

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-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.

Beschreibung der Änderungen siehe Revisionsverlauf.

Xpert Bladder Cancer Monitor

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

1 Markenname

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Gebräuchlicher oder üblicher Name

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Verwendungszweck

Xpert Bladder Cancer Monitor 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 Monitor 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 (urothelial bladder cancer, UBC) 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 Blasenkarzinome sind keine Muskel-invasiven Karzinome, während 25 % der übrigen diagnostizierten Krebserkrankungen Muskel-invasiv sind und radikale Interventionen erforderlich machen.¹ Die Häufigkeit des Blasenkarzinoms, das zugleich unter allen Krebsarten die höchste Rezidivrate hat, bedeutet eine enorme zusätzliche finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme. Die Inzidenz des Blasenkarzinoms 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 des Blasenkarzinoms ist die höchste aller urologischen Krebsarten.¹ In den USA steigt die Inzidenz des Blasenkarzinoms 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 einem Blasenkarzinom.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 Das Blasenkarzinom 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 eines Blasenkarzinoms ist eine Mikro- oder schmerzlose Makrohämaturie, die bei etwa 80-90 % der Patienten mit der Diagnose Blasenkarzinom 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.

Das Blasenkarzinom 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 Blasenkarzinom kann zwar erfolgreich organerhaltend behandelt werden, doch bei den meisten kommt es zu einem Rezidiv oder einer Progression. Diese hohe Rezidiv-/Progressionsrate macht eine sorgfältige und genaue Überwachung als Mittel zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung erforderlich. Dank dieser Überwachung verbessert sich die Überlebensrate drastisch.³

Derzeit besteht eine große Nachfrage nach Tests mit einer besseren Sensitivität und schnellerer Laufzeit für die Überwachung von Patienten mit einem Blasenkarzinom in der Vorgeschichte. 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 Bedienzeit und hat eine Laufzeit von insgesamt etwa 90 Minuten.

5 Verfahrensprinzip

Die GeneXpert-(GX-)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 Kontamination 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 Monitor 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 Rehydratierung 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 im Xpert Bladder Cancer Monitor-Kit beiliegenden Transferpipette werden dann 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 Monitor 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 Monitor-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 Monitor-Kit enthält die folgenden Komponenten:

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

Anmerkung

Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDB) sind auf den Webseiten www.cepheid.com oder 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 Monitor-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 auslaufenden Kartuschen verwenden.

8 Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Xpert Urine Transport Reagent 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 Tests bei Verwendung anderer Probentypen oder Proben wurde nicht untersucht.
- Urinproben sind mit dem Xpert Urine Transport Reagent Kit (Best.-Nr. GXUTR-CE-30) vorzubehandeln.
- Xpert Bladder Cancer Monitor-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 Monitor-Kartusche dient zur Durchführung eines einzigen Tests. Benutzte Kartuschen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Jede Einwegpipette dient zum Transfer nur einer Probe. Benutzte Einwegpipetten nicht wiederverwenden.
- 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 Proben 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 Urine Transport Reagent 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 Monitor 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. Den Kartuschendeckel öffnen.
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.

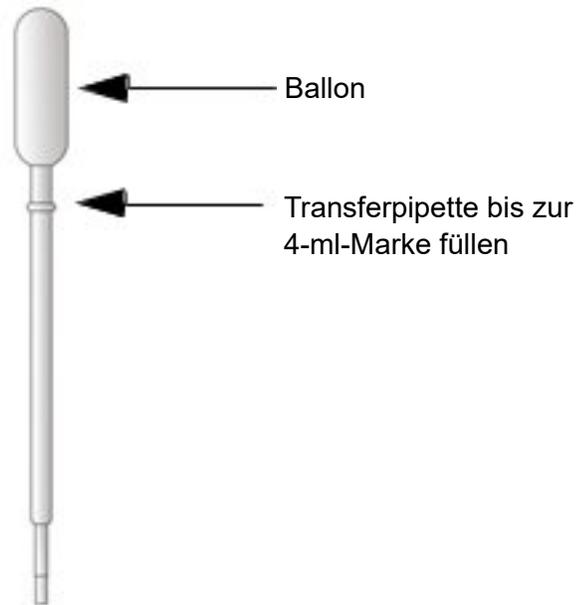


Abbildung 1. Xpert Bladder Cancer Monitor-Transferpipette

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



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

7. Den Kartuschendeckel schließen.

12.2 Testbeginn

Wichtig

Bevor der Test gestartet wird, ist sicherzustellen, dass die Assay-Definitionsdatei (Assay-Definition File, ADF) für Xpert Bladder Cancer Monitor 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 fahren Sie das Instrument hoch. 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 Monitor-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-Serienr.“ (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.

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 (Probe Check Control, 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 Monitor 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 Test-Zielsequenzen in positiven Proben diese Kontrolle stören können. • Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC)– BEST. (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
NEGATIV (NEGATIVE) Vgl. 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. • Sondenprüfungskontrolle (Probe Check Control, PCC)– BEST. (PASS); alle Ergebnisse mit Sondenprüfung waren erfolgreich.
UNGÜLTIG (INVALID) Vgl. Abbildung 7 und Abbildung 8	Anwesenheit 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)	Anwesenheit 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)	<p>Anwesenheit oder Abwesenheit von Ziel-mRNAs kann nicht bestimmt werden.</p> <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 (keine Angabe)

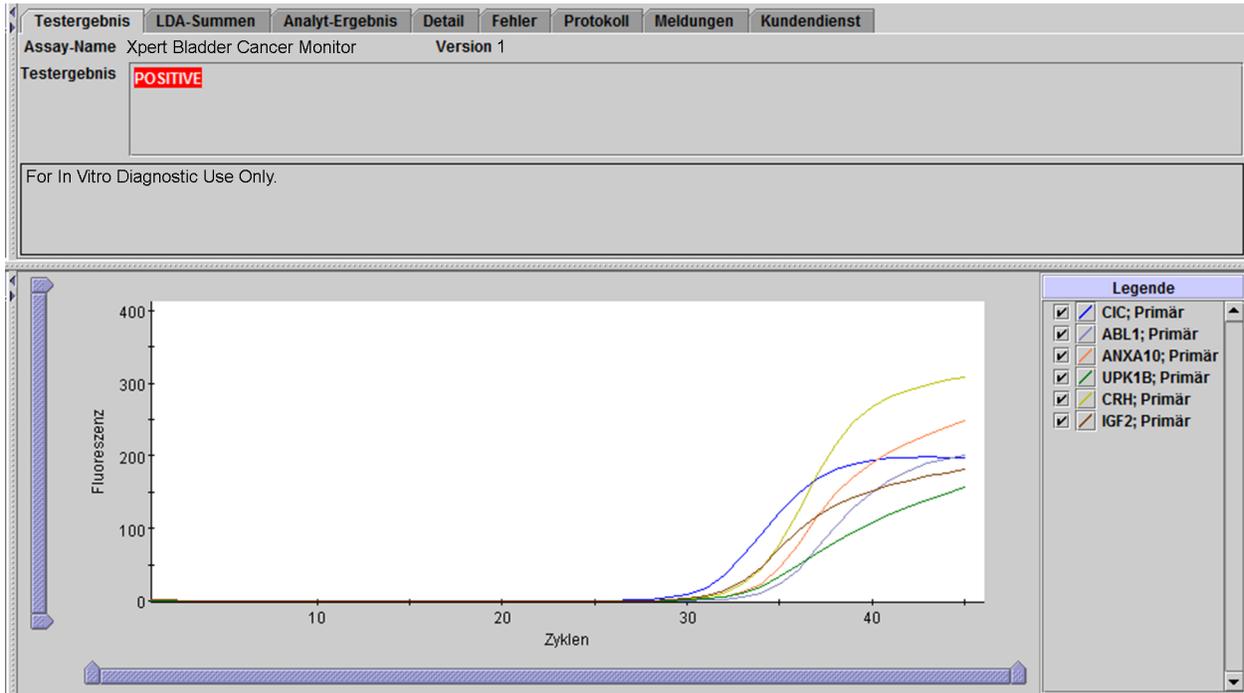


Abbildung 3. POSITIVES ERGEBNIS

Kategorienname	Min. gültig	Cutoff	Max. gültig	LDA-Summe
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	0,7375

Abbildung 4. LDA-Summe – POSITIVES ERGEBNIS

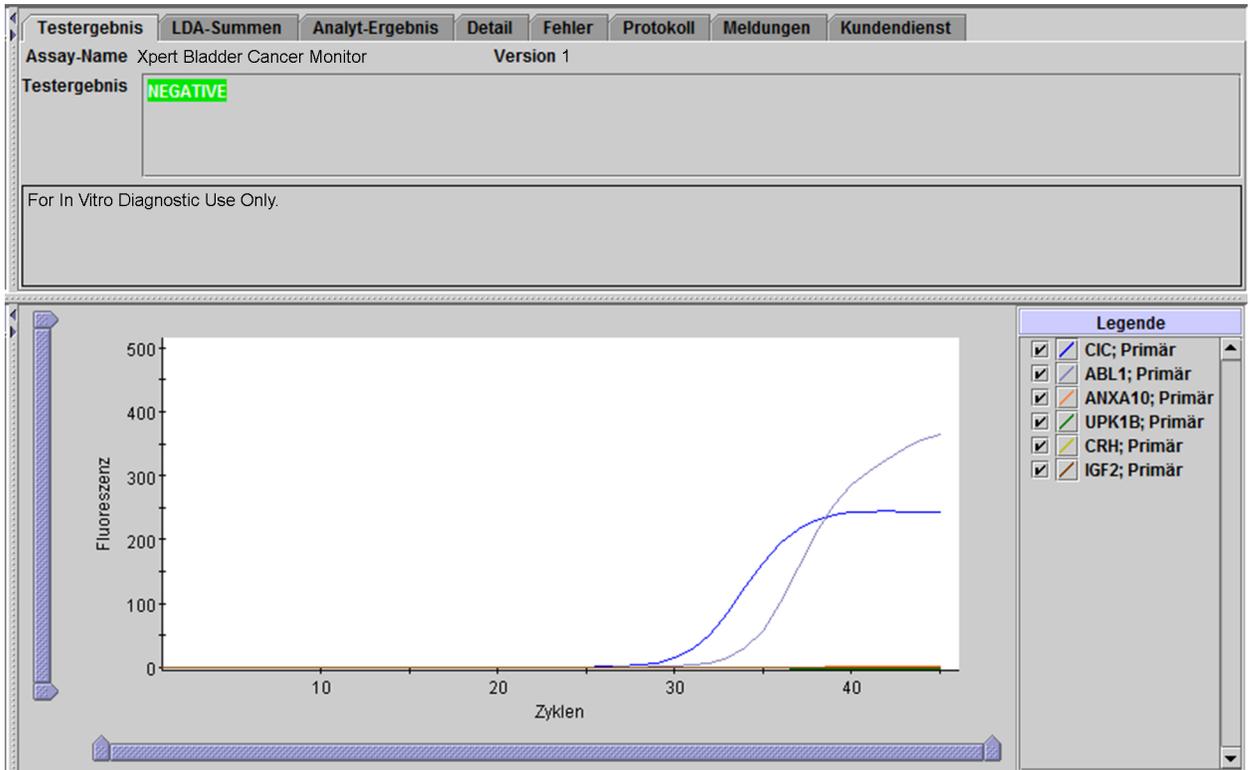


Abbildung 5. NEGATIVES ERGEBNIS

Kategorienname	Min. gültig	Cutoff	Max. gültig	LDA-Summe
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	0,0138

Abbildung 6. LDA-Summe – NEGATIV

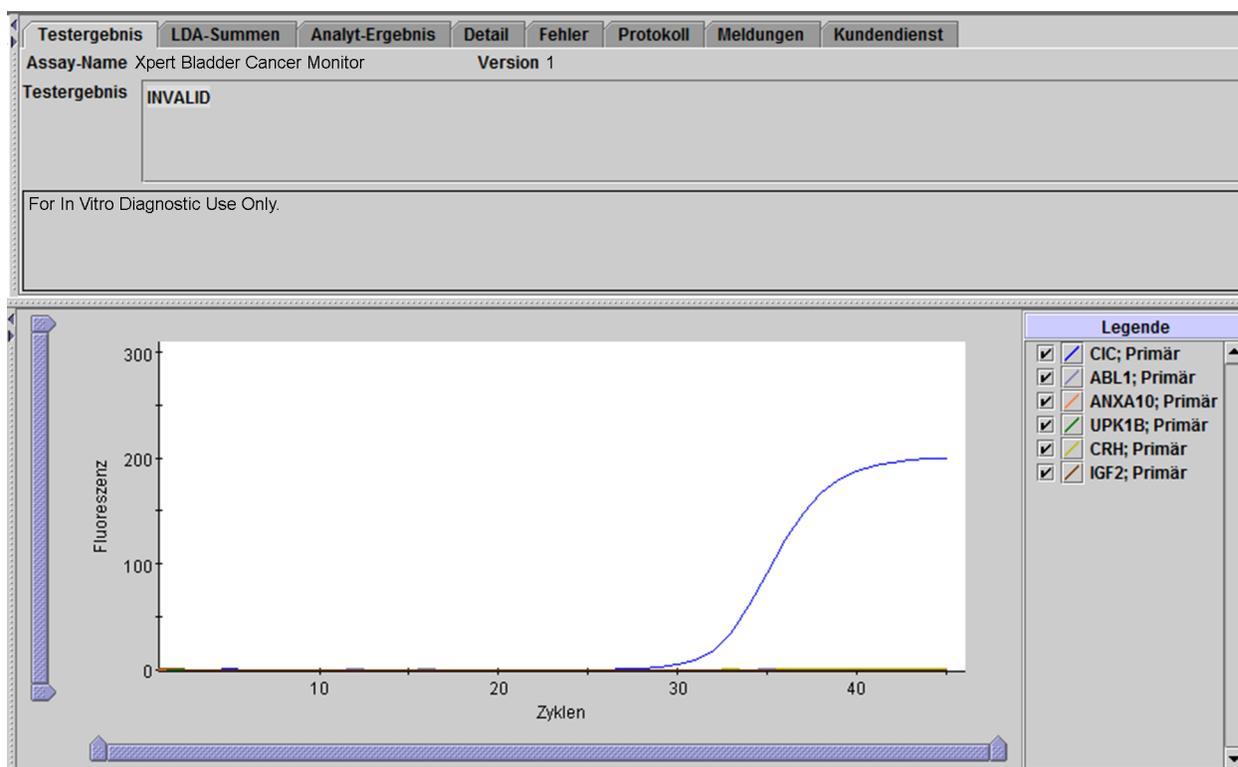


Abbildung 7. UNGÜLTIG (INVALID)

Kategorienname	Min. gültig	Cutoff	Max. gültig	LDA-Summe
LDA	-20,0000	0,5000	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. Vgl. Abschnitt 12.1 und Abschnitt 12.2.

17 Einschränkungen

- Die Leistung von Xpert Bladder Cancer Monitor wurde ausschließlich mit den in dieser Packungsbeilage beschriebenen Verfahren mit Urinproben von Patienten im Alter von 30 bis 96 Jahren validiert. Änderungen an diesen Vorgehensweisen können die Leistung des Tests beeinträchtigen.
- Xpert Bladder Cancer Monitor 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.
- Ergebnisse von Xpert Bladder Cancer Monitor sollten unter Berücksichtigung anderer Labor- und klinischer Daten interpretiert werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.
- 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 – 2,4 g/dl für Albumin, 11,25 mg/dl für Bilirubin, 0,96 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*, 5,5e6 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 Monitor wurde mit Urinproben von gesunden Freiwilligen und zum Urologen überwiesenen Patienten ohne Symptome oder Blasenkarzinom 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 #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb dargestellt. Der Assay-Grenzwert ist mit der gestrichelten blauen Linie markiert.

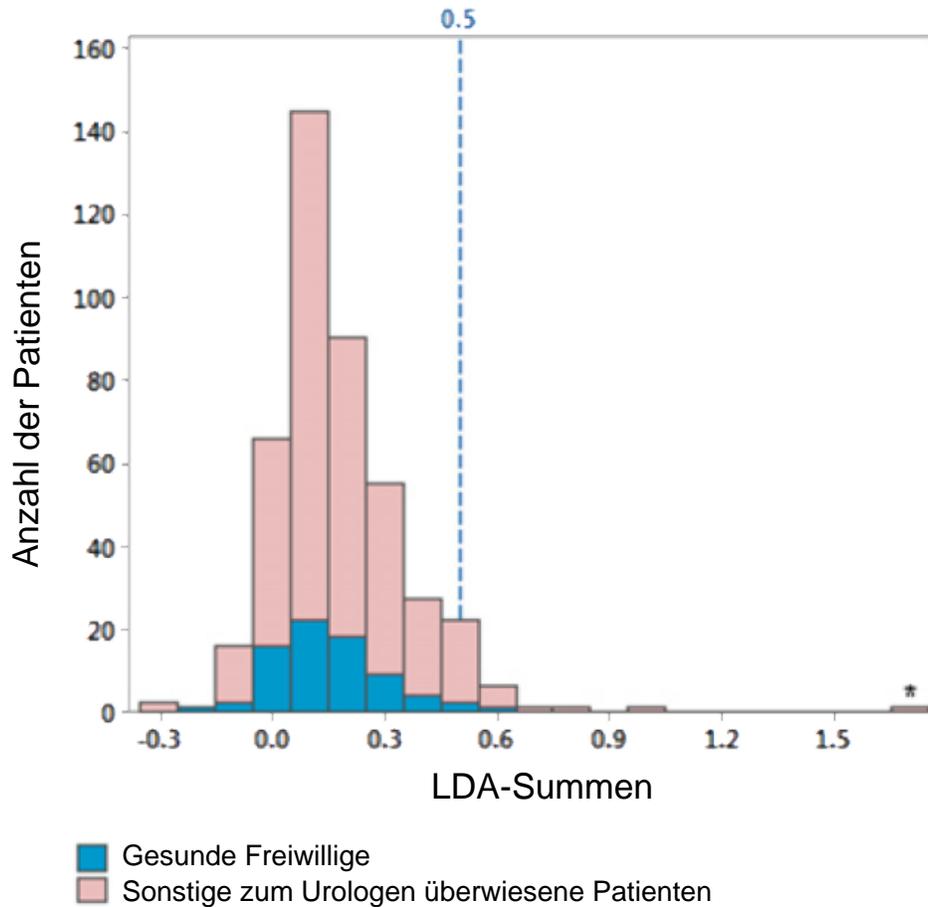


Abbildung 9. Histogramm der LDA-Summen für den Blasenkarzinom-Überwachungsassay bei gesunden Freiwilligen und sonstigen zum Urologen überwiesenen Patienten

*Ein mit Blasenkarzinom diagnostizierter Patient dargestellt als maximale LDA-Summe (Ausreißer ganz rechts)

18.2 Werte von Patienten mit einem Blasenkarzinom in der Vorgeschichte

Die Verteilung der Ergebnisse für die LDA-Summen bei Proben, die im Rahmen einer prospektiven Studie von Patienten mit Erstdiagnose oder Rezidiv eines Blasenkarzinoms innerhalb von neun Monaten vor Aufnahme in die Studie entnommen wurden, ist in #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb dargestellt. (Siehe auch #unique_32). Die Verteilung ist für Patienten dargestellt, die basierend auf Zystoskopie und histologischen Befunden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ein Rezidiv hatten (POS) bzw. kein Rezidiv hatten (NEG). Der Assay-Grenzwert ist mit der gestrichelten blauen Linie markiert.

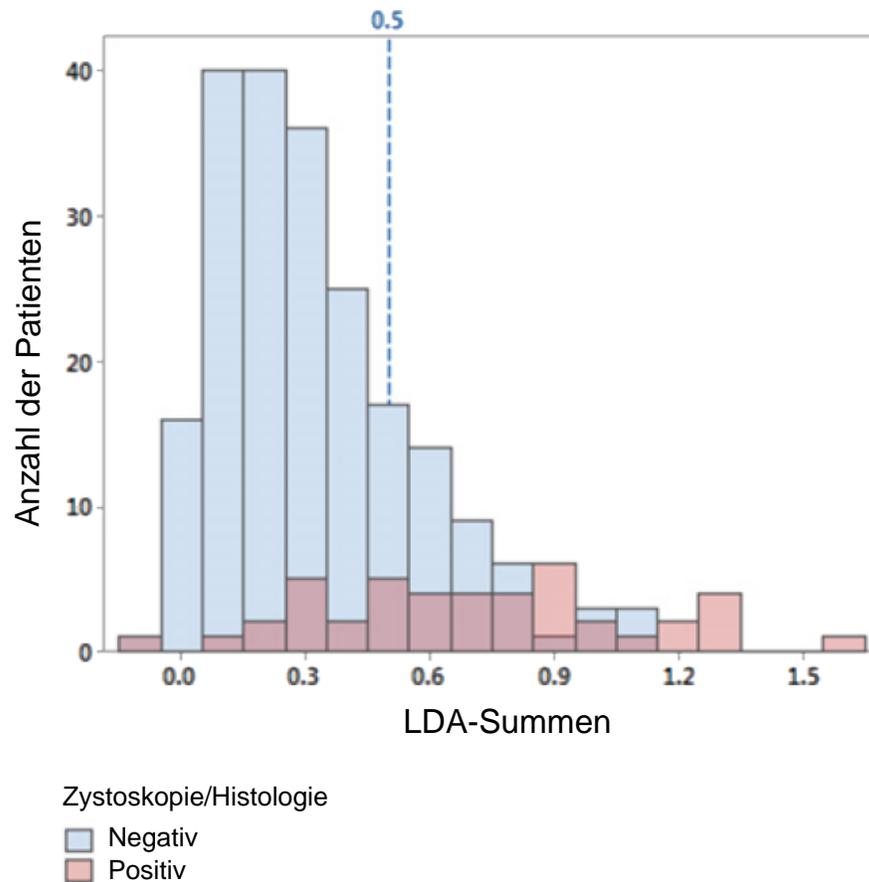


Abbildung 10. Histogramm der LDA-Summen von Xpert Bladder Cancer Monitor bei Patienten mit einem Blasenkarzinom in der Vorgeschichte

19 Leistungsmerkmale

19.1 Klinische Leistung im Vergleich zur Standardversorgung

Die Leistungsmerkmale von Xpert Bladder Cancer Monitor wurden an Prüfzentren in den USA, Kanada und der EU untersucht. Teilnehmer waren Patienten mit Erstdiagnose oder Rezidiv eines Blasenkrebses innerhalb von neun Monaten vor Aufnahme in die Studie. Von den für die Studie geeigneten Patienten wurden Spontanurinproben zum Test mit Xpert Bladder Cancer Monitor entnommen. Die Ergebnisse von Xpert Bladder Cancer Monitor wurden mit Zystoskopiebefunden verglichen und positive und verdächtige Zystoskopiebefunde wurden histologisch bestätigt. Patienten mit positiven oder verdächtigen Zystoskopiebefunden, aber negativen histologischen Befunden galten als Rezidiv-negativ. Patienten mit positiven und/oder verdächtigen Zystoskopiebefunden, bei denen keine Histologie vorlag, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Insgesamt wurden ursprünglich 363 Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen. Von diesen erfüllten 255 die Einschlusskriterien und hatten mit Xpert Bladder Cancer Monitor gültige Ergebnisse.

Die demographischen Daten für die 255 Studienteilnehmer sind in zusammengefasst Tabelle 2.

Tabelle 2. Zusammenfassung der demographischen Daten — Studie zum Blasenkrebs-Rezidiv

Kategorie		N(%)
Sex	Männlich	204 (80,0 %)
	Weiblich	51 (20,0 %)

Kategorie		N(%)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	244 (95,7 %)
	Hispanoamerikanisch	2 (0,8 %)
	Schwarz- oder Afroamerikanisch	7 (2,7 %)
	Asiatisch	1 (0,4 %)
	Sonstiges	1 (0,4 %)
Raucherstatus	Aktuell Raucher	46 (18,0 %)
	Ehemals Raucher	149 (58,4 %)
	Niemals geraucht	60 (23,5%)
IV-Therapie in der Vorgeschichte	Chemotherapie	71 (27,8 %)
	Immuntherapie	87 (34,1 %)
	Keine Behandlung in der Vorgeschichte	97 (38,0 %)
Alter (Jahre)		Mittel ± SD (Bereich)
	Insgesamt	255 71,1 ± 10,8 (30-96)
	Männlich	204 (80,0 %) 71,4 ± 10,9 (30-93)
	Weiblich	51 (20,0 %) 69,7 ± 10,6 (38-96)

Insgesamt zeigte Xpert Bladder Cancer Monitor im Verhältnis zur Zystoskopie/Histologie eine Sensitivität von 75,0 % und eine Spezifität von 80,6 % (Tabelle 3). Die Sensitivität bei hochgradigen Tumoren lag bei 84,0 % [(21/25) 95%-KI: 65,3-93,6]. Die Sensitivität bei niedriggradigen Tumoren lag bei 63,2 % [(12/19) 95%-KI: 41,0-80,9].

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

	Zystoskopie/Histologie			
		Pos.	Neg.	Insgesamt
Xpert Bladder	Pos.	33	41	74
	Neg.	11	170	181
	Insgesamt	44	211	255
		Sensitivität	75,0 % (95%-KI: 60,6-85,4)	
	Spezifität	80,6 % (95%-KI: 74,7-85,3)		
	PPV	44,6 % (95%-KI: 33,8-55,9)		
	NPV	93,9 % (95%-KI: 89,4-96,4)		
	Genauigkeit	79,6 % (95%-KI: 74,2-84,1)		
	Prävalenz	17,3 % (95%-KI: 13,1-22,4)		

Die Xpert Bladder Cancer Monitor-Tests waren beim ersten Versuch für 96,1 % (249/259) der Studienproben – mit einer Quote unbestimmter Proben von 3,9 % – erfolgreich. Zu den unbestimmten Fällen zählten 6 Ergebnisse mit **UNGÜLTIG (INVALID)**, 3 mit **FEHLER (ERROR)** und eines mit **KEIN ERGEBNIS (NO RESULT)**. In 7 der 10 unbestimmten Fälle wurde der Test wiederholt. In 6 Fällen ergab der Wiederholungstest nun gültige Ergebnisse. Die Gesamterfolgsquote des Assays betrug 98,5 % (255/259).

19.2 Spezifität

Neben der klinischen Spezifität von 80,6 %, die in der Studie zum Blasenkrebs-Monitoring ermittelt wurde, wurde eine multizentrische prospektive Studie zur Ermittlung der Spezifität von Xpert Bladder Cancer Monitor bei gesunden Freiwilligen und zum Urologen überwiesenen 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 Monitor gültige Ergebnisse. Die Patientenpopulation ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4. Zusammenfassung der demographischen Daten
— Studie zur Xpert Bladder Cancer Monitor-Spezifität**

Kategorie		N(%)	
Sex	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 Monitor bei gesunden Freiwilligen und Patienten, die ohne Blasenkrebs in der Vorgeschichte oder klinischen Nachweis von Blasenkrebs zu einer urologischen Untersuchung erschienen, betrug 95,3 % (484/508). Die Proben von 98,6 % (73/74) der gesunden Freiwilligen wurden von Xpert Bladder Cancer Monitor als negativ ausgegeben. Eine Zusammenfassung der Gesamtspezifität und der Spezifität nach Gruppe ist in Tabelle 5 dargestellt.

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

Gruppe	N	RP	FP	RN	FN	Spezifität (%) (95%-KI)
Gesunde Freiwillige	74	N. zutr.	1	73	N. zutr.	98,6 % (92,7-99,8)
Sonstiges	434	N. zutr.	23	411	N. zutr.	94,7 % (92,2-96,4)
Kombiniert	508	N. zutr.	24	484	N. zutr.	95,3% (93,1-96,8)

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 (Sample Adequacy Control, 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 255 Spontanurinproben die Quote unbestimmter Proben 3,9 %, die Sensitivität lag bei 75,0 % und die Spezifität bei 80,6 % (siehe Leistung im Vergleich zur Standardversorgung).

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 and 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 wurden anschließend gepoolt und für die Zelllinienverdünnungen als Verdünner 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 Monitor durchgeführt; die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Mindestens erforderliches Testmaterial für Xpert Bladder Cancer Monitor

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 Monitor wurden zur Amplifikation der mRNA und Vermeidung einer Amplifikation humaner genomischer DNA entwickelt. Um zu bestimmen, ob Xpert Bladder Cancer Monitor 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 Schwellenwertzyklus-(threshold cycle, Ct-)Ergebnisse für alle Zielsequenzen (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH und IGF2) betragen in allen Replikaten null (keine Zielsequenzen nachgewiesen). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Xpert Bladder Cancer Monitor keine Kreuzreaktivität mit humaner genomischer DNA nachweisbar war. Die humane genomische DNA störte in den getesteten Konzentrationen auch nicht die Reaktion der Cepheid-internen Kontrolle (Cepheid internal control, CIC).

20.3 Störsubstanzen

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

Um zu bestimmen, ob das Vorhandensein potenzieller Störsubstanzen den Assay gestört hat, wurden pro Substanz acht Replikat-negative und acht Replikat-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 Vorhandensein der Störsubstanz erzielt wurden, mit den LDA-Summen aus den Kontrollen ohne die Störsubstanz beurteilt.

Von den 26 potenziellen Störsubstanzen lieferten zwei Mikroorganismen, *Pseudomonas aeruginosa* bei einer Konzentration von $6e8$ CFU/ml und *Candida albicans* bei einer Konzentration von $6e7$ CFU/ml, **UNGÜLTIGE (INVALID)** Testergebnisse. Zwei Substanzen, Nitrofurantoin (bei einer Konzentration von 75 mg/dl) und Phenazopyridin-HCl (bei einer Konzentration von 33,75 mg/dl), verursachten als **FEHLER (ERROR)** ausgegebene Testergebnisse. Sechs Substanzen verursachten statistisch signifikante inhibitorische Wirkungen auf die LDA-Summe, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen entfernt waren: Albumin (bei 3 g/dl), Hämoglobin (bei 1,2 g/dl), *Escherichia coli* (bei $6e6$ CFU/ml), Bilirubin (bei 15 mg/dl), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (bei $2,2e7$ 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*	
	(SI-Einheiten)	(Umr.-Einheiten)
Mögliche Urinbestandteile		
Albumin	30 g/l	2,4 g/dl
Ascorbinsäure (Vitamin C)	342 μ mol/l	6 mg/dl
Bilirubin (unkonjugiert)	192,4 μ mol/l	11,25 mg/dl
Koffein	308 μ mol/l	598 μ g/l
Ethanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glukose	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hämoglobin	12 g/l	0,96 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 μ mol/l	100,6 μ g/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 μ mol/l	30 μ g/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	n. a.	$5,5e6$ CFU/ml
Doxycyclin	67,5 μ mol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448,7 μ mol/l	15 mg/dl
Acetylsalicylsäure	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Thiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicillin	152 μ mol/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*	
	(SI-Einheiten)	(Umr.-Einheiten)
Trimethoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl
*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 negative 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 Monitor 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 Summen der linearen Diskriminanzanalyse (linear discriminant analysis, LDA) abdeckten. Zwei Bediener an jedem der drei Prüfzentren testeten ein Panel aus fünf Proben über neun Testtage (fünf Proben x neun Tage x zwei Bediener x zwei Replikate x drei Prüfzentren). An jedem der drei Testzentren wurden drei Chargen der Xpert Bladder Cancer Monitor-Kartuschen verwendet. Xpert Bladder Cancer Monitor wurde entsprechend dem für Xpert Bladder Cancer Monitor vorgesehenen Verfahren durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeit von Xpert Bladder Cancer Monitor wurde hinsichtlich der LDA-Summen für jede Probe im Verhältnis zu den erwarteten Werten beurteilt. Mittelwert, Standardabweichung (standard deviation, SD) und Variationskoeffizient (coefficient of variation, CV) zwischen Zentren, zwischen Chargen, zwischen Tagen, zwischen Bedienern 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		Bediener/Durchlauf		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	VK
-0,01	0,00 (-0,03, 0,03)	108	0,00	0,00	0,01	44,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	55,7	0,02	19,06
0,32	0,35 (0,16, 0,54)	108	0,00	0,00	0,04	16,8	0,03	12,7	0,02	6,0	0,08	64,5	0,10	0,28
0,57	0,60 (0,47, 0,73)	108	0,00	0,00	0,04	47,7	0,01	2,8	0,00	0,0	0,05	49,5	0,06	0,11

Erwartete LDA-Summe	Tatsächlich (95%-KI)	N	Zentrum/Inst		Charge		Tag		Bediener/Durchlauf		Innerhalb eines Durchlaufs		Insgesamt	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	VK
0,62	0,69 (0,49, 0,89)	108	0,00	0,00	0,06	35,7	0,00	0,0	0,04	16,2	0,07	48,1	0,10	0,15
1,27	1,28 (1,13, 1,43)	108	0,00	0,00	0,07	72,0	0,00	0,1	0,00	0,0	0,04	27,9	0,08	0,06

^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

Symbol	Bedeutung
	Nicht wiederverwenden
	Vorsicht
	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

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



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300 + 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.