

TIL *IN VITRO*-DIAGNOSTIK.

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

BEMÆRKNING: Købet af dette produkt giver køberen tilladelse til at anvende det til amplifikation og detektion af nukleinsyresekvenser ved hjælp af PCR (Polymerase Chain Reaction) og relaterede metoder til human *in vitro*-diagnostik. Der gives ingen generelle patent- eller andre licensrettigheder i forbindelse med købet, bortset fra brugsretten.

TILSIGTET BRUG

cobas[®] 4800 Human Papillomavirus (HPV)-testen er en kvalitativ *in vitro*-test til detektion af human papillomavirus i patientprøver. Testen anvender amplifikation af target-DNA ved hjælp af PCR (Polymerase Chain Reaction) og nukleinsyrehybridisering til detektion af 14 højrisiko-(HR)-HPV-typer i en enkelt analyse. Testen identificerer specifikt typerne HPV16 og HPV18, mens den samtidig detekterer resten af højrisikotyperne (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) ved klinisk relevante infektionsniveauer. Prøverne er begrænset til cervikale celler, som er indsamlet i cobas[®] PCR Cell Collection Media (Roche Molecular Systems, Inc.), PreservCyt[®]-opløsning (Cytoc Corp.) og SurePath[®]-konserveringsvæske (BD Diagnostics-TriPath).

Indikationer for brug af cobas[®] 4800 HPV-testen er følgende:

- cobas[®] 4800 HPV-testen er indikeret til brug ved screening af patienter med ASC-US (atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning) Pap-testresultater for at afgøre behovet for henvisning til kolposkopi. Resultatet af denne test er ikke beregnet til at forhindre kvinder i at fortsætte til kolposkopi.
- Til kvinder på 30 år og derover kan cobas[®] 4800 HPV-testen anvendes med Pap til yderligere screening for at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af højrisiko-HPV-typer. Disse oplysninger kan sammen med lægens vurdering af cytologihistorik, andre risikofaktorer samt professionelle retningslinjer anvendes som vejledning i forbindelse med patienthåndtering.
- Til kvinder på 30 år og derover kan cobas[®] 4800 HPV-testen bruges til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af HPV-genotyperne 16 og 18. Disse oplysninger kan sammen med lægens vurdering af cytologihistorikken, andre risiko faktorer samt professionelle retningslinjer anvendes som vejledning i forbindelse med patienthåndtering.
- cobas[®] 4800 HPV-testen er indikeret til brug til patienter med ASC-US cervikal cytologi-resultater til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af højrisiko-HPV-typerne 16 og 18. Disse oplysninger kan sammen med lægens vurdering af cytologihistorikken, andre risikofaktorer samt professionelle retningslinjer anvendes som vejledning i forbindelse med patienthåndtering. Resultatet af denne test er ikke beregnet til at forhindre kvinder i at fortsætte til kolposkopi.

OVERSIGT OVER OG FORKLARING AF TESTEN

Vedvarende infektion med human papillomavirus (HPV) er den vigtigste årsag til cervikal cancer og forstadiet cervikal intraepitelial neoplasie (CIN)¹⁻³. Tilstedeværelsen af HPV er forekommet i mere end 99 % af de cervikale cancertilfælde på verdensplan³. HPV er et lille, ikke-kapbebærende, dobbeltstrengt DNA-virus med et genom på ca. 8000 nukleotider. Der findes mere end 118 forskellige HPV-typer^{4,5} og ca. 40 forskellige HPV'er, der kan inficere de humane anogenitale slimhinder^{6,7}. Det er imidlertid kun 13-18 af disse typer, der anses for at være forbundet med høj risiko for udvikling af cervikal cancer og dens forstadielesioner^{3,8-13}. I en analyse af data fra det internationale institut for kræftforskning (IARC's) multicenterkontrolundersøgelse var den poolede odds-forhold (OR) for cervikal cancer i pladeepitelceller med HPV-infektion 158,2, når analysen var begrænset til undersøgelser, der anvendte velvaliderede HPV-detektionsteknikker¹². I denne undersøgelse lå odds-forholdet for cervikal cancer mellem 109 og 276 i undersøgelser fra forskellige dele af verden¹².

Selvom vedvarende infektion med højrisiko-(HR)-HPV er en nødvendig årsag til cervikal cancer og forstadierne til den, er det kun en meget lille procentdel af infektionerne, der udvikler sig til disse sygdomsstadier. Seksuelt overførte infektioner med HPV er meget udbredt, og det skønnes, at op til 75 % af alle kvinder udsættes for HPV på et eller andet tidspunkt¹⁴. > 90 % af de smittede kvinder vil imidlertid opbygge en effektiv immunreaktion og klare infektionen inden for 6-24 måneder uden langvarige konsekvenser for helbredet¹⁵⁻²⁰. En infektion med en hvilken som helst HPV-type kan forårsage cervikal intraepitelial neoplasie (CIN), men dette fjernes normalt også, så snart HPV-infektionen er overkommet²¹.

I udviklede lande med screeningsprogrammer for cervikal cancer har Pap-smear været anvendt siden midten af 1950'erne som det primære middel til påvisning af tidlige forstadier til cervikal cancer. Selvom det har reduceret dødeligheden for cervikal cancer væsentligt i disse lande, kræver Pap-smear en fortolkning af højtuddannede cytopatologer og er en forholdsvis upræcis test med en høj forekomst af falsk-negative resultater. Cytologiske abnormiteter, der observeres i Pap-smear, skyldes primært infektion med HPV. Imidlertid kan forskellige betændelsesformer eller prøvevariationer resultere i falsk-positive Pap-resultater. Undersøgelse af en abnorm Pap-smear omfatter gentagne test, kolposkopi og biopsi. En histologisk bekræftet svær læsion skal fjernes ved operation for at undgå udviklingen af invasiv cervikal cancer.

Papillomavirus er meget svært at dyrke *in vitro*, og ikke alle patienter, der er smittet med HPV, har en påviselig antistof-reaktion. Nukleinsyretest (DNA) ved hjælp af PCR-metoden er derfor en følsom og ikke-invasiv metode til påvisning af en aktiv cervikal HPV-infektion. Indførelsen af nukleinsyretest for HPV sikrer, at sensitiviteten og omkostningseffektiviteten øges for screeningsprogrammer for cervikal cancer ved at registrere højrisikolæsioner tidligere og reducere behovet for unødvendig kolposkopi og behandling.

PRINCIPPER FOR PROCEDUREN

cobas[®] 4800 HPV-testen er baseret på to hovedprocesser: (1) automatisk prøveforberedelse for samtidig at ekstrahere HPV og celle-DNA. (2) PCR-amplifikation²² af target-DNA-sekvenser ved hjælp af både HPV- og β -globin-specifikke komplementære primerpar og real-time påvisning af spaltede fluorescensmærkede HPV- og β -globin-specifikke oligonukleotide detektionsprober. Den samtidige ekstrahering, amplifikation og detektion af β -globin i **cobas**[®] 4800 HPV-testen overvåger hele testprocessen.

Master Mix-reagenset til **cobas**[®] 4800 HPV-testen indeholder primerpar og prober, som er specifikke for de 14 højrisiko-HPV-typer og β -globin-DNA. Detektion af amplificeret DNA (amplikon) udføres under termiske cyklusser ved hjælp af oligonukleotide prober, som er mærket med fire forskellige fluorescensfarver. Det amplificerede signal fra tolv højrisiko-HPV-typer (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) detekteres ved hjælp af den samme fluorescensfarve, mens signaler fra HPV16, HPV18 og β -globin detekteres med hver sin fluorescensfarve.

Forberedelse af prøver

Prøveforberedelse til **cobas**[®] 4800 HPV-testen automatiseres ved hjælp af **cobas x** 480-instrumentet. Cervikale prøver, som er indsamlet i **cobas**[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning eller SurePath-konserveringsvæske, fordøjes under denatureringsforhold ved forhøjede temperaturer og lyseres derefter ved tilstedeværelse af kaotropisk reagens. De frigivne HPV-nukleinsyrer samt det tilsatte β -globin-DNA, som fungerer som kontrol af processen, oprensnes via absorption til magnetiske glaspartikler, vaskes og separeres til slut fra disse partikler, hvilket forbereder dem til PCR-amplifikation og -detektion.

PCR-amplifikation

Valg af mål

cobas[®] 4800 HPV-testen anvender primere til at definere en sekvens af ca. 200 nukleotider i den polymorfe L1-region i HPV-genomet. En pool af HPV-primere, som er til stede i Master Mix, er udviklet til at amplificere HPV-DNA fra 14 højrisikotyper (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68)^{3,8-13,23}. Fluorescerende oligonukleotide prober binder sig til polymorfiske regioner i den sekvens, som er defineret af disse primere.

Et ekstra primerpar og en probe er rettet mod det humane β -globingen (330 bp amplikon) for at kontrollere processen.

Amplifikation af target

EagleZ05[®] DNA-polymerase²⁴, en kemisk ændret version af *Thermus species* Z05 DNA-polymerase²⁵, anvendes til at "kickstarte" amplifikationen af HPV-targets og β -globinkontrollen. Først tempereres PCR-reaktionsblandingen for at aktivere EagleZ05[®] DNA-polymerase og denaturere den virale og genomiske DNA og blotlægge primerens targetsekvenser. Når blandingen afkøler, bindes upstream- og downstream-primerne til DNA-målsekvenserne. EagleZ05[®] DNA-polymerasen forlænger primerne under tilstedeværelsen af en divalent metalion og overskydende dNTP'er, og den anden DNA-streng syntetiseres. Dette afslutter den første PCR-cyklus, der giver en dobbeltstrenget DNA-kopi af targetområdet af HPV-genomet og β -globingenet. DNA-polymerasen forlænger de bundne primere langs targetskabelonerne for at producere et dobbeltstrenget HPV-target-DNA-molekyle med 200 basepar eller et β -globin-DNA-molekyle med 330 basepar, kaldet et amplikon. Denne proces gentages et antal gange, hvor mængden af amplikon-DNA fordobles for hver cyklus. Amplifikationen af HPV-genomet og/eller β -globingenet foregår kun i området mellem de relevante primerpar. Hele genomet amplificeres ikke.

Automatiseret real-time detektion

cobas[®] 4800 HPV-testen anvender real-time^{27,28} PCR-teknologi. Hver enkelt oligonukleotide probe i reaktionen mærkes med en fluorescensfarve, som fungerer som rapportfarvestof, og med et quencher-farvestof, som dæmper fluorescensfrigivelsen fra farvestoffet i en intakt probe. Som amplifikationen skrider frem, binder prober, som er komplementære til amplikonet, sig til specifikke enkeltstrengede DNA-sekvenser og spaltes af 5'-3'-nukleaseaktiviteten EagleZ05[®] DNA-polymerasen. Når rapportfarvestoffet er separeret fra quencher-farvestoffet af denne nukleaseaktivitet, frigiver det fluorescens med en karakteristisk bølglængde, når det exciteres af det korrekte lysspektrum. Denne karakteristiske bølglængde for hvert farvestof gør det muligt at måle HPV16-amplikon, HPV18-amplikon andre HR-amplikoner (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68) samt β -globinkontrollen uafhængigt af hinanden, fordi de prober, der er specifikke for disse sekvenser, er mærket med forskellige farvestoffer.

Selektiv amplifikation

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyren fra den kliniske prøve opnås i **cobas**[®] 4800 HPV-testen med AmpErase (uracil-N-glycosylase)-enzym og deoxyridintrifosfat (dUTP). AmpErase-enzymet genkender og katalyserer nedbrydningen af DNA-streng, der indeholder deoxyridin²⁶, men ikke DNA, som indeholder deoxythymidin. Deoxyridin findes ikke i naturligt forekommende DNA, men findes altid i amplikon som følge af brugen af deoxyridintrifosfat i stedet for thymidintrifosfat som en af dNTP'erne i Master Mix-reagenset. Derfor er det kun amplikonet, der indeholder deoxyridin. Deoxyridin gør kontaminerende amplikon modtageligt for nedbrydning med AmpErase-enzym før amplifikationen af target-DNA'et. AmpErase-enzym, der findes i Master Mix-reagenset, katalyserer spaltningen af deoxyridin-holdigt DNA ved deoxyridin-residues ved at åbne deoxyribosekæden ved positionen C1. Ved opvarmning i den første termiske cyklus brækker amplikonets DNA-kæde ved positionen for deoxyridin, og dermed kan DNA'et ikke amplificeres. AmpErase-enzym er inaktivt ved temperaturer over 55 °C, dvs. i de termiske cyklusser, og derfor ødelægges target-amplikonet ikke. Det er påvist, at AmpErase i **cobas**[®] 4800 HPV-testen deaktiverer mindst 10³ kopier af deoxyridin-holdigt HPV-amplikon pr. PCR-reaktion.

REAGENSER

cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit

Prøveforberedelseskit til **cobas[®] 4800**-systemet
(P/N: 05235782190)


c4800 SMPL PREP

240 test


MGP

(Magnetiske glaspartikler til **cobas[®] 4800**-system)

Magnetiske glaspartikler
93 % isopropanol

Xi  93 % (w/w) isopropanol

Lokalirriterende

F  93 % (w/w) isopropanol

Meget brandfarlig

R: 11-36-67, S: 7-16-24/25-26

10 x 4,5 ml

EB

(Elueringsbuffer til **cobas[®] 4800**-system)

Tris-HCl-buffer
0,09 % natriumazid

10 x 18 ml

cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit

Prøveforberedelseskit til **cobas[®] 4800**-system
(P/N: 05235804190)


c4800 SMPL PREP

960 test


MGP

(Magnetiske glaspartikler til **cobas[®] 4800**-system)

Magnetiske glaspartikler
93 % isopropanol

Xi  93 % (w/w) isopropanol

Lokalirriterende

F  93 % (w/w) isopropanol

Meget brandfarlig

R: 11-36-67, S: 7-16-24/25-26

10 x 13,5 ml

EB

(Elueringsbuffer til **cobas[®] 4800**-system)

Tris-HCl-buffer
0,09 % natriumazid

10 x 18 ml

cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit

Vaskebufferkit til **cobas[®] 4800**-systemet
(P/N: 05235863190)

c4800 WB

240 test

WB

(Vaskebufferkit til **cobas[®] 4800**-systemet)

Natriumcitratdihydrat
0,05 % N-methylisothiazolon-HCl

10 x 55 ml

cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit

Vaskebufferkit til **cobas[®] 4800**-systemet
(P/N: 05235871190)

c4800 WB

960 test

WB

(Vaskebufferkit til **cobas[®] 4800**-systemet)

Natriumcitratdihydrat
0,05 % N-methylisothiazolon-HCl


10 x 200 ml

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit

Kit til forberedelse af flydende cytologiske prøver til **cobas® 4800**-systemet
(P/N: 05235812190)

PK**(cobas® 4800 Proteinase K)**

Tris-HCl-buffer
< 0,05 % EDTA
Glycerol
Kalciumklorid
Kalciumacetat
< 2 % Proteinase K

Xn  < 2% (w/w) Proteinase K

Sundhedsskadelig

10 x 0,9 ml


SDS(SDS-reagens til **cobas® 4800**-systemet)

Tris-HCl-buffer
0,2 % SDS
0,09 % natriumazid

10 x 3 ml


LYS(Lysisbuffer til **cobas® 4800**-systemet)

Tris-HCl-buffer
37 % guanidin-HCl
< 5 % polydocanol

Xn  37 % (w/w) guanidin-HCl

Sundhedsskadelig

R: 22-36/38, S: 13-26-36-46

N  < 5 % (w/w) polydocanol

Miljøfarlig

R: 22-41-50, S: 26-39-61


10 x 10 ml

cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit

Kit til forberedelse af flydende cytologiske prøver til **cobas® 4800**-systemet
(P/N: 05235839190)

PK**(cobas® 4800 Proteinase K)**

Tris-HCl-buffer
< 0,05 % EDTA
Glycerol
Kalciumklorid
Kalciumacetat
< 2 % Proteinase K

Xn  < 2% (w/w) Proteinase K

Sundhedsskadelig

20 x 1,2 ml

SDS(SDS-reagens til **cobas® 4800**-systemet)

Tris-HCl-buffer
0,2 % SDS
0,09 % natriumazid

10 x 9 ml


LYS(Lysisbuffer til **cobas**[®] 4800-systemet)

10 x 36 ml

Tris-HCl-buffer


37 % guanidin-HCl

< 5 % polydocanol

Xn  37 % (w/w) guanidin-HCl

Sundhedsskadelig

R: 22-36/38, S: 13-26-36-46

N  < 5 % (w/w) polydocanol

Miljøfarlig

R: 22-41-50, S: 26-39-61

cobas[®] 4800 HPV Amplification/Detection KitHPV-amplifikations-/detektionskit til **cobas**[®] 4800**c4800 HPV AMP/DET****240 test**

(P/N: 05235901190)

HPV MMX

10 x 0,5 ml

(cobas[®] 4800 HPV Master Mix)

Tricinbuffer

Kaliumacetat

Kaliumhydroxid

Glycerol

< 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP

< 0,01 % upstream- og downstream-HPV-primere

< 0,01 % upstream- og downstream- β-globin-primere

< 0,01 % fluorescensmærkede HPV-prober

< 0,01 % fluorescensmærkede β-globin-prober

< 0,10 % EagleZ05[®] DNA-polymerase (mikrobielt)

< 0,10 % AmpErase (uracil-N-glycosylase)-enzym (mikrobielt)

0,09 % natriumazid

HPV Mg/Mn

10 x 1,0 ml

(cobas[®] 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)

Magnesiumacetat

Manganacetat

< 0,02 % iseddikesyre

0,09 % natriumazid

cobas[®] 4800 HPV Amplification/Detection KitHPV-amplifikations-/detektionskit til **cobas**[®] 4800**c4800 HPV AMP/DET****960 test**

(P/N: 05235910190)

HPV MMX

20 x 1,0 ml

(cobas[®] 4800 HPV Master Mix)

Tricinbuffer

Kaliumacetat

Kaliumhydroxid

Glycerol

< 0,13 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP

< 0,01 % upstream- og downstream-HPV-primere

< 0,01 % upstream- og downstream- β-globin-primere

< 0,01 % fluorescensmærkede HPV-prober

< 0,01 % fluorescensmærkede β-globin-prober

< 0,10 % EagleZ05[®] DNA-polymerase (mikrobielt)

< 0,10 % AmpErase (uracil-N-glycosylase)-enzym (mikrobielt)

0,09 % natriumazid

HPV Mg/Mn

10 x 1,0 ml

(cobas[®] 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)

Magnesiumacetat

Manganacetat

< 0,02 % iseddikesyre

0,09 % natriumazid

cobas[®] 4800 HPV Controls Kit**cobas[®] 4800 HPV-kontrolkit**
(P/N: 05235855190)**c4800 HPV CTLS****10 sæt****HPV (+) C****(cobas[®] 4800 HPV-positiv kontrol)**

10 x 0,5 ml

Tris-HCl-buffer

EDTA

0,05 % natriumazid

< 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)

< 0,001 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobielt) indeholdende HPV 16-, 18- og 39-sekvenser

< 0,001 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobielt) indeholdende humane β -globin-sekvenser**(-) C****(Negativ kontrol til cobas[®] 4800-systemet)**

10 x 0,5 ml

Tris-HCl-buffer

EDTA

0,05 % natriumazid

< 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER**A. TIL IN VITRO-DIAGNOSTIK.**

- B. Denne test anvendes til brug sammen med cervikale prøver indsamlet med **cobas[®] PCR Cell Collection Media**, PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske.
- C. Brug ikke mundpipette.
- D. Der må ikke spises, drikkes eller ryges i laboratoriets arbejdsområder. Anvend engangsbeskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og beskyttelsesbriller ved håndtering af prøver og reagenser. Vask hænderne grundigt efter at have håndteret prøver og testreagenser.
- E. Undgå mikrobiel og DNA-kontaminering af reagenser.
- F. Reagenser og affald skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.
- G. Brug ikke reagenserne efter udløbsdatoen.
- H. Reagenserne må ikke sammenlægges.
- I. Der kan rekvireres leverandørbrugsanvisninger (MSDS) hos Roche.
- J. Der skal bæres handsker, og de skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas[®] 4800**-reagenser for at forhindre kontaminering.
- K. Prøver skal håndteres som smittefarligt materiale i overensstemmelse med forskrifterne for sikkerhed i laboratoriet, f.eks. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*²⁹ og CLSI-dokument M29-A3³⁰.
- L. **LYS** indeholder guanidinhydroklorid. **Undgå direkte kontakt mellem guanidinhydroklorid og natriumhypoklorit (blegemiddel) eller andre stærkt reaktive reagenser som syrer eller baser. Disse blandinger kan frigive en giftig gas.** Rengør med egnet laboratorierengøringsmiddel og vand, hvis der spildes væske, som indeholder guanidinhydroklorid. Hvis der spildes potentielt smittefarlige stoffer, skal det berørte område **FØRST** rengøres med laboratorierengøringsmiddel og derefter med 0,5 % natriumhypoklorit.
- M. **MGP** indeholder isopropanol og er meget brandfarlig. Skal beskyttes mod åben ild og omgivelser, hvor der kan dannes gnister.
- N. **EB, SDS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, (-) C og HPV (+) C** indeholder natriumazid. Natriumazid kan reagere med bly- og kobberinstallationer og danne højeksplosive metalazider. Når natriumazidholdige opløsninger hældes ud i laboratorievasken, skal afløbet skylles med store mængder koldt vand for at undgå ophobning af azider.
- O. Anvend beskyttelsesbriller, særligt arbejdstøj og engangsbeskyttelseshandsker ved håndtering af alle reagenser. Undgå kontakt med huden, øjnene og slimhinderne. Ved kontakt skylles straks med store mængder vand. Der kan opstå ætsninger, hvis området ikke behandles. Hvis der spildes, skal der fortyndes med vand, før det tørres op.
- P. Alle engangselementer må kun bruges én gang. De må ikke genbruges.
- Q. Anvend ikke en opløsning af natriumhypoklorit (blegemiddel) til rengøring af **cobas x 480**-instrumentet eller **cobas z 480**-analyseinstrumentet. Rengør **cobas x 480**-instrumentet eller **cobas z 480**-analyseinstrumentet i henhold til de procedurer, der er beskrevet i brugerhåndbogen til **cobas[®] 4800**-systemet.
- R. I brugerhåndbogen til **cobas[®] 4800**-systemet findes der yderligere advarsler, forholdsregler og procedurer til reduktion af risikoen for kontaminering for **cobas x 480**-instrumentet eller **cobas z 480**-analyseinstrumentet.

KRAV TIL OPBEVARING OG HÅNDTERING**A. Reagenser må ikke nedfryses.**

- B. Opbevar **MGP, EB, PK, SDS, LYS, HPV MMX, HPV Mg/Mn, HPV (+) C og (-) C** ved 2–8 °C. Disse reagenser kan holde sig til de angivne udløbsdatoer.
- C. Opbevar **WB** ved 15–25 °C. Dette reagens kan holde sig indtil den angivne udløbsdato.

MEDFØLGENDE MATERIALER

A. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit Prøveforberedelseskit til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235782190) MGP (Magnetiske glaspartikler til cobas® 4800 -system) EB (Elueringsbuffer til cobas® 4800 -systemet)	c4800 SMPL PREP	240 test
B. cobas® 4800 System Sample Preparation Kit Prøveforberedelseskit til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235804190) MGP (Magnetiske glaspartikler til cobas® 4800 -system) EB (Elueringsbuffer til cobas® 4800 -systemet)	c4800 SMPL PREP	960 test
C. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Vaskebufferkit til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235863190) WB (Vaskebufferkit til cobas® 4800 -systemet)	c4800 WB	240 test
D. cobas® 4800 System Wash Buffer Kit Vaskebufferkit til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235871190) WB (Vaskebufferkit til cobas® 4800 -systemet)	c4800 WB	960 test
E. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit HPV-amplifikations-/detektionskit til cobas® 4800 (P/N: 05235901190) HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix) HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)	c4800 HPV AMP/DET	240 test
F. cobas® 4800 HPV Amplification/Detection Kit HPV-amplifikations-/detektionskit til cobas® 4800 (P/N: 05235910190) HPV MMX (cobas® 4800 HPV Master Mix) HPV Mg/Mn (cobas® 4800 HPV Mg/Mn-opløsning)	c4800 HPV AMP/DET	960 test
G. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Kit til forberedelse af flydende cytologiske prøver til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235812190) PK (cobas® 4800 Proteinase K) SDS (SDS-reagens til cobas® 4800 -systemet) LYS (Lysisbuffer til cobas® 4800 -systemet)	c4800 LIQ CYT	240 test
H. cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit Kit til forberedelse af flydende cytologiske prøver til cobas® 4800 -systemet (P/N: 05235839190) PK (cobas® 4800 Proteinase K) SDS (SDS-reagens til cobas® 4800 -systemet) LYS (Lysisbuffer til cobas® 4800 -systemet)	c4800 LIQ CYT	960 test

I. cobas[®] 4800 HPV Controls Kit

cobas[®] 4800 HPV-kontrolkit
(P/N: 05235855190)

HPV (+) C

(cobas[®] 4800 HPV-positiv kontrol)

(-) C

(Negativ kontrol til cobas[®] 4800-systemet)

c4800 HPV CTLS

10 sæt

NØDVENDIGE, MEN IKKE MEDFØLGENDE MATERIALER

Prøve- og reagenshåndtering

- cobas[®] PCR Cell Collection Media (Roche P/N 5619637190, valgfrit)
- CO-RE-spidsler, 1000 µl, rack med 96 (Roche P/N 04639642001 eller Hamilton P/N 235905)
- 50 ml reagensreservoir (Roche P/N 05232732001)
- 200 ml reagensreservoir (Roche P/N 05232759001)
- Ekstraheringsplade (dybbrønds-) til cobas[®] 4800-systemet (Roche P/N 05232716001)
- AD-plade (mikrotiter-) 0,3 ml og forseglingsfilm til cobas[®] 4800-systemet (Roche P/N 05232724001)
- Pose til fast affald [Roche P/N 05530873001 (lille) eller 04691989001 (stor)]
- Hamilton STAR-plastikslidske (Roche P/N 04639669001)
- Rør 13 ml rund base, (Sarstedt P/N 60.541.122) til brug som sekundære prøverør
- Låg, neutral farve (Sarstedt P/N 65.176.026; til genlukning af prøver efter kørsel i 13 ml Sarstedt-rør med rund base)
- Beskyttelseshandsker, uden talkum

Instrumenter og software

- cobas x 480-instrumentet
- cobas z 480-analyseinstrumentet
- Kontrolenhed til cobas[®] 4800-system med systemsoftware version 1.0 eller nyere
- cobas[®] 4800-arbejdsordreeditor version 0.2.9.0912 eller nyere

Valgfrit udstyr og materialer

- Pipetter: kan levere 1000 µl
- Aerosolfilter- DNase-fri spidsler: kan levere 1000 µl
- Centrifuge udstyret med en "swinging bucket"-rotor med minimum RCF på 1500
- Enkelstående magnetisk plade (Roche P/N 05440777001)
- Vortex-mixer (enkelt rør)
- Vortex-mixer med flere rør [f.eks. VWR P/N 58816-116]

INDSAMLING, TRANSPORT OG OPBEVARING AF PRØVER

Bemærk! *Alle prøver skal håndteres som potentielt smittefarlige.*

A. Indsamling af prøver

Cervikale prøver indsamlet i cobas[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske er godkendt til brug med cobas[®] 4800 HPV-testen. Følg producentens anvisninger vedrørende indsamling af cervikale prøver.

B. Transport af prøver

Cervikale prøver indsamlet i cobas[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske kan transporteres ved 2–30 °C. Transport af HPV-prøver skal overholde nationale, regionale og lokale bestemmelser for transport af ætiologiske stoffer³¹.

C. Opbevaring af prøver

Cervikale prøver, der er indsamlet i cobas[®] PCR Cell Collection Media og PreservCyt-opløsning kan opbevares ved 2-30 °C i op til 6 måneder efter indsamlingsdatoen. Cervikale prøver indsamlet i SurePath-konserveringsvæske kan opbevares ved 2-8 °C i op til 6 måneder og ved 15-30 °C i op til 14 dage efter indsamlingsdatoen.

BRUGSANVISNING

Bemærk! Alle reagenser med undtagelse af HPV MMX og HPV Mg/Mn skal have opnået den omgivende temperatur, før de indsættes i cobas x 480-instrumentet. HPV MMX og HPV Mg/Mn kan tages direkte fra opbevaring ved 2–8 °C, da de vil blive tempereret til den omgivende temperatur i cobas x 480-instrumentet, når de bruges i processen.

Bemærk! Prøver i cobas[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske skal have den omgivende temperatur, før de indsættes i cobas x 480-instrumentet.

Bemærk! Brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet indeholder en detaljeret brugsvejledning.

Kørselsstørrelse:

cobas[®] 4800-systemet er udviklet til at understøtte cobas[®] 4800 HPV-testen med kørselsstørrelser fra 1 til 22 prøver og kontroller (op til 24 analyser pr. kørsel) og fra 1 til 94 prøver og kontroller (op til 96 analyser pr. kørsel). Hvert prøveforberedelseskit til cobas[®] 4800-systemet, kit til forberedelse af flydende cytologiske prøver til cobas[®] 4800-systemet, vaskebufferkit til cobas[®] 4800-systemet og HPV-amplifikations-/detektionskit til cobas[®] 4800 indeholder reagenser til 10 kørsler med 24 test (240 test pr. kit) eller 96 test (960 test pr. kit). cobas[®] 4800 HPV-kontrolkit indeholder reagenser til 10 kørsler med 24 eller 96 test (10 sæt pr. kit). Den mindste kørselsstørrelse på cobas[®] 4800-systemet er 1 prøve plus kontroller. Hver testkørsel skal inkludere mindst én bestemmelse af negativ kontrol til cobas[®] 4800-systemet [(–) C] og én bestemmelse af HPV-positiv kontrol til cobas[®] 4800 [HPV (+) C] (se afsnittet "Kvalitetskontrol").

Arbejdsgang:

Bemærk! Selvom det ikke er den optimale anvendelse af reagenserne, kan et kit med 960 test bruges til en kørsel med 24 prøver.

Bemærk! For at maksimere behandlingsresultater skal det samlede antal patientprøver plus kontroller være et multiplum af otte.

cobas[®] 4800 HPV-testen kan udføres ved hjælp af en af to arbejds gange, som kaldes "Full Workflow" (fuld arbejds gang) eller "PCR Only Workflow" (kun PCR-arbejds gang) i cobas[®] 4800-softwaren.

HPV fuld arbejds gang:

"HPV Full Workflow" (HPV fuld arbejds gang) består af prøveforberedelse på cobas x 480-instrumentet efterfulgt af amplifikation/detektion på cobas z 480-analyseinstrumentet. Kørselsstørrelsen kan være et 24-testformat (fra 1 til 22 prøver plus 2 kontroller) eller et 96-testformat (fra 1 til 94 prøver plus 2 kontroller). Se afsnittet "Udførelse af en fuld arbejds gang" herunder og brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet for at få yderligere oplysninger.

HPV kun PCR-arbejds gang:

"HPV PCR Only Workflow" (HPV kun PCR-arbejds gang) består af amplifikation/ detektion på cobas z 480-analyseinstrumentet. Kørselsstørrelsen kan være fra 1 til 94 prøver plus 2 kontroller. Se afsnittet "Udførelse af en kun PCR-arbejds gang" herunder og brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet for at få yderligere oplysninger.

Prøver:

Der er tre cervikale prøvetyper, som kan analyseres med cobas[®] 4800 HPV-testen: a) cervikale prøver i PreservCyt-opløsning, b) cervikale prøver i cobas[®] PCR Cell Collection Media og c) cervikale prøver i SurePath-konserveringsvæske. PreservCyt-opløsnings- og cobas[®] PCR Cell Collection Media-prøver kan behandles direkte i deres primære 20 ml beholder med en korrekt stregkode eller i et 13 ml Sarstedt-rør med rund base og korrekt stregkode på cobas x 480-instrumentet. SurePath-konserveringsvæskeprøver skal overføres til et 13 ml Sarstedt-rør med rund base og korrekt stregkode, før de behandles på cobas x 480-instrumentet. Se brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet for at få oplysninger om korrekt stregkodning og en liste over acceptable stregkoder til cobas[®] 4800-systemet.

Bemærk! Den krævede minimumsvolumen i de primære beholdere til cobas[®] PCR Cell Collection Media og PreservCyt-opløsning er 3,0 ml. Når der bruges 13 ml-rør med rund base, skal de fyldes med mindst 1,0 ml og med højst 10 ml.

Bemærk! Brug kun cobas[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske til at indsamle cervikale prøver til cobas[®] 4800 HPV-testen. cobas[®] 4800 HPV-testen er ikke valideret til brug med andre enheder til indsamling af prøver eller andre medietyper. Hvis cobas[®] 4800 HPV-testen bruges sammen med andre enheder til indsamling af prøver og/eller andre medietyper, kan det føre til falsk-negative, falsk-positive og/eller ugyldige resultater.

Bemærk! Det kan være nødvendigt at afmåle prøver i stregkodede 13 ml Sarstedt-rør med rund base til behandling af cobas x 480-instrumentet. Brug pipetter med aerosolbarriere- eller positive displaceringspidser til at behandle prøver. For at undgå krydskontaminering af behandlede prøver skal der anvendes ekstra låg i en anden farve (neutral; se NØDVENDIGE, MEN IKKE MEDFØLGENDE MATERIALER) til at genlukke prøverne efter behandlingen.

Bemærk! Vær omhyggelig, når prøver overføres fra primære beholdere til sekundære 13 ml-rør med rund base. Bland primære prøver, inden de overføres. Skift pipettespids efter hver prøve.

Bemærk! Undlad at behandle prøver, som ser blodige ud eller har en mørkebrun farve.

En enkelt kørsel kan have en hvilken som helst kombination af prøver (cobas[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning og/eller SurePath-konserveringsvæske), og hver enkelt prøve kan testes med HPV High Risk- eller HPV High Risk Plus Genotyping-undertest.

Arbejdsgange

Udførelse af en fuld arbejdsgang:

- A. **cobas**[®] 4800 HPV-testen kan bruges til kørsler med 1 til 22 prøver plus én negativ kontrol til **cobas**[®] 4800-systemet og én HPV-positiv kontrol til **cobas**[®] 4800 (24-testformat) og fra 1 til 94 prøver plus én negativ kontrol til **cobas**[®] 4800-systemet og én HPV-positiv kontrol til **cobas**[®] 4800 (96-testformat).
- B. Udfør systemets opstarts- og vedligeholdelsesprocedurer ved at følge vejledningen i afsnittet om betjening i brugerhåndbogen til **cobas**[®] 4800-systemet.
- C. Opret en arbejdsordrefil for en fuld kørsel ved at følge vejledningen i brugerhåndbogen til **cobas**[®] 4800-systemet. Der kræves ikke en arbejdsordrefil, hvis der bruges en LIS.
- D. Vælg medietypen til hver prøve.
 - Vælg "PreservCyt" for at bestille PreservCyt-opløsnings- eller **cobas**[®] PCR Cell Collection Media-prøver i arbejdsordrefilen.
 - Vælg "SurePath" for at bestille SurePath-konserveringsvæskeprøver i arbejdsordrefilen.
- E. Vælg testtypen "HPV High Risk Panel" for at rapportere testresultater med én af eller en kombination af højrisiko-HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
- F. Vælg testtypen "HPV High Risk Panel Plus Genotyping" for at rapportere testresultater med en af eller en kombination af højrisiko-HPV-typerne 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 og for separat at rapportere testresultater med højrisiko-HPV-type 16 og højrisiko-HPV-type 18.
- G. Start den nye kørsel ved at følge softwareguiden. Vælg testtypen "HPV workflow".
- H. Følg softwareguiden for at indlæse prøver og arbejdsordrefilen.

Bemærk! *Prøver kan fyldes i stregkodede primære eller sekundære rør i en hvilken som helst rækkefølge, så længe deres stregkoder svarer til stegkoderne i arbejdsordren.*

Bemærk! *Hvis primære beholdere til **cobas**[®] PCR Cell Collection Media- eller PreservCyt-opløsningsprøver anvendes til behandling, skal de blandes, før de indsættes.*

- I. Følg softwareguiden for at indsætte alle forbrugsartikler.
- J. Følg softwareguiden for at indsætte alle reagenser.

Bemærk! *Kontrollerne [HPV (+) C og (-) C] indsættes ikke sammen med prøverne. De indsættes i reagens-carrieren under indsættelsen af reagenser. To positioner (A1 og B1) på hver ekstraheringsplade og mikrotiterplade er reserveret til henholdsvis HPV (+) og (-) kontrollerne.*

Bemærk! ***cobas**[®] 4800-systemet har et internt ur, der overvåger, hvor længe reagenserne er indsat. Når WB er scannet, har man 1 time til at fuldføre isætningsprocessen og trykke på knappen "Start". Der vises et nedtællingsur på fanen "Workplace".*

Bemærk! *Bland MGP-røret på vortex-mixer, eller ryst det grundigt, inden MGP tilsættes til reagensreservoiret, for at sikre nøjagtig overførsel af MGP.*

- K. Indsæt prøveforberedelsesreagenserne (WB, MGP, EB, SDS og LYS) i de stregkodede reagensreservoarer ved hjælp af metoden "scan-scan-hæld-placer":
 - Scan stregkoden på reagensflasken
 - Scan stregkoden på reagensreservoiret
 - Hæld reagensen i reservoiret
 - Anbring det fyldte reagensreservoir i den angivne position i reagens-carrieren

- L. Reagensreservoarerne fås i to størrelser: 200 ml og 50 ml. Følg softwareguiden for at vælge den passende reagensreservoirstørrelse. Stregkoderne på reagensreservoarer skal vende mod højre side af carrieren.

Bemærk! *Amplifikations-/detektionsreagenser (HPV MMX og HPV Mg/Mn), kontroller [HPV (+) C og (-) C] og PK indsættes direkte i reagens-carrieren og scannes automatisk af **cobas** x 480-instrumentet.*

Bemærk! *Alle reagenser og reagensreservoarer er stregkodet og beregnet til engangsbrug. **cobas**[®] 4800-softwaren sporer brugen af reagenser og reagensreservoarer og afviser reagenser eller reagensreservoarer, der tidligere har været brugt. Softwaren kontrollerer desuden, at reagenser fra kit af den korrekte størrelse indsættes i instrumentet, dvs. den forhindrer, at reagenser fra kit med 240 test bruges i en kørsel med mere end 22 patientprøver.*

Bemærk! ***cobas**[®] 4800-softwaren holder øje med udløbsdatoen for alle reagenser. Reagenser, som har overskredet udløbsdatoen, vil ikke blive godkendt til brug i **cobas**[®] 4800-systemet.*

- M. Start prøveforberedelse ved at klikke på "Start Run".

- N. Klik på ******"Unload", når prøveforberedelsen er fuldført, for at udtage plade-carrieren.

****** Status for prøveforberedelsen kan ses på dette tidspunkt, inden du klikker på "Unload". Se brugerhåndbogen til **cobas**[®] 4800-systemet.

- O. Følg vejledningen i brugerhåndbogen til **cobas**[®] 4800-systemet for at forsegle mikrotiterpladen, transportere pladen til **cobas** z 480-analyse-instrumentet og starte amplifikations- og detektionskørslen.

Bemærk! ***cobas**[®] 4800-systemet har et internt ur, der overvåger tiden fra tilsætningen af de forberedte prøver til arbejds-Master Mix. Amplifikation og detektion skal startes så hurtigt som muligt og ikke senere end 90 minutter, efter **cobas** x 480-instrumentkørslen er afsluttet. Der vises et nedtællingsur på fanen "Workplace".*

- P. Tag mikrotiterpladen ud af **cobas** z 480-analyseinstrumentet, når amplifikations- og detektionskørslen er fuldført.

- Q. Følg vejledningen i brugerhåndbogen til **cobas**[®] 4800-systemet for at gennemse og godkende resultater.

Udførelse af en kun PCR-arbejdsgang

Bemærk! Arbejdsgangen kun PCR kan bruges som genfindingsmulighed i tilfælde af, at den fulde arbejdsgang ikke kan gennemføres på grund af omstændigheder, som brugeren ikke har indflydelse på (f.eks. strømsvigt under amplifikations-/detektionskørslen).

Bemærk! Kun prøver, som er behandlet korrekt i cobas x 480-instrumentet, kan amplificeres/detekteres med kørslen Kun PCR. Systemets overvågning af reagenser og forbrugsartikler er begrænset under kørslen Kun PCR. Sporing af prøvepositioner er ikke tilgængelig, når arbejdsgangen Kun PCR bruges – slutbrugeren skal sørge for, at en prøves faktiske position på mikrotiterpladen svarer til den position, der er angivet i arbejdsordrefilen. Der skal udvises stor omhyggelighed ved forberedelsen af mikrotiterpladen for at sikre korrekt PCR-opsætning og undgå kontaminering.

Bemærk! Prøver, der er behandlet i cobas x 480-instrumentet, har begrænset holdbarhed. De skal amplificeres/detekteres med arbejdsgangen Kun PCR inden for 24 timer, hvis de opbevares ved 15 °C til 30 °C, og inden for 7 dage, hvis de opbevares ved 2 °C til 8 °C.

Bemærk! Følg vejledningen i brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet for at omdøbe strekkoder til positive og negative kontroller.

- A. Opret en arbejdsordrefil for en Kun PCR-arbejdsgang ved at følge vejledningen i brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet.
 - a. Se udskriften eller resultateksportfilen for at få prøvestregkoder, medietyper, undertesttyper og positioner i cobas[®] 4800-ekstraheringspladen til den kørsel, som kræver en gentagelse af amplifikation/detektion.
 - b. Til de positive og negative kontroller skal de sidste 4 cifre ændres for at angive genbrug af kontrolstregkoderne til en arbejdsgang med udelukkende amplifikation og detektion ved at følge vejledningen i brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet.
- B. Forbered cobas[®] 4800 HPV-arbejds-Master Mix:
 - a. Til en kørsel med op til 24 test tilsættes 240 µl HPV Mg/Mn til ét rør med HPV MMX (0,5 ml-rør fra kit med 240 test).
 - b. Til en kørsel med op til 96 test tilsættes 450 µl HPV Mg/Mn til hvert af de to rør med HPV MMX (1,0 ml-rør fra kit med 960 test).

Bemærk! Kørslen med kun PCR skal startes senest 90 minutter, efter der er tilsat HPV Mg/Mn til HPV MMX. Systemet overvåger ikke tiden fra tilsætningen af de forberedte prøver til arbejds-Master Mix i kun PCR-arbejdsgangen. Slutbrugeren skal sørge for, at amplifikation og detektion startes inden for den tildelte tid.

- C. Bland arbejds-Master Mix grundigt ved at vende røret/rørene forsigtigt. Arbejds-Master Mix må ikke vortex-mixes.
- D. Overfør 25 µl arbejds-Master Mix til de relevante brønde i mikrotiterpladen.
- E. Anbring ekstraheringspladen fra den kørsel, der skal gentages, på den enkeltstående magnetiske plade.
- F. Overfør manuelt 25 µl eluat fra ekstraheringspladebrøndene til de tilsvarende brønde i mikrotiterpladen. Sørg for, at brøndenes positioner bevares (dvs. eluat i brønd A1 i ekstraheringspladen overføres til A1 på mikrotiterpladen). Sørg for, at der ikke overføres noget MGP til mikrotiterpladen.
- G. Følg vejledningen i brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet for at forsegle mikrotiterpladen.
- H. Centrifuger mikrotiterpladen med en "swinging bucket"-rotor i mindst 5 sekunder ved 1500 RCF.
- I. Transporter pladen til cobas z 480-analyseinstrumentet, og start amplifikations- og detektionskørslen.
- J. Tag mikrotiterpladen ud af cobas z 480-analyseinstrumentet, når amplifikations- og detektionskørslen er fuldført.
- K. Følg vejledningen i brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet for at gennemse og godkende resultater.

Fortolkning af resultater

Bemærk! Al validering af analyser og kørsler udføres af cobas[®] 4800-softwaren.

Bemærk! En gyldig kørsel kan indeholde både gyldige og ugyldige prøveresultater.

Hvis kørslen er gyldig, skal prøveresultaterne fortolkes som vist i Tabel 1 og 2:

Tabel 1
Fortolkning af resultater af cobas[®] 4800 HPV-testen for tilstedeværelse af HPV-DNA

cobas[®] 4800 HPV Test	Resultatrapport og -fortolkning
Undertest "HPV High Risk Panel":	
HR HPV POS	Højrisiko-HPV-positiv Prøven er positiv for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
HR HPV NEG	Højrisiko-HPV-negativ* DNA fra HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Invalid	Højrisiko-HPV ugyldig Resultaterne er ugyldige. Den oprindelige prøve skal analyseres igen for at få et gyldigt resultat.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se brugerhåndbogen til cobas [®] 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Den oprindelige prøve skal analyseres igen for at få et gyldigt resultat.
Undertest "HPV High Risk Panel Plus Genotyping":	
Other HR HPV POS, HPV16 POS, HPV18 POS	Anden højrisiko-HPV-positiv, HPV16-positiv, HPV18-positiv. Prøven er positiv for DNA fra HPV-typerne 16 og 18 og for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.
Other HR HPV POS, HPV16 POS, HPV18 NEG	Anden højrisiko-HPV-positiv, HPV16-positiv, HPV18-negativ. Prøven er positiv for DNA fra HPV-type 16 og for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. DNA fra HPV-type 18 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Other HR HPV POS, HPV16 NEG, HPV18 POS	Anden højrisiko-HPV-positiv, HPV16-negativ*, HPV18-positiv. Prøven er positiv for DNA fra HPV-type 18 og for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. DNA fra HPV-type 16 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Other HR HPV POS, HPV16 NEG, HPV18 NEG	Anden højrisiko-HPV-positiv, HPV16-negativ*, HPV18-negativ*. Prøven er positiv for DNA fra en af eller en kombination af følgende højrisiko-HPV-typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. DNA fra HPV-type 16 og 18 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 POS	Anden højrisiko-HPV-negativ*, HPV16-positiv, HPV18-positiv. DNA fra HPV-typerne 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse. Prøven er positiv for DNA fra HPV-typerne 16 og 18.
Other HR HPV NEG, HPV16 NEG, HPV18 POS	Anden højrisiko-HPV-negativ*, HPV16-negativ*, HPV18-positiv. DNA fra HPV-typerne 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse. Prøven er positiv for DNA fra HPV-type 18.
Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 NEG	Anden højrisiko-HPV-negativ*, HPV16-positiv, HPV18-negativ*. DNA fra HPV-typerne 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse. Prøven er positiv for DNA fra HPV-type 16.
Other HR HPV NEG, HPV16 NEG, HPV18 NEG	Anden højrisiko-HPV-negativ*, HPV16-negativ*, HPV18-negativ*. DNA fra HPV-typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 kunne ikke påvises eller var under den forudindstillede grænse.
Invalid	Ugyldig. Resultaterne er ugyldige. Den oprindelige prøve skal analyseres igen for at få gyldige resultater.
Failed	Der er intet resultat for prøven Se brugerhåndbogen til cobas [®] 4800-systemet for at få oplysninger om gennemsyn af kørselsmarkeringer og anbefalede handlinger. Den oprindelige prøve skal analyseres igen for at få gyldige resultater.

* Et negativt resultat udelukker ikke tilstedeværelse af en HPV-infektion, da resultater er afhængige af korrekt prøvetagning, fravær af inhibitorer og tilstrækkeligt med påviseligt DNA.

Tabel 2
Fortolkning af resultater af cobas[®] 4800 HPV-testen for patienter med cytologiske abnormiteter

Resultater	Fortolkning
Other HR HPV* NEG, HPV16 NEG, HPV18 NEG	Meget lav sandsynlighed for underliggende \geq CIN2.
Other HR HPV* POS, HPV16 NEG, HPV18 NEG	Øget sandsynlighed for, at underliggende \geq CIN2 vil blive påvist ved kolposkopi.
HPV16 POS og/eller HPV18 POS	Stor sandsynlighed for, at underliggende \geq CIN2 vil blive påvist ved kolposkopi ^{32, 33} .

* Other HR HPV DNA (anden højrisiko-HPV-DNA) omfatter følgende typer: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

Bemærk! HPV-negative resultater er ikke beregnet til at forhindre kvinder i at fortsætte til kolposkopi.

Bemærk! Ud over de resultater, der er vist i tabellerne ovenfor, kan der også forekomme ugyldige resultater for én eller flere kombinationer. Sådan et resultat kan f.eks. være:

Other HR HPV NEG, HPV16 POS, HPV18 Invalid

I det tilfælde skal de positive og negative resultater fortolkes som vist i Tabel 1. I dette eksempel er HPV 18-resultaterne ugyldige. Den oprindelige prøve skal analyseres igen for at få gyldige resultater.

Bemærk! Negative resultater indikerer, at HPV-DNA-koncentrationerne ikke kan påvises eller er under den forudindstillede grænse.

Bemærk! Positive testresultater indikerer tilstedeværelsen af én eller flere af højrisikotyperne, men da patienter ofte er co-inficeret med lavrisikotyper, udelukker det ikke tilstedeværelsen af lavrisikotyper hos patienter med blandede infektioner.

Bemærk! Resultaterne af denne test bør kun fortolkes sammen med oplysninger fra klinisk vurdering af patienten og patientens historik.

KVALITETSKONTROL

Hver kørsel omfatter ét sæt positive og negative kontroller til cobas[®] 4800 HPV-testen. For en hvilken som helst kørsel skal der opnås gyldige resultater for både positive og negative kontroller for, at cobas[®] 4800-softwaren kan vise de brugbare cobas[®] 4800 HPV-testresultater fra den pågældende kørsel.

Positiv kontrol

Resultatet af HPV (+)-kontrollen skal være "Valid". Hvis resultaterne af HPV (+)-kontrollen konstant er ugyldige, skal du kontakte Roche for at få teknisk hjælp.

Negativ kontrol

Resultatet af (-)-kontrollen skal være "Valid". Hvis resultaterne af (-)-kontrollen konstant er ugyldige, skal du kontakte Roche for at få teknisk hjælp.

FORHOLDSREGLER VED PROCEDURERNE

Som ved alle testprocedurer er det vigtigt med god laboratorietechnik for en korrekt performance af analysen. På grund af testens høje analytiske sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser og amplifikationsblandinger kontamineres.

BEGRÆNSNINGER VED PROCEDURERNE

- cobas[®] 4800 HPV-testen påviser DNA fra højrisikotyperne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Denne test påviser ikke DNA fra lavrisiko-HPV-typerne (f.eks. 6, 11, 42, 43 og 44), da der ikke er nogen klinisk anvendelighed ved at teste for lavrisiko-HPV-typer³⁴.
- cobas[®] 4800 HPV-testen til detektion af human papillomavirus typerne 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68 anbefales ikke til evaluering ved mistanke om seksuelt misbrug.
- Performance for cobas[®] 4800 HPV-testen er ikke fastsat tilstrækkeligt for HPV-vaccinerede personer³⁵.
- Forekomsten af HPV-infektion i en population kan påvirke performance. Positive, prædiktive værdier formindskes ved test af populationer med lav forekomst eller personer uden risiko for smitte.
- Infektion med HPV er ikke en indikator for cytologisk HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) eller underliggende svær CIN (Cervikal Intraepithelial Neoplasia), og det indikerer heller ikke, at der vil udvikles CIN2-3 eller cancer. De fleste kvinder, som er inficeret med en eller flere højrisiko-HPV-typer, udvikler ikke CIN2-3 eller cancer.
- Et negativt højrisiko-HPV-resultat udelukker ikke muligheden for i fremtiden at udvikle cytologisk HSIL eller underliggende CIN2-3 eller cancer.
- Test kun de angivne prøvetyper. cobas[®] 4800 HPV-testen er kun godkendt til brug med cervikale prøver indsamlet i cobas[®] PCR Cell Collection Media, PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske.
- Detektionen af højrisiko-HPV er afhængig af det antal kopier, der findes i prøven, og kan påvirkes af prøvetagningsmetoder, patientfaktorer og tilstedeværelsen af interfererende stoffer.
- Beta-globin-amplifikation og -detektion er inkluderet i cobas[®] 4800 HPV-testen for at skelne HPV-negative prøver fra prøver, der ikke udviser HPV-signal på grund af utilstrækkelig mængde cellemasse i prøven. Alle HPV-negative prøver skal have et gyldigt Beta-globin-signal inden for et foruddefineret interval for at blive identificeret som gyldige negative resultater af cobas[®] 4800-systemet.
- Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer for prøvetagning, transport, opbevaring og behandling. Følg procedurerne i dette pakningsindlæg, pakningsindlæggene til cobas[®] PCR Cell Collection Media og brugerhåndbogen til cobas[®] 4800-systemet.
- Tilsætningen af AmpErase-enzym til cobas[®] 4800 HPV Master Mix aktiverer den selektive amplifikation af target-DNA. Kontaminering fra reagenser kan dog kun undgås med god laboratoriepraksis og nøje overholdelse af de procedurer, der er angivet i dette pakningsindlæg.
- Dette produkt må kun anvendes af medarbejdere, som er uddannet i brugen af PCR-teknikker og brugen af cobas[®] 4800-systemet.

13. Kun **cobas x** 480-instrumentet og **cobas z** 480-analyseinstrumentet er godkendt til brug sammen med dette produkt. Ingen andre prøveforberedelsesinstrumenter eller PCR-systemer må bruges sammen med dette produkt.
14. På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at fastslå teknologiske forskelle, før der skiftes fra en teknologi til en anden.
15. Effekten fra andre potentielle variabler, som f.eks. nervøs fluor, brug af tamponer, brusebad osv., og prøvetagningsvariabler er ikke blevet evalueret.
16. Selvom de er sjældne, kan mutationer i de bedst konserverede regioner i det genomiske DNA i human papillomavirus, som er dækket af **cobas**[®] 4800 HPV-testens primære og/eller prober, medføre, at tilstedeværelsen af viralt DNA ikke detekteres.
17. Forekomst af PCR-hæmmere kan medføre falsk-negative eller ugyldige resultater.
18. Cervikale prøver viser ofte synligt påviselige niveauer af fuldblod som lyserød eller brun farve. Disse prøver behandles normalt i **cobas**[®] 4800-systemet. Hvis koncentrationen af fuldblod overstiger 2 % (mørk rød eller brun farve) i cervikale prøver i **cobas**[®] PCR Cell Collection Media eller PreservCyt-opløsning, er der risiko for, at man får falsk-negative resultater.
19. Brug af Replens[®]-vaginalgel er blevet forbundet med falsk-negative resultater i SurePath-konserveringsvæske.

EVALUERING AF IKKE-KLINISK PERFORMANCE

Performancesammenligning med en CE-mærket komparator-HPV-test

Klinisk sensitivitet og specificitet for sygdomsstatus (\geq CIN2) blev bestemt for **cobas**[®] 4800 HPV-testen og en CE-mærket komparator-HPV-test i en population af kvinder, som var mindst 21 år gamle, med ASC-US-cytologiresultater som var påvist ved rutinemæssige screeninger for cervical cancer. AI test blev udført med cervikale prøver i PreservCyt-opløsning. I alt 855 personer med et oprindeligt ASC-US-cytologiresultat fik foretaget kolposkopi. Sygdomsstatus for disse personer blev fastslået af et centralt patologivurderingspanel på baggrund af biopsiprøver taget ved kolposkopi. Resultaterne for en ASC-US-population er opsummeret i Tabel 3.

Tabel 3*
Estimater af sensitivitet og specificitet for cervical sygdom
(\geq CIN2 af central patologivurdering) for **cobas[®] 4800 HPV-testen og en CE-mærket komparator-HPV-test i en ASC-US-population**

Parameter	cobas [®] 4800 HPV-test		CE-mærket komparator-HPV-test	
	Estimat (%)	95 % CI	Estimat (%)	95 % CI
Sensitivitet (N = 42)	92,9	(81,0; 97,5)	83,3	(69,4; 91,7)
Sensitivitet (N = 813)	71,0	(67,8; 74,0)	72,0	(68,8; 74,9)

* Patientdata i Tabel 3 er udledt af en undergruppe af populationen, som blev anvendt til det kliniske HPV-forsøg i USA (Evaluation of the **cobas**[®] 4800 HPV Test for the Detection for the Detection of High-Grade Cervical Disease in Women Undergoing Routine Cervical Cancer Screening).

Hos kvinder \geq 30 år med normal cytologi er risikoen for cervical sygdom (\geq CIN2) 7,9 gange højere med et positivt højrisikoresultat af **cobas**[®] 4800 HPV-testen end med et negativt **cobas**[®] 4800 HPV-testresultat. De relative risikoestimater og deres 95 % konfidensintervaller er vist i Tabel 4.

Til kvinder på 30 år og derover kan **cobas**[®] 4800 HPV-testen anvendes til at vurdere tilstedeværelsen eller fraværet af HPV-genotype 16 og 18. Risikoen for cervical sygdom (\geq CIN2) er 14,4 gange højere med et HPV16- og/eller HPV18-positivt **cobas**[®] 4800 HPV-testresultat end med et negativt resultat, og risikoen er 2,4 gange højere med et HPV16- og/eller HPV18-positivt **cobas**[®] 4800 HPV-testresultat sammenlignet med et positivt **cobas**[®] 4800 HPV-testresultat for de 12 øvrige højrisikotyper. I alle tilfælde overstiger den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet 1, hvilket antyder en statistisk højere risiko for at udvikle cervical sygdom med et positiv HPV-testresultat.

Tabel 4
Relativ risiko for cervical sygdom (\geq CIN2 af central patologivurdering) hos kvinder \geq 30 år med normal cytologi**

HPV-resultat	Bootstrap-estimater		
	Estimat af relativ risiko	95 % CI LL	95 % CI UL
Pos vs. Neg	7,9	3,6	136,2
16+/18+ vs. Neg	14,4	6,0	240,0
16+/18+ vs. 12 other HR+	2,4	1,4	3,8

** Patientdata i Tabel 4 er udledt af en undergruppe af populationen, som blev anvendt til det kliniske HPV-forsøg i USA (Evaluation of the **cobas**[®] 4800 HPV Test for the Detection of High-Grade Cervical Disease in Women Undergoing Routine Cervical Cancer Screening).

Detektionsgrænse

Detektionsgrænsen (LOD) for højrisiko-HPV-genotype HPV16, HPV18 og HPV31 blev fastsat for **cobas**[®] 4800 HPV-testen. Detektionsgrænserne blev fastsat ved hjælp af 1) plasmider af HPV31, HPV16 og HPV18 i baggrunden af de poolede HPV-negative patientprøver indsamlet i PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske og 2) de HPV-positive cellerlinjer SiHa (HPV16) og HeLa (HPV18) i PreservCyt-opløsningen og SurePath-konserveringsvæske indeholdende HPV-negativ cellelinjebaggrund (HCT-15). Plasmid og cellelinjer blev fortyndet til koncentrationer under, over og på de forventede LOD-niveauer. Mindst 60 bestemmelser blev testet for hvert plasmid- eller cellelinjeniveau i både PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske for hver af 3 reagenslotnumre. Detektionsgrænsen er koncentrationen af HPV-DNA i den prøve, som har positive testresultater mindst 95 % af tiden. Tabel 5 og 6 indeholder resultater fra det reagenslotnummer, der danner den mest forsigtige (højeste) detektionsgrænse i analysen for henholdsvis PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske.

Tabel 5
Detektionsgrænse niveauer for HPV-typerne 31, 16 og 18 og cellelinjerne SiHa (HPV16)
og HeLa (HPV18) i PreservCyt-opløsning

HPV-type	Titer (kopier eller celler/ml)	Antal positive/ testede	% positive	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
31	600	60/60	100 %	94 %	100 %
31	300	59/61	97 %	89 %	100 %
31	150	49/60	82 %	70 %	90 %
16	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	300	55/61	90 %	80 %	96 %
18	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	600	60/60	100 %	94 %	100 %
18	300	42/61	69 %	56 %	80 %
SiHa (HPV 16)	200	66/66	100 %	95 %	100 %
SiHa (HPV 16)	100	64/65	98 %	92 %	100 %
SiHa (HPV 16)	50	57/60	95 %	86 %	99 %
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	40	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	20	56/60	93 %	84 %	98 %

Tabel 6
Detektionsgrænse niveauer for HPV-typerne 31, 16 og 18 og cellelinjerne SiHa (HPV16)
og HeLa (HPV18) i SurePath-konserveringsvæske

HPV-type	Titer (kopier eller celler/ml)	Antal positive/ testede	% positive	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
31	300	60/60	100 %	94 %	100 %
31	150	57/60	95 %	86 %	99 %
31	75	46/60	77 %	64 %	87 %
16	600	60/60	100 %	94 %	100 %
16	300	60/60	100 %	94 %	100 %
16	150	51/60	85 %	73 %	93 %
18	1.500	60/60	100 %	94 %	100 %
18	600	60/60	100 %	94 %	100 %
18	300	56/60	93 %	84 %	98 %
SiHa (HPV 16)	100	59/60	98 %	91 %	100 %
SiHa (HPV 16)	50	57/60	95 %	86 %	99 %
SiHa (HPV 16)	25	42/60	70 %	57 %	81 %
HeLa (HPV 18)	80	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	40	60/60	100 %	94 %	100 %
HeLa (HPV 18)	20	59/60	98 %	91 %	100 %

Kontrol af inklusivitet

For at kontrollere at **cobas**[®] 4800 HPV-testen er i stand til nøjagtigt at påvise alle højrisiko-HPV typer, blev detektionsgrænsen (LOD) fastsat (Tabel 7 og 8) for genotyperne 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 og 68. Sensitiviteten af **cobas**[®] 4800 HPV-testen for HPV-genotyperne 16, 18 og 31 blev bestemt i detektionsgrænseundersøgelsen, som er beskrevet ovenfor i pakningsindlægget. Kvantificerede plasmidstammer af hver enkelt HPV-genotype blev fortyndet i PreservCyt-opløsning eller SurePath-konserveringsvæske indeholdende HPV-negative HCT-15-celler til nedenstående koncentrationer under, over og på de forventede LOD-niveauer. Et reagenslotnummer blev anvendt til at fremstille mindst 48 bestemmelser for hvert positive niveau i hvert medium. For hver HPV-type blev den rapporterede detektionsgrænse defineret som den laveste testkoncentration, som havde en positiv hit rate på $\geq 95\%$ med alle højere koncentrationer, der havde en hit rate på mindst 95 %.

Tabel 7

Oversigt over detektionsgrænse for højrisikogenotyper for cobas[®] 4800-inklusionsundersøgelse af HPV-genotype (PreservCyt-opløsning)

HPV-DNA-type	Detektionsgrænse (kopier/ml)	Antal positive/testede	Hit rate	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
33	190	46/48	96 %	86 %	99 %
35	480	48/48	100 %	93 %	100 %
39	80	48/48	100 %	93 %	100 %
45	190	46/48	96 %	86 %	99 %
51	100	46/48	96 %	86 %	99 %
52	2400	48/48	100 %	93 %	100 %
56	1400	48/48	100 %	93 %	100 %
58	480	47/48	98 %	89 %	100 %
59	190	46/48	96 %	86 %	99 %
66	640	48/48	100 %	93 %	100 %
68	450	48/48	100 %	93 %	100 %

Tabel 8

Oversigt over detektionsgrænse for højrisikogenotyper for cobas[®] 4800-inklusionsundersøgelse af HPV-genotype (SurePath-konserveringsvæske)

HPV-DNA-type	Detektionsgrænse (kopier/ml)	Antal positive/testede	Hit rate	95 %-konfidensinterval	
				Nedre	Øvre
33	480	47/49	96 %	93 %	100 %
35	1400	48/48	100 %	93 %	100 %
39	190	53/53	100 %	93 %	100 %
45	480	49/49	100 %	93 %	100 %
51	100	47/48	98 %	89 %	100 %
52	7200	51/51	100 %	93 %	100 %
56	1400	50/50	100 %	93 %	100 %
58	1400	49/49	100 %	93 %	100 %
59	480	46/48	96 %	86 %	99 %
66	640	47/48	98 %	89 %	100 %
68	1100	48/48	100 %	93 %	100 %

Præcision

Den interne præcision blev undersøgt ved hjælp af panelmedlemmer, som var forberedt for detektionsgrænseundersøgelsen, som er beskrevet i dette pakningsindlæg. Der blev anvendt niveauer på og over detektionsgrænsen til præcisionsanalysen. Panelerne blev forberedt ved at tilsætte plasmider af HPV31, HPV16 og HPV18 til baggrunden af poolede HPV-negative patientprøver indsamlet i PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske.

De positive hit rates for panelmedlemmer (PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske) på og over detektionsgrænsen vises i henholdsvis Tabel 9 og 10. Hit rates lå på over 95 % for alle plasmidpanelniveauer. Variansen i Ct-værdien for testen blev analyseret, og bidraget fra reagenslotnummer-, system-, kørsel-til-kørsel- og tilfældige faktorer inden for den enkelte kørsel blev beregnet og er opsummeret i Tabel 11 for PreservCyt-opløsning og i Tabel 12 for SurePath-konserveringsvæske. Tabel 13 viser Ct-værdien SD og CV i % for variationskomponenter i PreservCyt-opløsning. Tabel 14 viser Ct-værdien SD og CV i % for variationskomponenter i SurePath-konserveringsvæske.

Tabel 9
Oversigt over hit rates for cobas[®] 4800 HPV-præcisionsundersøgelse på eller over detektionsgrænsen (i PreservCyt-opløsning)

Target	Panel-niveau	Koncentration (kopier eller celler/ml)	Ant. test	Ant. pos.	Hit rate	95 % KI for hit rate	
						Nedre	Øvre
HPV31	> LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	300	187	184	98 %	95 %	100 %
HPV16	> LOD	1.500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %
HPV18	> LOD	1.500	186	186	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	186	186	100 %	98 %	100 %

Tabel 10
Oversigt over hit rates for cobas[®] 4800 HPV-præcisionsundersøgelse på eller over detektionsgrænsen (i SurePath-konserveringsvæske)

Target	Panel-niveau	Koncentration (kopier eller celler/ml)	Ant. test	Ant. pos.	Hit rate	95 % KI for hit rate	
						Nedre	Øvre
HPV31	> LOD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	150	180	175	97 %	94 %	99 %
HPV16	> LOD	600	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	300	180	180	100 %	98 %	100 %
HPV18	> LOD	1.500	180	180	100 %	98 %	100 %
	= LOD	600	180	180	100 %	98 %	100 %

Tabel 11
Analyse af Ct-værdi-varianskomponenter for panelniveauer i cobas[®] 4800 HPV-præcisionsundersøgelse forberedt i PreservCyt-opløsning

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	Varianskomponenter/procentvis bidrag				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	186	36,3	0,038	0	0,111	0,079	0,228
				17 %	0 %	49 %	35 %	100 %
	= LOD	186	37,5	0,025	0	0,042	0,161	0,228
				11 %	0 %	18 %	71 %	100 %
HPV18	> LOD	186	36,6	0,043	0	0,149	0,067	0,259
				16 %	0 %	58 %	26 %	100 %
	= LOD	186	37,8	0,027	0	0,050	0,184	0,261
				10 %	0 %	19 %	71 %	100 %
HPV31	> LOD	186	36,5	0,003	0,002	0,105	0,187	0,297
				1 %	1 %	35 %	63 %	100 %
	= LOD	187	37,6	0,020	0	0,157	0,489	0,666
				3 %	0 %	24 %	73 %	100 %

Tabel 12
Analyse af Ct-værdi-varianskomponenter for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse forberedt i SurePath-konserveringsvæske

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	Varianskomponenter/procentvis bidrag				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	180	37,2	0,014	0	0,039	0,157	0,209
				7 %	0 %	18 %	75 %	100 %
	= LOD	180	38,2	0	0	0,090	0,316	0,405
				0 %	0 %	22 %	78 %	100 %
HPV18	> LOD	180	36,3	0,011	0	0,119	0,073	0,204
				5 %	0 %	58 %	36 %	100 %
	= LOD	180	37,7	0	0	0,148	0,219	0,366
				0 %	0 %	40 %	60 %	100 %
HPV31	> LOD	180	37,2	0	0	0,099	0,393	0,493
				0 %	0 %	20 %	80 %	100 %
	= LOD	180	38,1	0,026	0,015	0,038	0,684	0,764
				3 %	2 %	5 %	90 %	100 %

Tabel 13
Analyse af Ct-værdien SD og CV i % for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse forberedt i PreservCyt-opløsning

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	SD-komponenter/CV i %				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	186	36,3	0,19	0	0,33	0,28	0,48
				0,50 %	0,00 %	0,90 %	0,80 %	1,30 %
	= LOD	186	37,5	0,16	0	0,20	0,40	0,48
				0,40 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,30 %
HPV18	> LOD	186	36,6	0,21	0	0,39	0,26	0,51
				0,60 %	0,00 %	1,10 %	0,70 %	1,40 %
	= LOD	186	37,8	0,16	0	0,22	0,43	0,51
				0,40 %	0,00 %	0,60 %	1,10 %	1,30 %
HPV31	> LOD	186	36,5	0,05	0,05	0,32	0,43	0,54
				0,10 %	0,10 %	0,90 %	1,20 %	1,50 %
	= LOD	187	37,6	0,14	0	0,40	0,70	0,82
				0,40 %	0,00 %	1,10 %	1,90 %	2,20 %

Tabel 14
Analyse af Ct-værdien SD og CV i % for panelniveauer i cobas® 4800 HPV-præcisionsundersøgelse forberedt i SurePath-konserveringsvæske

Target	Panel-niveau	Ant.	Gnsn. bøjning	SD-komponenter/CV i %				
				Reag.lotnr.	System	Kørsel	Tilfældig	I alt
HPV16	> LOD	180	37,2	0,12	0	0,20	0,40	0,46
				0,30 %	0,00 %	0,50 %	1,10 %	1,20 %
	= LOD	180	38,2	0	0	0,30	0,56	0,64
				0,00 %	0,00 %	0,80 %	1,50 %	1,70 %
HPV18	> LOD	180	36,3	0,11	0	0,34	0,27	0,45
				0,30 %	0,00 %	1,00 %	0,70 %	1,20 %
	= LOD	180	37,7	0	0	0,38	0,47	0,61
				0,00 %	0,00 %	1,00 %	1,20 %	1,60 %
HPV31	> LOD	180	37,2	0	0,02	0,32	0,63	0,70
				0,00 %	0,10 %	0,80 %	1,70 %	1,90 %
	= LOD	180	38,1	0,16	0,12	0,20	0,83	0,87
				0,40 %	0,30 %	0,50 %	2,20 %	2,30 %

Analytisk specificitet

Et panel af bakterier, svampe og vira, herunder dem, der almindeligvis findes i det kvindelige urogenitale system, samt en række human papillomavirustyper, som er klassificeret som havende lav eller ukendt risiko, blev testet med **cobas**[®] 4800 HPV-testen for at vurdere den analytiske specificitet. Organismerne i Tabel 15 blev tilsat i høje koncentrationer ($\geq 1 \times 10^3$ enheder/reaktion) til HPV-negative PreservCyt-opløsningsprøver og til HPV-negative PreservCyt-opløsningsprøver beriget med HPV 31-, HPV16- og HPV18-plasmid-DNA ved tre gange detektionsgrænsen. Resultaterne indikerede, at ingen af disse organismer påvirkede påvisningen af HPV31-, HPV16- og HPV18-plasmid-DNA eller gav falsk-positive resultater i den HPV-negative prøve.

Tabel 15
Mikroorganismer, som er testet for analytisk specificitet

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

Interfererende stoffer

HPV-positive og HPV-negative cervikale prøver samt planlagte prøver blev anvendt til at vurdere effekten af endogene og eksogene interfererende stoffer, som potentielt kunne findes i cervikale prøver. De testmaterialer, der blev anvendt i disse undersøgelser, er beskrevet i Tabel 16. Koncentrationen af testede endogene og eksogene stoffer repræsenterer betingelser, som kan forekomme under prøvetagning.

Fuldblod, PBMC'er (Peripheral Blood Mononuclear Cells, mononukleære celler fra perifert blod) og cervical mucus blev testet som potentielle endogene interfererende stoffer, som kan findes i cervikale prøver. Niveauerne for hver enkelt testet interfererende stof og performanceobservationer er beskrevet i Tabel 17. På alle testede niveauer blev der ikke observeret nogen interferens for PBMC eller cervical mucus. Fuldblod viste ingen interferens, når det fandtes i synligt påviselige mængder på op til 2 %.

Tabel 16
Beskrivelse af interferenstestprøver

Prøvetype	Beskrivelse
HPV-positive cervikale prøver	10 individuelle HPV-positive PreservCyt-opløsningsprøver blev afmålt til test med og uden endogene interfererende stoffer
HPV-negative cervikale prøver	10 individuelle HPV-negative PreservCyt-opløsningsprøver blev afmålt til test med og uden endogene interfererende stoffer
Planlagte HPV-positive cervikale prøver	HPV-positiv (kanal 1) PreservCyt-opløsningsprøver blev fortyndet med HPV-negativ prøve til et omtrentligt niveau på 3 x detektionsgrænsen. HPV-type 16- (kanal 2) og 18- (kanal 3) plasmider blev tilsat ved ~ 3 x detektionsgrænsen.
Pools med PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske ved 3 x detektionsgrænsen	HPV-type 31-, 16- og 18-plasmider blev hver for sig fortyndet til 3 x detektionsgrænsen i pools med negative PreservCyt-opløsnings- og SurePath-konserveringsvæskeprøver.

Tabel 17
Resultater af interferenstest med endogene interfererende stoffer

Testet interfererende stof	Testede koncentrationer	Observeret interferens
Fuldblod	1 %, 1,5 %, 2 %, 3 % v/v	Over 2 %
PBMC	10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ celler/ml	Ingen
Cervikal mucus	Mucus indsamlet via cervical standardrengøringsprocedure	Ingen

18 ikke-receptpligtige hygiejneprodukter til kvinder og svangerskabsforebyggende produkter blev testet som potentielt interfererende stoffer. De testede potentielt interfererende stoffer og performanceobservationer i pools med PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske ved 3 x detektionsgrænsen er beskrevet i Tabel 18.

Tabel 18
Resultater af interferenstest med eksogene interfererende stoffer

Beskrivelse af interfererende stof	Observeret interferens
Svangerskabsforebyggende gel, skum	Ingen
Vaginale smøremidler	*Ja
Vaginalsæbe	Ingen
Anti-svampemidler indeholdende 1 % clotrimazol, phenazopyridinhydrochlorid, 1 % hydrocortison, 2 % miconazolnitrat, 6,5 % tioconazolsalve, 20 % benzocain	Ingen

* Replens[®] (gel mod topisk tørhed) gav negative resultater i bestemmelser af poolen med SurePath-konserveringsvæske ved 3 x detektionsgrænsen.

Matrix-sammenlignelighed

I alt 1.752 personer deltog i undersøgelsen, hvor man tog par af cervikale prøver indsamlet i henholdsvis PreservCyt-opløsning og SurePath-konserveringsvæske. Hvert par cervikale prøver blev analyseret ved hjælp af **cobas**[®] 4800 HPV-testen for at vurdere resultatoverensstemmelsen. I Tabel 19 blev prøver med positive resultater i en hvilken som helst af de tre HPV-detektionskanaler anset for at være positive. Prøver med negativt resultat i alle tre HPV-detektionskanaler blev anset for at være negative. Den positive overensstemmelse mellem SurePath-konserveringsvæske- og PreservCyt-opløsningsprøver var 96,4 %. Den negative overensstemmelse var 95,1 %, og den samlede overensstemmelse var 95,4 %.

Tabel 19
Oversigt over cobas[®] 4800 HPV-testresultater for co-indsamlede PreservCyt-opløsnings- og SurePath-konserveringsvæskeprøver ved brug af "HPV High Risk Panel"-testresultaterne

Cervikale prøvepar N = 1752		PreservCyt-opløsning (20 ml)		
		Positive	Negative	I alt
SurePath-konserveringsvæske (10 ml)	Positive	407	65	472
	Negative	15	1265	1280
	I alt	422	1330	1752

Positiv overensstemmelse = $407/422 = 96,4\%$ (95 % CI 94,2 %, 98,0 %)

Negativ overensstemmelse = $1265/1330 = 95,1\%$ (95 % CI 93,8 %, 96,2 %)

Samlet overensstemmelse = $1672/1752 = 95,4\%$ (95 % CI 94,3 %, 96,4 %)

Undersøgelsesresultaterne fra disse 1.752 personer blev desuden analyseret ved at kombinere resultaterne fra alle tre HPV-detektionskanaler. I denne analyse (Tabel 20) blev resultaterne fra kanalerne 1-3 kombineret. Den positive overensstemmelse mellem SurePath-konserveringsvæske- og PreservCyt-opløsningsprøver var 96,9 %. Den negative overensstemmelse var 98,0 %, og den samlede overensstemmelse var 97,9 %.

Tabel 20
Oversigt over cobas[®] 4800 HPV-testresultater for co-indsamlede PreservCyt-opløsnings- og SurePath-konserveringsvæskeprøver ved brug af "HPV High Risk Panel Plus Genotyping"-testresultaterne

Cervikale prøvepar N = 5256		PreservCyt-opløsning (20 ml)		
		Positive	Negative	I alt
SurePath-konserveringsvæske (10 ml)	Positive	492	94	586
	Negative	16	4654	4670
	I alt	508	4748	5256

Positiv overensstemmelse = $492/508 = 96,9\%$ (95 % CI 94,9 %, 98,2 %)

Negativ overensstemmelse = $4654/4748 = 98,0\%$ (95 % CI 97,6 %, 98,4 %)

Samlet overensstemmelse = $5146/5256 = 97,9\%$ (95 % CI 97,5 %, 98,3 %)

REFERENCER

1. Burd, Eileen M. 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. **16**:1-17.
2. zur Hausen, H. 2002. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nat Rev Cancer*. **2(5)**:342-50.
3. Walboomers, Jan M.M., Jacobs, Marcel V., Manos, M.M., et al. 1999. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *Journal of Pathology*. **189**:12-19.
4. Bernard HU. Review: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; **32S**, S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn, L. Review: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005; **32S**:S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; **122**:3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; **324**:17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; **91**:506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**:328-37.
10. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al. 1995. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 87, No. **11**:796-802.
11. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, K.V. Shah (2002) "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer" *J Clin Path* **55**:244-265.
12. Muñoz N, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, R. Herrero, X. Castellsagué, K.V. Shah, P.J.F. Snijders, and Chris J.L.M. Meijer, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003) "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer" *N Engl J Med* **348(6)**:518-527.
13. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; **88**:63-73.
14. Koutsky, L. 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. **102(5A)**:3-8.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;**191**:731-738.
16. Moscicki, A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; **24(S3)**; 42-51.
17. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1; **190(1)**:37-45.
18. Palmer Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005 Jun 1; **191(11)**:1808-16.
19. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal I, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis; long term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001; **195**:300-306.
20. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix, *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:252-58.
21. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001; **358(9295)**:1782-1783.
22. Myers, T.W. and Gelfand, D.H. 1991. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. **30**:7661-7666.
23. Davies, P., Kornegay, J., Iftner, T. 2001. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 15, No. **5**:677-700.
24. Birch, D.E., et al. 1996. The use of a thermally activated DNA polymerase PCR gives improved specificity, sensitivity and product yield without additives or extra process steps. *Nature*. Vol 381, **No 6581**:445-446.
25. Meng, Q., et al. 2001. Automated Multiplex Assay System for Simultaneous Detection of Hepatitis B Virus DNA, Hepatitis C Virus RNA, and Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA. *J Clin Microbiol*. Vol 39, **No 8**:2937-2945.
26. Longo, M.C., Berninger, M.S. and Hartley, J.L. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. **93**:125-128.
27. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology* **10**:413-417.
28. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.
29. Richmond, J.Y. and McKinney, R.W. eds. 1999. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. HHS Publication Number (CDC) 93-8395.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA:CLSI, 2005.
31. International Air Transport Association. *Dangerous Goods Regulations*, 48th Edition. 2007.
32. Wheeler, C.M., Hunt, W.C., Joste, N.E., Key, C.R., Quint, W.G.V. and Castle, P.E. 2009. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States. *J Natl Cancer Inst*. **101**:475-487.
33. Khan, M.J., Castle, P.E., Lorincz, A.T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D.R., Rush, B.B., Glass, A.G. and Schiffman, M. 2005. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *J Natl Cancer Inst*. **97**:1072-1079.
34. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**; 346-355.
35. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. 2002, American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Can Jour Clin* **53**: 342-362.

Oplysninger om dokumentrevision

Doc Rev. 3.0
12/2011

Afsnittet om **INDSAMLING, TRANSPORT OG OPBEVARING AF PRØVER** er blevet revideret for at fjerne kravet om, at SurePath-prøver skal nedkøles inden for 24 timer efter indsamling, og holdbarhedsangivelsen for SurePath-prøver er blevet ændret til 6 måneders holdbarhed ved 2-8°C og 14 dages holdbarhed ved 15-30°C.

Kontakt din lokale Roche-repræsentant for at få svar på eventuelle spørgsmål.



Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ 08876 USA
Et medlem af Roche-gruppen



Distributed by

Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877 273 3433)

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguará, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

ROCHE, COBAS, COBAS X, COBAS Z, EAGLEZ05 og AMPERASE er varemærker, der tilhører Roche.

Teknikken til forebyggelse af afsmitning i AmpErase-enzymet er omfattet af U.S. Patent 5.035.996 og tilsvarende udenlandske patenter, der tilhører Invitrogen Corporation, og licenseret til Roche Molecular Systems, Inc.

EPPENDORF MULTIPETTE og EPPENDORF COMBITIP er varemærker, der tilhører Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, Tyskland.

PRESEVRYT er et varemærke, der tilhører Cytoc Corporation.

REPLENS er et varemærke, der tilhører Lil' Drug Store Products, Inc.

SUREPATH er et varemærke, der tilhører TriPath Imaging, Inc.

Cyaninfarvestofferne i dette produkt er patenteret af GE Healthcare Bio-Sciences Corp. og Carnegie Mellon University og er kun givet i licens til Roche med henblik på inkorporering i forskningskomponenter og *in vitro*-diagnostik-kit. Enhver brug af sådanne kit til andre formål end forskning eller *in vitro*-diagnostik kræver underlicenser fra GE Healthcare Bio-Sciences Corp., Piscataway, New Jersey, USA og Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.

Copyright 2011 Roche Molecular Systems, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

12/2011
Doc Rev. 3.0

(05641225001-05ENGL)
05990246001-03



Roche Diagnostics GmbH
D-68298 Mannheim

