. ○ Proben in SurePath™ Primärbehältern 10 Sekunden lang vortexen. ○ 0,5 ml der SurePath™ Probe in das vorbereitete Sekundärrohrchen mit 0,5 ml CSPB aliquotieren und gut verschließen. ○ Jedes Röhrchen 1 Sekunde lang vortexen. ○ Die Röhrchen in einen auf 95 °C eingestellten Wärmeblock stellen und 20 Minuten lang inkubieren. ○ Die Röhrchen in ein Sammelrack stellen und bei Raumtemperatur 10 Minuten abkühlen lassen. ○ Jedes Röhrchen 5 Sekunden lang vortexen. ○ Den Verschluss vom Röhrchen entfernen und das Röhrchen in ein Rack stellen. ● Probenracks in das System laden. <p>Sicherstellen, dass die Proben in das System aufgenommen wurden. Vorbereitung erfolgt automatisch durch das System. Tests auswählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Für Proben, die in Roche Cell Collection Medium entnommen wurden, die Option „Roche Cell Collection Medium“ auswählen. ● Für Proben, die in PreservCyt® Lösung entnommen wurden, die Option „PreservCyt®“ auswählen. ● Für Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit, die der beschriebenen präanalytischen Behandlung unterzogen wurden, die Option „SurePath™“ auswählen. ● Für selbst entnommene vaginale Proben die Option „Vaginaler Selbsttest - RCCM/PC“ auswählen. <p>Den Testnamen wählen.</p>
4	Den Lauf starten, indem Sie in der Benutzeroberfläche die Schaltfläche für den Bearbeitungsstart auswählen; alle nachfolgenden Läufe starten automatisch, sofern sie nicht manuell verschoben werden.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	<p>Probenröhrchen herausnehmen. Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch verschließen. Das Gerät reinigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Leere Kontroll-Miniracks entnehmen. ● Leere testspezifische Reagenzkassette(n) entnehmen. ● Die Amplifikationsplattenschublade leeren. ● Flüssigabfall entsorgen. <p>Festabfall entsorgen.</p>

Durchführung des cobas® HPV-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systemen

Der cobas® HPV-Test kann für Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung sowie für Proben in SurePath™, die einer präanalytischen Behandlung unterzogen wurden, mit einem Mindestprobenvolumen von 1,0 ml durchgeführt werden. Die präanalytische Behandlung ist auf der nächsten Seite beschrieben. Die Bedienung des Geräts ist im Benutzerhandbuch der cobas® 6800/8800 Systeme ausführlich beschrieben. In Abbildung 2 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

- Die Proben müssen zur Verarbeitung auf den cobas® 6800/8800 Systemen in barcodierte 13-ml-cobas®-Sekundär-röhrchen aliquotiert werden. Zur Verarbeitung der Proben sind Pipetten mit Aerosolfilter- oder Kolbenhub-Pipettierspitzen zu verwenden.
- Ein einzelner Lauf kann eine beliebige Kombination aus Proben (in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und/oder SurePath™ Konservierungsflüssigkeit) enthalten und jede Probe kann mit den ASAPs (Analysenpaketen) „HPV High Risk“ (HPV-HR) oder „HPV High Risk Plus Genotyping“ (HPV-GT) getestet werden.
- Für die Bearbeitung der Proben muss auf der Benutzeroberfläche für cobas® HPV wie in Tabelle 17 beschrieben die entsprechende Probenart ausgewählt werden.
- Für Röhrchen, die zur Probenentnahme in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit verwendet werden, sind hitzebeständige Barcode-Etiketten erforderlich.
- Testaufträge können in der Gerätesoftware mit Anmerkungen versehen werden. Nähere Einzelheiten zur Anmerkungsfunktion sind dem Benutzerhandbuch der cobas® 6800/8800 Systeme zu entnehmen.

Tabelle 17 Auswahl der Probenart auf der Benutzeroberfläche für cobas® HPV

Probe	Entnahmemedium	Auszuwählende Probenart
Zervikale Proben	Roche Cell Collection Medium	Roche Cell Collection Medium (bei SW-Version 2.0) RCCM (bei SW-Version 1.4)
Zervikale Proben	PreservCyt®-Lösung (ThinPrep)	PreservCyt®
Zervikale Proben	SurePath™ Konservierungsflüssigkeit	SurePath™
Selbst entnommene vaginale Proben	Roche Cell Collection Medium	Self, vaginal – RCCM/PC
Selbst entnommene vaginale Proben	PreservCyt®-Lösung (ThinPrep)	Self, vaginal – RCCM/PC

Abbildung 2 cobas® HPV-Testablauf auf den cobas® 6800/8800 Systemen

1	<p>Beim System anmelden. Zum Vorbereiten des Systems „Start“ drücken. Tests auswählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Proben, die in Roche Cell Collection Medium entnommen wurden, die Option „RCCM“ auswählen. • Für Proben, die in PreservCyt® Lösung entnommen wurden, die Option „PreservCyt“ auswählen. • Für Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit, die der beschriebenen präanalytischen Behandlung unterzogen wurden, die Option „SurePath“ auswählen. • Für selbst entnommene vaginale Proben die Option „Vaginaler Selbsttest - RCCM/PC“ auswählen.
2	<p>Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testspezifische Reagenzkassette laden. • Kontrollkassetten laden. • Pipettierspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • MGP-Reagenz laden. • Amplifikationsplatten laden. • Probendiluent nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
3	<p>Proben in das System laden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jede Probe im Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Primärbehälter: <ul style="list-style-type: none"> ○ 10 Sekunden vortexen. ○ Mindestens 1 ml der Probe in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung in ein 13-ml-cobas®-Sekundärrohrchen aliquotieren. ○ Röhrchen in ein Rack stellen. • Für jede Probe in SurePath™ Primärbehältern wie folgt vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,5 ml CSPB in ein 13-ml-cobas®-Sekundärrohrchen aliquotieren. ○ Proben in SurePath™ Primärbehältern 10 Sekunden lang vortexen. ○ 0,5 ml der SurePath™ Probe in das vorbereitete Sekundärrohrchen mit 0,5 ml CSPB aliquotieren und gut verschließen. ○ Jedes Röhrchen 1 Sekunde lang vortexen. ○ Die Röhrchen in einen auf 95 °C eingestellten Wärmeblock stellen und 20 Minuten lang inkubieren. ○ Die Röhrchen in ein Sammelrack stellen und bei Raumtemperatur 10 Minuten abkühlen lassen. ○ Jedes Röhrchen 5 Sekunden lang vortexen. ○ Den Verschluss vom Röhrchen entfernen und das Röhrchen in ein Rack stellen. • Das Probenrack und die Racks für gestopfte Spitzen in das Probenzufuhrmodul laden. • Sicherstellen, dass die Proben im Transfermodul aufgenommen wurden.
4	Lauf starten.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	<p>Probenröhrchen herausnehmen. Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch verschließen. Das Gerät reinigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leere Kontrollkassetten entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Ergebnisse

cobas® HPV ermöglicht die automatische Detektion und Unterscheidung von 14 Hochrisiko-HPV-Genotypen (HPV-HR) und/oder 12 Hochrisiko-Genotypen mit gleichzeitiger individueller Typisierung von HPV 16 und HPV 18 (HPV-GT).

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System und den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 2.0 oder höher

- Mindestens alle 72 Stunden oder mit jeder neuen Kitcharge müssen eine cobas® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] und eine cobas® HPV Positive Control [HPV (+) C] mitgeführt werden. Positiv- bzw. Negativkontrollen können, wenn dies aufgrund der Laborverfahren und/oder der geltenden Vorschriften erforderlich ist, auch häufiger angesetzt werden.
- Die Ergebnisse der Kontrollen werden in der Anwendung „Kontrollen“ angezeigt.
- Die Software und/oder den Bericht auf Flags kontrollieren, um die Gültigkeit der entsprechenden Testergebnisse sicherzustellen. (Eine Liste der Flag-Codes finden Sie in der Benutzerunterstützung des x800 Data Managers.)
- Die Kontrollen sind gültig, wenn für keine der beiden Kontrollen Flags ausgegeben werden.
- Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Gültig“ gekennzeichnet, wenn die entsprechenden Zielsequenzen der Kontrollen als gültig ausgegeben werden. Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Ungültig“ gekennzeichnet, wenn die entsprechenden Zielsequenzen der Kontrollen als ungültig ausgegeben werden.
- Bei mit „Ungültig“ gekennzeichneten Kontrollen erscheint in der Spalte „Flags“ ein Hinweis. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Kontrolle als ungültig ausgegeben wurde und was der Flag bedeutet.
- Ist eine der Kontrollen ungültig, müssen alle Kontrollen und alle zugehörigen Proben erneut getestet werden. Die Gerätesoftware nimmt je nach den Kontrollergebnissen automatisch eine Validierung der Ergebnisse vor.

HINWEIS: Das cobas® 5800 System und die cobas® 6800/8800 Systeme mit Softwareversion 2.0 werden mit der Standardeinstellung ausgeliefert, bei der mit jedem Lauf ein Satz Kontrollen (Positiv- und Negativkontrollen) analysiert wird; es kann aber je nach Laborverfahren und geltenden Vorschriften auch so konfiguriert werden, dass das Intervall bis zu 72 Stunden beträgt. Für weitere Informationen wenden Sie sich an Ihren Roche Servicetechniker oder den technischen Kundendienst von Roche.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4

- Mit jedem Batch eines angeforderten Ergebnistyps (HPV-HR oder HPV-GT) werden eine **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] und eine **cobas®** HPV-Positivkontrolle [HPV (+) C] verarbeitet.
- Die Software und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit des Batches zu überprüfen.
- Eine Beschreibung aller Flags ist der Benutzerunterstützung der **cobas®** 6800/8800 Systeme zu entnehmen.
- Der Batch ist gültig, wenn für keine der Kontrollen Flags ausgegeben werden. Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test mit allen Proben wiederholt werden.

Die Software der **cobas®** 6800/8800 Systeme nimmt je nach den Kontrollergebnissen automatisch eine Validierung der Ergebnisse vor.

Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System und den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 2.0 oder höher

Die Ergebnisse der Proben werden in der Software in der Anwendung „Ergebnisse“ angezeigt. Abbildung 3 und Abbildung 4 enthalten Anzeigebeispiele.

Abbildung 3 Anzeigebeispiel für **cobas®** HPV-Ergebnisse nach einer HPV-HR-Ergebnisanforderung auf dem **cobas®** 5800 System und den **cobas®** 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 2.0 oder höher

Proben-ID	Test	Kontrollergebnisse	Flag	Status	Ergebnis	Erstellungsdatum/-zeit
PC_HPVRInv_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Invalid	
PC_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
RCCM_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 36.52)	
SP_HPVRneg_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	
SP_HPVRpos_01	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 35.44)	
SC_RCCM_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Positive (Ct 34.61)	
SC_PC_HPVRpos_02	HPV-HR	Valid		Released	HR HPV Negative	

Hinweis: Die Abbildung gilt für alle Probenarten. Im Fall ungültiger Ergebnisse erscheint in der Ergebnisübersicht ein Flaggsymbol. Die Flags sind in den Ergebnisdetails ausführlich beschrieben.

Abbildung 4 Anzeigebispiel für cobas® HPV-Ergebnisse nach einer HPV-GT-Ergebnisanforderung auf dem cobas® 5800 System und den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 2.0 oder höher

Proben-ID	Test	Kontroll- ergebnisse	Flag	Status	Ergebnis	Erstellungs- datum/-zeit
RCCM_HPVGtneg_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
RCCM_HPVGtpos_05	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)	
SP_HPVGtpos_03	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative	
SP_HPVGtneg_04	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
PC_HPVGtin_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid	
SC_RCCM_HPVGtneg_02	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative	
SC_PC_HPVGtpos_01	HPV-GT	Valid		Released	Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 33.63)	

Hinweis: Die Abbildung gilt für alle Probenarten. Im Fall ungültiger Ergebnisse erscheint in der Ergebnisübersicht ein Flaggensymbol. Die Flags sind in den Ergebnisdetails ausführlich beschrieben.

Die einzelnen Proben in der Software und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Gültigen Kontrollen zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Gültig“ angezeigt.
- Einer fehlgeschlagenen Kontrolle zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Ungültig“ angezeigt.
- Wenn die zu einem Probenergebnis gehörigen Kontrollen ungültig sind, wird das Probenergebnis mit einem der folgenden Flags versehen:
 - Q05D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Positivkontrolle
 - Q06D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Negativkontrolle
- Die Ergebniswerte in der Spalte „Ergebnisse“ zu den einzelnen Zielsequenzen einer Probe sind wie in Tabelle 18 und Tabelle 19 dargestellt zu interpretieren.
- Wenn mindestens eine Zielsequenz einer Probe als „Ungültig“ gekennzeichnet wurde, zeigt die Software einen Hinweis in der Spalte „Flags“ an. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Zielsequenz(en) der Probe als ungültig ausgegeben wurde(n) und was der Flag bedeutet.
- Bei HPV-GT-Ergebnissen können für eine oder mehrere Zielsequenzkombinationen ungültige Ergebnisse auftreten, die für jede Zielsequenz separat angegeben werden. Die nachfolgenden Anweisungen für Testwiederholungen für die jeweilige Probenart sind zu beachten.
- Die Ergebnisse dieses Tests sollten nur in Verbindung mit den Daten interpretiert werden, die im Rahmen einer klinischen Beurteilung der Patienten und ihrer Anamnese erfasst wurden.
- Treten bei Proben in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung ungültige Ergebnisse für die Zielregion auf, sollte die Originalprobe maximal zweimal erneut getestet werden, um ein gültiges Ergebnis zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Wenn für SurePath™ Proben ungültige Ergebnisse für die Zielregion erhalten werden, sollte die Originalprobe erneut getestet werden, sofern das verbleibende Volumen ausreicht. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 oder höher

Abbildung 5 und Abbildung 6 enthalten Anzeigebeispiele für cobas® HPV auf cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 oder höher.

Abbildung 5 Anzeigebeispiel für cobas® HPV-Ergebnisse nach einer HPV-HR-Ergebnisanforderung auf den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 oder höher

Test	Proben-ID	Gültig	Flags	Probenart	Gesamt- ergebnis	Zielregion 1	Zielregion 2	Zielregion 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid		
HPV-HR	PC_HPVRinv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	NA	Invalid		
HPV-HR	PC_HPVRneg_01	NA		PreservCyt®	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_02	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRneg_03	NA		RCCM	NA	HR HPV Negative		
HPV-HR	RCCM_HPVRpos_01	NA		RCCM	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_RCCM_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SC_PC_HPVRpos_01	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	HR HPV Positive		
HPV-HR	SP_HPVRinv_01	NA	Y40T	Surepath™	NA	Invalid		
HPV-HR	SP_HPVRneg_01	NA		Surepath™	NA	HR HPV Negative		

Hinweis: Die Spalten „Zielregion 2“ und „Zielregion 3“ sind jeweils für HPV-GT-Ergebnisse für HPV16 und HPV18 vorgesehen.

Abbildung 6 Anzeigebispiel für **cobas®** HPV-Ergebnisse nach einer HPV-GT-Ergebnisanforderung auf den **cobas®** 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 oder höher

Test	Proben-ID	Gültig	Flags	Probenart	Gesamtergebnis	Zielregion 1	Zielregion 2	Zielregion 3
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_02	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_01	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	RCCM_HPVGTPos_04	NA		RCCM	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	SC_RCCM_HPVGTPos_03	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	SC_PC_HPVGTPos_05	NA		Self, vaginal – RCCM/PC	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT	SP_HPVGTPos_06	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	SP_HPVGTPos_02	NA		Surepath™	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_01	NA		PreservCyt®	NA	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT	PC_HPVGTPos_06	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT	PC_HPVGTPos_03	NA	C02H1	PreservCyt®	NA	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	Valid	Valid	Valid	Valid
HPV-GT	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid	Valid

Bei gültigen Batches die einzelnen Proben auf den **cobas®** 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Die Spalten „Gültig“ und „Gesamtergebnis“ sind für Probenergebnisse des **cobas®** HPV-Tests nicht zutreffend und werden durch „NA“ gekennzeichnet. Die in diesen Spalten angegebenen Werte haben **keinen** Einfluss auf die Gültigkeit der Ergebnisse, die in den Spalten für die verschiedenen Zielregionen angezeigt werden.
- Die für die einzelnen Proben angegebenen Zielergebnisse sind gültig, sofern in der Spalte des entsprechenden Zielergebnisses nicht „Invalid“ (Ungültig) angezeigt wird.
- Bei HPV-GT-Ergebnissen können für eine oder mehrere Zielsequenzkombinationen ungültige Ergebnisse auftreten, die für jede Zielsequenz separat angegeben werden. Die nachfolgenden Anweisungen für Testwiederholungen für die jeweilige Probenart sind zu beachten.
- Treten bei Proben in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung ungültige Ergebnisse für die Zielregion auf, sollte die Originalprobe maximal zweimal erneut getestet werden, um ein gültiges Ergebnis zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden. Wenn für SurePath™ Proben ungültige Ergebnisse für die Zielregion erhalten werden, sollte die Originalprobe erneut getestet werden, sofern das verbleibende Volumen ausreicht. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 5800/6800/8800 Systemen

Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation für die Detektion von HR HPV alleine (Tabelle 18) und für andere HR-HPV-Typen, HPV 16 und HPV 18 (Tabelle 19) sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 18 cobas® HPV-Ergebnisse und Interpretation der HPV-HR-Ergebnisse

Zielregion 1	Zielregion 2	Zielregion 3	Interpretation
HR HPV Positive			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 und 68.
HR HPV Negative	<Keine Anzeige>	<Keine Anzeige>	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.
HR HPV Invalid/Invalid			Das Ergebnis für die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 ist ungültig.

Tabelle 19 cobas® HPV-Ergebnisse und Interpretation der HPV-GT-Ergebnisse

Zielregion 1	Zielregion 2	Zielregion 3	Interpretation
Other HR HPV Positive			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 und 68.
Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative oder HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative oder HPV 18 Invalid/Invalid	Die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 waren nicht nachweisbar oder lagen unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
Other HR HPV Invalid/Invalid			Das Ergebnis für die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 ist ungültig.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative oder Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive		Die Probe ist positiv für die DNA des HPV-Typs 16.
	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative oder HPV 18 Invalid/Invalid	Die DNA von HPV-Typ 16 war nicht nachweisbar oder lag unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
	HPV 16 Invalid/Invalid		Das Ergebnis für HPV-Typ 16 ist ungültig.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative oder Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative oder HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive	Die Probe ist positiv für die DNA des HPV-Typs 18.
		HPV 18 Negative	Die DNA von HPV-Typ 18 war nicht nachweisbar oder lag unterhalb des vorgegebenen Grenzwerts.
		HPV 18 Invalid/Invalid	Das Ergebnis für HPV-Typ 18 ist ungültig.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas® HPV**-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas® HPV Positive Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** und **cobas® omni Wash Reagent** auf den **cobas® 5800/6800/8800** Systemen validiert.
- **cobas® HPV** wurde für die Verwendung mit zervikalen Proben validiert, die in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt®-Lösung oder SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen wurden. Die Leistungsmerkmale des Tests wurden nicht für die Verwendung mit anderen Entnahmemedien und/oder Probenarten validiert. Die Verwendung anderer Entnahmemedien und/oder Probenarten kann zu falsch-positiven, falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.
- **cobas® HPV** wurde für Tests von vaginalen Proben validiert, die mit den *für die Selbstentnahme vorgesehenen FLOQSwabs®* bzw. der Evalyn Brush® entnommen und nach der Entnahme in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt®-Lösung überführt wurden. 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.
- **cobas® HPV** wurde für Tests von zervikalen Proben validiert, die in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen und zur Aufhebung der durch SurePath™ Konservierungsflüssigkeit induzierten Vernetzungen mit **cobas® Sample Prep Buffer** behandelt wurden. Die Verarbeitung von SurePath™ Proben ohne Beachtung des Protokolls zur Vorbehandlung mit **cobas® Sample Prep Buffer** oder anderen Reagenzien kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.
- **cobas® HPV** dient zur Detektion von DNA der Hochrisikotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68. Dieser Test dient nicht zum Nachweis von DNA der Niedrigrisiko-HPV-Typen (z. B. 6, 11, 42, 43, 44), da der Nachweis von Niedrigrisiko-HPV-Typen nicht von klinischem Nutzen ist.¹⁸
- **cobas® HPV** zur Detektion der humanen Papillomavirustypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 ist nicht für den Nachweis sexuellen Missbrauchs oder für andere gerichtsmedizinische Indikationen empfohlen.
- 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 die Gegenwart von Störsubstanzen beeinflusst werden.
- 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.
- 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.
- Ein negatives Ergebnis für Hochrisiko-HPV-Typen schließt eine spätere Erkrankung an HSIL, CIN2-3 oder Krebs nicht aus.

- Amplifikation und Detektion von β -Globin sind Bestandteil des **cobas**® HPV-Tests, um HPV-negative Proben von solchen zu unterscheiden, die aufgrund einer unzureichenden Zellmenge in der Probe kein HPV-Signal erzeugen. Alle HPV-negativen Proben müssen ein gültiges β -Globin-Signal innerhalb eines vordefinierten Bereichs aufweisen, um als gültige Negativergebnisse erkannt zu werden.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen von der sachgemäßen Entnahme, Lagerung und Bearbeitung der Proben ab.
- Die Zugabe des Enzyms AmpErase zum **cobas**® HPV-Master-Mix ermöglicht eine selektive Amplifikation der Ziel-DNA; es ist jedoch gute Laborpraxis sowie die genaue Einhaltung der in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahren erforderlich, um eine Kontamination von Reagenzien zu vermeiden.
- Dieses Produkt darf nur von Personal verwendet werden, das in der PCR-Technik und der Verwendung des **cobas**® 5800 Systems und/oder der **cobas**® 6800/8800 Systeme geschult ist.
- Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren im eigenen Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Eine hundertprozentige Übereinstimmung der Ergebnisse ist aufgrund der bereits erwähnten Unterschiede zwischen den Verfahren und der normalen Variabilität der Tests nicht zu erwarten.
- Die Auswirkungen anderer potenzieller Variablen wie vaginaler Ausfluss, Verwendung von Tampons oder Intimduschen usw. sowie Variablen der Probenentnahme wurden nicht evaluiert.
- Mutationen in den hochkonservierten Regionen der genomischen DNA des humanen Papillomavirus, die durch die Primer und/oder Sonden von **cobas**® HPV abgedeckt sind, treten zwar selten auf, können jedoch zur Nichterkennung der viralen DNA führen.
- Das Vorhandensein von PCR-Inhibitoren kann zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen.
- Produkte, die Carbomere enthalten, wie z. B. vaginale Gleitmittel, Salben und Gels, können die Testergebnisse beeinträchtigen und sollten daher vor oder während der Entnahme von Proben nicht verwendet werden. Einzelheiten sind bei den Ergebnissen der Tests auf Störeinflüsse zu finden (Tabelle 35).
- HPV-negative Ergebnisse sollten die Entscheidung zur Durchführung einer Kolposkopie nicht beeinflussen.
- Positive Testergebnisse zeigen das Vorliegen eines oder mehrerer Hochrisikotypen an, aber da bei den Patienten Koinfektionen mit Niedrigrisikotypen vorliegen können, kann das Vorliegen von Niedrigrisikotypen bei Patienten mit gemischten Infektionen nicht ausgeschlossen werden.
- Die Ergebnisse dieses Tests sollten nur in Verbindung mit den Daten interpretiert werden, die im Rahmen einer klinischen Beurteilung der Patienten und ihrer Anamnese erfasst wurden.

Klinische Leistung bei Verwendung klinischer Proben

Es wurden Proben einer multizentrischen, populationsbezogenen, prospektiven Kohorte von Teilnehmern einer Studie getestet, in der die Leistungsmerkmale von cobas® HPV bei der Identifizierung hochgradiger Zervixerkrankungen (CIN2, CIN3, Zervixkarzinom oder Adenokarzinom *in situ* [ACIS]) bestimmt werden sollten. Die Studienteilnehmer stellten eine allgemeine Screening-Population dar, bei der die histologische Bewertung anhand eines zentralen pathologischen Prüfpanels (CPRP) vorgenommen wurde. Zu den geeigneten Teilnehmern gehörten Frauen im Alter von 25 bis 65 Jahren, die an einem Zervixkarzinom-Screening teilnahmen, die Einwilligungserklärung unterzeichneten und die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten. Es wurden zwei zervikale Proben entnommen: zuerst eine in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit und dann eine zweite in PreservCyt® Lösung. Pro Probe wurden für alle Teilnehmerinnen drei Tests durchgeführt: ein zytologischer Pap-Test, der cobas® HPV-Test zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systemen und der cobas® 4800 HPV-Test.

Frauen mit einem zytologischen Befund \geq ASC-US in SurePath™ wurden aufgefordert, sich einer Kolposkopie zu unterziehen. Darüber hinaus wurden alle Frauen mit einem positiven Testergebnis für HR-HPV-DNA (d. h. mit dem cobas® 4800 HPV-Test positiv getestet) sowie eine nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Untergruppe von Frauen mit zytologischem NILM-Befund (Negativ für intraepitheliale Läsion oder Malignität) und einem negativen Testergebnis für HR-HPV-DNA (d. h. mit dem cobas® 4800 HPV-Test negativ getestet) für eine Kolposkopie ausgewählt. Um einen systematischen Fehler zu vermeiden, wurden sowohl die Studienteilnehmerinnen als auch die Kolposkopisten für alle HPV-Tests und Zytologiebefunde bis nach Abschluss der Kolposkopie verblindet. Die Kolposkopie wurde nach einem Standardprotokoll durchgeführt, nach dem alle sichtbaren Läsionen bioptisch abgeklärt wurden. Zudem wurde bei allen Patientinnen, bei denen die Epithelgrenze zwischen Gebärmutterhals und Gebärmuttermund nicht visuell abgeklärt wurde, eine endozervikale Kürettage durchgeführt und es wurde eine einzelne randomisierte Zervixbiopsie durchgeführt, wenn keine Läsionen sichtbar waren. Alle Biopsien wurden von einem zentralen pathologischen Prüfpanel untersucht, das aus drei erfahrenen Pathologen bestand. Abweichende Ergebnisse wurden nach einem vorgegebenen Protokoll abschließend beurteilt. Die klinischen Leistungsmerkmale (Sensitivität und Spezifität) des cobas® 4800 HPV-Tests und des cobas® HPV-Tests zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systemen wurden mit den histologischen Ergebnissen des zentralen pathologischen Prüfpanels verglichen. Die Analysen wurden für alle Frauen mit einem histologischen Befund \geq CIN2 des zentralen pathologischen Prüfpanels durchgeführt. Es wurden insgesamt 995 im Rahmen der klinischen Studie entnommene PreservCyt® Proben (Tabelle 20) und 841 SurePath™ Proben (Tabelle 21) mit vollständiger histologischer Beurteilung getestet. Es gab insgesamt 65 Frauen mit einem histologischen Befund \geq CIN2.

Tabelle 20 Leistungsmerkmale des cobas® HPV-Tests und cobas® 4800 HPV-Tests bei der Detektion von \geq CIN2 in PreservCyt®

	cobas® HPV		cobas® 4800 HPV Test	
	Wert	95-%-KI	Wert	95-%-KI
Sensitivität	93,8 % (61/65)	(85,2 %, 97,6 %)	93,8 % (61/65)	(85,2 %, 97,6 %)
Spezifität	41,7 % (387/929)	(38,5 %, 44,9 %)	43,3 % (403/930)	(40,2 %, 46,5 %)

KI = Konfidenzintervall

Tabelle 21 Leistungsmerkmale des cobas® HPV-Tests und cobas® 4800 HPV-Tests bei der Detektion von \geq CIN2 in SurePath™

	cobas® HPV		cobas® 4800 HPV Test	
	Wert	95-%-KI	Wert	95-%-KI
Sensitivität	93,1 % (54/58)	(83,6 %, 97,3 %)	94,8 % (55/58)	(85,9 %, 98,2 %)
Spezifität	43,4 % (340/783)	(40,0 %, 46,9 %)	33,6 % (263/783)	(30,4 %, 37,0 %)

KI = Konfidenzintervall

Übereinstimmung zwischen dem cobas® HPV-Test in SurePath™ und PreservCyt® und einem kombinierten Vergleichstest

Es wurde die Übereinstimmung zwischen den cobas® HPV-Ergebnissen und einer kombinierten Vergleichsmethode beurteilt, die aus den HPV-DNA-Ergebnissen des Qiagen Hybrid Capture 2 Tests (hc2; Sonde für Hochrisiko-Genotypen) und des cobas® 4800 HPV-Tests bestand. Ein sowohl mit dem cobas® 4800 HPV-Test als auch mit dem hc2-Test positives Ergebnis wurde als positiv im kombinierten Vergleichstest und ein sowohl mit dem cobas® 4800 HPV-Test als auch mit dem hc2-Test negatives Ergebnis wurde als negativ im kombinierten Vergleichstest definiert. Proben, für die mit den beiden Tests abweichende Ergebnisse erhalten wurden, wurden als unbestimmt eingestuft und nicht in die Berechnung der positiven und negativen Übereinstimmung sowie der Gesamtübereinstimmung einbezogen. Die Prozentsätze für positive, negative und Gesamtübereinstimmung wurden für jedes Medium im Vergleich zum kombinierten Vergleichstest berechnet. In die abschließende Datenanalyse flossen die Ergebnisse des cobas® HPV-Tests und des kombinierten Vergleichstests von 2318 PreservCyt® Proben (Tabelle 22) und 1651 SurePath™ Proben (Tabelle 23) ein.

Tabelle 22 Übereinstimmung zwischen dem cobas® HPV-Test und dem kombinierten Vergleichstest (hc2 in PreservCyt® und cobas® 4800 HPV in PreservCyt®) für PreservCyt® Proben

cobas® HPV-Ergebnis	Ergebnis des kombinierten Vergleichstests			Gesamt	PPA (95 % KI)	NPA (95 % KI)	OPA (95 % KI)
	Positiv	Negativ	Unbestimmt*				
Positiv	195	33	67	295	98,0 % (195/199) (94,9 %, 99,2 %)	98,3 % (1966/1999) (97,7 %, 98,8 %)	98,3 % (2161/2198) (97,7 %, 98,8 %)
Negativ	4	1966	53	2023			
Gesamt	199	1999	120	2318			

KI = Konfidenzintervall, NPA = negative prozentuale Übereinstimmung, OPA = prozentuale Gesamtübereinstimmung, PPA = positive prozentuale Übereinstimmung

* Keine Übereinstimmung zwischen hc2 und cobas® 4800 HPV-Test.

Es gab drei ungültige Ergebnisse für den cobas® HPV-Test.

Tabelle 23 Übereinstimmung zwischen dem cobas® HPV-Test und dem kombinierten Vergleichstest (hc2 in PreservCyt® und cobas® 4800 HPV in SurePath™) für SurePath™ Proben

cobas® HPV-Ergebnis	Ergebnis des kombinierten Vergleichstests			Gesamt	PPA (95 % KI)	NPA (95 % KI)	OPA (95 % KI)
	Positiv	Negativ	Unbestimmt*				
Positiv	141	13	50	204	94,0 % (141/150) (89,0 %, 96,8 %)	99,1 % (1376/1389) (98,4 %, 99,5 %)	98,6 % (1517/1539) (97,8 %, 99,1 %)
Negativ	9	1376	62	1447			
Gesamt	150	1389	112	1651			

KI = Konfidenzintervall, NPA = negative prozentuale Übereinstimmung, OPA = prozentuale Gesamtübereinstimmung, PPA = positive prozentuale Übereinstimmung

* Keine Übereinstimmung zwischen hc2 und cobas® 4800 HPV.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Die Beurteilung der Leistungsmerkmale mit in Roche Cell Collection Medium entnommenen zervikalen Proben hat ergeben, dass diese mit der für in PreservCyt® Lösung entnommenen zervikalen Proben vergleichbar ist. Zur Beurteilung der Leistungsmerkmale wurden zervikale Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit vor dem Testen mit cobas® Sample Prep Buffer behandelt. Alle im Folgenden aufgeführten Konzentrationen beziehen sich auf behandelte SurePath™ Proben.

Systemäquivalenz und -vergleich

Die Systemäquivalenz der cobas® 5800, cobas® 6800 und cobas® 8800 Systeme wurde anhand von Leistungsstudien belegt. Die in der Gebrauchsanweisung aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass die Leistungsmerkmale für alle Systeme gleich sind.

Wichtigste Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze (LoD)

Die Nachweisgrenze für HPV 16 und HPV 18 wurde unter Verwendung von SiHa- und HeLa-Zelllinien in gepoolten HPV-negativen Patientenproben bestimmt, die in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen wurden. Die Zelllinienproben wurden auf Konzentrationen unterhalb, über und an der zu erwartenden Nachweisgrenze verdünnt. Für jede Zelllinien-Konzentration sowohl in PreservCyt® Lösung als auch in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit wurden mindestens 24 Replikate unter Verwendung von 3 Reagenzchargen getestet, wobei auf dem cobas® 6800 System und dem cobas® 8800 System eine gleiche Anzahl von Läufen durchgeführt wurde. Die Nachweisgrenze wurde als die Konzentration von HPV-Zellen in der Probe definiert, für die in mindestens 95 % aller Fälle positive Testergebnisse erhalten wurden, während für alle darüber liegenden Konzentrationen in mehr als 95 % der Fälle positive Ergebnisse erhalten wurden.

Die Nachweisgrenze betrug für SiHa sowohl in PreservCyt® als auch in SurePath™ 16 Zellen/ml und für HeLa in PreservCyt® 16 Zellen/ml und in SurePath™ 8 Zellen/ml. Tabelle 24 bis Tabelle 25 enthalten die Ergebnisse der Reagenzcharge, für die bei der Analyse von HPV 16 und HPV 18 in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit die jeweils am stärksten konservative (höchste) Nachweisgrenze erhalten wurde.

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

Tabelle 24 Nachweisgrenzen für HPV 16 (SiHa-Zelllinie) in PreservCyt® Lösung

SiHa-Konzentration (Zellen/ml)	Anzahl der positiven/getesteten Proben	% positiv	95 %-Konfidenzintervall
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	22 / 24	91,7 %	73,0–100 %

Tabelle 25 Nachweisgrenzen für HPV 16 (SiHa-Zelllinie) in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

SiHa-Konzentration (Zellen/ml)	Anzahl der positiven/getesteten Proben	% positiv	95 %-Konfidenzintervall
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	23 / 24	95,8 %	78,9–100 %
8	21 / 24	87,5 %	67,6–97,3 %

Tabelle 26 Nachweisgrenzen für HPV 18 (HeLa-Zelllinie) in PreservCyt® Lösung

HeLa-Konzentration (Zellen/ml)	Anzahl der positiven/getesteten Proben	% positiv	95 %-Konfidenzintervall
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	22 / 24	91,7 %	73,0–100 %

Tabelle 27 Nachweisgrenzen für HPV 18 (HeLa-Zelllinie) in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

HeLa-Konzentration (Zellen/ml)	Anzahl der positiven/getesteten Proben	% positiv	95 %-Konfidenzintervall
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	24 / 24	100 %	85,8–100 %
4	20 / 24	83,3 %	62,6–95,3 %

Inklusivität

Es wurden Plasmide der Hochrisiko-Genotypen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 in gepoolten HPV-negativen Patientenproben getestet, die in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen wurden. Alle 12 der getesteten Hochrisiko-Genotypen waren mit dem Test nachweisbar.

Präzision

Die laborinterne Präzision wurde anhand eines Panels aus Proben von HPV-Zelllinien oder HPV-positiven klinischen Proben bestimmt, die in einer gepoolten Matrix aus negativen zervikalen Proben in PreservCyt® Lösung und einer gepoolten Matrix aus negativen zervikalen Proben SurePath™ Konservierungsflüssigkeit verdünnt wurden.

Das Präzisionspanel war so ausgelegt, dass es Proben mit sehr niedriger, niedriger und mittlerer HPV-Konzentration (stark negativ, < LoD, ~ LoD und > LoD) sowie HPV-negative Proben für jede Probenart enthielt. Die Tests wurden mit drei Chargen von cobas® HPV-Reagenzien auf zwei Instrumenten durchgeführt. Über einen Zeitraum von 12 Tagen wurden für jede Panelprobe insgesamt 24 Läufe durchgeführt, wobei auf dem cobas® 6800 System und dem cobas® 8800 System eine gleiche Anzahl von Läufen durchgeführt wurde. Tabelle 28 und Tabelle 29 enthalten eine Beschreibung der Präzisionspanels und der ermittelten Trefferquoten.

Alle getesteten Panelproben zeigten die gleichen erwarteten Trefferquoten. Die Analyse der Standardabweichung und des prozentualen Variationskoeffizienten der Ct-Werte von gültigen Tests an positiven Panelproben ergab VK-Gesamtwerte (in %) im Bereich von 4,32 % bis 6,34 % für andere Hochrisiko-HPV (Tabelle 30), von 1,09 % bis 4,61 % für HPV 16 (Tabelle 31) und von 1,21 % bis 3,76 % für HPV 18 (Tabelle 32).

Die laborinterne Präzision wurde anhand von Panels bestimmt, die durch Zusetzen von SiHa- und HeLa-Zelllinien in Konzentrationen an und über der Nachweisgrenze in gepoolte HPV-negative Patientenproben in Roche Cell Collection Medium gebildet wurden. Die Tests der Panels mit Roche Cell Collection Medium zeigten eine vergleichbare Präzision wie die Tests der Panels mit PreservCyt® Lösung.

Tabelle 28 Zusammenfassung der laborinternen Präzision in PreservCyt® Lösung

Panel-Stufe	Erw. Trefferquote	Ausgangsmaterial	HPV-Konzentration	Zielkanal	Anzahl getestet	Anzahl Positive	Trefferquote	95%-KI	
								UG	OG
Negativ	0 %	n. z.	n. z.	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativ	0 %	n. z.		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativ	0 %	n. z.		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
Stark negativ	≤ 5 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Stark negativ	≤ 5 %	Klinische Probe		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Stark negativ	≤ 5 %	Klinische Probe		HPV18	72	5	7 %	2 %	15 %
< 1 × LoD	< 95 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	30	42 %	30 %	54 %
< 1 × LoD	< 95 %	Klinische Probe	n. z.	HPV16	71	33	47 %	35 %	59 %
< 1 × LoD	< 95 %	Klinische Probe	n. z.	HPV18	72	49	68 %	56 %	79 %
< 1 × LoD	20–80 %	SiHa-Zelllinie	4,8 Zellen/ml	HPV16	72	44	61 %	49 %	72 %
< 1 × LoD	20–80 %	HeLa-Zelllinie	4,8 Zellen/ml	HPV18	72	49	68 %	56 %	79 %
~1 × LoD	≥ 95 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
~1 × LoD	≥ 95 %	SiHa-Zelllinie	16 Zellen/ml	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
~1 × LoD	≥ 95 %	HeLa-Zelllinie	16 Zellen/ml	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	SiHa-Zelllinie	48 Zellen/ml	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	HeLa-Zelllinie	48 Zellen/ml	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %

KI = Konfidenzintervall, UG = Untergrenze, OG = Obergrenze

Tabelle 29 Zusammenfassung der laborinternen Präzision in SurePath™ Lösung

Panel-Stufe	Erw. Trefferquote	Ausgangsmaterial	HPV-Konzentration	Zielkanal	Anzahl getestet	Anzahl Positive	Trefferquote	95-%-KI	
								UG	OG
Negativ	0 %	n. z.	n. z.	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativ	0 %	n. z.		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Negativ	0 %	n. z.		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
Stark negativ	≤ 5 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	0	0 %	0 %	5 %
Stark negativ	≤ 5 %	Klinische Probe		HPV16	72	0	0 %	0 %	5 %
Stark negativ	≤ 5 %	Klinische Probe		HPV18	72	0	0 %	0 %	5 %
< 1 × LoD	< 95 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	64	89 %	79 %	95 %
< 1 × LoD	< 95 %	Klinische Probe	n. z.	HPV16	72	11	15 %	8 %	26 %
< 1 × LoD	< 95 %	Klinische Probe	n. z.	HPV18	72	36	50 %	38 %	62 %
< 1 × LoD	20–80 %	SiHa-Zelllinie	4,8 Zellen/ml	HPV16	72	55	76 %	65 %	86 %
< 1 × LoD	20–80 %	HeLa-Zelllinie	2,4 Zellen/ml	HPV18	72	47	65 %	53 %	76 %
~1 × LoD	≥ 95 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
~1 × LoD	≥ 95 %	SiHa-Zelllinie	16 Zellen/ml	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
~1 × LoD	≥ 95 %	HeLa-Zelllinie	8 Zellen/ml	HPV18	72	70	97 %	90 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Klinische Probe	n. z.	Other HR HPV	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	SiHa-Zelllinie	48 Zellen/ml	HPV16	72	72	100 %	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	HeLa-Zelllinie	24 Zellen/ml	HPV18	72	72	100 %	95 %	100 %

KI = Konfidenzintervall, UG = Untergrenze, OG = Obergrenze

Tabelle 30 Gesamtwerte für Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient (%) des Schwellenwertzyklus für andere Hochrisiko-HPV-Typen

Stufe	Trefferquote	Mittlerer Ct	Randomisierter Effekt															
			Tag		Gerät		Anwender		Charge		Inter-Lauf		Intra-Lauf		Residuum		Gesamt	
			SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben																		
< LoD	41,7 %	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	0	0	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD	100 %	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD	100 %	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32
In SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben																		
< LoD	88,9 %	32,7	0	0	0,16	0,50	0	0	0	0	0	0	0	0	2,07	6,32	2,07	6,34
~ LoD	100 %	32,1	0,45	1,41	0	0	0,32	1,01	0,75	2,32	0	0	0	0	1,65	5,13	1,89	5,89
> LoD	100 %	29,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31	1,04	0	0	1,82	6,09	1,85	6,18

Tabelle 31 Gesamtwerte für Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient (%) des Schwellenwertzyklus für HPV 16

Stufe	Treffer- quote	Mittlerer Ct	Randomisierter Effekt															
			Tag		Gerät		Anwender		Charge		Inter-Lauf		Intra-Lauf		Residuum		Gesamt	
			SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben																		
< LoD	46,5 %	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD	61,1 %	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD	100 %	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,16	0,46	0,42	1,20	0,59	1,69
> LoD	100 %	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09
In SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben																		
< LoD	15,3 %	36,9	0	0	0	0	0,93	2,52	0	0	0	0	0	0	0,96	2,61	1,34	3,63
< LoD	76,4 %	37,1	0,27	0,72	0,10	0,28	0	0	0,25	0,67	0	0	0,32	0,87	0,58	1,58	0,77	2,07
~ LoD	100 %	36,3	0	0	0,15	0,40	0	0	0,35	0,95	0,12	0,32	0,11	0,29	0,47	1,29	0,62	1,71
> LoD	100 %	35,2	0	0	0,07	0,20	0	0	0,35	0,98	0,01	0,04	0	0	0,33	0,94	0,49	1,38

Tabelle 32 Gesamtwerte für Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient (%) des Schwellenwertzyklus für HPV 18

Stufe	Treffer- quote	Mittlere r Ct	Randomisierter Effekt															
			Tag		Gerät		Anwender		Charge		Inter-Lauf		Intra-Lauf		Residuum		Gesamt	
			SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben																		
< LoD	68,1 %	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	0	0	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD	68,1 %	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD	100 %	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD	100 %	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0	0	0,33	1,02	0,39	1,23
In SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben																		
< LoD	50,0 %	37,3	0,14	0,36	0	0	0,10	0,27	0,25	0,66	0	0	0	0	0,45	1,21	0,54	1,45
< LoD	65,3 %	36,3	0,23	0,65	0	0	0	0	0,27	0,74	0,15	0,42	0,20	0,55	0,54	1,49	0,70	1,92
~ LoD	97,2 %	35,7	0	0	0	0	0	0	0,33	0,94	0,07	0,20	0	0	0,56	1,57	0,65	1,84
> LoD	100 %	34,4	0	0	0,06	0,19	0,02	0,06	0,20	0,57	0,04	0,13	0	0	0,36	1,04	0,42	1,21

Analytische Spezifität und Kreuzreaktivität

Für die Bestimmung der analytischen Spezifität wurde mit **cobas**® HPV ein Panel getestet, das neben verschiedenen HPV-Typen niedrigen oder unbestimmten Risikos aus Bakterien, Fungi und Viren bestand, einschließlich solcher, die häufig im weiblichen Urogenitaltrakt vorkommen. Pools aus HPV-negativen zervikalen Proben in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit wurden mit den in Tabelle 33 aufgeführten Organismen in einer Konzentration von ungefähr 1×10^6 Einheiten*/ml (Bakterien) und ungefähr 1×10^5 Einheiten*/ml (Viren) versetzt. Es wurden Tests mit jedem potenziell störenden Organismus alleine und mit jedem Organismus in einem Gemisch mit SiHa- (HPV 16) und HeLa-Zelllinien (HPV 18) in einer Konzentration durchgeführt, die etwa der dreifachen Nachweisgrenze entsprach. Die Ergebnisse zeigten an, dass keiner dieser Organismen die Detektion von HPV-16- und HPV-18-DNA störte oder in den HPV-negativen Proben zu einem falsch-positiven Ergebnis führte.

* Alle Bakterien wurden in CFU (Colony Forming Units, koloniebildende Einheiten) quantifiziert, mit Ausnahme von *Chlamydomphila psittaci*, welches in Elementarkörperchen (EB) quantifiziert wurde. Alle Viren wurden nach der TCID₅₀-Endpunktverdünnungsmethode in Einheiten/ml quantifiziert mit Ausnahme des Epstein-Barr-Virus, welches in Kopien/ml quantifiziert wurde. Die Quantifizierung von *Trichomonas vaginalis* erfolgte in Zellen/ml.

Tabelle 33 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität bzw. Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

Adenovirus Typ 40	Herpes simplex-Virus 1	HPV82
<i>Bacteroides caccae</i>	Herpes simplex-Virus 2	HPV83
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	HPV6	HPV84
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	HPV11	HPV85
<i>Bifidobacterium breve</i>	HPV26	HPV89
<i>Bifidobacterium longum</i>	HPV30	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Candida albicans</i>	HPV34	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HPV40	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	HPV42	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Clostridium difficile</i> (Serogruppe B)	HPV53	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	HPV54	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Corynebacterium genitalium</i>	HPV55	<i>Proteus mirabilis</i>
Cytomegalievirus	HPV61	<i>Proteus penneri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	HPV62	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	HPV64	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus avium</i>	HPV67	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	HPV69	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	HPV70	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	HPV71	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Epstein-Barr-Virus	HPV72	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Escherichia coli</i>	HPV73	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	HPV81	<i>Trichomonas vaginalis</i>

Störeinflüsse

Es wurden die potenziellen Störeffekte von endogenen und exogenen Substanzen untersucht, die in zervikalen Proben vorkommen können. Alle Tests auf Störeinflüsse wurden in gepoolten HPV-negativen zervikalen Proben in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit durchgeführt – jeweils mit der potenziellen Störsubstanz alleine sowie mit der Substanz in einem Gemisch mit SiHa- (HPV 16) und HeLa-Zelllinien (HPV 18) in einer Konzentration, die etwa der dreifachen Nachweisgrenze entsprach.

Bei den getesteten endogenen Substanzen handelte es sich um Zervixschleim, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes und Vollblut. In Tabelle 34 sind für alle Probenarten die Konzentrationen endogener Substanzen aufgeführt, die mit dem Test noch verträglich sind. Zu den getesteten exogenen Substanzen gehörten 17 rezeptfreie Hygieneprodukte für Frauen und verschreibungspflichtige Produkte, die in Tabelle 35 aufgeführt sind. Von den getesteten rezeptfreien Hygieneprodukten für Frauen und verschreibungspflichtigen Produkten führten Metronidazole Gel, Replens™, RepHresh™ Odor Eliminating Vaginal Gel und das RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit zu falsch-negativen Ergebnissen. Diese Produkte enthalten Carbomere. Produkte, die Carbomere enthalten, können nachweislich zu falsch-negativen oder ungültigen Ergebnissen führen. Tabelle 35 enthält Beispiele für carbomerhaltige Produkte; es wird jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben.

Darüber hinaus wurden die potenziellen Störeffekte durch Eisessig in Pools aus HPV-negativen und HPV-positiven zervikalen Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung getestet. Demnach führten Konzentrationen bis einschließlich 5 % (Vol.-%) Eisessig zu keiner Störung des Tests.

Tabelle 34 Zusammenfassung der Konzentrationen von endogenen Substanzen ohne Einfluss auf die Leistungsmerkmale

Endogene Substanz	Roche Cell Collection Medium	PreservCyt®	SurePath™
Schleim	Vorhanden*	Vorhanden*	Vorhanden*
Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC, in Zellen/ml)	1,00E+06	1,00E+06	1,00E+05
Vollblut (Vol.-%)	10 %	10 %	10 %

*Vorhanden bezieht sich auf die Menge an Zervixschleim, die vor der Probenentnahme normalerweise aus der Zervix entfernt wird.

Tabelle 35 Liste potenzieller Störsubstanzen, die für zervikale Proben getestet wurden

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

* Metronidazole Vaginalgel, Replens™, RepHresh™ Vaginalgel und das RepHresh™ Clean Balance™ Feminine Freshness Kit zeigten Störungen bei Konzentrationen, die in klinischen Proben auftreten können.

** Konzentrationen von ≤ 5 % (Vol.-%) Eisessig zeigten keine Interferenz. Die Eisessig-Tests wurden an zervikalen Proben durchgeführt, die ausschließlich in PreservCyt® Lösung entnommen wurden.

Kreuzkontamination

Es wurden die potenziellen Kreuzkontaminationen auf den **cobas**® 6800/8800 Systemen bei der Verwendung von **cobas**® HPV evaluiert. Die Kreuzkontaminationsrate von Probe zu Probe von **cobas**® HPV betrug bei dieser Untersuchung 0,139 % (1/719). Dabei wurden über mehrere Läufe abwechselnd hoch positive Proben, die für über 95 % der Positiven in der Zielpopulation repräsentativ waren, und negative Proben getestet. Die Kreuzkontamination von Lauf zu Lauf betrug den Messungen zufolge 0 % (0/470). Für die Tests wurden Proben verwendet, die in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit angesetzt wurden.

Gesamtsystemausfall

Bei den zur Bestimmung des Gesamtsystemausfalls verwendeten Proben handelte es sich um gepoolte HPV-negative klinische zervikale Proben, die in Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommen wurden. Jeder Pool aus klinischen Proben wurde mit SiHa-Zellen (HPV 16) und HeLa-Zellen (HPV 18) auf eine Konzentration versetzt, die ungefähr der dreifachen Nachweisgrenze für die jeweilige Probenart entsprach. Die Trefferquote lag bei dieser Untersuchung für Roche Cell Collection Medium, PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit bei über 99 %.

Korrelation der Methoden

Die Leistungsmerkmale von **cobas**® HPV wurden mit denen des **cobas**® 4800 HPV-Tests verglichen. Dazu wurden zervikale Proben in PreservCyt® Lösung und SurePath™ Konservierungsflüssigkeit getestet. Alle SurePath™ Proben wurden gemäß der präanalytischen Methode des jeweiligen Tests mit **cobas**® Sample Prep Buffer behandelt.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden insgesamt 6961 zervikale Proben in PreservCyt® Lösung und 5755 zervikale Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit getestet.

Die Ergebnisse dieser Korrelationsuntersuchung sowie die Prozentsätze der berechneten positiven, negativen und Gesamtübereinstimmung sind einschließlich der zugehörigen 95-%-Konfidenzintervalle für PreservCyt® Proben in Tabelle 36 und für SurePath™ Proben in Tabelle 37 zusammengefasst. Es gab für die beiden Probenarten zusammen insgesamt 397 nicht übereinstimmende Proben in Bezug auf Hochrisiko-HPV; davon waren 212 Proben mit **cobas**® HPV positiv und 185 Proben waren mit dem **cobas**® 4800 HPV-Test positiv.

Tabelle 36 Korrelation zwischen **cobas**® HPV und dem **cobas**® 4800 HPV-Test für zervikale Proben in PreservCyt® Lösung

		cobas® 4800 HPV-Test – 14 HR-Ergebnisse		Gesamt
		Positiv	Negativ	
cobas® HPV-Test – 14 HR-Ergebnisse	Positiv	834	146	980
	Negativ	57	5924	5981
Gesamt		891	6070	6961

Ergebnis (%)		95 %-Konfidenzintervall	
Positive Übereinstimmung in Prozent		93,6 %	91,8–95,0 %
Negative Übereinstimmung in Prozent		97,6 %	97,2–98,0 %
Gesamtübereinstimmung in Prozent		97,1 %	96,7–97,5 %

Für die Übereinstimmung zwischen **cobas**® HPV und dem **cobas**® 4800 HPV-Test bei der Detektion von HPV 16/HPV 18 wurden folgende Werte ermittelt (Wert und 95 %-Konfidenzintervall): PPA: 99,5 % (97,2 %–99,9 %), NPA: 98,6 % (98,2 %–98,8 %) und OPA: 98,6 % (98,3 %–98,8 %).

Tabelle 37 Korrelation zwischen **cobas**® HPV und dem **cobas**® 4800 HPV-Test für zervikale Proben in SurePath™ Konservierungsflüssigkeit

		cobas® 4800 HPV-Test – 14 HR-Ergebnisse		Gesamt
		Positiv	Negativ	
cobas® HPV-Test – 14 HR-Ergebnisse	Positiv	701	66	767
	Negativ	128	4860	4988
Gesamt		829	4926	5755

Ergebnis (%)		95 %-Konfidenzintervall	
Positive Übereinstimmung in Prozent		84,6 %	81,9–86,9 %
Negative Übereinstimmung in Prozent		98,7 %	98,3–98,9 %
Gesamtübereinstimmung in Prozent		96,6 %	96,1–97,1 %

Für die Übereinstimmung zwischen **cobas**® HPV und dem **cobas**® 4800 HPV-Test bei der Detektion von HPV 16/HPV 18 wurden folgende Werte ermittelt (Wert und 95 %-Konfidenzintervall): PPA: 97,7 % (94,3 %–99,1 %), NPA: 99,0 % (98,7 %–99,3 %) und OPA: 99,0 % (98,7 %–99,2 %).

Vergleich der Leistungsmerkmale des Tests bei Verwendung von Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung

Zu Vergleichszwecken wurden mit dem cobas® HPV-Test Ergebnisse für zervikale Proben in Roche Cell Collection Medium und für zervikale Proben in PreservCyt® Lösung ermittelt. Die zervikalen Proben stammten von denselben Patientinnen und wurden nach dem Zufallsprinzip in Roche Cell Collection Medium oder PreservCyt® Lösung überführt und anschließend getestet. 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 Leistung von cobas® HPV mit Roche Cell Collection Medium und mit PreservCyt® Lösung wurde mit Hilfe des Zweistichproben-Tests auf Proportionalität verglichen. Die 95-%-Konfidenzintervalle für die Proportionsdifferenz (Roche Cell Collection Medium – PreservCyt® Lösung) für HPV-positive und HPV-negative Proben waren inklusive „0“, wodurch bestätigt werden konnte, dass die Ergebnisse für zervikale Proben in Roche Cell Collection Medium und die Ergebnisse für zervikale Proben in PreservCyt® Lösung nicht statistisch ungleich waren (Tabelle 38).

Tabelle 38 Zweistichproben-Test auf Proportionalität für zervikale Proben in Roche Cell Collection Medium und PreservCyt® Lösung

Anzahl Gesamt % Spalte % Zeile %	Positiv für 14 HPV-HR	Negativ für 14 HPV-HR	Gesamt
Roche Cell Collection Medium (RCCM)	490 16,57 49,80 33,04	993 33,58 50,33 66,96	1483 50,15
PreservCyt®-Lösung (PCYT)	494 16,71 50,20 33,51	980 33,14 49,67 66,49	1474 49,85
Gesamt	984 33,28	1973 66,72	2957

Zweistichproben-Test auf Proportionalität	Proportions- differenz	Untere 95-%- Konfidenzgrenze	Obere 95-%- Konfidenzgrenze
P(Positiv für 14 HPV-HR RCCM)-P(Positiv für 14 HPV-HR PCYT)	-0,00473	-0,03868	0,029224
P(Negativ für 14 HPV-HR RCCM)-P(Negativ für 14 HPV-HR PCYT)	0,004731	-0,02922	0,038676

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 4,7 % und nach der Entnahme durch einen Arzt bei 0,4 %. Für die Korrelationsanalyse wurden insgesamt 706 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 39 zusammengefasst.

Tabelle 39 Korrelation zwischen den Ergebnissen der mit einem FLOQSwab® 552C.80 selbst entnommenen vaginalen Proben und der durch einen Arzt entnommenen zervikalen Proben

		Zervikale Proben – Entnahme durch Arzt		Gesamt
		Testergebnisse für 14 HR-Genotypen		
		Positiv	Negativ	
Vaginale Proben – Entnahme durch Patientin mit einem FLOQSwab® 552C.80	Testergebnisse für 14 HR-Genotypen	165	43	208
		26	472	498
	Gesamt	191	515	706

	Ergebnis (%)	95 %-Konfidenzintervall
Positive Übereinstimmung in Prozent	86,4 %	80,8–90,5 %
Negative Übereinstimmung in Prozent	91,7 %	88,9–93,7 %
Gesamtübereinstimmung in Prozent	90,2 %	87,8–92,2 %

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 744 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 zusammengefasst.

Tabelle 40 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		Gesamt
		Testergebnisse für 14 HR-Genotypen		
		Positiv	Negativ	
Mit der Evalyn® Brush selbst entnommene vaginale Proben	Positiv	204	50	254
	Negativ	24	466	490
	Gesamt	228	516	744
		Ergebnis (%)	95 %-Konfidenzintervall	
Positive Übereinstimmung in Prozent		89,5 %	84,8–92,9 %	
Negative Übereinstimmung in Prozent		90,3 %	87,4–92,6 %	
Gesamtübereinstimmung in Prozent		90,1 %	87,7–92,0 %	

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

- | | |
|---------------------------------|--|
| Probenarten | <ul style="list-style-type: none">• In Roche Cell Collection Medium entnommene zervikale Proben• In PreservCyt® Lösung entnommene zervikale Proben• In SurePath™ Konservierungsflüssigkeit entnommene zervikale Proben• Selbst entnommene vaginale Proben in Roche Cell Collection Medium• Selbst entnommene vaginale Proben in PreservCyt® Lösung |
| Verarbeitete Probenmenge | <ul style="list-style-type: none">• ≥ 1000 µl in Probenröhrchen für Roche Cell Collection Medium erforderlich, Gerät verarbeitet 400 µl• ≥ 1000 µl in Probenröhrchen für PreservCyt® erforderlich, Gerät verarbeitet 400 µl• 1000 µl in Probenröhrchen für SurePath™-Proben erforderlich, die mit cobas® Sample Prep Buffer behandelt wurden, Gerät verarbeitet 400 µl• Auf dem cobas® 5800 System: ≥ 3000 µl für Roche Cell Collection Medium Proben in Primärbehältern erforderlich, Gerät verarbeitet 400 µl• Auf dem cobas® 5800 System: ≥ 3000 µl für PreservCyt® Proben in Primärbehältern erforderlich, Gerät verarbeitet 400 µl |
| Testdauer | <ul style="list-style-type: none">• < 3,5 Stunden bis zum ersten Ergebnis |

Symbole

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

Tabelle 41 Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

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

Technischer Support

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

Hersteller und Importeur

Tabelle 42 Hersteller und Importeur



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

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Literatur

1. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbio Rev.* 2003;16(1):1-17.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-350.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-19.
4. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005;32 Suppl 1:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1(1):S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1999;91(6):506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):328-337.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-265.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
13. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Device and Radiologic Health, Establishing the Performance Characteristics of In Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomavirus [Draft Guidance]. 2015.
14. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, et al. 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(10):687-697, W214-685.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-172.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):330-337.

17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-322.
18. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355.
19. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12(7):663-672.
20. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-7.
21. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
22. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15:677-700.
23. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. 1991;30(31):7661-6.
24. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
25. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
27. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 3.0 12/2024	<p>Für die cobas® 6800/8800 Systeme wurden Informationen zur Systemsoftware Version 2.0 hinzugefügt.</p> <p>Die Beispiele für Ergebnisse, die auf den cobas® 6800/8800 Systemen mit Softwareversion 1.4 angezeigt werden, wurden aktualisiert.</p> <p>Die Bestellnummern der Verbrauchsmaterialien wurden entfernt. Es wird nun auf die Benutzerunterstützung der cobas® 5800 und cobas® 6800/8800 Systeme für detaillierte Informationen zu Verbrauchsmaterialien verwiesen.</p> <p>Das Symbol „Rx Only“ wurde von der Titelseite entfernt.</p> <p>Die Symbolbezeichnungen auf der Symbolseite wurden im Zuge der Harmonisierung aktualisiert.</p> <p>Die Angabe zur Meldung schwerwiegender Vorkommnissen an die zuständigen Behörden wurde aktualisiert.</p> <p>Bei Fragen wenden Sie sich bitte an den Kundendienst von Roche Diagnostics vor Ort.</p>

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

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