

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

REF GXBLAD-CD-CE-10

Gebrauchsanweisung

IVD CE

Marken-, Patent- und Urheberschutzangaben

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid, the Cepheid logo, GeneXpert, and Xpert are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2023 Cepheid.

Cepheid[®], das Cepheid-Logo, GeneXpert[®] und Xpert[®] sind Marken von Cepheid, die in den USA und anderen Ländern eingetragen sind.

Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

MIT DEM ERWERB DIESES PRODUKTS WIRD DEM KÄUFER DAS NICHT ÜBERTRAGBARE RECHT ZU SEINER VERWENDUNG ENTSPRECHEND DER VORLIEGENDEN GEBRAUCHSANWEISUNG GEWÄHRT. ES WERDEN KEINE ANDEREN RECHTE ÜBERTRAGEN, WEDER AUSDRÜCKLICH NOCH STILLSCHWEIGEND ODER DULDEND. DARÜBER HINAUS GEHT AUS DEM ERWERB DIESES PRODUKTS KEIN RECHT DES WEITERVERKAUFS HERVOR.

© 2016–2023 Cepheid.

Ausführliche Liste der Änderungen siehe Revisionsverlauf.

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.

1 Markenname

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Verwendungszweck

Xpert Bladder Cancer Detection zur Durchführung auf den Cepheid GeneXpert[®]-Instrumentensystemen ist ein qualitativer *In-vitro*-Diagnostiktest zum Monitoring von erwachsenen Patienten, bei denen früher bereits Blasenkrebs diagnostiziert worden war, hinsichtlich eines Blasenkrebs-Rezidivs. Der Test verwendet eine Spontanurinprobe und misst fünf Ziel-mRNA-Konzentrationen (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) mittels Reverse-Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) in Echtzeit. Xpert Bladder Cancer Detection ist indiziert als Hilfsmittel zur herkömmlichen klinischen Beurteilung bei der Überwachung von erwachsenen Patienten, bei denen früher bereits Blasenkrebs diagnostiziert worden war, hinsichtlich eines Blasenkrebs-Rezidivs und sollte zur Bewertung eines möglichen Wiederauftretens der Erkrankung in Zusammenschau mit anderen klinischen Werten verwendet werden.

4 Zusammenfassung und Erklärung

Blasenkrebs liegt weltweit unter den am häufigsten auftretenden Krebsarten bei Männern an 7. Stelle und bei Frauen an 17. Stelle.¹ Blasenkrebs kommt am häufigsten in den entwickelten Ländern vor und liegt in der westlichen Welt unter den am häufigsten auftretenden Krebsarten bei Männern an 4. Stelle und bei Frauen an 9. Stelle. 75 % der neu diagnostizierten Fälle von Blasenkrebs sind nicht muskelinvasive Karzinome, während 25 % der übrigen diagnostizierten Krebserkrankungen muskelinvasiv sind und radikale Interventionen erforderlich machen.¹ Die Häufigkeit von Blasenkrebs, der zugleich unter allen Krebsarten die höchste Rezidivrate hat, bedeutet eine enorme zusätzliche finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme. Die Inzidenz von Blasenkrebs ist in bestimmten Ländern rückläufig. Man vermutet hier einen Zusammenhang mit dem Rückgang des Tabakkonsums und einer besseren Betriebshygiene in Hochrisiko-Berufen. Die weltweite Belastung wird jedoch vorwiegend in Entwicklungsländern und insbesondere in China, wo viele Menschen rauchen und die Einwohnerzahl hoch ist, noch weiter steigen. Die Prävalenzrate von Blasenkrebs ist die höchste aller urologischen Krebsarten.¹ In den USA steigt die Inzidenz von Blasenkrebs in der alternden Bevölkerung weiterhin an und die neuesten Schätzungen für 2015 liegen bei über 74.000 Fällen. Zudem leben derzeit mehr als 500.000 Menschen in den USA mit Blasenkrebs.² In der Europäischen Union (EU) liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate für Männer bei 27 pro 100.000 und für Frauen bei sechs pro 100.000. Inzidenz, Prävalenz und Mortalität variieren je nach Region und Land.¹ Blasenkrebs betrifft in den USA und in Europa am häufigsten Menschen über 60 Jahren.² Die Inzidenzraten sind bei Männern fast viermal höher als bei Frauen und am höchsten in der Bevölkerung mit weißer Hautfarbe.²

Das häufigste Symptom von Blasenkrebs ist eine Mikro- oder schmerzlose Makrohämaturie, die bei etwa 80–90 % der Patienten mit der Diagnose Blasenkrebs auftritt. Menschen, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium zum Arzt gehen, leiden neben der Hämaturie mit größerer Wahrscheinlichkeit an Symptomen wie Rücken- oder Beckenschmerzen. Das klinische Bild ist bei den meisten Patienten unauffällig und die Diagnose erfordert invasivere Tests.

Blasenkrebs hat mit häufig nicht weniger als 70 % innerhalb von fünf Jahren nach erfolgreicher Behandlung unter den malignen Erkrankungen die höchste Rezidivrate. Die Mehrheit der Patienten mit Blasenkrebs kann zwar erfolgreich organerhaltend behandelt werden, doch bei den meisten kommt es zu einem Rezidiv oder einer Progression. Diese hohe Rezidiv-/Progressionsrate macht ein sorgfältiges und genaues Monitoring als Mittel zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung erforderlich. Dank dieses Monitorings verbessert sich das Überleben drastisch.³

Derzeit besteht eine große Nachfrage nach Tests mit einer besseren Sensitivität und schnellerer Laufzeit für symptomatische Patienten. Xpert Bladder Cancer Detection nutzt die Cepheid GeneXpert-Instrumentensysteme, um die Expression von fünf mRNA-Zielsequenzen in einer Spontanurinprobe in einer abgeschlossenen Kartusche zu messen. Diese leicht zu bedienende und schnelle Lösung erfordert weniger als zwei Minuten aktive Hands-on-Time und hat eine Laufzeit von insgesamt etwa 90 Minuten.

5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert-Instrumentensysteme automatisieren und integrieren die Probenbearbeitung, die Nukleinsäureamplifikation und die Detektion der Zielsequenzen in einfachen oder komplexen Proben unter Verwendung von Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktions-(PCR-) und Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions-(RT-PCR-)Assays. Die Systeme bestehen aus einem Instrument, einem PC und einer vorinstallierten Software zur Durchführung der Tests und zum Anzeigen der Ergebnisse. Die Systeme sehen die Verwendung von Einweg-Kartuschen vor, die die PCR-Reagenzien enthalten und in denen der PCR-Prozess abläuft. Da die Kartuschen abgeschlossen sind und die Proben zu keiner Zeit in Kontakt mit Arbeitsteilen der Instrumentenmodule kommen, wird die Gefahr der Kreuzkontamination zwischen Proben auf ein Minimum reduziert. Eine vollständige Beschreibung des Systems findet sich im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder dem *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

Xpert Bladder Cancer Detection umfasst Reagenzien zum Nachweis von fünf mRNA-Zielsequenzen (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH und IGF2). ABL1 dient als Probenadäquanzkontrolle (Sample Adequacy Control, SAC). ABL1 stellt sicher, dass die Probe humane Zellen und humane RNA enthält. Für ein gültiges Testergebnis ist ein positives ABL1-Signal erforderlich. Eine Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC) ist zur Verifizierung der Rehydrierung der Reagenzien, der Befüllung des PCR-Gefäßes in der Kartusche, der Sondenintegrität und der Farbstoffstabilität enthalten. Eine Cepheid-interne Kontrolle (Cepheid Internal Control, CIC) zur Detektion einer durch die Probe verursachten Inhibition der Echtzeit-RT-PCR ist in jeder Kartusche enthalten.

Urinproben müssen zunächst mit dem Xpert® Urin-Transportreagenz-Kit durch Transferieren von 4,5 ml Urin in das Urin-Transportröhrchen und Mischen des Inhalts durch dreimaliges Invertieren des Röhrchens vorbehandelt werden. Mit der Xpert Bladder Cancer Detection beiliegenden Transferpipette werden 4 ml vorbehandelter Urin in die Probenkammer der Kartusche transferiert.

Alle für die Probenvorbereitung und die RT-PCR-Analyse benötigten Reagenzien sind in der Kartusche geladen. Zellen in der Urinprobe werden auf einem Filter eingefangen und durch Beschallung lysiert. Die freigesetzte Nukleinsäure wird eluiert und mit RT-PCR-Reagenzien gemischt, und die Lösung wird dann automatisch in den Reaktionsbehälter für die RT-PCR und Analyse überführt. Die Zeit bis zum Ergebnis beträgt etwa 90 Minuten.

Xpert Bladder Cancer Detection liefert **POSITIVE** oder **NEGATIVE** Testergebnisse, die auf den Resultaten eines linearen Diskriminanzanalyse-(LDA-)Algorithmus basieren, der wiederum die Ergebnisse des Schwellenwert-Zyklus (Ct) der fünf mRNA-Zielsequenzen nutzt. Es ist nicht nötig, alle mRNA-Zielsequenzen nachzuweisen, um ein **POSITIVES (POSITIVE)** Testergebnis zu erhalten.

6 Reagenzien und Instrumente

6.1 Enthaltene Materialien

Das Xpert Bladder Cancer Detection-Kit enthält genügend Reagenzien zur Bearbeitung von 10 Qualitätskontrollproben bzw. Urinproben, die mit dem Xpert Urin-Transportreagenz-Kit (Best.-Nr. GXUTR-CE-30) vorbehandelt wurden. Das Xpert Bladder Cancer Detection-Kit enthält die folgenden Komponenten:

Xpert Bladder Cancer Detection-Kartuschen mit integrierten Reaktionsbehältern	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kügelchen 1, Kügelchen 2 und Kügelchen 3 (gefrieretrocknet) • Elutionsreagenz 	<p>Je 1 pro Kartusche 1,5 ml pro Kartusche</p>
Einweg-Transferpipetten	1 Beutel à 10 Stck. pro Kit
CD	1 pro Kit
<ul style="list-style-type: none"> • Assay-Definitionsdatei • Gebrauchsanweisung (Packungsbeilage) 	

Anmerkung Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf www.cepheid.com oder <https://www.cepheidinternational.com> unter dem Register **SUPPORT** erhältlich.

Anmerkung Das bovine Serumalbumin (BSA) in den Kügelchen dieses Produkts wurde ausschließlich aus bovinem Plasma gewonnen und hergestellt, das aus den USA stammt. Die Tiere erhielten keinerlei Wiederkäuer- oder anderes Tierprotein mit dem Futter und wurden ante- und post-mortem Tests unterzogen. Bei der Verarbeitung wurde das Material nicht mit anderen Tiermaterialien vermischt.

7 Aufbewahrung und Handhabung

- Bewahren Sie die Xpert Bladder Cancer Detection-Kartuschen und -Reagenzien bei 2 °C–28 °C auf.
- Öffnen Sie den Deckel der Kartusche erst, wenn Sie bereit sind, die Testung durchzuführen.
- Die Kartuschen innerhalb von 30 Minuten nach Öffnen des Deckels verwenden.
- Keine leckenden Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Xpert Urin-Transportreagenz-Kit (Best.-Nr. GXUTR-CE-30) zur Vorbehandlung von Primärharnproben. Das Kit besteht aus einem Röhrchen mit Xpert Urin-Transportreagenz und einer Transferpipette.
- GeneXpert Dx Instrument oder eines der GeneXpert Infinity Systeme (Bestellnummer variiert abhängig von der Konfiguration): GeneXpert Instrument, Computer, Barcodescanner, Benutzerhandbuch.
 - Für das GeneXpert Dx-System: GeneXpert Dx-Software ab Version 4.7b
 - Für die Systeme GeneXpert Infinity-80 und Infinity-48s: Xpertise Software ab Version 6.4b
- Drucker: Falls ein Drucker benötigt wird, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Cepheid, um einen empfohlenen Drucker zu erwerben.

9 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur zum Gebrauch als *In-vitro*-Diagnostikum.
- Sämtliche biologischen Proben sind als infektiös zu behandeln. Alle Patientenproben sollten mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden. Richtlinien zur Handhabung von Proben sind erhältlich bei der Weltgesundheitsorganisation oder bei den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention.
- Es sind die Sicherheitsverfahren der jeweiligen Institution für den Umgang mit Chemikalien und die Handhabung von biologischen Proben zu beachten.
- Die Leistungsmerkmale dieses Tests wurden ausschließlich mit den im Abschnitt „Verwendungszweck“ aufgeführten Probentypen ermittelt. Die Leistung dieses Assays bei Verwendung anderer Probentypen oder Proben wurde nicht untersucht.
- Urinproben sind mit dem Xpert Urin-Transportreagenz-Kit (Best.-Nr. GXUTR-CE-30) vorzubehandeln.
- Xpert Bladder Cancer Detection-Kartuschen nur zur Zugabe von mit dem Xpert Urin-Transportreagenz vorbehandelten Proben öffnen.
- Keine Kartuschen verwenden, die fallen gelassen oder geschüttelt wurden.

- Kartuschen mit beschädigtem Reaktionsbehälter dürfen nicht verwendet werden.
- Jede Xpert Bladder Cancer Detection-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Probe. Verwenden Sie Einwegpipetten nicht wieder.
- Kartuschen, die nass aussehen oder deren Deckelversiegelung aufgebrochen zu sein scheint, dürfen nicht verwendet werden.
- Das Etikett mit der Proben-ID nicht auf den Kartuschendeckel oder über das Barcode-Etikett kleben.
- Um eine Kontamination der Patientenproben oder Reagenzien zu vermeiden, werden die Einhaltung der Guten Laborpraxis und Handschuhwechsel nach Handhabung jeder Patientenprobe empfohlen.
- Konsultieren Sie das Personal für umweltgerechte Abfallentsorgung in Ihrer Institution für die ordnungsgemäße Entsorgung gebrauchter Kartuschen und unbenutzter Reagenzien. Überprüfen Sie die Richtlinien Ihres Bundesstaates, des Hoheitsgebiets und Standortes, da sich diese möglicherweise von den bundesweiten Entsorgungsrichtlinien unterscheiden. Dieses Material weist möglicherweise Merkmale von Sondermüll auf und muss entsprechend entsorgt werden. Einrichtungen sollten die jeweiligen Vorschriften zur Entsorgung von Sondermüll beachten.

10 Chemische Gefahren

Laut der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) gilt dieses Material nicht als gefährlich.

11 Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

- Nur mit Urinproben verwenden, die mit dem Xpert Urin-Transportreagenz-Kit (Best.-Nr. GXUTR-CE-30) vorbehandelt wurden. Bei der Entnahme und Handhabung von Urinproben die Herstelleranweisungen befolgen.
- Urinproben sollten innerhalb von einer Stunde nach der Primärharn-Entnahme in die Xpert Urin-Transportröhrchen transferiert werden. Vor dem Transferieren des Urins in Xpert Urin-Transportröhrchen ist sicherzustellen, dass der Urin im Urinsammelgefäß durch dreimaliges Invertieren gemischt wurde.
- Die in Xpert Urin-Transportröhrchen aufbewahrten Urinproben sollten bei 2 °C–28 °C ins Labor transportiert werden.
- In Xpert Urin-Transportröhrchen aufbewahrte Urinproben sind vor dem Test mit Xpert Bladder Cancer Detection bis zu sieben Tage bei 2–28 °C stabil.

12 Verfahren

12.1 Vorbereitung der Kartusche

Wichtig Der Test muss innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Probe in die Kartusche begonnen werden.

1. Die Kartusche aus der Verpackung nehmen.
2. Das Xpert Urin-Transportröhrchen zum Mischen dreimal umdrehen.
3. Öffnen Sie den Kartuschendeckel.
4. Den Deckel des Transportröhrchens öffnen.
5. Die Probe bis zur 4-ml-Marke in die Transferpipette einfüllen.
 - a) Den Ballon der Transferpipette zusammendrücken.
 - b) Die Pipette in das Transportröhrchen einführen.
 - c) Den Ballon loslassen, sodass sich die Transferpipette bis zur 4-ml-Marke füllt.
 - d) Das restliche Probenmaterial bei 2–28 °C für den Fall aufbewahren, dass der Test wiederholt werden muss.

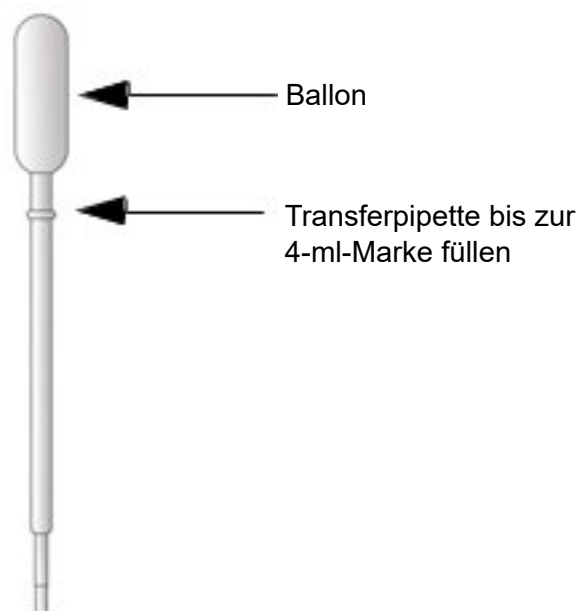


Abbildung 1. Xpert Bladder Cancer Detection-Transferpipette

6. Den Inhalt der Pipette in die Probenkammer der Kartusche exprimieren.



Abbildung 2. Xpert Bladder Cancer Detection-Kartusche (Ansicht von oben)

7. Den Kartuschendeckel schließen.

12.2 Testbeginn

Wichtig

Bevor der Test gestartet wird, ist sicherzustellen, dass die Assay-Definitionsdatei (ADF) für Xpert Bladder Cancer Detection in die Software importiert wurde.

In diesem Abschnitt werden die Standardschritte bei der Bedienung des GeneXpert-Instrumentensystems beschrieben. Detaillierte Anweisungen finden Sie, abhängig vom benutzten Modell, im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*.

Anmerkung Die zu befolgenden Schritte können sich von der hier enthaltenen Beschreibung unterscheiden, falls der Standard-Arbeitsfluss des Systems vom Systemverwalter geändert wurde.

1. Schalten Sie das GeneXpert-Instrumentensystem ein:
 - Schalten Sie bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments zuerst das Instrument und dann den Computer ein. Die GeneXpert-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die GeneXpert Dx-Software auf dem Windows®-Desktop gestartet werden.
 - oder
 - Bei Verwendung des GeneXpert Infinity-Instruments das Instrument hochfahren. Die Xpertise-Software startet automatisch oder muss eventuell durch einen Doppelklick auf das Verknüpfungssymbol für die Xpertise-Software auf dem Windows-Desktop gestartet werden.
 2. Melden Sie sich mit Ihrem Benutzernamen und Kennwort bei der Software des GeneXpert-Instrumentensystems an. Klicken Sie im Fenster des GeneXpert Systems auf **Test erstellen (Create Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Anforderungen (Orders)** und **Test anfordern (Order Test)** (Infinity). Das Fenster **Test erstellen (Create Test)** erscheint.
 3. Scannen oder tippen Sie die Proben-ID (Sample ID) ein. Vermeiden Sie Tippfehler beim Eintippen der Proben-ID (Sample ID). Die Proben-ID (Sample ID) ist mit den Testergebnissen verknüpft und erscheint im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“ sowie in allen Berichten. Das Dialogfenster „Kartusche scannen (Scan Cartridge)“ erscheint.
 4. Scannen Sie den Strichcode der Xpert Bladder Cancer Detection-Kartusche ein. Das Fenster „Test erstellen (Create Test)“ erscheint. Anhand der über den Barcode erhaltenen Informationen werden die folgenden Felder automatisch ausgefüllt: „Assay auswählen (Select Assay)“, „Reagenzchargen-ID (Reagent Lot ID)“, „Kartuschen-Seriennr. (Cartridge SN)“.
 5. Klicken Sie auf **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) bzw. **Einreichen (Submit)** (Infinity). Geben Sie Ihr Kennwort ein, falls eine entsprechende Aufforderung angezeigt wird.
 6. Bei Verwendung des GeneXpert Infinity Systems stellen Sie die Kartusche auf das Förderband. Die Kartusche wird automatisch geladen, der Test wird ausgeführt, und die benutzte Kartusche wird in den Abfallbehälter gelegt.
- oder
- Bei Verwendung des GeneXpert Dx-Instruments:
- a) Öffnen Sie die Klappe des Instrumentenmoduls mit der grün blinkenden Leuchte und laden Sie die Kartusche.
 - b) Schließen Sie die Klappe. Der Test beginnt und die grüne Leuchte hört auf zu blinken. Wenn der Test abgeschlossen ist, erlischt die Leuchte.
 - c) Warten Sie, bis das System die Klappenverriegelung freigegeben hat, und öffnen Sie anschließend die Modulklappe. Nehmen Sie die Kartusche heraus.
 - d) Verbrauchte Kartuschen müssen entsprechend den üblichen Praktiken Ihrer Einrichtung in einem geeigneten Proben-Abfallbehälter entsorgt werden. Siehe Abschnitt 9. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

13 Anzeigen und Drucken der Ergebnisse

In diesem Abschnitt sind die grundsätzlichen Schritte für Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse aufgelistet. Detailliertere Anweisungen zum Anzeigen und Ausdrucken der Ergebnisse finden Sie im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Dx System* oder im *Benutzerhandbuch für das GeneXpert Infinity System*, je nachdem, welches Instrument Sie verwenden.

1. Klicken Sie auf das Symbol **Ergebnisse anzeigen (View Results)**, um die Ergebnisse anzuzeigen.
2. Nach Durchführen des Tests klicken Sie auf die Schaltfläche **Bericht (Report)** im Fenster „Ergebnisse anzeigen (View Results)“, um eine Berichtdatei im PDF-Format anzuzeigen bzw. zu erstellen.

14 Qualitätskontrolle

Eingebaute Qualitätskontrollen

Jeder Test enthält eine Interne Kontrolle (CIC), eine Sondenprüfungskontrolle (PCC) und eine ABL1-Kontrolle.

- **Cepheid-interne Kontrolle (CIC):** Die CIC ist eine Armored RNA®-Kontrolle in Form eines getrockneten Kügelchens, das in jeder Kartusche zur Detektion einer probenbedingten Hemmung der RT-PCR enthalten ist. Die CIC ist erfolgreich, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **Sondenprüfungskontrolle (PCC):** Vor Beginn der PCR misst das GeneXpert-Instrumentensystem das Fluoreszenzsignal der Sonden, um die Rehydrierung der Kügelchen, Füllung des Reaktionsbehälters, Unversehrtheit der Sonden und Stabilität des Farbstoffs zu überprüfen. Die PCC hat den Test „bestanden“, wenn sie die validierten Akzeptanzkriterien erfüllt.
- **ABL1-Kontrolle:** Diese Probenadäquanzkontrolle (SAC) stellt sicher, dass die Probe humane Zellen und humane RNA enthält. Für ein gültiges Testergebnis ist das ABL1-Signal erforderlich. Ein negatives ABL1-Signal bedeutet, dass die Probe humane Zellen nicht in ausreichender Menge enthält oder dass die Probe sich zersetzt hat.
- **Externe Kontrollen (nicht mitgeliefert):** Externe Kontrollen müssen in Übereinstimmung mit lokalen, bundesstaatlichen und bundesweiten Akkreditierungsvorschriften verwendet werden.

15 Interpretation der Ergebnisse

Das GeneXpert-Instrumentensystem interpretiert die Ergebnisse anhand der gemessenen Fluoreszenzsignale und eingebauten Berechnungsalgorithmen. Die Ergebnisse werden auf den Registerkarten „Testergebnis (Test Result)“, „LDA-Summen (LDA Totals)“ und „Analyt-Ergebnis (Analyte Result)“ im Fenster **Ergebnisse anzeigen (View Results)** angezeigt. Testergebnis, LDA-Summen und Analyt-Ergebnisse erscheinen auch im Testbericht.

Tabelle 1. Repräsentative Ergebnisse mit Xpert Bladder Cancer Detection und Auswertung

Ergebnis	Interpretation
POSITIV (POSITIVE) Siehe Abbildung 3 und Abbildung 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Die LDA-Summe (Ergebnis eines Algorithmus, der die Ct-Werte von ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH und IGF2 verwendet) ist größer oder gleich dem Grenzwert. • Die LDA-Summe muss im gültigen Bereich von -20 bis 20 liegen. • ABL1: Der ABL1-Ct liegt im gültigen Bereich. • CIC: Keine Angabe. Die CIC-Ergebnisse werden ignoriert, da die Assay-Zielsequenzen in positiven Proben diese Kontrolle stören können. • PCC – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
NEGATIV (NEGATIVE) Siehe Abbildung 5 und Abbildung 6.	<ul style="list-style-type: none"> • Die LDA-Summe liegt unterhalb des Grenzwerts. • ABL1: Der ABL1-Ct liegt im gültigen Bereich. • CIC: Der CIC-Ct liegt im gültigen Bereich. • PCC – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID) Siehe Abbildung 7 und Abbildung 8.	An- oder Abwesenheit von Ziel-mRNAs kann nicht bestimmt werden. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 und CIC: ABL1-Ct und/oder CIC-Ct erfüllen nicht die Akzeptanzkriterien oder eine oder mehrere der Wachstumskurven erfüllen nicht die Akzeptanzkriterien. • PCC – BEST. (PASS); alle Sondenprüfungsergebnisse waren erfolgreich. • Der Zellgehalt der Probe ist zu gering, die PCR wurde inhibiert oder die Probe wurde nicht sachgemäß entnommen.
FEHLER (ERROR)	An- oder Abwesenheit von Ziel-mRNAs kann nicht bestimmt werden. <ul style="list-style-type: none"> • PCC DEFEKT (FAIL); ein oder alle Sondenprüfungsergebnisse waren nicht erfolgreich. • Mögliche Gründe für einen Fehler können die unsachgemäße Füllung des Reaktionsbehälters, ein Problem mit der Unversehrtheit einer Reagenzsonde, das Überschreiten von Druckgrenzen oder ein Fehler bei der Ventilpositionierung sein.

Ergebnis	Interpretation
KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)	An- oder Abwesenheit von Ziel-mRNAs kann nicht bestimmt werden. <ul style="list-style-type: none"> • KEIN ERGEBNIS (NO RESULT) bedeutet, dass nicht genügend Daten erfasst wurden. Beispielsweise könnte der Benutzer den Test abgebrochen haben, bevor er abgeschlossen war. • PCC – KA (NA) (keine Angabe)

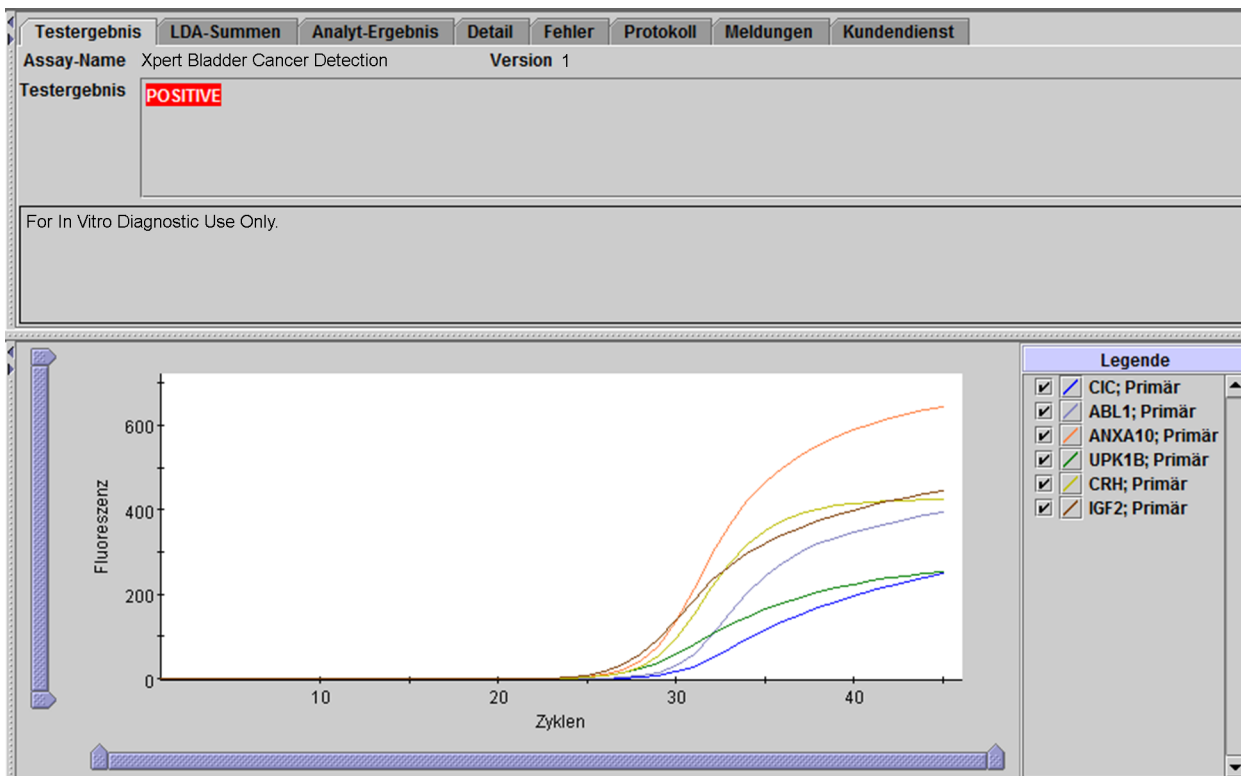


Abbildung 3. POSITIVES ERGEBNIS

Kategorienname	Min. gültig	Cutoff	Max. gültig	LDA-Summe
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	1,1976

Abbildung 4. LDA-Summe – POSITIVES ERGEBNIS

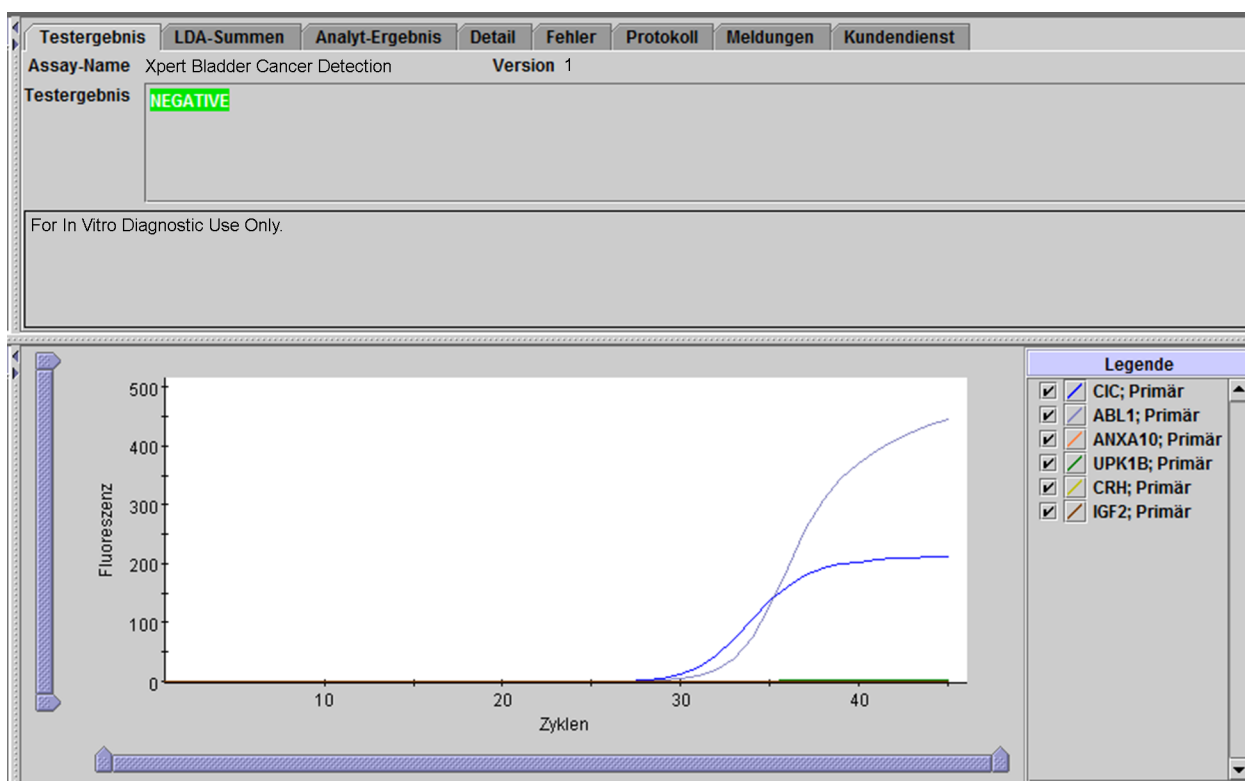


Abbildung 5. NEGATIVES ERGEBNIS

Kategorienname	Min. gültig	Cutoff	Max. gültig	LDA-Summe
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	0,0360

Abbildung 6. LDA-Summe – NEGATIVES ERGEBNIS

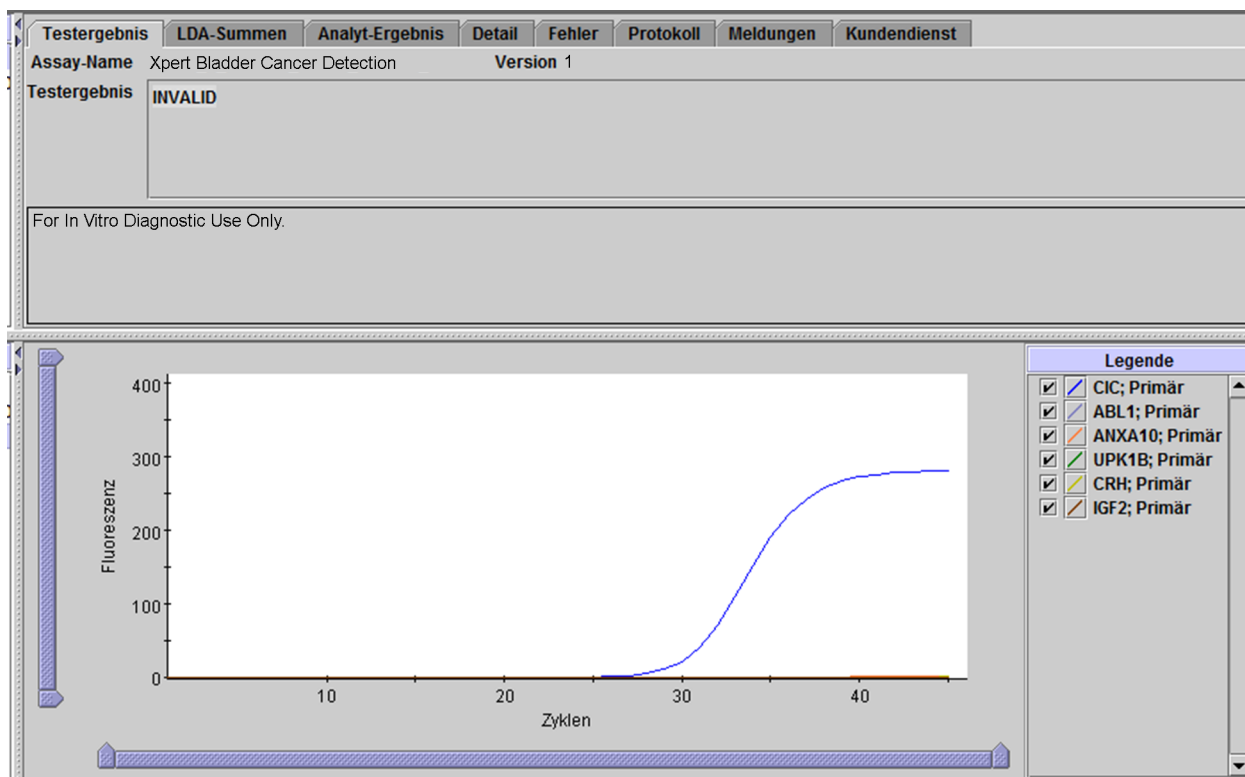


Abbildung 7. UNGÜLTIG (INVALID)

The screenshot shows the 'LDA-Summen' window. It contains a table with the following data:

Kategorienname	Min. gültig	Cutoff	Max. gültig	LDA-Summe
LDA	-20,0000	0,4550	20,0000	

Abbildung 8. LDA-Summe – UNGÜLTIG

16 Wiederholungstests

16.1 Testwiederholung

Verwenden Sie für den Wiederholungstest aufgrund eines auf **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**, **UNGÜLTIG (INVALID)**, oder **FEHLER (ERROR)** lautenden Ergebnisses eine neue Kartusche (verwenden Sie die alte Kartusche nicht nochmals).

1. Nehmen Sie eine neue Kartusche aus dem Kit.
2. Siehe Abschnitt 12.1. Vorbereitung der Kartusche und Abschnitt 12.2. Testbeginn.

17 Einschränkungen

- Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen. Ergebnisse von Xpert Bladder Cancer Detection sollten unter Berücksichtigung anderer Labor- und klinischer Daten interpretiert werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.
- Die Leistung von Xpert Bladder Cancer Detection wurde ausschließlich mit den in dieser Packungsbeilage beschriebenen Verfahren mit Urinproben von Patienten im Alter von 19 bis 95 Jahren validiert.
- Xpert Bladder Cancer Detection weist ABL1-, CRH-, IGF2-, UPK1B- und ANXA10-mRNA in Spontanurinproben nach. Erkrankungen und Arzneimittel, die erhöhte Werte dieser mRNA im Urin verursachen, können ein positives Testergebnis zur Folge haben.
- Zu fehlerhaften Testergebnissen kann es kommen, wenn die Probe unsachgemäß entnommen, gehandhabt oder gelagert wurde oder Proben verwechselt wurden. Zur Vermeidung fehlerhafter Ergebnisse sind die Anweisungen in dieser Packungsbeilage sorgfältig zu befolgen.
- Eine Störung des Assays kann in Anwesenheit von Albumin, Bilirubin, Hämoglobin, Vollblut, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Nitrofurantoin und Phenazopyridin-HCl beobachtet werden. Die tolerierten Höchstwerte für diese Substanzen sind – wie in Tabelle 7 aufgeführt – 1,92 g/dl für Albumin, 11,25 mg/dl für Bilirubin, 0,153 g/dl für Hämoglobin, 1 % für Vollblut, 6e6 CFU/ml für *Candida albicans*, 6e5 CFU/ml für *Escherichia coli*, 6e7 CFU/ml für *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 CFU/ml für BCG, 60 mg/dl für Nitrofurantoin und 25,32 mg/dl für Phenazopyridin-HCl.
- Mutationen oder Polymorphismen in Primer oder Sonden bindenden Regionen können zu falschen, jedoch plausibel erscheinenden Ergebnissen führen.

18 Erwartete Werte

18.1 Werte von gesunden Freiwilligen und zum Urologen überwiesenen Patienten

Xpert Bladder Cancer Detection wurde mit Urinproben von gesunden Freiwilligen und zum Urologen überwiesenen Patienten ohne Blasenkrebs-Symptome oder Blasenkrebs in der Vorgeschichte im Rahmen einer Studie zur Assayspezifität durchgeführt (siehe auch Spezifität unter Klinische Leistungsfähigkeit weiter unten). Die Verteilung der LDA-Summen ist in Abbildung 9 dargestellt. Der Assay-Grenzwert ist mit einer gestrichelten blauen Linie markiert.

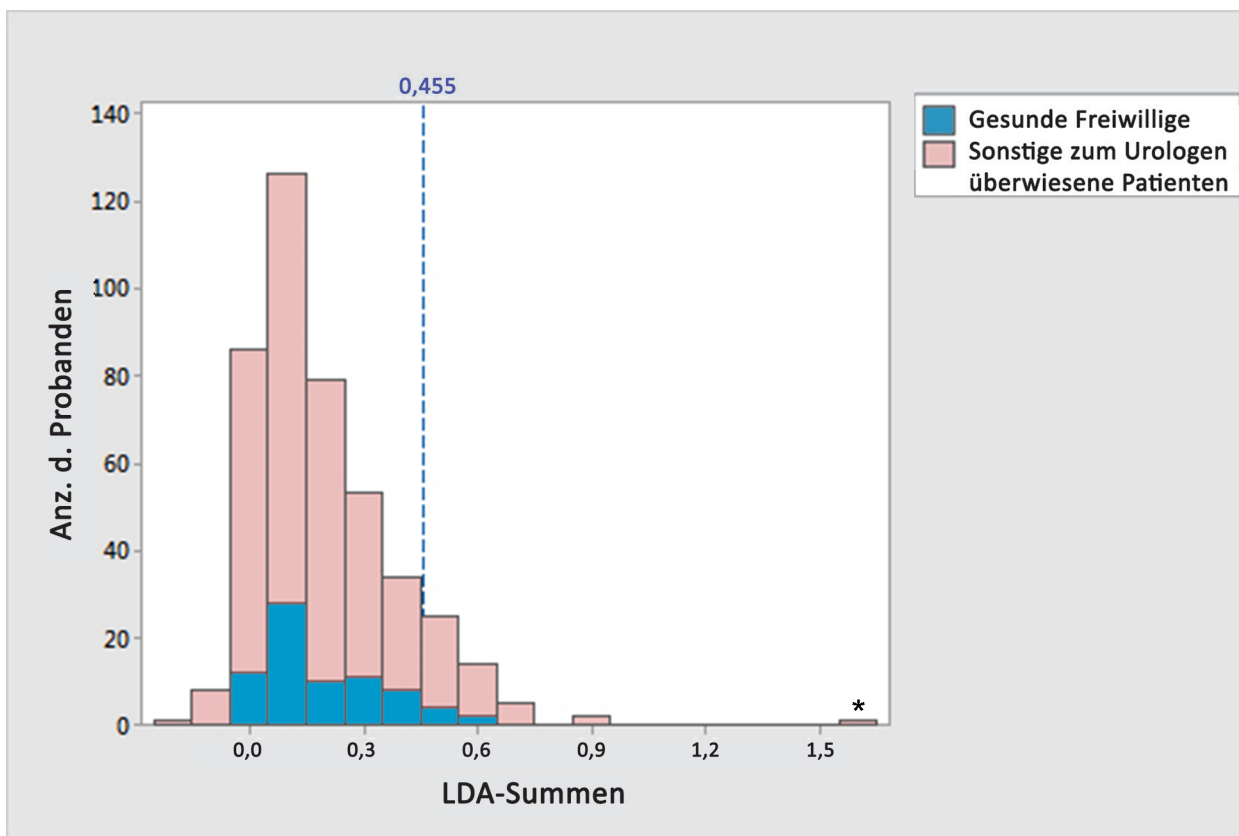


Abbildung 9. Histogramm der LDA-Summen für den Blasenkrebs-Nachweisassay bei gesunden Freiwilligen und sonstigen zum Urologen überwiesenen Patienten

*Ein Patient mit der Diagnose Blasenkrebs, dargestellt als maximale LDA-Summe (Ausreißer ganz rechts)

18.2 Werte von Patienten mit Blasenkrebs-Symptomen

Die Verteilung der Ergebnisse für die LDA-Summen bei Proben, die im Rahmen einer prospektiven Studie von Patienten mit Blasenkrebs-Symptomen entnommen wurden, ist in Abbildung 10 dargestellt. (Siehe auch Abschnitt 19.1. Leistung im Vergleich zur Standardversorgung). Die Verteilung ist für Patienten dargestellt, die basierend auf Zystoskopie und histologischen Befunden Blasenkrebs hatten (POS) bzw. nicht Blasenkrebs hatten (NEG). Der Assay-Grenzwert ist mit einer gestrichelten blauen Linie markiert.

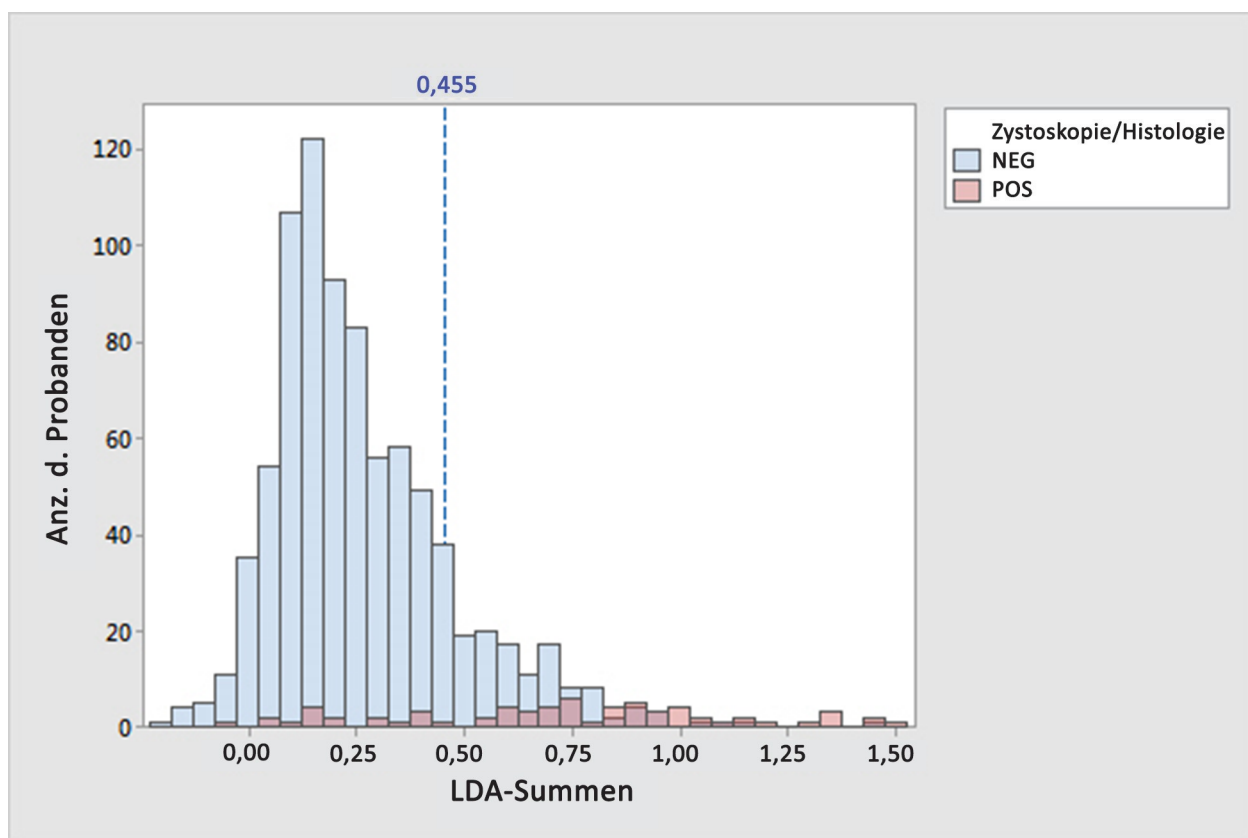


Abbildung 10. Histogramm der LDA-Summen von Xpert Bladder Cancer Detection bei Patienten mit Blasenkrebs-Symptomen

19 Leistungsmerkmale

19.1 Leistung im Vergleich zur Standardversorgung

Die Leistungsmerkmale von Xpert Bladder Cancer Detection wurden an Prüfbzentren in den USA, Kanada und der EU untersucht. In die Studie aufgenommen wurden Personen mit Blasenkrebs-Symptomen. Zu Studienzwecken wurden symptomatische Patienten als solche Patienten definiert, bei denen innerhalb von 12 Wochen vor Aufnahme in die Studie vom Patienten berichtete Makro- oder asymptomatische Mikrohämaturie aufgetreten war. Von den für die Studie geeigneten Patienten wurden Spontanurinproben zum Test mit Xpert Bladder Cancer Detection entnommen. Die Ergebnisse von Xpert Bladder Cancer Detection wurden mit Zystoskopiebefunden verglichen. Positive und verdächtige Zystoskopiebefunde wurden histologisch bestätigt. Patienten mit positiven oder verdächtigen Zystoskopiebefunden, aber negativen histologischen Befunden galten als Blasenkrebs-negativ. Patienten mit positiven und/oder verdächtigen Zystoskopiebefunden, bei denen keine Histologie vorlag, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Insgesamt wurden ursprünglich 1124 Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen. Von diesen erfüllten 895 die Einschlusskriterien und hatten mit Xpert Bladder Cancer Detection gültige Ergebnisse.

Die demographischen Daten für die 895 Studienteilnehmer sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Zusammenfassung der demographischen Daten – Studie zum Blasenkrebs-Nachweis

Kategorie		N(%)
Geschlecht	Männlich	511 (57,1 %)
	Weiblich	384 (42,9 %)

Kategorie		N(%)	
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	756	(84,5 %)
	Hispanoamerikanisch	37	(4,1 %)
	Schwarz- oder Afroamerikanisch	81	(9,0 %)
	Asiatisch	9	(1,0 %)
	Sonstiges	6	(0,7 %)
	Unbekannt	6	(0,7 %)
Raucherstatus	Aktuell Raucher	145	(16,2 %)
	Ehemals Raucher	316	(35,3 %)
	Niemals geraucht	434	(48,5 %)
Hämaturie in der Vorgeschichte	Makrohämaturie	487	(54,4 %)
	Asymptomatische Mikrohämaturie	408	(45,6 %)
Alter (Jahre)			Mittel ± SD (Bereich)
	Insgesamt	895	62,3 ± 13,6 (19–95)
	Männlich	511 (57,1 %)	64,8 ± 13,0 (20–95)
Weiblich	384 (42,9 %)	59,0 ± 13,8 (19–88)	

Insgesamt zeigte Xpert Bladder Cancer Detection im Verhältnis zur Zystoskopie/Histologie eine Sensitivität von 75,8 % und eine Spezifität von 84,6 % (Tabelle 3). Die Sensitivität bei hochgradigen Tumoren lag bei 88,4 % ([38/43] 95%-KI: 75,5–94,9). Die Sensitivität bei niedriggradigen Tumoren lag bei 52,2 % ([12/23] 95%-KI: 33,0–70,8).

Tabelle 3. Xpert Bladder Cancer Detection im Vergleich zu Zystoskopie/Histologie

	Zystoskopie/Histologie			
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Bladder	Pos.	50	128	178
	Neg.	16	701	717
	Insgesamt	66	829	895
	Sensitivität	75,8 % (95%-KI: 64,2–84,5)		
Spezifität	84,6 % (95%-KI: 81,9–86,9)			
PPV	28,1 % (95%-KI: 22,0–35,1)			
NPV	97,8 % (95%-KI: 96,4–98,6)			
Genauigkeit	83,9 % (95%-KI: 81,4–86,2)			
Prävalenz	7,4 % (95%-KI: 5,8–9,3)			

Die Xpert Bladder Cancer Detection-Tests waren beim ersten Versuch für 95,4 % (868/910) der Studienproben – mit einer Gesamtquote unbestimmter Proben von 4,6 % – erfolgreich. Zu den unbestimmten Fällen zählten 19 Ergebnisse mit **UNGÜLTIG (INVALID)**, 19 mit **FEHLER (ERROR)** und vier mit **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**. In 37 der 42 unbestimmten Fälle wurde der Test wiederholt. In 27 Fällen ergab der Wiederholungstest nun gültige Ergebnisse. Die Gesamterfolgsquote des Assays betrug 98,4 % (895/910).

19.2 Spezifität

Neben der klinischen Spezifität von 84,6 %, die in der Studie zum Blasenkrebs-Nachweis ermittelt wurde, wurde eine multizentrische prospektive Studie zur Ermittlung der Spezifität von Xpert Bladder Cancer Detection bei gesunden Freiwilligen und urologischen Patienten ohne Vorgeschichte oder klinischen Nachweis von Blasenkrebs durchgeführt. Insgesamt wurden ursprünglich 537 Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen. Von diesen erfüllten 508 die Einschlusskriterien und hatten mit Xpert Bladder Cancer Detection gültige Ergebnisse. Die Patientenpopulation ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4. Zusammenfassung der demographischen Daten
– Studie zur Xpert Bladder Cancer Detection-Spezifität**

Kategorie		N(%)	
Geschlecht	Männlich	341 (67,1 %)	
	Weiblich	167 (32,9 %)	
Raucherstatus	Aktuell Raucher	52 (10,2 %)	
	Ehemals Raucher	196 (38,6 %)	
	Niemals geraucht	260 (51,2 %)	
Krebsvorgeschichte	UG ^a -Karzinom in Vorgeschichte	73 (14,4 %)	
	Karzinom (nicht UG) in Vorgeschichte	32 (6,3 %)	
	Kein Krebs in Vorgeschichte	403 (79,3 %)	
Alter (Jahre)			Mittel ± SD (Bereich)
	Insgesamt	508	62,1 ± 15,1 (19–91)
	Männlich	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20–91)
	Weiblich	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19–89)

^a UG=Urogenital

Die Gesamtspezifität von Xpert Bladder Cancer Detection bei gesunden Freiwilligen und Patienten, die ohne Blasenkrebs in der Vorgeschichte oder klinischen Nachweis von Blasenkrebs zu einer urologischen Untersuchung erschienen, betrug 89,8 % (456/508). Die Proben von 91,9 % (68/74) der gesunden Freiwilligen wurden von Xpert Bladder Cancer Detection als negativ ausgegeben. Eine Zusammenfassung der Gesamtspezifität und der Spezifität nach Gruppe ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Xpert Bladder Cancer Detection im Vergleich zum klinischen Status

Gruppe	N	RP	FP	RN	FN	Spezifität (%) (95%-KI)
Gesunde Freiwillige	74	N. zutr.	6	68	N. zutr.	91,9 % (83,4–96,2)
Sonstiges	434	N. zutr.	46	388	N. zutr.	89,4 % (86,2–92,0)
Kombiniert	508	N. zutr.	52	456	N. zutr.	89,8 % (86,8–92,1)

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, RN=richtig negativ, FN=falsch negativ. Andere = Studienteilnehmer, die ohne Blasenkrebs in der Vorgeschichte oder klinischen Nachweis von Blasenkrebs zum Urologen überwiesen wurden.

20 Analytische Leistungsdaten

20.1 Mindestens erforderliches Testmaterial

Die Konzentrationen an Zellen und ABL1-mRNA, die stark korrelieren, variieren zwischen den Urinproben stark. Die ABL1-RT-PCR liefert bis Zyklus 36,0 stabile Ergebnisse. ABL1 dient als Probenadäquanzkontrolle (SAC) und der maximal zulässige Ct-Wert für ein gültiges Testergebnis ist auf 36,0 (definiert als mindestens erforderliches Testmaterial) festgelegt. Mit diesem Probenadäquanz-Grenzwert betrug bei 895 Spontanurinproben die Quote unbestimmter Proben 4,6 %, die Sensitivität lag bei 75,8 % und die Spezifität bei 84,6 % (siehe Abschnitt 19).

Die Leistung des Assays wurde nahe des Probenadäquanz-Grenzwerts getestet und die zum Erfüllen der Probenadäquanz-Anforderung mindestens erforderliche Zellkonzentration wurde mit zwei Zelllinien (SW780, ATCC® CRL-2169 und BE(2)-c, ATCC® CRL-2268) geschätzt. Zunächst wurden Leerproben (n=30) durch Zugabe von einzelnen Urinproben in gleiche Mengen Xpert Urin-Transportreagenz und Filterung zur Entfernung von endogenen Zellen vorbereitet. Zwei Replikate wurden mit jeweils zwei Reagenzienchargen für jede Urinprobe getestet. Alle Testergebnisse waren **UNGÜLTIG (INVALID)**, da ABL1 nicht nachgewiesen wurde oder der Ct-Wert über 36,0 lag. Die Restmengen der Leerproben wurde anschließend gepoolt und für die Zelllinienverdünnungen als Verdüner verwendet.

Die Zellkonzentration, die mindestens erforderlich war, um 19 von 20 Replikaten mit einem ABL1-Ct-Wert kleiner oder gleich 36,0 zu erhalten, wurde anhand einer logistischen Regression und durch das Testen von 20 Replikaten in mindestens fünf Konzentrationen über drei Testtage geschätzt. Die Studie wurde mit zwei verschiedenen Chargen von Xpert Bladder Cancer Detection durchgeführt; die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Mindestens erforderliches Testmaterial für Xpert Bladder Cancer Detection

Zelllinie	Schätzungen (Logit) des mindestens erforderlichen Testmaterials (in Zellen/ml nicht konservierte Probe) (Unteres und oberes 95%-Konfidenzintervall)	
	Charge 1	Charge 2
SW780	13,4 (11,4–18,7)	12,4 (10,6–16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0–61,9)	22,5 (19,1–30,3)

20.2 Analytische Spezifität

Die Primer und Sonden in Xpert Bladder Cancer Detection wurden zur Amplifikation der mRNA und Vermeidung einer Amplifikation humaner genomischer DNA entwickelt. Um zu bestimmen, ob Xpert Bladder Cancer Detection humane genomische DNA amplifiziert und nachweist, wurden 40 ng/ml, 400 ng/ml und 4 µg/ml humaner genomischer DNA (Promega G304A) direkt in den RT-PCR-Assay gegeben. Acht Replikate für jede Konzentration der humanen genomischen DNA und acht Kontrollen ohne zugefügte DNA wurden getestet. Die Ct-Ergebnisse für alle Zielsequenzen (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH und IGF2) betrugten in allen Replikaten null (keine Zielsequenzen nachgewiesen). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Xpert Bladder Cancer Detection keine Kreuzreaktivität mit humaner genomischer DNA nachweisbar war. Die humane genomische DNA störte in den getesteten Konzentrationen auch nicht die CIC-Reaktion.

20.3 Störsubstanzen

In einer nicht-klinischen Studie wurden 26 potenzielle Störsubstanzen einschließlich dreier Mikroorganismen, die in Spontanurinproben vorkommen können, mit Xpert Bladder Cancer Detection bewertet.

Um zu bestimmen, ob die Anwesenheit potenzieller Störsubstanzen den Assay gestört hat, wurden pro Substanz acht Replikate-negative und acht Replikate-positive Proben getestet. Lösungen mit potenziellen Störsubstanzen wurden in Konzentrationen vorbereitet und getestet, die größer oder gleich den in Tabelle 7, in der die maximal tolerierte Konzentration für jede Substanz angegeben ist, aufgeführten Konzentrationen waren. Alle Einzelproben wurden durch Zugeben in die gleiche Menge Xpert Urin-Transportreagenz konserviert und anschließend zu negativen wie positiven Pools kombiniert. Die Substanzen und Organismen wurden dann zum Testen in die negativen und positiven Pools verdünnt.

Der Einfluss der jeweiligen potenziellen Störsubstanz auf positive und negative Replikate wurde mittels Vergleich der LDA-Summen, die bei Anwesenheit der Störsubstanz erzielt wurden, mit den LDA-Summen aus den Kontrollen ohne die Störsubstanz beurteilt.

Von den 26 potenziellen Störsubstanzen waren diejenigen Substanzen oder Organismen, die **UNGÜLTIGE (INVALID)** Testergebnisse lieferten, *Pseudomonas aeruginosa* bei einer Konzentration von 6e8 CFU/ml und *Candida albicans* bei einer Konzentration von 6e7 CFU/ml Urin. Drei Substanzen verursachten als **FEHLER (ERROR)** ausgegebene Testergebnisse: Nitrofurantoin (bei 75 mg/dl), Phenazopyridin-HCl (bei 33,75 mg/dl) und Hämoglobin (bei 0,77 g/dl), wobei Hämoglobin bei höheren Konzentrationen (bis zu 2 g/dl) keine Fehler zeigte. Sechs Substanzen verursachten statistisch signifikante inhibitorische Wirkungen auf die LDA-Summe, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen entfernt waren: Albumin (bei 2,4 g/dl), Hämoglobin (bei 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (bei 6e6 CFU/ml), Bilirubin (bei 15 mg/dl), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (bei 5,5e6 CFU/ml) und Vollblut (bei 1,5 %). Für diese Substanzen erfolgten Titrationen und die maximal tolerierten Konzentrationen wurden ermittelt. Sie sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7. Getestete Substanzen und maximal tolerierte Konzentrationen

Analyt	Testkonzentration ^a	
	(SI-Einheiten)	(Umr.-Einheiten)
Mögliche Urinbestandteile		
Albumin	30 g/l	1,92 g/dl
Ascorbinsäure (Vitamin C)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirubin (unkonjugiert)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Koffein	308 µmol/l	598 µg/l
Ethanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glukose	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hämoglobin	12 g/l	0,153 g/dl
Leukozyten	n. a.	1e5/ml
Harnsäure	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Natriumchlorid	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nikotin	6,2 µmol/l	100,6 µg/dl
Vollblut	n. a.	1 Vol.-%
Mögliche mikrobielle Keime		
<i>Candida albicans</i>	n. a.	6e6 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	n. a.	6e5 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n. a.	6e7 CFU/ml
Therapeutische Wirkstoffe		
Paracetamol	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	n. a.	1e6 CFU/ml
Doxycyclin	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Acetylsalicylsäure	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Thiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicillin	152 µmol/l	1,72 mg/dl
Doxorubicin-HCl	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoin	2,5 mmol/l	60 mg/dl
Phenazopyridin-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl

Analyt	Testkonzentration ^a	
	(SI-Einheiten)	(Umr.-Einheiten)
Trimethoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl

^a Konzentrationen für nicht konservierten Urin (ohne Zusätze)

20.4 Kontamination durch Verschleppung

Es wurde eine Studie durchgeführt, um nachzuweisen, dass die abgeschlossenen GeneXpert-Einwegkartuschen eine Kontamination durch Verschleppung bei negativen Proben, die im Anschluss an sehr hoch positive Proben im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet werden, minimieren. Die Studie bestand aus einer negativen Probe, die unmittelbar im Anschluss an eine hoch positive Blasenkrebs-Probe im gleichen GeneXpert-Modul bearbeitet wurde. Die hoch positive Probe bestand aus den Zelllinien SW780 (ATCC® CRL-2169) in einer Konzentration von 1,5e5 Zellen/ml und BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) in einer Konzentration von 2,5e4 Zellen/ml in einer Hintergrundmatrix aus 50 % Xpert Urin-Transportreagenz und 50 % synthetischem Urin. Dieses Testschema wurde 43-mal auf einem einzigen GeneXpert-Modul mit insgesamt 21 hoch positiven und 22 negativen Proben wiederholt. Alle 21 hoch positiven Proben wurden korrekt als **POSITIV (POSITIVE)** ausgegeben. 21 der negativen Proben wurden korrekt als **NEGATIV (NEGATIVE)** ausgegeben und eine negative Probe wurde als **UNGÜLTIG (INVALID)** ausgegeben, da der Ct-Wert der CIC außerhalb des gültigen Bereichs lag.

20.5 Reproduzierbarkeit des Assays

Die Reproduzierbarkeit von Xpert Bladder Cancer Detection wurde anhand eines Panels aus fünf Proben untersucht, die in einer Hintergrundmatrix aus 50 % Xpert Urin-Transportreagenz und 50 % Urin vorbereitet wurden und den berichtbaren Bereich für die LDA-Summen abdecken. Zwei Benutzer an jedem der drei Prüfcentren testeten ein Panel aus fünf Proben über neun Testtage (fünf Proben x neun Tage x zwei Benutzer x zwei Replikate x drei Prüfcentren). An jedem der drei Testzentren wurden drei Chargen der Xpert Bladder Cancer Detection-Kartuschen verwendet. Xpert Bladder Cancer Detection wurde entsprechend dem für Xpert Bladder Cancer Detection vorgesehenen Verfahren durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeit von Xpert Bladder Cancer Detection wurde hinsichtlich der LDA-Summen für jede Probe im Verhältnis zu den erwarteten Werten beurteilt. Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient (VK) zwischen Zentren, zwischen Chargen, zwischen Tagen, zwischen Benutzern und innerhalb des Assays für jede Panelprobe gehen aus Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Reproduzierbarkeitsdaten

Erwartete LDA-Summe	Tatsächlich (95%-KI)	N	Zentrum/Inst		Charge		Tag		Benutzer/Durchlauf		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	VK
0,02	0,02 (-0,02, 0,06)	108	0,00	0,00	0,02	79,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	20,6	0,02	0,89
0,31	0,33 (0,14, 0,52)	108	0,00	0,00	0,06	38,8	0,03	11,0	0,01	1,0	0,07	49,1	0,10	0,30
0,55	0,58 (0,43, 0,73)	108	0,00	0,00	0,06	63,5	0,01	2,4	0,00	0,0	0,04	34,1	0,07	0,13
0,54	0,63 (0,43, 0,83)	108	0,00	0,00	0,07	47,7	0,00	0,0	0,04	15,5	0,06	36,8	0,10	0,16
1,24	1,25 (1,08, 1,42)	108	0,00	0,00	0,08	76,4	0,01	1,3	0,00	0,0	0,04	22,3	0,09	0,07

a. (%) steht für den Beitrag der Varianzkomponente zum Gesamt-VK.

21 Literatur

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010, 116(22):5235-42.

22 Standorte der Cepheid-Zentralen

Konzernzentrale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com

Konzernzentrale in Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 www.cepheidinternational.com

23 Technische Unterstützung

Halten Sie bitte die folgenden Informationen bereit, wenn Sie den technischen Kundendienst von Cepheid kontaktieren:

- Produktname
- Chargenbezeichnung
- Seriennummer des Instruments
- Fehlermeldungen (falls vorhanden)
- Software-Version und gegebenenfalls „Service-Kennnummer“ (Service Tag) des Computers

Melden Sie schwerwiegende Vorfälle im Zusammenhang mit dem Test an Cepheid und die zuständige Behörde des Mitgliedstaats, in dem sich der schwere Vorfall ereignet hat.

Kontaktinformationen

Vereinigte Staaten von Amerika

Telefon: +1 (888) 838 3222

E-Mail: techsupport@cepheid.com






Frankreich














Telefon: + 33 563 825 319

E-Mail: support@cepheideurope.com

Die Kontaktinformationen aller Vertretungen des technischen Kundendiensts von Cepheid finden Sie auf unserer Website: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Symbolerklärung

Symbol	Bedeutung
	Bestellnummer
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	CE-Kennzeichnung – Einhaltung der EU-Richtlinien
	Nicht wiederverwenden
	Vorsicht

Symbol	Bedeutung
	Verfallsdatum
	Chargencode
	Gebrauchsanweisung beachten
	Achtung
	Hersteller
	Herstellungsland
	Inhalt reicht aus für n Tests
	Kontrolle
	Temperaturbegrenzung
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
	Biologische Risiken
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Importeur



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Phone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



25 Revisionsverlauf

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Symbolerklärung	Symbole „CH REP“ und „Importeur“ sowie die entsprechenden Definitionen zur Symbolerklärung hinzugefügt. Angaben zum CH REP und Importeur mit Adresse für die Schweiz hinzugefügt.
Revisionsverlauf	Tabelle mit Revisionsverlauf aktualisiert.