

# Xpert<sup>®</sup> Bladder Cancer Detection

**REF** GXBLAD-CD-CE-10

Bruksanvisning

**IVD** CE

## **Erklæringer om varemerke, patenter og opphavsrett**

### **Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, Cepheid-logoen, GeneXpert<sup>®</sup> og Xpert<sup>®</sup> er varemerker for Cepheid, registrert i USA og andre land.

Alle andre varemerker tilhører sine respektive eiere.

KJØP AV DETTE PRODUKTET OVERFØRER TIL KJØPEREN EN IKKE-OVERFØRBAR RETT TIL Å BRUKE DET I SAMSVAR MED DENNE BRUKSANVISNINGEN. INGEN ANDRE RETTIGHETER OVERFØRES EKSPLISITT, IMPLISITT ELLER VED «ESTOPPEL». VIDERE OVERFØRES DET IKKE NOEN RETTIGHETER TIL VIDERESALG MED KJØP AV DETTE PRODUKTET.

**© 2016–2023 Cepheid.**

Se Revisjonshistorikk for en detaljert liste med endringer.

# Xpert<sup>®</sup> Bladder Cancer Detection

---

Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.

## 1 Proprietært navn

Xpert<sup>®</sup> Bladder Cancer Detection

## 2 Vanlig navn

Xpert Bladder Cancer Detection

## 3 Tiltenkt bruk

Xpert Bladder Cancer Detection, utført på Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> instrumentsystemer, er en kvalitativ *in vitro*-diagnostisk test beregnet på å overvåke tilbakefall av blærekreft hos voksne pasienter som tidligere har fått diagnosen blærekreft. Testen bruker en avgitt urinprøve og måler nivået på fem mål-mRNA (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) ved hjelp av sanntids revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR). Xpert Bladder Cancer Detection er indisert som et hjelpemiddel for standard klinisk evaluering ved overvåking av tilbakefall av blærekreft hos voksne pasienter som tidligere har blitt diagnostisert med blærekreft, og bør brukes sammen med andre kliniske tiltak for å vurdere tilbakefall av sykdom.

## 4 Oppsummering og forklaring

Urotelial blærekreft (UBC) er den 7. mest utbredte kreften blant menn og den 17. mest utbredte kreften hos kvinner over hele verden.<sup>1</sup> UBC er mer utbredt i industriland og er den 4. og 9. mest utbredte kreften blant henholdsvis menn og kvinner i den vestlige verden. Syttifem prosent av nylig diagnostisert UBC er ikke-muskelinvasiv kreft, mens 25 % av de gjenværende diagnosene er muskelinvasive, noe som krever radikale inngrep.<sup>1</sup> Hyppigheten av UBC kombinert med den høyeste residivfrekvensen for alle kreftformer utgjør en enorm kostnadsbyrde for helsevesenet. Forekomsten av UBC har gått ned i spesifikke land og antas å være knyttet til en nedgang i tobakksbruk og forbedret industriell hygiene i yrker med høy risiko. Imidlertid antas den globale byrden å øke, hovedsakelig i utviklingsland, spesielt i Kina der røyking er utbredt og befolkningen er høy. Forekomsten av UBC er den høyeste av alle urologiske kreftformer.<sup>1</sup> I USA fortsetter forekomsten av blærekreft å øke i den aldrende befolkningen, med de siste estimatene på over 74 000 tilfeller i 2015. I tillegg lever over 500 000 pasienter med blærekreft i USA.<sup>2</sup> I Den europeiske union (EU) er aldersstandardisert insidensrate 27 per 100 000 for menn og 6 per 100 000 for kvinner. Forekomst, prevalens og dødelighet varierer mellom regioner og land.<sup>1</sup> Blærekreft rammer for det meste mennesker over 60 år i USA og Europa.<sup>2</sup> Forekomsten er nesten fire ganger høyere hos menn enn hos kvinner og er høyest blant hvite.<sup>2</sup>

Blærekreft presenterer vanligvis med mikroskopisk eller smertefri synlig hematuri, som er til stede hos cirka 80–90 % av pasientene som diagnostiseres med blærekreft. Personer som først ble oppdaget med fremskreden sykdom, har større sannsynlighet for å oppleve symptomer, som rygg- eller bekkensmerte, i tillegg til hematuri. Den kliniske presentasjonen til de fleste pasientene er umerkelig, og diagnosen krever mer invasive tester.

Blærekreft har den høyeste residivfrekvensen av noen malignitet, ofte så høy som 70 % innen fem år etter vellykket behandling. Selv om flertallet av pasienter med blærekreft kan behandles med organsparende behandling, vil de fleste oppleve enten tilbakefall eller progresjon. Denne høye andelen tilbakefall/progresjon krever grundig og nøyaktig overvåking som et middel for tidlig diagnose og behandling, og slik overvåking forbedrer overlevelsen dramatisk.<sup>3</sup>

Det er i dag behov for testløsninger med bedre sensitivitet og raskere resultater for symptomatiske pasienter. Xpert Bladder Cancer Detection bruker Cepheid GeneXpert-instrumentsystemene til å måle uttrykket til fem mRNA-mål i en avgitt urinprøve i en selvstendig patron. Denne brukervennlige og raske løsningen krever mindre enn to minutters aktiv håndtering med en total behandlingstid på omtrent 90 minutter.

## 5 Prosedyrens prinsip

GeneXpert-instrumentsystemene automatiserer og integrerer behandling av prøver, amplifikasjon av nukleinsyre og deteksjon av målsekvensene i enkle eller komplekse prøver ved bruk av sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR)- og revers transkripsjon (RT-PCR)-analyser. Systemene består av et instrument, en PC og forhåndsinstallert programvare for å utføre tester og vise resultatene. Systemene krever bruk av patroner til engangsbruk som inneholder PCR-reagensene, og hvor PCR-prosessen utføres. Fordi patronene er frittstående og prøver aldri kommer i kontakt med arbeidsdeler på instrumentmodulene, minimeres krysskontaminering mellom prøvene. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet* for en fullstendig beskrivelse av systemet.

Xpert Bladder Cancer Detection inkluderer reagenser for påvisning av fem mRNA-mål (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2). ABL1 fungerer som prøvetilstrekkelighetskontroll (SAC). ABL1 sikrer at prøven inneholder humane celler og humant RNA. Det kreves et positivt ABL1-signal for å oppnå et gyldig testresultat. En probekontroll (PCC) verifiserer reagensrehydrering, PCR-rørfylling i patronen, probeintegritet og fargestoffstabilitet. En Cepheid internkontroll (CIC), designet for å detektere prøve-assosiert hemming av sanntids RT-PCR, er inkludert i hver patron.

Urinprøver må først behandles med Xpert® urintransportreagenssett ved å overføre 4,5 ml urin til urintransportreagensrøret og vende tre ganger for å blande. Overføringspipetten som følger med Xpert Bladder Cancer Detection, brukes til å overføre 4 ml behandlet urin til prøvekompartimentet i patronen.

Alle reagensene som trengs for prøveklargjøring og RT-PCR-analyse, er forhåndslastet i patronen. Celler i urinprøven fanges opp på et filter og lyseres ved ultralydbehandling. Den frigjorte nukleinsyren elueres, blandes med tørre RT-PCR-reagenser, og løsningen overføres til reaksjonsrøret for RT-PCR og deteksjon. Tiden det tar å få et resultat, er cirka 90 minutter.

Xpert Bladder Cancer Detection gir **POSITIV (POSITIVE)** eller **NEGATIV (NEGATIVE)** testresultater basert på resultatene av en lineær diskriminant analyse (LDA)-algoritme som bruker sykklusterskel (Ct)-resultatene for de fem mRNA-målene. Det er ikke nødvendig å påvise alle mRNA-målene for å få et **POSITIV (POSITIVE)** testresultat.

## 6 Reagenser og instrumenter

### 6.1 Materialer som følger med

Xpert Bladder Cancer Detection-settet inneholder tilstrekkelige reagenser til å behandle 10 kvalitetskontrollprøver og/eller urinprøver behandlet med Xpert urintransportreagenssett (katalognr. GXUTR-CE-30). Xpert Bladder Cancer Detection-settet inneholder følgende:

<b>Xpert Bladder Cancer Detection-patroner med innebygde reaksjonsrør</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perle 1, perle 2 og perle 3 (frysetørket)</li> <li>• Elueringsreagens</li> </ul>	1 av hver per patron 1,5 ml per patron
<b>Overføringspipetter til engangsbruk</b>	<b>1 pose med ti per sett</b>
<b>CD</b>	<b>1 per sett</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysedefinisjonsfil</li> <li>• Bruksanvisning (pakningsvedlegg)</li> </ul>	

#### Merk

Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig på [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) eller <https://www.cepheidinternational.com> under fanen **STØTTE (SUPPORT)**.

#### Merk

Det bovine serumalbuminet (BSA) i perlene i dette produktet er utelukkende produsert av bovint plasma fra USA. Intet drøvtyggerprotein eller annet animalsk protein ble gitt til dyrene; dyrene besto testing ante og post mortem. Det var ingen blanding av materialet med andre animalske materialer under behandlingen.

## 7 Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar patroner og reagenser for Xpert Bladder Cancer Detection ved 2–28 °C.
- Ikke åpne lokket på patronen før du er klar til å utføre testing.
- Bruk patronen innen 30 minutter etter at lokket åpnes.
- Ikke bruk en patron som har lekket.

## 8 Nødvendige materialer som ikke følger med

- Xpert urintransportreagenssett (katalognr. GXUTR-CE-30) for behandling av primære urinprøver. Settet inneholder et rør med Xpert urintransportreagens og en overføringspipette.
- GeneXpert Dx instrumentsystemet eller GeneXpert Infinity-systemene (katalognummer varierer etter konfigurasjon): GeneXpert-instrument, datamaskin, strekkodeskanner, operatørhåndbok.
  - For GeneXpert Dx-systemet: GeneXpert Dx-programvare versjon 4.7b eller høyere
  - For GeneXpert Infinity-80- og Infinity-48s-systemet: Xpertise-programvare versjon 6.4b eller høyere
- Skriver: Hvis det er behov for en skriver, kontaktes Cepheids tekniske brukerstøtte for å arrangere kjøp av en anbefalt skriver.

## 9 Advarsler og forholdsregler

- Kun til *in vitro* diagnostisk bruk.
- Alle biologiske prøver skal behandles som om de er i stand til å overføre smittsomme agenser. Alle humane prøver skal behandles med standard forholdsregler. Retningslinjer for håndtering av prøver er tilgjengelig fra Verdens helseorganisasjon eller U.S. Centers for Disease Control and Prevention.
- Følg institusjonens sikkerhetsprosedyrer for arbeid med kjemikalier og håndtering av biologiske prøver.
- Ytelseegenskapene til denne testen er bare etablert med prøvetypen som er oppført i avsnittet Tiltent bruk. Ytelsen til denne analysen med andre prøvetyper eller prøver er ikke evaluert.
- Urinprøver må behandles med Xpert urintransportreagenssett (katalognr. GXUTR-CE-30).
- Du skal ikke åpne en Xpert Bladder Cancer Detection-patron unntatt ved tilsetning av prøve behandlet med Xpert urintransportreagens.
- Ikke bruk en patron som har falt eller som har blitt ristet.
- Ikke bruk en patron som har et skadet reaksjonsrør.
- Hver Xpert Bladder Cancer Detection-patron til engangsbruk skal brukes til å prosessere én test. Brukte patroner skal ikke gjenbrukes.
- Pipetten til engangsbruk brukes til å overføre én prøve. Brukte pipetter til engangsbruk skal ikke gjenbrukes.
- Ikke bruk en patron hvis den ser våt ut, eller hvis lokkets forsegling ser ut til å ha blitt brutt.
- Ikke plasser prøve-ID-etiketten på patronens lokk eller på strekkodeetiketten.
- God laboratoriepraksis, inkludert bytte av hansker mellom håndtering av pasientprøver, anbefales for å unngå kontaminasjon av prøver eller reagenser.
- Konsulter institusjonens miljøavfallspersonell om riktig avhending av brukte patroner og ubrukte reagenser. Kontroller lokale forskrifter siden de kan avvike fra nasjonale avhendingsforskrifter. Materialet kan utvise egenskaper til farlig avfall som har spesifikke avhendingskrav. Institusjoner skal kontrollere sine krav for avhending av farlig avfall.

## 10 Kjemiske farer

I henhold til forordning (EF) nr. 1272/2008 (CLP) er dette materialet ikke ansett som farlig.

## 11 Prøvetaking og transport og oppbevaring av prøver

- Bruk kun med urinprøver behandlet med Xpert urintransportreagenssett (katalognr. GXUTR-CE-30). Følg produsentens instruksjoner for å ta og håndtere urinprøver.
- Urinprøver skal overføres til Xpert urintransportreagensrør innen en time etter primær prøvetaking. Før overføring av urin til Xpert urintransportreagensrør må du kontrollere at urinprøvekoppen har blitt snudd tre ganger for å blandes.
- Urinprøver oppbevart i Xpert urintransportreagensrør skal transporteres til laboratoriet ved 2–28 °C.
- Urinprøver i Xpert urintransportreagensrør er holdbare opptil syv dager ved 2–28 °C før testing med Xpert Bladder Cancer Detection.

## 12 Prosedyre

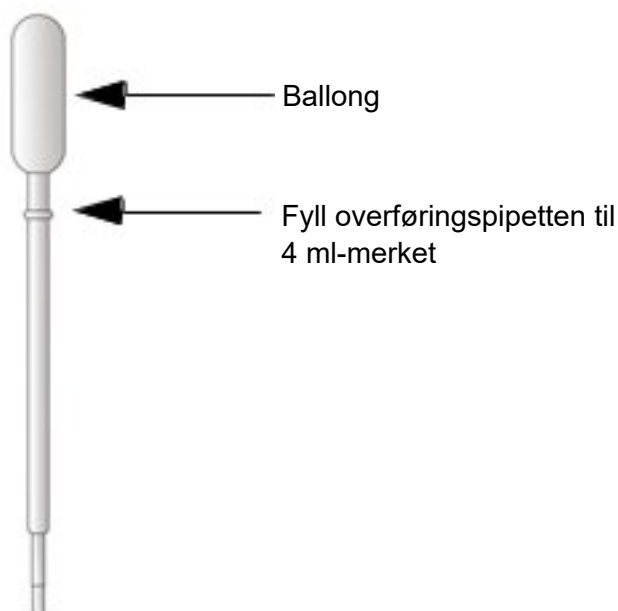
### 12.1 Klargjøre patronen

---

**Viktig** Start testen innen 30 minutter etter at prøven er tilsatt i patronen.

---

1. Ta patronen ut av pakningen.
2. Vend Xpert urintransportreagensrøret tre ganger opp ned for å blande.
3. Åpne lokket på patronen.
4. Åpne transportrørlokket.
5. Fyll prøven til 4 ml-merket.
  - a) Klem sammen ballongen på overføringspipetten.
  - b) Sett pipetten inn i transportrøret.
  - c) Slipp opp ballongen for å fylle overføringspipetten til 4 ml-merket.
  - d) Ta vare på resterende prøve ved 2–28 °C i tilfelle det er nødvendig med en ny test.



**Figur 1. Xpert Bladder Cancer Detection overføringspipette**

6. Tøm innholdet i pipetten i patronens prøvekommer.



Figur 2. Xpert Bladder Cancer Detection-patron (sett ovenfra)

7. Lukk lokket på patronen.

## 12.2 Starte testen

**Viktig** Sørg for at analysedefinisjonsfilen (ADF) for Xpert Bladder Cancer Detection er importert i programvaren før testen startes.

Dette avsnittet inneholder standardtrinnene for å bruke GeneXpert instrumentsystemet. Se *operatørhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatørhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av modellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner.

**Merk** Trinnene du følger, kan avvike hvis systemadministratoren endret systemets standard arbeidsflyt.

- Slå på GeneXpert instrumentsystemet:
  - Hvis GeneXpert Dx-instrumentet brukes, slå først på instrumentet og slå deretter på datamaskinen. GeneXpert-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveikonet til GeneXpert Dx-programvaren på skrivebordet i Windows®.
  - eller
  - Hvis GeneXpert Infinity-instrumentet brukes, slå på instrumentet. Xpertise-programvaren vil starte automatisk eller kan kreve at du dobbeltklikker på snarveikonet til Xpertise-programvaren på skrivebordet i Windows.
- Logg på programvaren til GeneXpert instrumentsystemet med ditt brukernavn og passord. Klikk på **Opprett test (Create Test)** (GeneXpert Dx) eller klikk på **Bestillinger (Orders)** og **Bestill test (Order Test)** (Infinity) i vinduet til GeneXpert-systemet. Vinduet **Opprett test (Create Test)** åpnes.
- Skann eller skriv inn prøve-ID-en. Hvis du skriver inn prøve-ID-en, må du passe på at den skrives inn riktig. Prøve-ID-en er knyttet til testresultatene og vises i vinduet Vis resultater (View Results) og alle rapporter. Dialogboksen Skann patron (Scan Cartridge) vises.
- Skann strekkoden på Xpert Bladder Cancer Detection-patronen. Vinduet Opprett test (Create Test) vises. Programvaren bruker strekkodeinformasjonen til automatisk å fylle ut følgende felt: Velg analyse (Select Assay), Reagensparti-ID (Reagent Lot ID), Patronserienummer (Cartridge SN).
- Klikk på **Start test (Start Test)** (GeneXpert Dx) eller **Send (Submit)** (Infinity). Legg inn passordet hvis du blir bedt om det.
- For GeneXpert Infinity-systemet plasseres patronen på transportbåndet. Patronen blir automatisk lastet inn, testen vil kjøre, og den brukte patronen vil plasseres i avfallsbeholderen.
 

eller

For GeneXpert Dx-instrumentet:

  - Åpne luken med den blinkende grønne lampen på instrumentmodulen og last inn patronen.
  - Lukk luken. Testen starter, og den grønne lampen slutter å blinke. Når testen er ferdig, slukker lampen.
  - Vent til systemet frigjør låsen på luken før du åpner modulluken. Fjern patronen.

- d) Kast brukte patroner i de riktige prøveavfallsbeholderne i samsvar med institusjonens standard praksis. Se Avsnitt 9. Advarsler og forholdsregler.

## 13 Vise og skrive ut resultater

Dette avsnittet beskriver de grunnleggende trinnene for å vise og skrive ut resultater. Se *operatorhåndboken for GeneXpert Dx-systemet* eller *operatorhåndboken for GeneXpert Infinity-systemet*, avhengig av instrumentmodellen som brukes, for mer detaljerte instruksjoner om hvordan du viser og skriver ut resultatene.

1. Klikk på ikonet **Vis resultater (View Results)** for å vise resultater.
2. Når testen er ferdig, klikker du på knappen **Rapport (Report)** i vinduet Vis resultater (View Results) for å vise og/eller generere en PDF-rapportfil.

## 14 Kvalitetskontroll

Innebygde kvalitetskontroller

Hver test inkluderer en internkontroll (CIC), probekontroll (PCC) og ABL1-kontroll.

- **Cepheid internkontroll (CIC):** CIC er en Armored RNA<sup>®</sup>-kontroll i form av en tørr perle som er inkludert i hver patron for å detektere prøve-assosiert hemming av RT-PCR. CIC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.
- **Probekontroll (PCC):** Før PCR starter, måler GeneXpert instrumentsystemet fluorescenssignalet fra probene for å overvåke rehydrering av perler, fylling av reaksjonsrør, probeintegritet og fargestoffstabilitet. PCC består hvis den oppfyller de validerte godkjenningsskriteriene.
- **ABL1-kontroll:** Denne prøvetilstrekkelighetskontrollen (SAC) sikrer at prøven inneholder humane celler og humant RNA. Det kreves et ABL1-signal for å oppnå et gyldig testresultat. En negativ ABL1 indikerer at prøven ikke inneholder tilstrekkelige humane celler, eller at prøven er forringet.
- **Eksterne kontroller (følger ikke med):** Eksterne kontroller skal brukes i samsvar med lokale og nasjonale akkrediteringsorganisasjoners krav som relevant.

## 15 Tolkning av resultater

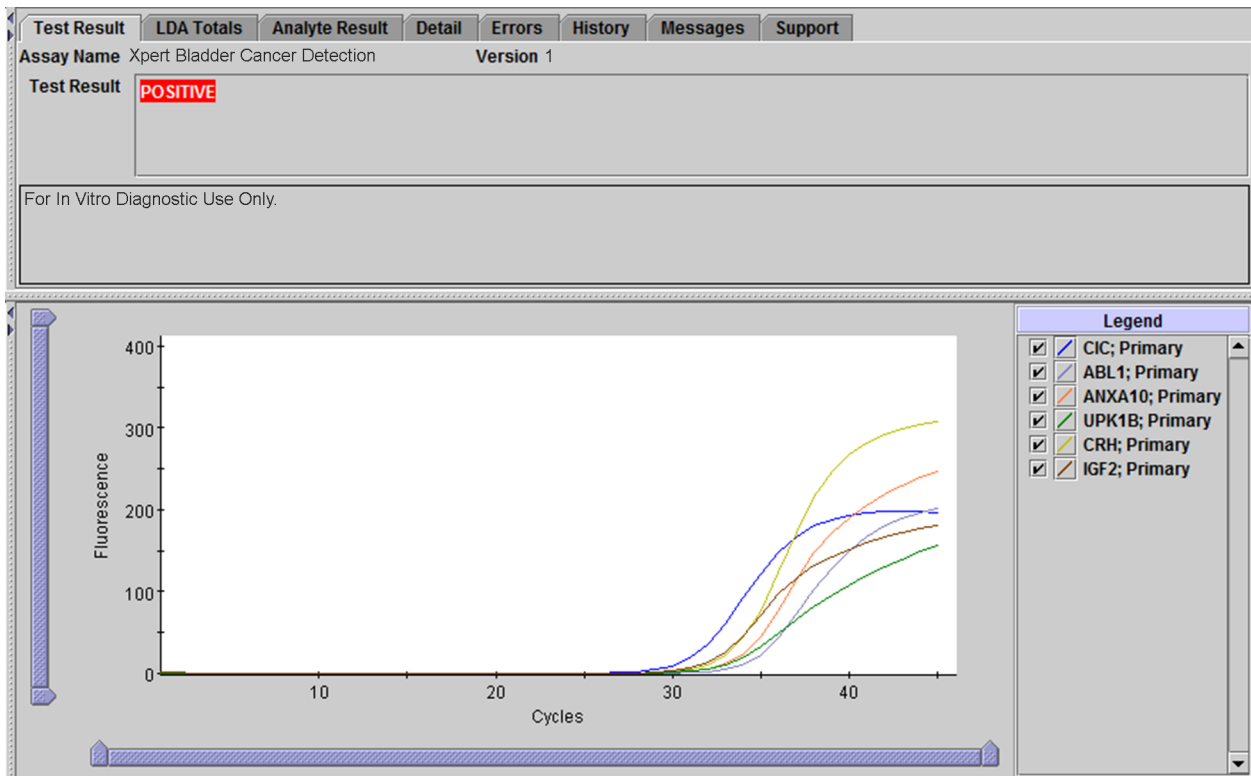
Resultatene tolkes av GeneXpert-instrumentsystemet ut fra målte fluorescenssignaler og innebygde beregningsalgoritmer og vises i vinduet **Vis resultater (View Results)** på fanene Testresultater (Test Results), Total LDA (LDA Totals) og Analytresultat (Analyte Result). Testresultater, total LDA og analytresultater vises også i Testrapporten (Test Report).

Tabell 1. Representative resultater og tolkning for Xpert Bladder Cancer Detection

Resultat	Tolkning
----------	----------



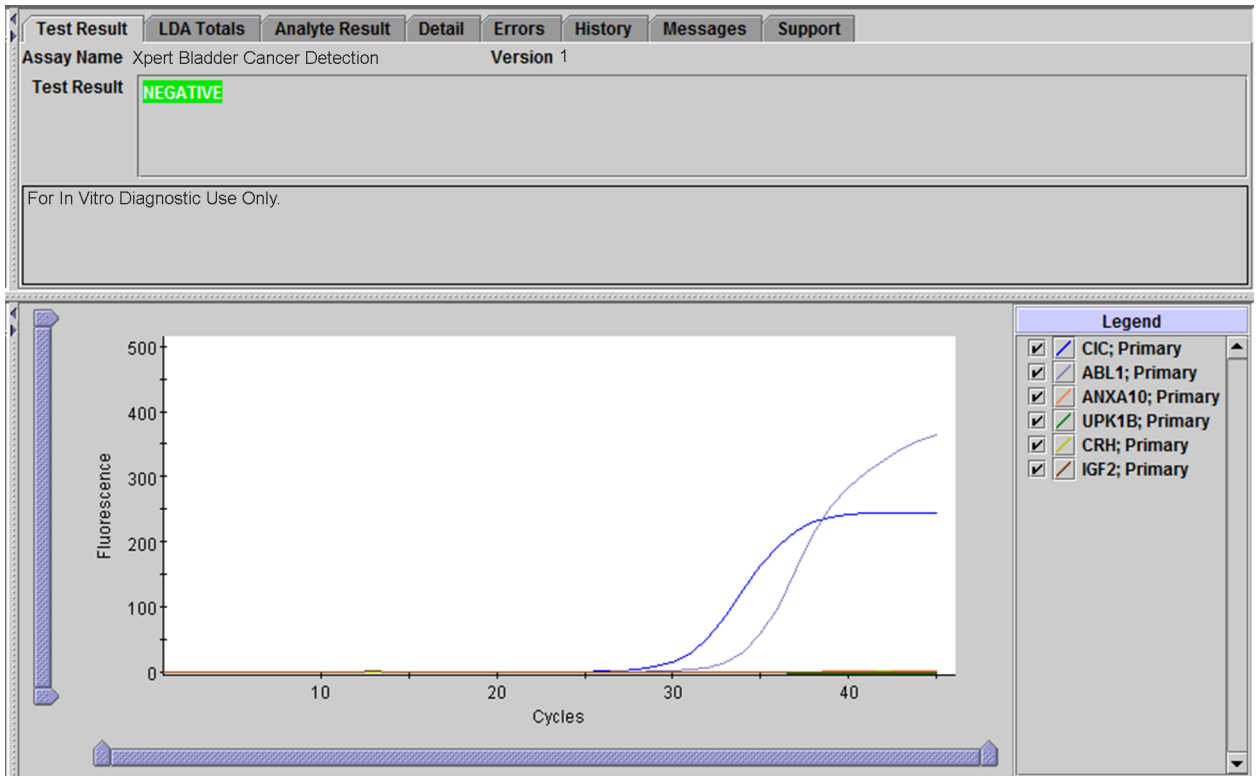
Resultat	Tolkning
<b>POSITIV (POSITIVE)</b> Se Figur 3 og Figur 4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total LDA (resultatet av en algoritme som bruker Ct-verdiene til ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) er lik eller over grenseverdien.</li> <li>• Total LDA skal være innenfor det gyldige området -20 til 20.</li> <li>• ABL1: ABL1 Ct er innenfor gyldig område.</li> <li>• CIC: Ikke relevant. CIC-resultatene ignoreres fordi analysemålene i positive prøver kan interferere med denne kontrollen.</li> <li>• PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> </ul>
<b>NEGATIV (NEGATIVE)</b> Se Figur 5 og Figur 6.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total LDA er under grenseverdien.</li> <li>• ABL1: ABL1 Ct er innenfor gyldig område.</li> <li>• CIC: CIC Ct er innenfor gyldig område.</li> <li>• PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> </ul>
<b>UGYLDIG (INVALID)</b> Se Figur 7 og Figur 8.	Tilstedeværelse eller fravær av mål-mRNA-ene kan ikke bestemmes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABL1 og CIC: ABL1 Ct og/eller CIC Ct oppfyller ikke godkjenningsskriteriene, eller en eller flere av vekstkurvene oppfyller ikke godkjenningsskriteriene.</li> <li>• PCC – BESTÅTT (PASS); alle probekontrollresultater er bestått.</li> <li>• Det cellulære innholdet i prøven er for lavt, PCR ble hemmet eller prøven ble ikke tatt på riktig måte.</li> </ul>
<b>FEIL (ERROR)</b>	Tilstedeværelse eller fravær av mål-mRNA-ene kan ikke bestemmes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCC IKKE BESTÅTT (FAIL); alle eller ett av probekontrollresultatene er ikke bestått.</li> <li>• Mulige årsaker til feil inkluderer at reaksjonsrøret ble fylt på feil måte, et integritetsproblem med en reagensprobe ble oppdaget, trykkgrensene ble overskredet eller en ventilposisjonsfeil ble oppdaget.</li> </ul>
<b>INTET RESULTAT (NO RESULT)</b>	Tilstedeværelse eller fravær av mål-mRNA-ene kan ikke bestemmes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Et INTET RESULTAT (NO RESULT) indikerer at det ble innhentet utilstrekkelige data. For eksempel at operatøren stoppet en test mens den kjørte.</li> <li>• PCC – IR (NA) (ikke relevant).</li> </ul>



Figur 3. POSITIVT RESULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.4550	20.0000	1.1976

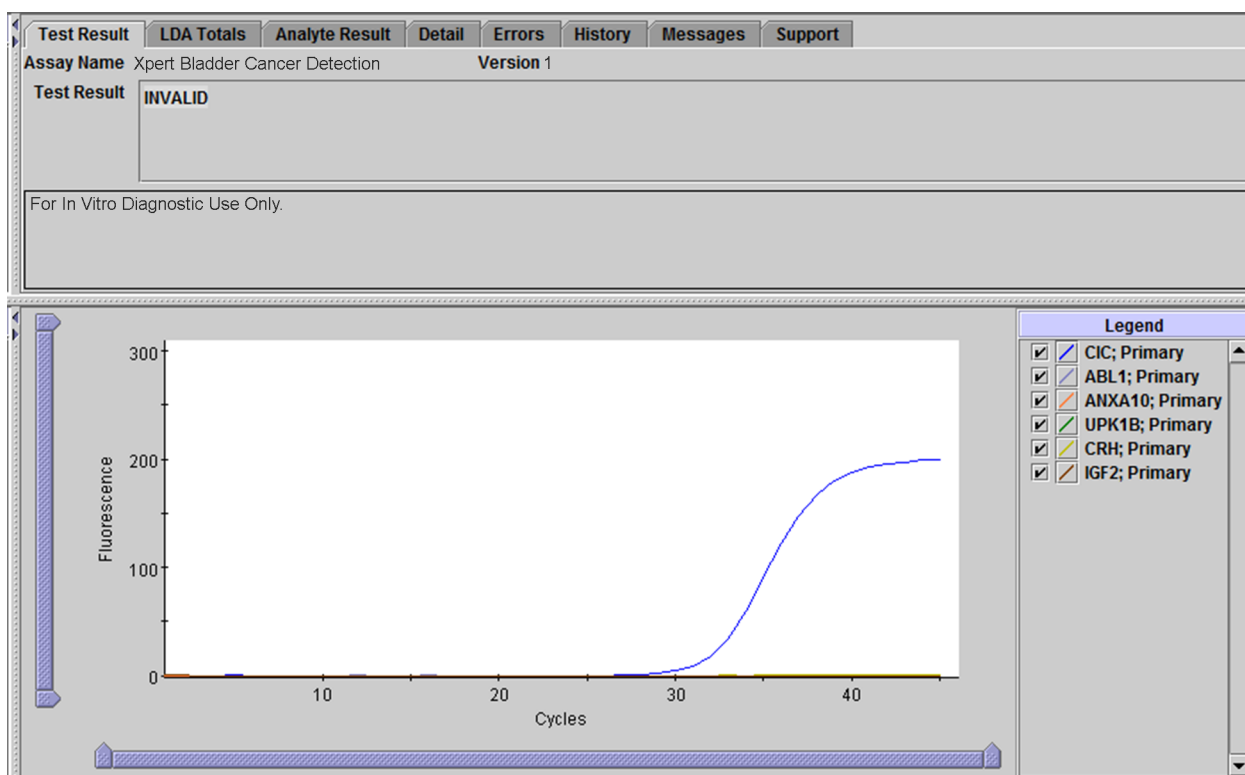
Figur 4. Total LDA – POSITIVT RESULTAT



Figur 5. NEGATIVT RESULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.4550	20.0000	0.0360

Figur 6. Total LDA – NEGATIVT RESULTAT



Figur 7. UGYLDIG (INVALID)

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.4550	20.0000	

Figur 8. Total LDA – UGYLDIG

## 16 Tester som tas på nytt

### 16.1 Prosedyre for å teste på nytt

For ny test ved et resultat med **INTET RESULTAT (NO RESULT)**, **UGYLDIG (INVALID)** eller **FEIL (ERROR)** bruker du en ny patron (ikke bruk patronen på nytt).

1. Ta en ny patron ut av settet.
2. Se Avsnitt 12.1. Klargjøre patronen og Avsnitt 12.2. Starte testen.

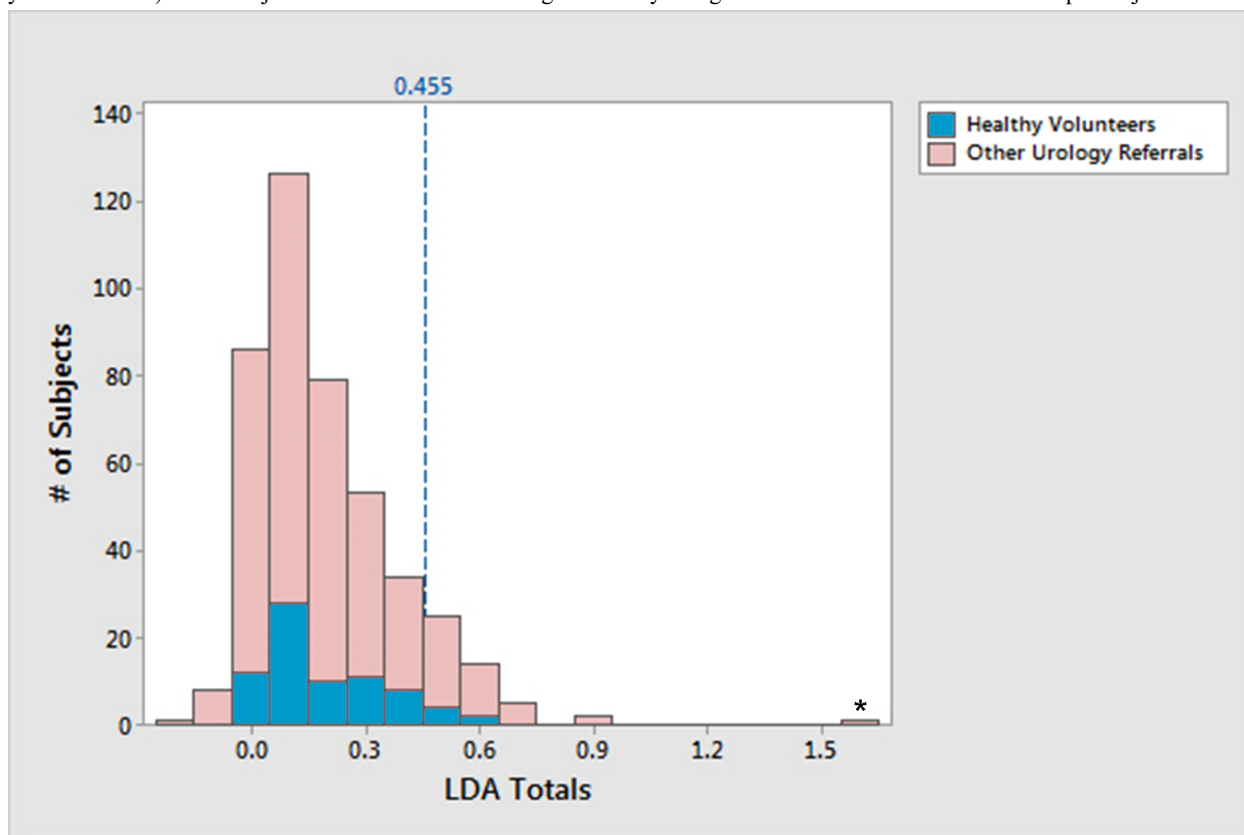
## 17 Begrensninger

- Modifikasjoner av disse prosedyrene kan påvirke testens ytelse. Resultater fra Xpert Bladder Cancer Detection skal tolkes sammen med andre laboratoriedata og kliniske data som er tilgjengelig for klinikeren.
- Ytelsen til Xpert Bladder Cancer Detection ble kun validert ved bruk av prosedyrene i dette pakningsvedlegget ved bruk av urinprøver tatt fra personer fra 19 til 95 år.
- Xpert Bladder Cancer Detection oppdager ABL1, CRH, IGF2, UPK1B og ANXA10 mRNA i avgitte urinprøver. Sykdommer og medisiner som forårsaker økte nivåer av disse mRNA-ene i urinen, kan resultere i et positivt testresultat.
- Feilaktige prøveresultater kan oppstå fra feil prøvetaking, feil håndtering eller oppbevaring av prøver eller forveksling av prøver. Instruksjonene i dette pakningsvedlegget må følges nøye for å unngå feilaktige resultater.
- Analyseinterferens kan observeres i nærvær av albumin, bilirubin, hemoglobin, fullblod, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoin og fenazopyridin-HCl. Maksimalt tolererte nivåer av disse stoffene, som angitt i Tabell 7, er 1,92 g/dl for albumin, 11,25 mg/dl for bilirubin, 0,153 g/dl for hemoglobin, 1 % for fullblod, 6e6 cfu/ml for *Candida albicans*, 6e5 cfu/ml for *Escherichia coli*, 6e7 cfu/ml for *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 cfu/ml for BCG, 60 mg/dl for nitrofurantoin og 25,32 mg/dl for fenazopyridin-HCl.
- Mutasjoner eller polymorfismer i primer- eller probefbindingsregioner kan føre til feilaktige, men troverdige resultater.

## 18 Forventede verdier

### 18.1 Verdier blant friske frivillige og urologihenviste deltakere

Xpert Bladder Cancer Detection ble utført med urinprøver fra friske frivillige og personer med henvisning til urologi uten symptomer eller historie med blærekreft, som en del av en studie av analysens spesifisitet (se også Spesifisitet under Klinisk ytelse nedenfor). Distribusjonen av total LDA vises i Figur 9. Analysens grenseverdi er indikert med en blå stiplede linje.

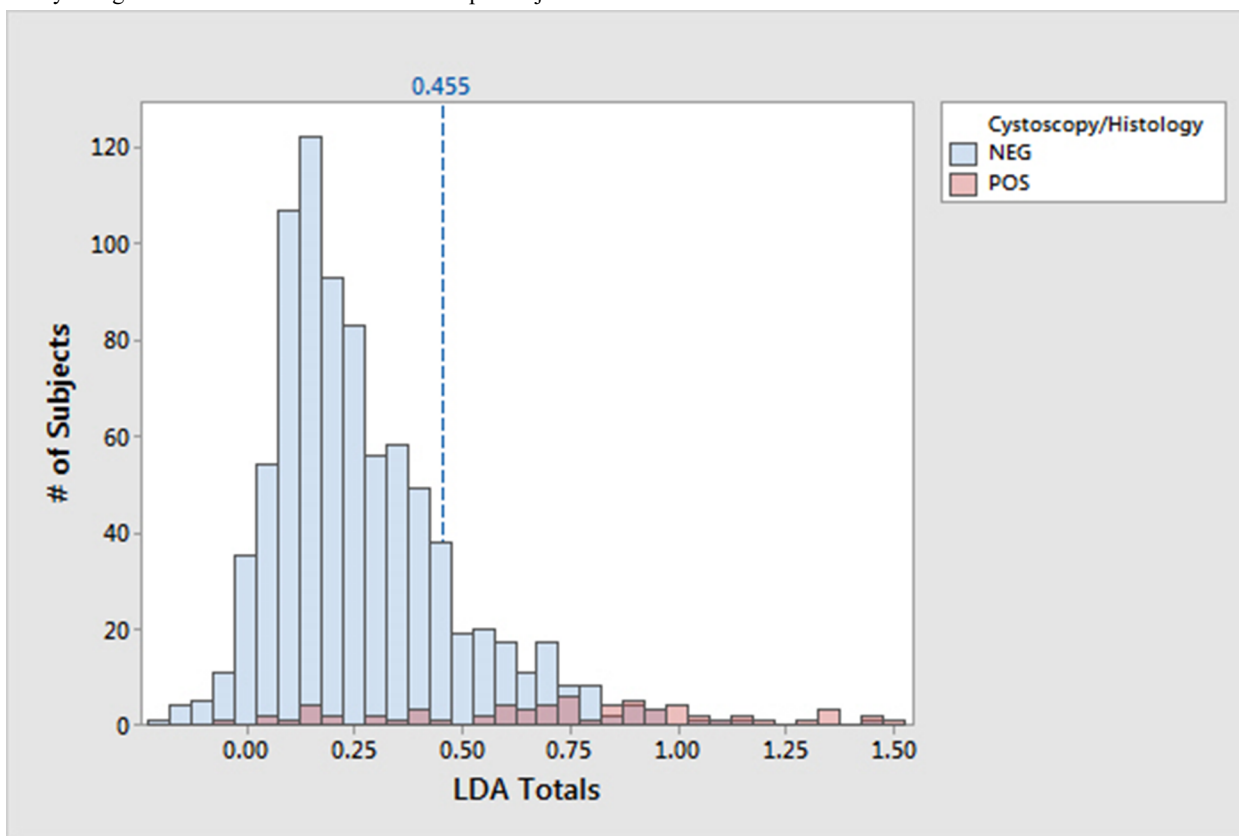


**Figur 9. Histogram for Bladder Cancer Detection total LDA blant friske frivillige og andre urologihenvisninger**

\* Én deltaker diagnostisert med blærekreft presenterte som maksimal total LDA (avvikende verdi langt til høyre).

## 18.2 Verdier blant pasienter med symptomer på blærekreft

Distribusjonen av total LDA-resultater blant prøver tatt i en prospektiv studie fra forsøkspersoner som presenterte med symptomer på blærekreft, vises i Figur 10. (Se også Avsnitt 19.1. Ytelse versus standard behandling). Distribusjonen vises for forsøkspersoner som hadde (POS) eller ikke hadde (NEG) blærekreft basert på cystoskopi- og histologieresultater. Analysens grenseverdi er indikert med en blå stiple linje.



Figur 10. Histogram for Xpert Bladder Cancer Detection total LDA blant deltakere med symptomer på blærekreft

## 19 Ytelsesegenskaper

### 19.1 Ytelse versus standard behandling

Ytelsesegenskapene til Xpert Bladder Cancer Detection ble evaluert på steder i USA, Canada og EU. Forsøkspersonene inkluderte personer som presenterte med symptomer på blærekreft. For studieformål ble symptomatiske pasienter definert som dem som presenterte med pasientrapportert makroskopisk (synlig) hematuri eller asymptomatisk mikrohematuri i løpet av 12 uker før deltakelse i studien. For kvalifiserte deltakere ble urinprøver avgitt og innhentet for testing med Xpert Bladder Cancer Detection. Resultatene av Xpert Bladder Cancer Detection ble sammenlignet med cystoskopi med histologisk bekreftelse av positive og mistenkelige cystoskopier. Pasienter med positive eller mistenkelige cystoskopier, men negative histologifunn, ble ansett å være negative for blærekreft. Deltakere med positive og/eller mistenkelige cystoskopieresultater som ikke hadde histologi, ble ekskludert fra analysene. Totalt 1124 personer ble opprinnelig registrert i denne studien, hvorav 895 var kvalifisert for inkludering og hadde gyldige Xpert Bladder Cancer Detection-resultater.

Demografiske data for de 895 deltakerne er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2. Demografisk oppsummering – Studie av deteksjon av blærekreft

Kategori	N (%)
----------	-------

Kategori		N (%)	
<b>Kjønn</b>	Menn	511 (57,1 %)	
	Kvinner	384 (42,9 %)	
<b>Rase</b>	Hvit	756 (84,5 %)	
	Latinamerikansk	37 (4,1 %)	
	Svart eller afrikansk-amerikaner	81 (9,0 %)	
	Asiatisk	9 (1,0 %)	
	Annet	6 (0,7 %)	
	Ukjent	6 (0,7 %)	
<b>Røykehistorie</b>	Nåværende røyker	145 (16,2 %)	
	Tidligere røyker	316 (35,3 %)	
	Har aldri røykt	434 (48,5 %)	
<b>Hematurihistorie</b>	Synlig hematuri	487 (54,4 %)	
	Asymptomatisk mikrohematuri	408 (45,6 %)	
<b>Alder (år)</b>		<b>Gjennomsnitt ± SD (område)</b>	
	Totalt	895	62,3 ± 13,6 (19–95)
	Menn	511 (57,1 %)	64,8 ± 13,0 (20–95)
	Kvinner	384 (42,9 %)	59,0 ± 13,8 (19–88)

Totalt sett viste Xpert Bladder Cancer Detection en 75,8 % sensitivitet og 84,6 % spesifisitet i forhold til cystoskopi/histologi (Tabell 3). Sensitiviteten blant høygradige svulster var 88,4 % [(38/43) 95 % CI: 75,5–94,9]. Sensitiviteten blant lavgradige svulster var 52,2 % [(12/23) 95 % CI: 33,0–70,8].

**Tabell 3. Xpert Bladder Cancer Detection versus cystoskopi/histologi**

	Cystoskopi/histologi			
		Pos	Neg	Totalt
<b>Xpert Bladder</b>	Pos	50	128	178
	Neg	16	701	717
	Totalt	66	829	895
		Sensitivitet	75,8 % (95 % CI: 64,2–84,5)	
	Spesifisitet	84,6 % (95 % CI: 81,9–86,9)		
	PPV	28,1 % (95 % CI: 22,0–35,1)		
	NPV	97,8 % (95 % CI: 96,4–98,6)		
	Nøyaktighet	83,9 % (95 % CI: 81,4–86,2)		
	Prevalens	7,4 % (95 % CI: 5,8–9,3)		

Xpert Bladder Cancer Detection-tester for 95,4 % (868/910) av studieprøvene var vellykkede ved første forsøk med en samlet andel av ubestemmelig på 4,6 %. De ubestemmelige tilfellene inkluderte 19 **UGYLDIG (INVALID)**, 19 **FEIL (ERROR)** resultater og fire **INTET RESULTAT (NO RESULT)**-utfall. Trettisju av de 42 ubestemmelige tilfellene ble testet på nytt, hvorav 27 ga gyldige resultater ved gjentatt analyse. Den samlede andelen av vellykket analyse var 98,4 % (895/910).

## 19.2 Spesifisitet

I tillegg til den kliniske spesifisiteten på 84,6 % som ble etablert i deteksjonsstudien for blærekreft, ble det gjennomført en prospektiv studie på flere steder for å fastslå spesifisiteten til Xpert Bladder Cancer Detection hos friske frivillige og urologipasienter uten tidligere historie eller kliniske tegn på blærekreft. Totalt 537 personer ble opprinnelig registrert i denne studien, hvorav 508 var kvalifisert for inkludering og hadde gyldige Xpert Bladder Cancer Detection-resultater. Pasientpopulasjonen er oppsummert i Tabell 4.

**Tabell 4. Demografisk oppsummering – Spesifisitetsstudie av Xpert Bladder Cancer Detection**

Kategori		N (%)	
<b>Kjønn</b>	Menn	341 (67,1 %)	
	Kvinner	167 (32,9 %)	
<b>Røykehistorie</b>	Nåværende røyker	52 (10,2 %)	
	Tidligere røyker	196 (38,6 %)	
	Har aldri røykt	260 (51,2 %)	
<b>Krefthistorie</b>	Historie med GU-kreft <sup>a</sup>	73 (14,4 %)	
	Historie med ikke-GU-kreft	32 (6,3 %)	
	Ingen historie med kreft	403 (79,3 %)	
<b>Alder (år)</b>			<b>Gjennomsnitt ± SD (område)</b>
	Totalt	508	62,1 ± 15,1 (19–91)
	Menn	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20–91)
	Kvinner	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19–89)

<sup>a</sup> GU = urogenital

Den generelle spesifisiteten til Xpert Bladder Cancer Detection hos friske frivillige og forsøkspersoner som presenterte en urologivurdering uten tidligere historie eller kliniske tegn på blærekreft, var 89,8 % (456/508). Prøver fra 91,9 % (68/74) av de friske frivillige var negative for Xpert Bladder Cancer Detection. Et sammendrag av den generelle spesifisiteten og spesifisiteten etter gruppe er vist i Tabell 5.

**Tabell 5. Xpert Bladder Cancer Detection versus klinisk status**

Gruppe	N	TP	FP	TN	FN	Spesifisitet (%) (95 % CI)
Friske frivillige	74	I/A	6	68	I/A	91,9 % (83,4–96,2)
Annet	434	I/A	46	388	I/A	89,4 % (86,2–92,0)
Kombinert	508	I/A	52	456	I/A	89,8 % (86,8–92,1)

TP = sann positiv, FP = falsk positiv, TN = sann negativ, FN = falsk negativ Andre = deltakere henvist til en urologikonsultasjon uten tidligere historie med blærekreft eller kliniske tegn på blærekreft.



## 20 Analytisk ytelse

### 20.1 Minimum analyseinngang

Konsentrasjonene av celle- og ABL1-mRNA, som er sterkt korrelert, varierer mye mellom urinprøver. ABL1 RT-PCR gir robuste resultater opp til syklus 36,0. ABL1 fungerer som prøvetilstrekkelighetskontroll (SAC), og maksimal Ct for et gyldig testresultat er satt til 36,0, som definerer minimum analyseinngang. Ved å bruke denne grenseverdien for adekvat prøve for 895 avgitte urinprøver, var den ubestemmelige andelen 4,6 %, sensitiviteten var 75,8 % og spesifisiteten var 84,6 % (se Avsnitt 19).

Analyseytelsen ble testet i nærheten av grensen for adekvat prøve, og minimum cellekonsentrasjon som kreves for å oppfylle kravet til adekvat prøve, ble estimert med to cellelinjer (SW780, ATCC® CRL-2169 og BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Først ble blanke prøver (n = 30) fremstilt ved å tilsette individuelle urinprøver til like store mengder Xpert urintransportreagens og filtrere for å fjerne endogene celler. To replikater ble testet med hvert av to reagenspartier for hver urinprøve. Alle testresultatene var **UGYLDIG (INVALID)** fordi ABL1 ikke ble detektert, eller Ct var større enn 36,0. De resterende volumene av blanke prøver ble deretter poollet og brukt som forynningsmiddel for cellelinjefortynningene.

Minste cellekonsentrasjon som kreves for å oppnå 19 av 20 replikater med ABL1 Ct lik eller mindre enn 36,0, ble estimert ved hjelp av logistisk regresjon og ved å teste replikater på 20 i minst fem konsentrasjoner over tre dager med testing. Studien ble utført med to forskjellige partier av Xpert Bladder Cancer Detection, og resultatene er oppsummert i Tabell 6.

**Tabell 6. Minimum analyseinngang i Xpert Bladder Cancer Detection**

Cellelinje	Minimum analyseinngang (i celler/ml ukonservert prøve) estimerer (Logit) (nedre og øvre 95 % konfidensintervaller)	
	Parti 1	Parti 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 Analytisk spesifisitet

Primerne og probene i Xpert Bladder Cancer Detection ble designet for å amplifisere mRNA og for å unngå amplifikasjon av humant genomisk DNA. For å avgjøre om Xpert Bladder Cancer Detection amplifiserer og detekterer humant genomisk DNA, ble humant genomisk DNA (Promega G304A) introdusert direkte i RT-PCR-analysen ved 40 ng/ml, 400 ng/ml og 4 µg/ml. Åtte replikater per konsentrasjon av humant genomisk DNA og åtte kontroller uten tilsatt DNA ble testet. Ct-resultatene for alle målene (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH og IGF2) var null (mål ikke oppdaget) i alle replikatene. Disse resultatene viser at det ikke ble påvist noen kryssreaktivitet med humant genomisk DNA med Xpert Bladder Cancer Detection. Det humane genomiske DNA-et forstyrret heller ikke CIC-reaksjonen ved konsentrasjonene som ble testet.

### 20.3 Interfererende stoffer

I en ikke-klinisk studie ble 26 potensielt interfererende stoffer, inkludert tre mikroorganismer som kan være til stede i avgitte urinprøver, evaluert med Xpert Bladder Cancer Detection.

For å avgjøre om tilstedeværelsen av de potensielt interfererende stoffene forårsaket analyseinterferens, ble åtte replikerte negative og åtte replikerte positive prøver testet per stoff. Løsninger av potensielt interfererende stoffer ble klargjort og testet ved konsentrasjoner på eller over dem som er angitt i Tabell 7, som viser maksimal tolerert konsentrasjon for hvert stoff. Alle individuelle prøver ble konservert ved å legge dem til et like stort volum med Xpert urintransportreagens, og deretter kombinert for å lage både negative og positive pooler. Stoffene og organismer ble deretter fortynt i de negative og positive poolene for testing.

Effekten av hvert potensielt interfererende stoff på positive og negative replikater ble evaluert ved å sammenligne total LDA generert i nærvær av stoffet med total LDA fra kontroller som mangler stoffet.

Av de 26 potensielt interfererende stoffene var stoffene eller organismene som forårsaket **UGYLDIG (INVALID)** testresultater, *Pseudomonas aeruginosa* ved en konsentrasjon på 6e8 cfu/ml og *Candida albicans* ved en konsentrasjon på 6e7 cfu/ml urin. Tre stoffer forårsaket **FEIL (ERROR)** testresultater: Nitrofurantoin (ved 75 mg/dl), fenazopyridin-HCl (ved 33,75 mg/dl) og hemoglobin (ved 0,77 g/dl), selv om hemoglobin ikke viste feil ved høyere konsentrasjoner (opptil 2 g/dl). Seks stoffer forårsaket statistisk signifikante hemmende effekter på resultatet for total LDA som var mer enn to

standardavvik fra kontrollgjennomsnittet: albumin (ved 2,4 g/dl), hemoglobin (ved 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (ved 6e6 cfu/ml), bilirubin (ved 15 mg/dl), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (ved 5,5e6 cfu/ml), og fullblod (ved 1,5 %). For disse stoffene ble det foretatt titreringer, og de maksimalt tolererte konsentrasjonene ble bestemt og er oppført i Tabell 7.

**Tabell 7. Stoffe som ble testet, og maksimal konsentrasjon tolerert**

Analytt	Testkonsentrasjon <sup>a</sup>	
	(SI-enheter)	(Konv. enheter)
<b>Mulige urinkomponenter</b>		
Albumin	30 g/l	1,92 g/dl
Askorbinsyre (vitamin C)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirubin (ukonjugert)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Koffein	308 µmol/l	598 µg/l
Etanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glukose	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hemoglobin	12 g/l	0,153 g/dl
Leukocytter	I/A	1e5/ml
Urinsyre	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Natriumklorid	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nikotin	6,2 µmol/l	100,6 µg/dl
Fullblod	I/A	1 % volumprosent
<b>Mulige mikrobielle kontaminanter</b>		
<i>Candida albicans</i>	I/A	6e6 cfu/ml
<i>Escherichia coli</i>	I/A	6e5 cfu/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	I/A	6e7 cfu/ml
<b>Terapeutiske midler</b>		
Paracetamol	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	I/A	1e6 cfu/ml
Doksycyklin	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Acetylsalisylsyre	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	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
Fenazopyridin-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimetoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl

<sup>a</sup> Konsentrasjoner for ukonservert (ren) urin

## 20.4 «Carry-over»-kontaminasjon

Det ble utført en studie for å demonstrere at selvstendige GeneXpert-patroner til engangsbruk minimerer «carry-over»-kontaminasjon fra svært høye positive prøver i etterfølgende negative prøver kjørt i samme GeneXpert-modul. Studien besto av en negativ prøve prosessert i samme GeneXpert-modul umiddelbart etter en svært høy positiv blærekreftprøve. Den høye positive prøven besto av cellelinjene SW780 (ATCC® CRL-2169) med 1,5e5 celler/ml, og BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) med 2,5e4 celler/ml, i en bakgrunn av 50 % Xpert urintransportreagens og 50 % syntetisk urin. Testordningen ble gjentatt 43 ganger med en enkelt GeneXpert-modul for totalt 21 høye positive og 22 negative prøver. Alle de 21 positive prøvene ble riktig rapportert som **POSITIV (POSITIVE)**. Tjueen av de negative prøvene ble riktig rapportert som **NEGATIV (NEGATIVE)**, og én negativ prøve ble rapportert som **UGYLDIG (INVALID)** fordi Ct-verdien til CIC var utenfor det gyldige området.

## 20.5 Analysens reproduserbarhet

Reproduserbarheten til Xpert Bladder Cancer Detection ble evaluert ved hjelp av et panel med fem prøver klagt i en bakgrunnsmatris med 50 % Xpert urintransportreagens og 50 % urin, og som strekker seg over det LDA-rapporterbare området. To operatører ved hvert av de tre studiestedene testet ett panel med fem prøver over ni testdager (fem prøver × ni dager × to operatører × to replikater × tre steder). Tre partier med Xpert Bladder Cancer Detection-patroner ble brukt på hvert av de tre teststedene. Xpert Bladder Cancer Detection ble utført i henhold til Xpert Bladder Cancer Detection-prosedyren.

Reproduserbarheten til Xpert Bladder Cancer Detection ble evaluert i form av total LDA for hver prøve i forhold til forventede verdier. Gjennomsnittet, standardavviket (SD) og variasjonskoeffisienten (CV) mellom steder, mellom partier, mellom dager, mellom operatører og innen analysen for hvert panelmedlem presenteres i Tabell 8.

Tabell 8. Sammendrag av reproduserbarhetsdata

Forventet total LDA	Faktisk (95 % CI)	N	Sted/inst		Parti		Dag		Operatør/kjøring		Innen samme kjøring		Totalt	
			SD	(%) <sup>a</sup>	SD	(%) <sup>a</sup>	SD	(%) <sup>a</sup>	SD	(%) <sup>a</sup>	SD	(%) <sup>a</sup>	SD	CV
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. (%) er bidrag fra komponentens varians til total CV.

## 21 Referanser

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 Cepheids hovedkontorer

### Konsernhovedkontor

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefon: + 1 408 541 4191 Faks: + 1 408 541 4192

### Europeisk hovedkontor

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefon: + 33 563 825 300 Faks: + 33 563 825 301

## 23 Teknisk assistanse

Innhent følgende informasjon før du kontakter Cepheids tekniske brukerstøtte:

- Produktnavn
- Partinummer
- Instrumentets serienummer
- Feilmeldinger (om det er noen)
- Programvareversjon og, hvis relevant, nummeret på datamaskinens serviceetikett

Rapporter alvorlige hendelser knyttet til testen til Cepheid og vedkommende myndighet i medlemsstaten der den alvorlige hendelsen skjedde.

### Kontaktinformasjon

USA

Telefon: +1 888 838 3222

E-post: techsupport@cepheid.com






Frankrike














Telefon: +33 563 825 319

E-post: support@cepheideurope.com

Kontaktinformasjon for alle Cepheids kontorer for teknisk brukerstøtte finnes på nettstedet vårt: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

## 24 Symboltabell

Symbol	Betydning
	Katalognummer
	<i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr
	CE-merking – europeisk samsvar
	Må ikke gjenbrukes
	Forsiktig

Symbol	Betydning
	Utløpsdato
	Partikode
	Se bruksanvisningen
	Advarsel
	Produsent
	Produksjonsland
	Inneholder nok til $n$ tester
	Kontroll
	Temperaturbegrensning
	Autorisert representant i EU
	Biologiske risikoer
	Autorisert representant i Sveits
	Importør



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 Revisjonshistorikk

Avsnitt	Beskrivelse av endring
Symboltabell	Lagt til symboler og definisjoner for CH REP og importør i symbolforklaringen. Lagt til informasjon med adresse i Sveits for CH REP og importør.
Revisjonshistorikk	Oppdatert revisjonshistorikktabell.