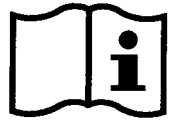


DRG:HYBRID•XL®



Instructions for Use

Free PSA

IVD

REF

HYE-5371



40 tests

CE₀₁₉₇



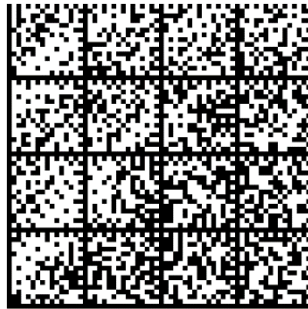
DRG Instruments GmbH, Germany
Frauenbergstraße 18, D-35039 Marburg
Phone: +49 (0)6421-1700 0, Fax: +49 (0)6421-1700 50
Website: www.drg-diagnostics.de
E-mail: drg@drg-diagnostics.de



DRG International, Inc., USA
841 Mountain Ave., Springfield, NJ 07081
Phone: (973) 564-7555, Fax: (973) 564-7556
Website: www.drg-international.com
E-mail: corp@drg-international.com

ASSAY PROTOCOL BARCODE (APB)

(Version 2.61 Software or later / ab Softwareversion 2.61 oder höher / Versione Software 2.61 o superiore /
 Versión de Software 2.61 o posterior / Version de logiciel 2.61 et supérieure /
 Wersja oprogramowania 2.61 lub późniejsza)



424 - FPSA - HYE-5371 - 02.61.01

HYE-5371 – v2.61.1

The barcode must be used to install the assay protocol into the DRG:HYBRiD-XL software via the SCAN NEW LOT page.
 Der Barcode muss in dem Menü „NEUES LOT SCANNEN“ eingelesen werden, um das Protokoll in der DRG:HYBRiD-XL-Software zu installieren.

Il codice a barre deve essere utilizzato per installare il protocollo del assay nel software DRG:Hybrid-XL tramite la pagina SCAN NUOVO LOTTO.

El código de barras debe utilizarse para instalar el protocolo de ensayo en el software del DRG:HYBRiD-XL a través del menú SCAN NEW LOT.

Le code barre doit être lu dans le menu SCAN NOUVEAU LOT afin d'installer le protocole DRG:HYBRiD-XL Software.
 Kod kreskowy powinien być użyty do instalacji protokołu oznaczenia w analizatorze DRG:HYBRiD-XL w zakładce SKANUJ NOWY LOT



Please refer to section **6.2.6 “Assay – Scanning a new kit”** of the User Manual v2.61 or later.

Bitte lesen Sie dazu auch Abschnitt **6.2.6 „Assay – Scannen eines neuen Produkts“** im Benutzerhandbuch v2.61 oder höher.

Si prega di fare riferimento alla sezione **6.2.6** del Manuale utente v2.610 o superiore.

Consulte la sección **6.2.6 “Ensayo: escaneo de un nuevo kit”** en el Manual del usuario v2.61 o posterior.

Merci de vous référer au chapitre **6.2.6 « Essais – numériser un nouveau trousse »** dans le manuel d'utilisation à partir de la version v2.61.

Proszę zapoznać się z sekcją " w Instrukcji Użytkownika, wersja 2.61 lub późniejsza

Contents / Inhaltsverzeichnis

1	INTENDED USE	4
2	PRINCIPLE OF THE TEST	4
3	WARNINGS AND PRECAUTIONS	4
4	MATERIALS.....	5
5	SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION	5
6	ASSAY PROCEDURE	6
7	QUALITY CONTROL	6
8	REFERENCE VALUES	6
9	LIMITATIONS OF USE	7
10	PERFORMANCE CHARACTERISTICS	7
11	METHOD COMPARISON	9
12	LEGAL ASPECTS.....	9
1	ZWECKBESTIMMUNG	10
2	TESTPRINZIP.....	10
3	WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN.....	10
4	MATERIALIEN	11
5	ENTNAHME, LAGERUNG UND VORBEREITUNG DER PROBEN	11
6	TESTDURCHFÜHRUNG	12
7	QUALITÄTSKONTROLLE.....	12
8	REFERENZWERTE	13
9	GRENZEN DES TESTS.....	14
10	LEISTUNGSMERKMALE	14
11	METHODENVERGLEICH	15
12	RECHTLICHE GRUNDLAGEN	15
13	REFERENCES / LITERATURE / LITERATUR / BIBLIOGRAFIA / LITERATURA / BIBLIOGRAFIA	16
	SYMBOLS USED	17

1 INTENDED USE

The DRG:HYBRID-XL Free PSA is an automated enzyme immunoassay for the quantitative measurement of free PSA (f-PSA) in human serum or plasma (K₂ EDTA, K₃ EDTA, Li-heparin or citrate plasma 3.2 %).

For *in vitro* diagnostic use.

For laboratory professional use only with the DRG:HYBRID-XL Analyzer.

The device is **intended to be** used as an aid to diagnosis of prostate cancer.

The determination of free PSA is generally used in conjunction with total PSA to determine the ratio between free PSA and total PSA (percent free PSA). The percent free PSA is used as an aid in discriminating prostate cancer from benign disease. Free PSA determinations are especially recommended in men 50 years or older with elevated PSA values between 4 ng/mL and 10 ng/mL and digital rectal exam (DRE) findings not suspicious of cancer.

Prostate biopsy is required for the diagnosis of prostate cancer.

1.1 Scientific Validity

Globally, prostate cancer (PCa) is the second most common type of cancer and the fifth leading cause of cancer-related death in men (1). Factors that increase the risk of prostate cancer include older age, a family history of the disease, race and diet high in processed red meat (1). Detection of PCa increased significantly in the 1980s and 1990s in many areas due to increased testing of prostate-specific antigen (PSA).

Prostate-specific antigen (PSA), also known as kallikrein-3 (KLK3), is a major protein in semen. The 33 kD protein glycoprotein is secreted as inactive proenzyme by the epithelial cells of the prostate gland into prostatic ducts. After proteolytic activation, PSA cleaves high molecular weight semenogelins in the seminal coagulum to liquify the semen. Intact PSA that enters the circulation is rapidly bound by protease inhibitors or is inactivated by proteolysis. Basically, three major forms of PSA can be distinguished in serum, only two of which are immune-reactive.

The predominant form of PSA is a complex with α 1-antichymotrypsin. Inactive free PSA (f-PSA) represents around 10 % – 40 % of the immunologically detectable PSA. The total amount of immune-reactive PSA is known as total PSA (t-PSA). PSA complexed with α 2-macroglobulin cannot be detected by immunological assays and is therefore frequently called occult PSA (o PSA) (2-5).

PSA is present only in small quantities in the serum of men with healthy prostates, but is often elevated in prostatitis or benign prostatic hyperplasia if the gland size is increased, and in prostate cancer, if the structural integrity of the prostate is disturbed and cleavage of pro-PSA to PSA is less efficient (6-8). Besides others, current methods of screening men for prostate cancer utilize digital rectal examination (DRE) and the detection of total PSA, followed by biopsy (14-18). Total PSA levels > 4.0 ng/mL are indicators for follow-up examinations of the patient. Studies have shown that the percentage of free PSA is lower in patients with prostate cancer than those with benign prostatic hyperplasia. Therefore, determination of free/total PSA ratio (% f-PSA) can be used to evaluate the need for prostate biopsy (9-15).

2 PRINCIPLE OF THE TEST

The DRG:HYBRID-XL Free PSA Kit is a solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on the **sandwich principle**. The antibody coated wells (ACW) of the reagent cartridges are coated with a monoclonal (mouse) antibody directed towards a unique antigenic site of the f-PSA molecule. An aliquot of patient sample containing endogenous f-PSA is incubated in the coated well with assay buffer.

After incubation the unbound component are washed off. Thereafter, enzyme conjugate, which is an anti-f-PSA antibody conjugated with horseradish peroxidase, is incubated.

After incubation the unbound conjugate is washed off.

Having added the substrate solution, the intensity of color developed is proportional to the concentration of f-PSA in the patient sample.

The concentrations of unknown samples are determined from the master curve.

3 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- This kit is for *in vitro* diagnostic use only.
For laboratory professional use only.
- This kit can only be used in combination with the DRG:HYBRID-XL Analyzer.

- Before starting the assay, read the instructions for use completely and carefully. Use the valid version of the instructions for use provided with the kit. Be sure that everything is understood.
- **Do not remove, exchange, discard, or damage any of the barcode labels provided with each kit and its components. All barcodes build an integral system for the kit lot.**
- Do not mix or use components from kits with different lot numbers. It is advised not to interchange reagent cartridges of different kits even of the same lot. The kits may have been shipped or stored under different conditions and the binding characteristics of the wells in the reagent cartridges may differ slightly.
- Do not use reagents beyond expiry date as shown on the kit labels.
- Reagents of other manufacturers must not be used together with the reagents of this test kit.
- All reagents in this kit are clear liquids, substrate solution is clear and colorless. Changes in its appearance may affect the performance of the test. In that case, contact DRG.
- Optimal test results are only obtained when using calibrated pipettes.
- Microbial contamination of reagents or samples may give false results.

General precautions

- Follow good laboratory practice and safety guidelines.
- Never pipet by mouth and avoid contact of reagents and samples with skin and mucous membranes.
- Do not smoke, eat, drink, or apply cosmetics in areas where samples or kit reagents are handled.
- Wear lab coats and disposable latex gloves when handling samples and reagents and where necessary safety glasses.

Biohazard information

- All reagents of this test kit which contain human serum or plasma have been tested and confirmed negative for HIV I/II, HBsAg and HCV by FDA approved procedures. However, no known test method can offer total assurance that no infectious agent is present.
- The device contains material of animal origin, which is certified apparently free of infectious or contagious diseases and injurious parasites.
- Bovine components originate from countries where BSE (Bovine spongiform encephalopathy) has not been reported.
- All materials and samples of human or animal origin must be handled as if capable of transmitting infectious diseases.
- Handling must be done in accordance with the procedures defined by appropriate national biohazard and safety guideline or regulation. Waste must be discarded according to local rules and regulations.

Information to chemical hazards and hazard classification

- Some reagents contain preservatives in non-declarable concentrations. Nevertheless, in case of contact with eyes or skin, flush immediately with water.
- Substrate Solution contains an ingredient in non-declarable concentrations which causes serious eye irritation. In case of possible contact with eyes, rinse immediately carefully and thoroughly with eye wash or water. After contact with skin, wash with plenty of water. Take-off contaminated clothing and wash it before reuse
- Chemicals and prepared or used reagents have to be treated as hazardous waste according to the national safety guidelines or regulations.
- This product does not contain substances which have carcinogenic, mutagenic, or toxic for reproduction (CMR) properties.

All reagents of this test kit do NOT contain hazardous substances in concentrations to be declared, a classification and labelling is not required.

A safety data sheet is not required for this product.

4 MATERIALS

4.1 Materials provided with the kit

Symbol	Content/ Preparation	Description
Reagent Cartridges	2 x 20 pieces in a resealable plastic bag with desiccant Ready to use	Reagent Cartridges containing the following: – Antibody Coated Well (ACW) coated with anti-f-PSA antibody (monoclonal). – Assay Buffer* , 310 µL, Contains non-mercury preservative. – Enzyme Conjugate* , 270 µL, Anti-f-PSA antibody conjugated with horseradish peroxidase; Contains non-mercury preservative. – Substrate Solution , 270 µL Contains 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB).
Re-Calibrator R1 & R2	2 x 1 mL Ready to use	Re-Calibrators* For re-calibration of the quantitative DRG:HYBRiD-XL Free PSA test. Concentrations are lot-specific. <i>Standardized against the following reference material: WHO IS NIBSC code: 96/668</i>
Control C1 & C2	2 x 1 mL Ready to use	Controls* <i>For control values and ranges please refer to the vial label or to the CoA.</i>
	1 x	Instructions for Use
	1 x	Certificate of Analysis (CoA)
* Contain(s) < 0.0015% CMIT/ MIT (3:1). Abbreviations: CMIT: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one MIT: 2-methylisothiazol-3(2H)-one		

4.2 Materials required but not provided

- General needed laboratory equipment
- Ultra-pure water
DRG recommends to use Clinical Laboratory Reagent Water (CLRW) according to CLSI guideline 3C-A4 with the following specifications:
Resistivity at 25 °C [MΩ·cm]: > 10
Conductivity at 25 °C [µS·cm⁻¹]: < 0.1
Total Organic Carbon/p.p.b.[µg/L] : < 50
Colloids [µg/mL]: <0.05
- [REF](#) HYB-5252 DRG:HYBRiD-XL Analyzer
- [REF](#) HYI-5392: *System Solution 5L*, 5000 mL;
(Instrument Feed Water according to CLSI guideline 3C-A4 with the following specification can also be used:
Resistivity at 25 °C [MΩ·cm]: > 1
Conductivity at 25 °C [µS·cm⁻¹]: < 1
Total Organic Carbon/p.p.b.[µg/L] : < 200
Colloids [µg/mL]: <0.1)
- [REF](#) HYI-6234: *Wash Buffer*, 10x concentrate, 100 mL
- [REF](#) HYI-5395: *Needle Cleaning Solution*, 30 mL. Cleaning solution for the pipetting needle (daily and weekly maintenance, see also user manual)
- [REF](#) HYI-5387: *Cuvettes*, (2 x 360 pieces)

For use of the *Secondary Sample Holder* for secondary tubes the following tubes are required:

- [REF](#) HYI-5391: *Sample Tubes (Secondary)*, 2500 pcs.

4.3 Storage and Stability of the Kit

All kit components should be stored at 2 °C to 8 °C to ensure product performance until the defined expiry date.

When stored at 2 °C to 8 °C, **unopened kits** will retain reactivity until expiration date. Do not use reagents beyond this date.

- Cartridges (stored at 2 °C to 8 °C) in the supplied and unopened zip/foil bags will retain reactivity until expiration date.
- Unopened Re-Calibrators and Controls (stored at 2 °C to 8 °C) will retain reactivity until expiration date.

Opened reagents and the reagent cartridges must be stored at 2 °C to 8 °C.

Once the plastic bag has been opened, care should be taken to tightly close it again along with the supplied desiccant bag.

Immediately after end of each run the Re-Calibrator and Control vials have to be removed from the instrument, tightly capped, and stored at 2 °C to 8 °C.

- Unused cartridges in opened zip/foil bags (stored at 2 °C to 8 °C) will retain reactivity until expiration date, if stored as described above.
- Pierced or open cartridges must be disposed of immediately.
- Opened Re-Calibrators and Controls (stored at 2 °C to 8 °C) will retain reactivity for 8 weeks.

4.3.1 On-board Stability

For Re-Calibrators and Controls the on-board stability has been evaluated under controlled laboratory conditions at room temperature (20 °C to 26 °C).

Due to the differences in laboratory environmental conditions and reagent volumes, the on-board stability may deviate from the declared value.

On-board stability:	4 h
---------------------	-----

4.4 Reagent Preparation

Bring all reagents, such as controls and re-calibrators, to room temperature (20 °C to 26 °C) prior to use. Reagent Cartridges can be used directly after storage in the refrigerator.

Wash Buffer (10x) (HYI-6234; not included in the kit)

For Wash Buffer (1x) dilute 100 mL of Wash Buffer (10x) with 900 mL ultra-pure water to a final volume of 1000 mL.

stability after dilution:	20 °C - 26 °C	4 weeks
---------------------------	---------------	---------

4.5 Disposal of the Kit

The disposal of the kit and all used materials/reagents must be performed according to the national regulations. Special information for this product is given in the Safety Data Sheet.

4.6 Damaged Test Kits

In case of any damage to the test kit or components, DRG must be informed in writing, at the latest one week after receiving the kit. Damaged single components should not be used for a test run. They have to be stored until a final solution has been found. After this, they should be disposed of according to the official regulations.

5 SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

The following sample material can be used in this test:

Human serum or plasma

(K₂ EDTA, K₃ EDTA, lithium heparin or citrate plasma 3.2 %)

A minimum of 120 µL of sample is needed for one determination. This includes 60 µL sample and 60 µL dead volume.

Attention:

- This test was not verified with blood collection tubes of all available manufacturers.
- Sample Collection Systems of some manufacturers may contain different materials which in isolated cases could affect the test results.
- If primary tubes for sample collection are used, please follow the instructions of the manufacturer.
- In general, it should be avoided to use hemolytic, icteric, or lipemic samples. For further information refer to chapter "Interfering Substances"
- Samples containing precipitates have to be centrifuged prior to the test run.
- Do not use heat inactivated samples.
- Samples or external controls containing sodium azide should not be used in the assay.

Important notes before blood drawing for PSA determination:

As different factors could influence the PSA level in blood, doctors should ensure that the patient has avoided the following conditions before taking the blood sample.

The following conditions may lead to an increase of PSA levels

- Manipulation of the prostate during medical examinations like digital rectal examination (DRE), transrectal prostatic ultrasound, etc.

- Prostatitis
- Biking
- Sexual intercourse (ejaculation)
- Liver dysfunction

The following conditions may lead to a decrease of PSA levels

- Intake of 5-alpha-reductase-inhibitors, antiandrogens, or GnRH analoga (26-30).

Elevated levels of free PSA may be expected following manipulation of the prostate (16).

It is therefore recommended that blood be drawn before digital rectal examination.

Following surgical manipulation of the prostate, such as needle biopsy or transurethral resection it is recommended to wait > than 6 weeks before drawing blood for f-PSA testing.

5.1 Sample Collection

Serum: Collect blood by venipuncture (e.g. Sarstedt Monovette for serum), allow to clot, and separate serum by centrifugation at room temperature. Do not centrifuge before complete clotting has occurred. Patients receiving anticoagulant therapy may require increased clotting time.

Plasma: Whole blood should be collected into centrifuge tubes containing anti-coagulant (e.g. Sarstedt Monovette with the appropriate plasma preparation) and centrifuged immediately after collection.

5.2 Sample Storage and Preparation

Samples must be stored tightly capped prior to performing the assay. If stored frozen, freeze only once. Thawed samples must be inverted several times prior to testing.

Stability	at 2 °C to 8 °C	24 h
	at -20 °C (in aliquots)	up to 12 months

5.3 Sample Preparation

Samples can be assayed without additional preparation.

6 ASSAY PROCEDURE

6.1 Procedural Notes

- All reagents, such as controls and re-calibrators and samples, must be allowed to come to room temperature (20 °C to 26 °C) before use. All reagents and samples must be mixed without foaming. Reagent Cartridges can be used directly after storage in the refrigerator.
- Do not interchange caps of reagent vials to avoid cross-contamination.
- Samples, controls, and re-calibrators should be measured within 2 hours in order to avoid possible evaporation effects.
- The *Secondary Sample Holder* (HYI-5437) for secondary tubes has the capacity for a maximum of 20 samples including controls and re-calibrators. They all have to be pipetted into the secondary tubes, and the respective barcodes of control/re-calibrator vials and, if available, the sample barcodes have to be read with the external barcode scanner.
- Place reagent cartridges on the rotor of the unit. The heating to 37 °C incubation temperature is performed automatically in the unit.

6.2 Test Procedure

- **The total assay time for DRG:HYBRID-XL Free PSA is 120 minutes.**
- To ensure proper operation of the test, the instructions in the user manual for the DRG:HYBRID-XL should strictly be followed.
- All test specific information required for the correct operation is included in the respective barcodes of the reagents.
Take care not to damage these bar codes!
- The **Assay Protocol Barcode (APB)** on page 2 of this instructions for use includes all information about the test procedure itself (specific protocol data, including volumes, incubation times, units etc.).

6.3 Recalibration

Each DRG:HYBRID-XL kit contains a lot barcode with the specific information for recalibration of the kit lot. The lot barcode is printed on the outer label of the kit package and on the Certificate of Analysis and has to be scanned with the external barcode scanner prior to the first use of the respective kit lot. The lot barcode includes the master curve and other important lot specific data.

Recalibration is recommended:

- if a new kit lot is used. Each new lot should be verified by running the kit internal re-calibrators and controls before routine use.
- if one or both assay controls are found outside the specified range.
- after 4 weeks of use of the same reagent kit on the unit.

6.4 Calculation of Results

The analyte concentrations are calculated automatically by the DRG:HYBRID-XL's system software.

For the result calculation a four-parameter logistic (4PL) curve fit (4PL Rodbard) is used.

If in an initial assay, a sample is found to contain concentrations above the measuring range, the samples can be diluted manually with *Sample Diluent* and measured again.

For the calculation of the concentrations this dilution factor must be considered.

7 QUALITY CONTROL

It is recommended to use control samples according to state and federal regulations. The use of control samples is advised to assure the day-to-day validity of results.

It is also recommended to participate in national or international Quality Assessment programs in order to ensure the accuracy of the results.

Apply appropriate statistical methods for analyzing control values and trends. If the results of the assay do not agree with the established acceptable ranges of control materials, patient results should be considered invalid. In this case, please check the following: expiration dates and storage conditions of reagents, operational reliability of the analyzer. In addition, it is indicated to perform a Recalibration.

In case of further questions please contact your local distributor or DRG directly.

7.1 Internal Controls

For Quality Control it is necessary to use the two internal controls provided with each kit.

Acceptance ranges for both internal controls (*Control 1 & 2*) were established by the manufacturer and are summarized in the QC-Datasheet added to the kit. Note that the expected values and acceptance ranges stated in the QC-Datasheet always refer to the current kit lot.

Internal controls should be run in single determination:

- on a routine basis (e.g. once per 24 h)
- if recalibration is required (if one or both internal controls are out of range)
- if a new kit lot is used (in order to avoid any negative impact on the kit performance by improper transport or to detect improper storage during transport).

7.2 External Controls

Use controls at both normal and pathological levels.

The control intervals and control ranges for external controls should be adapted to the individual requirements of each laboratory. All results must be within the defined limits.

Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values of external controls are not found in the acceptance range.

8 REFERENCE VALUES

It is strongly recommended that each laboratory should determine its own reference values.

8.1 Normal Values

The reference values of the DRG:HYBRID-XL Free PSA for **healthy patients** were determined by measuring the values of apparently healthy subjects with the DRG:HYBRID-XL Kit.:

	f-PSA (ng/mL)	t-PSA (ng/mL)	f-PSA/t-PSA (%)
n	111	111	111
Mean	0.25	1.05	26.63
Median	0.21	0.78	23.56
2.5 th - 97.5 th Percentile	0.03 - 0.71	0.31 - 4.48	4.03 - 60.54
Range (min. - max.)	< 0.028 - 1.33	0.26 - 4.69	1.11 - 65.18

The ratio of free PSA to total PSA (f-PSA/t-PSA), given as % f-PSA, is an aid to discriminate between prostate cancer and benign prostate disease in men above 50 years having a t-PSA value of 4 - 10 ng/mL and a DRE not indicating prostate cancer.

8.2 Pathological Values

The reference values of the DRG:HYBRiD-XL Free PSA for **pathological patients** were determined by measuring the values of suitable subjects with the DRG:HYBRiD-XL Kit.

	f-PSA (ng/mL)	t-PSA (ng/mL)	f-PSA/t-PSA (%)
n	39	39	39
Mean	1.07	8.57	16.25
Median	1.02	4.88	14.80
2.5 th - 97.5 th Percentile	0.26 – 2.43	1.29 – 28.97	7.92 – 38.35
Range (min. - max.)	0.20 – 2.65	0.76 – 32.10	6.07 – 38.59

8.2.1 Summary

Diagnosis	Total PSA	
	apparently healthy	PCa
n	111	39
Mean (ng/mL)	1.05	8.57
Median (ng/mL)	0.78	4.88
Range (min. - max.) (ng/mL)	0.26 – 4.69	0.76 – 32.10
< 4 ng/mL	96.4 %	46.2 %
4 - 10 ng/mL	3.6 %	12.8 %
> 10 ng/mL	0 %	41.0 %

Diagnosis	% f-PSA	
	apparently healthy	PCa
n	111	39
Mean (% f-PSA)	26.6	16.3
Median (% f-PSA)	23.3	14.8
Range (min. - max.) (% f-PSA)	1.1 – 65.2	6.1 – 38.6
< 10 % f-PSA [n]	16.2 % [18]	25.6 % [10]
10 – 25 % f-PSA [n]	37.8 % [42]	61.5 % [24]
> 25 % f-PSA [n]	46.0 % [51]	12.8 % [5]

- In comparison to values from healthy donors, PCa patients showed on average much higher total PSA and free PSA values and lower % f-PSA values.
- 87.2% (34/39) of confirmed PCa patient samples are identified as suspicious using the % f-PSA ratio (cut-off < 25%), while only 53.8% (21/39) are identified based on total PSA value alone (cut-off > 4 ng/mL). This is in line with literature data described in the individual risk assessment below (10,13, 15).
- The % f-PSA result can be used for an individual risk assessment for prostate cancer and can indicate the need for further examinations.

Individual risk assessment:

The probability to detect prostate cancer by biopsy increases with increasing t-PSA values. A t-PSA value between 4 - 10 ng/mL is described as diagnostic grey zone.

In this grey zone, the % f-PSA can be of use, since the risk increases with decreasing % f-PSA. When t-PSA values are between 4 - 10 ng/mL, the % f-PSA can be used to increase the diagnostic specificity of PSA testing.

In a study of men with t-PSA values between 4 - 10 ng/mL and normal DRE, PCa was found in 56 % of men with % f-PSA < 10 in contrast to 8 % cancer among men with % f-PSA > 25.

% f-PSA ≤ 10 indicates 49 % to 65% risk of prostate cancer depending on age; a % f-PSA > 25 indicates a 9 % to 16 % risk of prostate cancer, depending on age. (10,15). According to the American Cancer Society and National Cancer Institute, men with % free PSA below 7 % should undergo biopsy.

The results alone should not be the only reason for any therapeutic consequences. The results should be correlated to other clinical observations and diagnostic tests.

Please note:

- An isolated f-PSA concentration is of no diagnostic value. The results alone should not be the only reason for any therapeutic consequences.
- PSA values and % f-PSA can only be used to estimate the cancer risk. They should always be interpreted in conjunction with other clinical findings including clinical history, data from additional tests and other appropriate information and should not be used as a sole basis for prostate cancer diagnosis.
- Prostate biopsy is required for the final diagnosis of cancer.
- In patients receiving therapy, particularly hormone withdrawal therapy, the % f-PSA cannot be used to differentiate prostate hyperplasia from prostate cancer.
- The probability to detect prostate cancer by means of biopsy and % f-PSA value increases with age.
- An equimolar t-PSA determination is the prerequisite for reliable calculation of the ratios (20).
- Combining tests from different manufacturers to determine t-PSA and f-PSA can produce erroneous values, since t-PSA tests may be standardized by differing methods, use different antibodies or detect f-PSA to differing degrees.

The above values are only for user's guidance. If possible, it is recommended for each laboratory to establish its own specific values that take into consideration a population indigenous to the area where the laboratory is located.

9 LIMITATIONS OF USE

Reliable and reproducible results will be obtained, when the assay procedure is performed with a complete understanding of the instructions for use and with adherence to good laboratory practice. Any improper handling of samples or modification of this test might influence the results.

10 PERFORMANCE CHARACTERISTICS

10.1 Detection capability

The sensitivity study was designed according to CLSI guideline EP17-A2.

Limit of Blank (LoB)	0.000 ng/mL
Limit of Detection (LoD)	0.028 ng/mL
Limit of Quantification (LoQ)	0.090 ng/mL
Lower Limit of the Linear Interval: (LLLI)	0.367 ng/mL

Measuring range	0.028 ng/mL – 10.0 ng/mL.
Linear range	0.33 ng/mL – 10.0 ng/mL

	are indicated as:
Values below the measuring range	"< 0.028 ng/mL"
Values above the measuring range	"> 10.0 ng/mL"

10.2 Specificity of Antibodies (Cross-Reactivity)

The following substances were tested for cross-reactivity of the assay:

Substance	Cross-Reactivity %
AFP	0.0
CEA	0.0
β-HCG	0.0
Plasmin-α2-Antiplasmincomplex	0.0
HCG	1.4
Prostatic Acid Phosphatase (PAP)	0.1
Kallikrein	0.0
HAMA positive human serum	0.0
HAMA positive human serum	0.0
Rheumatic factor positive human serum	0.0

10.3 Repeatability and Reproducibility

The precision study was designed on the basis of to CLSI guideline EP5-A2.

10.3.1 Repeatability (Within-run)

The mean concentration and the coefficient of variation (CV) were calculated from each 5 replicates for each day (5 days in total) with one device. The repeatability was calculated as the mean CV of 5 days with one device.

Within-run CV (%) = mean value (CV (%) 1-5 days at Device 1) in percent (n=5)

Sample	n	Mean (ng/mL)	CV (%)
1 (K ₃ EDTA plasma)	5	1.10	6.8
2 (Citrate plasma 3.2 %)	5	2.12	5.3
3 (Li-Heparin plasma)	5	3.63	5.3
4 (Serum)	5	6.36	4.9

10.3.2 Reproducibility (Between-run)

A total of 25 data points were generated for each sample per device (5 replicates x 5 days x 1 device = 25 data points). The mean concentration and the coefficient of variation (CV) were calculated from the 25 data points at Device 1.

Between-run CV (%) = (standard deviation samples / mean concentration samples) in percent per device (n=25).

Sample	n	Mean (ng/mL)	CV (%)
1 (K ₃ EDTA plasma)	25	1.10	7.1
2 (Citrate plasma 3.2 %)	25	2.12	5.0
3 (Li-Heparin plasma)	25	3.63	6.3
4 (Serum)	25	6.36	5.8

10.3.3 Reproducibility (Between-device)

The Inter-Assay / Inter-Device precision was determined with 4 patient samples covering the measuring range in 5 independent runs on 5 days with 2 different devices with 5 determinations per run. CV was calculated from 50 determinations.

Sample	n	Mean (ng/mL)	CV (%)
1 (K ₃ EDTA plasma)	50	1.13	7.7
2 (Citrate plasma 3.2 %)	50	2.11	5.9
3 (Li-Heparin plasma)	50	3.73	6.8
4 (Serum)	50	6.43	6.8

10.3.4 Reproducibility (Between-lot)

The between-lots variation was determined by 6 measurements of 4 samples with 3 different kit lots.

Sample	n	Mean (ng/mL)	CV (%)
1 (K ₃ EDTA plasma)	18	1.21	3.5
2 (Citrate plasma 3.2 %)	18	2.36	2.4
3 (Li-Heparin plasma)	18	4.03	7.6
4 (Serum)	18	9.24	5.0

10.4 Recovery

Recovery was determined by adding four increasing concentrations of the analyte to four different patient samples containing different amounts of endogenous analyte. Each sample (non-spiked and spiked) was assayed and analyte concentrations of the samples were calculated from the Master Curve. The percentage recoveries were determined by comparing expected and measured values of the samples.

Sample	1 (K ₃ EDTA Plasma)	2 (Citrate 3.2 % Plasma)	3 (Li-Heparin Plasma)	4 (Serum)
Concentration (ng/mL)	1.23	2.25	3.86	5.34
Average Recovery (%)	88.4	100.1	91.2	99.5
Range of Recovery (%)	from 85.6 to 90.5	95.5 106.4	86.2 96.4	95.2 102.0

10.5 Linearity

Four samples containing different amounts of analyte were serially diluted with *Sample Diluent*. The percentage recovery was calculated by comparing the expected and measured values for the analyte.

Sample	1 (K ₃ EDTA Plasma)	2 (Citrate 3.2 % Plasma)	3 (Serum)	4 (K ₃ EDTA Plasma)
Concentration (ng/mL)	6.14	8.36	12.08	6.14
Average Recovery (%)	104.4	101.5	111.02	101.35
Range of Recovery (%)	from 98.7 to 108.9	91.9 108.8	104.9 114.6	97.3 104.6

10.6 Interfering Substances

In general, hemolytic, icteric or lipemic samples should be avoided. Unconjugated bilirubin (up to 0.3 mg/mL), conjugated bilirubin (up to 0.1 mg/mL), hemoglobin (up to 2 mg/mL), triglycerides (up to 7.5 mg/mL), cholesterol (up to 4 mg/mL), ethanol (up to 4 mg/mL), and glucose (up to 12.5 mg/mL) have no influence on the assay results.

10.7 Heterophilic Antibody Interference

Patient samples may contain heterophilic antibodies, including endogenous, polyclonal, weakly poly-specific human anti-mouse antibodies (HAMA) and endogenous, monospecific, high-affinity human anti-animal antibodies (HAAA). Heterophilic antibodies in a sample may cause false positive (mostly) or false negative results in immunoassays (21). It was demonstrated that poly-specific human anti-mouse antibodies (HAMA) present in a sample do not show interference. Nevertheless, complete suppression of their effects cannot be guaranteed (21).

Sample	HAMA positive sample
Concentration (ng/mL)	8.58
Average Recovery (%)	99.10
Range of Recovery (%)	from 95.9 to 101.9

10.8 Autoantibody Interference

Patient samples may contain autoantibodies including Rheumatoid Factors (RFs) which are directed against endogenous substances of the patient. Autoantibodies may cause false positive (mostly) or false negative results in immunoassays (21). It was demonstrated that RFs do not interfere with the assay. Nevertheless, complete suppression of autoantibody effects cannot be guaranteed (21).

Sample	Sample with RFs	
Concentration (ng/mL)	10.31	
Average Recovery (%)	95.0	
Range of Recovery (%)	from	92.1
	to	97.9

10.9 Drug Interferences

The following cytostatic drugs were tested. No significant interference (>±15%) with the assay was found for:

Drug	Concentration tested (µg/mL)
Carboplatin	700
Cisplatin	200
Calcium Folate	2.30
Cyclophosphamide	550
5-Fluorouracil	520
Dexamethasone	11
Paclitaxel	5.30
Doxorubicin HCl	72

Furthermore, the following hypertension drugs were tested. No significant interference with the assay was found for:

Drug	Concentration tested (µg/mL)
Simvastatin	0.10
Irbesartan	1.50
Sildenafil Citrate	5.00
Furosemide	200

Furthermore, the following antimicrobial agent was tested. No significant interference was found for:

Drug	Concentration tested (%)
Benzalkonium Chloride	0.5

The treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) with 5 alpha-reductase inhibitors (e.g. Finasteride) have been shown to decrease f-PSA (26-30). Care should be taken in interpreting results from patients taking these drugs.

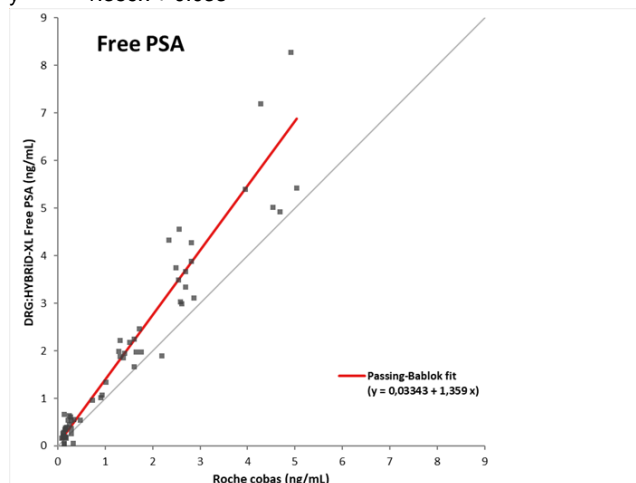
10.10 High-Dose Hook Effect

"High-Dose Hook Effect" is not detected up to 800 ng/mL of f-PSA.

11 METHOD COMPARISON

A comparison of DRG:HYBRiD-XL Free PSA Test HYE-5371 (y) and Roche cobas 8000 ECLIA kit (x) using clinical samples gave the following correlation:

n = 59
 r = 0.961
 y = 1.359x + 0.033



12 LEGAL ASPECTS

12.1 Reliability of Results

The test must be performed exactly as per the manufacturer's instructions for use. Moreover, the user must strictly adhere to the rules of GLP (Good Laboratory Practice) or other applicable national standards and/or laws. This is especially relevant for the use of control reagents. It is important to always include, within the test procedure, a sufficient number of controls for validating the accuracy and precision of the test.

The test results are valid only if all controls are within the specified ranges and if all other test parameters are also within the given assay specifications. In case of any doubt or concern please contact DRG.

12.2 Therapeutic Consequences

Therapeutic consequences should never be based on laboratory results alone even if all test results are in agreement with the items as stated under point 12.1. Any laboratory result is only a part of the total clinical picture of a patient.

Only in cases where the laboratory results are in acceptable agreement with the overall clinical picture of the patient should therapeutic consequences be derived.

The test result itself should never be the sole determinant for deriving any therapeutic consequences.

12.3 Liability

Any modification of the test kit and/or exchange or mixture of any components of different kit lots could negatively affect the intended results and validity of the overall test. Such modification and/or exchanges invalidate any claim for replacement.

Claims submitted due to customer misinterpretation of laboratory results subject to point 12.2 are also invalid. Regardless, in the event of any claim, the manufacturer's liability is not to exceed the value of the test kit. Any damage caused to the test kit during transportation is not subject to the liability of the manufacturer.

For further information please refer to the User Manual of the DRG:HYBRiD-XL, analyzer-specific application sheets, product information and package inserts of all necessary components.

1 ZWECKBESTIMMUNG

Der **DRG:HYBRiD-XL Free PSA** ist ein automatisierter Enzymimmunoassay zur quantitativen Messung von freiem PSA (f-PSA) in humanem Serum oder Plasma (K₂ EDTA-, K₃ EDTA-, Lithium-Heparin- oder Zitratplasma 3,2 %).

Für den Einsatz in der In-vitro-Diagnostik.

Für den beruflichen Gebrauch in Laboratorien, nur in Verbindung mit dem DRG:HYBRiD-XL Analyzer.

Das Produkt ist **bestimmt** als Hilfsmittel für die Diagnose von Prostatakrebs.

Die Bestimmung des freien PSA wird im Allgemeinen in Verbindung mit dem Gesamt-PSA verwendet, um das Verhältnis zwischen freiem PSA und Gesamt-PSA (prozentuales freies PSA) zu ermitteln.

Das prozentuale freie PSA wird als Hilfsmittel zur Unterscheidung von Prostatakrebs und gutartigen Erkrankungen verwendet.

Die Bestimmung des freien PSA wird insbesondere bei Männern ab 50 Jahren mit erhöhten PSA-Werten zwischen 4 ng/mL und 10 ng/mL und einem nicht krebsverdächtigen Befund der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) empfohlen.

Für die Diagnose von Prostatakrebs ist eine Prostatabiopsie erforderlich.

2 TESTPRINZIP

Das DRG:HYBRiD-XL Free PSA Kit ist ein Festphasen-Enzymimmunoassay (ELISA), der auf der **Sandwichtechnik** basiert.

Die mit Antikörper beschichteten Wells (ACW) der Reagenzien-Cartridges sind mit einem monoklonalen (Maus) Antikörper beschichtet, der gegen eine definierte Antikörper-Bindungsstelle des f-PSA-Moleküls gerichtet ist.

Ein Aliquot der Patientenprobe, die endogenes f-PSA enthält, wird in dem beschichteten Well mit Assaypuffer inkubiert.

Nach der Inkubation werden ungebundene Bestandteile durch Waschen entfernt.

Es folgt eine Inkubation mit Enzymkonjugat, welches aus einem anti-f-PSA-Antikörper besteht, der an Meerrettichperoxidase gekoppelt ist. Nach der Inkubation wird das nicht gebundene Konjugat durch Waschen entfernt.

Nach Zugabe der Substratlösung ist die Intensität der gebildeten Farbe proportional zur Konzentration von f-PSA in der Patientenprobe.

Die Konzentrationen der unbekanntenen Proben werden anhand der Masterkurve bestimmt.

3 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

- Dieser Testkit ist nur für In-vitro-Diagnostik bestimmt. Nur für den professionellen Gebrauch in Laboratorien.
- Dieser Testkit kann nur zusammen mit dem DRG:HYBRiD-XL Analyzer verwendet werden.
- Bevor Sie mit dem Test beginnen, lesen Sie die Gebrauchsanweisung vollständig und sorgfältig durch. Nur die gültige, im Testkit enthaltene Gebrauchsanweisung verwenden. Stellen Sie sicher, dass Sie alles verstanden haben.
- **Die auf den Testkits und den jeweiligen Komponenten vorhandenen Barcode-Etiketten nicht entfernen, austauschen, entsorgen oder beschädigen. Alle Barcodes zusammen bilden eine integrale Einheit für die Testkitcharge.**
- Testkit-Komponenten mit unterschiedlichen Chargennummern nicht mischen oder zusammen in einem Lauf verwenden. Es wird nicht empfohlen, Reagenzien-Cartridges aus verschiedenen Kits gleichzeitig zu verwenden oder zu vertauschen, auch wenn es sich um die gleiche Charge handelt. Die Kits können unter verschiedenen Bedingungen transportiert oder gelagert worden sein, so dass die Bindungscharakteristik der ACW in den Reagenzien-Cartridges leichte Unterschiede aufweisen kann.
- Reagenzien nach dem auf den Kit-Etiketten angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Reagenzien anderer Hersteller dürfen nicht zusammen mit den Reagenzien dieses Testkits verwendet werden.
- Alle Reagenzien dieses Kits sind klare Lösungen, die Substratlösung ist klar und farblos. Veränderungen des Aussehens können die Durchführung des Tests beeinträchtigen. In diesem Fall wenden Sie sich bitte an DRG.
- Optimale Ergebnisse können nur durch die Verwendung kalibrierter Pipetten erreicht werden.
- Eine mikrobielle Kontamination von Reagenzien oder Proben kann zu falschen Ergebnissen führen.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

- Befolgen Sie die gute Laborpraxis und die Sicherheitsrichtlinien.
- Niemals mit dem Mund pipettieren und Kontakt der Reagenzien und Proben mit der Haut und den Schleimhäuten vermeiden.
- In Bereichen, in denen mit Kitbestandteilen oder Proben gearbeitet wird, nicht rauchen, essen, trinken oder Kosmetika verwenden.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborkittel und Einweg-Latexhandschuhe sowie falls erforderlich eine Schutzbrille zu tragen.

Informationen zur biologischen Gefährdung

- Alle Bestandteile dieses Testkits, die humanes Serum oder Plasma enthalten, wurden mit FDA-geprüften Methoden auf HIV I/II, HbsAg und HCV getestet und als negativ bestätigt. Kein bekanntes Testverfahren kann jedoch absolute Sicherheit bieten, dass keine infektiösen Erreger vorhanden sind.
- Das Produkt enthält Material tierischen Ursprungs, das nachweislich frei von infektiösen oder ansteckenden Krankheiten und schädigenden Parasiten ist.
- Komponenten von Rindern stammen aus Ländern, in denen keine BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) gemeldet wurde.
- Alle Materialien und Proben menschlichen oder tierischen Ursprungs müssen so behandelt werden, als ob sie ansteckende Krankheiten übertragen könnten.
- Die Handhabung muss in Übereinstimmung mit den Verfahren erfolgen, die in den entsprechenden nationalen Richtlinien oder Vorschriften für Biogefährdung und Sicherheit festgelegt sind. Abfälle müssen gemäß den lokalen Regeln und Vorschriften entsorgt werden.

Informationen zu chemischen Gefahren und zur Gefahreinstufung

- Einige Reagenzien enthalten Konservierungsmittel in nicht kennzeichnungspflichtigen Konzentrationen. Bei Kontakt der Reagenzien mit den Augen oder der Haut dennoch sofort mit ausreichend Wasser spülen.
- Die Substratlösung enthält einen Inhaltsstoff in nicht kennzeichnungspflichtiger Konzentration, der schwere Augenreizungen verursacht. Bei möglichem Kontakt mit den Augen sofort sorgfältig und gründlich mit Augenspülung oder Wasser spülen. Bei Berührung mit der Haut mit reichlich Wasser abwaschen. Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor Wiederverwendung waschen.
- Chemikalien und zubereitete oder gebrauchte Reagenzien müssen gemäß den nationalen Sicherheitsrichtlinien oder -vorschriften als gefährlicher Abfall behandelt werden.
- Dieses Produkt enthält keine Stoffe, die krebserregende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften (CMR) haben.

Alle Reagenzien dieses Testkits enthalten KEINE gefährlichen Stoffe in deklarationspflichtigen Konzentrationen, eine Einstufung und Kennzeichnung ist nicht erforderlich.

Ein Sicherheitsdatenblatt ist für dieses Produkt nicht erforderlich.

4 MATERIALIEN

4.1 Im Kit mitgelieferte Materialien

Symbol	Inhalt/ Vorbereitung	Beschreibung
Reagent Cartridges	2 x 20 Stück Gebrauchsfertig	Reagenzien-Cartridge mit folgendem Inhalt: – Mit Antikörper beschichtete Kavität (ACW) beschichtet mit Anti-f-PSA-Antikörpern (monoklonal) – Assaypuffer* , 310 µL. Enthält quecksilberfreies Konservierungsmittel. – Enzymkonjugat* , 270 µL, Anti-f-PSA-Antikörper mit Meerrettichperoxidase konjugiert. Enthält quecksilberfreies Konservierungsmittel. – Substratlösung , 270 µL. Enthält 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB).
Re-Calibrator R1 & R2	2 x 1 mL Gebrauchsfertig	Rekalibratoren* Zur Rekalibration des quantitativen DRG:HYBRiD-XL Free PSA Tests. Die Konzentrationen sind chargenspezifisch. Standardisiert gegen folgendes Referenzmaterial: WHO IS NIBSC code: 96/668.
Control C1 & C2	2 x 1 mL Gebrauchsfertig	Kontrollen* Sollwerte und -bereiche entnehmen Sie bitte dem Fläschchenetikett oder dem Analysenzertifikat (CoA).
	1 x	Gebrauchsanweisung
	1 x	Analysenzertifikat (CoA)
* Enthält < 0,0015 % CMIT/MIT (3:1)		
Abkürzungen: CMIT: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on MIT: 2-methylisothiazol-3(2H)-on		

4.2 Erforderliche, aber nicht enthaltene Materialien

- Allgemein übliche Laborausrüstung
- Reinstwasser
DRG empfiehlt die Verwendung von CLRW-Wasser (Clinical Laboratory Reagent Water) gemäß der CLSI-Richtlinie 3C-A4 mit den folgenden Spezifikationen:
Spezifischer Widerstand bei 25 °C [MΩ·cm]: > 10
Leitfähigkeit bei 25 °C [µS·cm⁻¹]: < 0,1
Totaler Organischer Kohlenstoff/ppb [µg/L]: < 50
Kolloide [µg/mL]: < 0,05
- **REF** HYB-5252 DRG:HYBRiD-XL Analyser
- **REF** HYI-5392: *System Solution 5L (Systemflüssigkeit)*, 5000 mL (IFW-Wasser (Instrument Feed Water) gemäß der CLSI-Richtlinie 3C-A4 mit den folgenden Spezifikationen kann ebenfalls verwendet werden:
Spezifischer Widerstand bei 25 °C [MΩ·cm]: > 1
Leitfähigkeit bei 25 °C [µS·cm⁻¹]: < 1
Totaler Organischer Kohlenstoff/ppb (µg/L): < 200
Kolloide [µg/mL]: < 0,1)
- **REF** HYI-6234: *Wash Buffer (Waschpuffer)*, 10fach konzentriert, 100 mL
- **REF** HYI-5395: *Needle Cleaning Solution (Nadelreinigungslösung)*, 30 mL
Reinigungslösung zum Spülen der Pipettenspitze (tägliche bzw. wöchentliche Reinigungsmaßnahmen, siehe auch Benutzerhandbuch)
- **REF** HYI-5387: *Cuvettes (Messküvetten)*, (2 x 360 Stück)

Wenn Sie einen *Secondary Sample Holder* (Sekundärprobenhalter) für Sekundärprobenröhrchen verwenden, benötigen Sie zusätzlich:

- **REF** HYI-5391: *Sample Tubes (Secondary) (Sekundärprobenröhrchen)*, 2500 Stück

4.3 Lagerung und Haltbarkeit des Kits

Alle Kitkomponenten müssen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden, um die Produktleistung bis zum angegebenen Verfallsdatum zu gewährleisten. Bei 2 °C bis 8 °C gelagert behalten **ungeöffnete Kits** ihre Reaktivität bis zum Verfallsdatum. Nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

- Cartridges (gelagert bei 2 °C bis 8 °C) im mitgelieferten und ungeöffneten Folienbeutel behalten ihre Reaktivität bis zum Verfallsdatum.
- Ungeöffnete Re-Kalibratoren und Kontrollen (gelagert bei 2 °C bis 8 °C) behalten ihre Reaktivität bis zum Verfallsdatum.

Geöffnete Reagenzien und die Reagenzien-Cartridges müssen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

Der einmal geöffnete Folienbeutel sollte stets sehr sorgfältig wieder verschlossen werden, zusammen mit dem enthaltenen Trockenbeutel. **Sofort nach Ende eines Laufes**, sind Rekalibratoren und Kontrollen aus dem Gerät zu entnehmen, sorgfältig zu verschließen und bei 2 °C bis 8 °C zu lagern.

- Unter den beschriebenen Lagerbedingungen behalten unbenutzte Cartridges in einem geöffneten Folienbeutel (gelagert bei 2 °C bis 8 °C) ihre Reaktivität bis zum Verfallsdatum.
- Durchstochene oder geöffnete Cartridges müssen sofort entsorgt werden.
- Geöffnete Re-Kalibratoren und Kontrollen (gelagert bei 2 °C bis 8 °C) behalten für 8 Wochen ihre Reaktivität.

4.3.1 On-board-Stabilität

Die On-board-Stabilität der Re-Kalibratoren und Kontrollen wurde unter kontrollierten Laborbedingungen bei Raumtemperatur (20 °C bis 26 °C) evaluiert.

Unterschiede bei den Umgebungsbedingungen im jeweiligen Labor und unterschiedliche Reagenzienvolumina, können dazu führen, dass die On-board-Stabilität von den angegebenen Werten abweicht.

On-board-Stabilität (innerhalb eines Tages):	4 h
--	-----

4.4 Vorbereitung der Reagenzien

Alle eingesetzten Reagenzien wie Kontrollen und Rekalibratoren müssen vor Gebrauch Raumtemperatur (20 °C bis 26 °C) annehmen. Die Reagenzien-Cartridges können sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.

Wash Buffer (10x) (Waschpuffer) (HYI-6234, nicht im Kit enthalten)

Zur Herstellung des Waschpuffers (1x) 100 mL *Wash Buffer* (10x) mit 900 mL Reinstwasser auf ein Gesamtvolumen von 1000 mL verdünnen.

Stabilität nach Verdünnung:	bei 20 °C bis 26 °C	4 Wochen
-----------------------------	---------------------	----------

4.5 Entsorgung des Kits

Die Entsorgung des Kits und aller verwendeten Materialien / Reagenzien muss gemäß den nationalen gesetzlichen Vorschriften erfolgen. Spezielle Informationen für dieses Produkt finden Sie im Sicherheitsdatenblatt.

4.6 Beschädigte Testkits

Im Falle einer Beschädigung des Testkits oder der Komponenten muss die Firma DRG in schriftlicher Form spätestens eine Woche nach Erhalt des Kits informiert werden. Beschädigte Einzelkomponenten dürfen nicht für den Testlauf verwendet werden. Sie müssen aufbewahrt werden, bis eine endgültige Lösung gefunden wurde. Danach sollten Sie gemäß den offiziellen Richtlinien entsorgt werden.

5 ENTNAHME, LAGERUNG UND VORBEREITUNG DER PROBEN

Das folgende Probenmaterial kann in diesem Test eingesetzt werden:

Humanes Serum oder Plasma

(EDTA-, Lithium-Heparin- oder Citratplasma)

Das minimale Probenvolumen für eine Bestimmung beträgt 120 µL (60 µL Probe und 60 µL Totvolumen).

Achtung:

- Der Test wurde nicht mit Blutentnahmeröhrchen aller entsprechenden Hersteller überprüft.
- Probenentnahmesysteme verschiedener Hersteller können unterschiedliche Materialien enthalten, welche im Einzelfall die Testergebnisse beeinflussen können.
- Bei Verwendung von Primärröhrchen zur Probenentnahme sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten.

- Generell sollte die Verwendung von hämolytischen, ikterischen oder lipämischen Proben vermieden werden. Weitere Informationen finden Sie im Kapitel „Interferenzen“.
- Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor Durchführung des Tests zentrifugiert werden.
- Keine hitzeinaktivierten Proben verwenden.
- Proben und externe Kontrollen, die Natriumazid enthalten, sollten nicht verwendet werden.

Wichtige Hinweise zur Beachtung vor der Blutentnahme für die PSA-Bestimmung

Verschieden Faktoren können den PSA-Spiegel im Blut beeinflussen. Vor der Entnahme sollte der Arzt sich vergewissern, dass der Patient die folgenden Bedingungen vermieden hat.

Bedingungen, die zu einer Erhöhung der PSA-Konzentration führen können:

- Manipulative Untersuchung der Prostata, z.B. Digitale Rektale Untersuchungen (DRU), transrektale Ultraschalluntersuchungen, etc.
- Prostatitis
- Radfahren
- Geschlechtsverkehr (Ejakulation)
- Fehlfunktionen der Leber

Bedingungen, die zu einer Absenkung der PSA-Konzentration führen können:

- Einnahme von 5-alpha-Reductase-Inhibitoren, Antiandrogenen oder GnRH-Analoga (26-30).

Nach Manipulation der Prostata ist mit einem erhöhten Gehalt an freiem PSA zu rechnen (16).

Es wird daher empfohlen, das Blut vor der digitalen Rektaluntersuchung zu entnehmen.

Nach chirurgischen Manipulationen der Prostata wie Nadelbiopsie oder transurethraler Resektion wird empfohlen, mehr als 6 Wochen zu warten, bevor Blut für f-PSA-Tests entnommen wird.

5.1 Probenentnahme

Serum: Blut durch Venenpunktion entnehmen (z.B. mit Sarstedt Monovette für Serum), gerinnen lassen und das Serum durch Zentrifugation bei Raumtemperatur abtrennen. Vor dem Zentrifugieren muss die Blutprobe vollständig geronnen sein. Bei Patienten, die unter Antikoagulantientherapie stehen, kann die Gerinnung länger dauern.

Plasma: Vollblut in Zentrifugenröhrchen mit Antikoagulant sammeln (z. B. Sarstedt Monovette mit entsprechender Plasma-Präparierung) und sofort nach dem Abnehmen zentrifugieren.

5.2 Probenlagerung

Die Proben müssen bis zur Durchführung des Tests fest verschlossen aufbewahrt werden. Wenn sie gefroren gelagert werden, nur einmal einfrieren. Aufgetaute Proben müssen vor dem Test mehrmals umgedreht werden.

Stabilität	bei 2 °C bis 8 °C	24 h
	bei -20 °C (in Aliquoten)	bis zu 12 Monate

5.3 Probenvorbereitung

Die Proben können ohne zusätzliche Vorbereitung analysiert werden.

6 TESTDURCHFÜHRUNG

6.1 Hinweise zur Durchführung

- Alle Reagenzien, wie Kontrollen und Rekalibratoren, und die Proben müssen vor Gebrauch auf Raumtemperatur (20 °C bis 26 °C) gebracht werden. Alle Reagenzien müssen ohne Schaumbildung gemischt werden. Die Reagenzien-Cartridges können sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.
- Die Kappen der Reagenzfläschchen dürfen nicht vertauscht werden, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden.
- Auf dem Gerät befindliche Proben, Kontrollen und Rekalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden gemessen werden.
- Sofern mit einem *Secondary Sample Holder (Sekundärprobenhalter)* (HYI-5437) für Sekundärröhrchen gearbeitet wird, können maximal 20 Proben inklusive Kontrollen und/oder Re-Kalibratoren verwendet werden. Diese müssen in die Sekundärröhrchen pipettiert werden und die jeweiligen Barcodes der Kontroll-/ Re-Kalibrator-Fläschchen und, falls vorhanden, auch der Proben müssen analog mit dem externen Barcodescanner eingelesen werden.

- Reagenzien-Cartridges im Reagenzienrotor des Gerätes platzieren. Das Temperieren auf 37 °C Inkubationstemperatur erfolgt selbsttätig im Gerät.

6.2 Durchführung

– Der DRG:HYBRiD-XL Free PSA hat eine gesamte Testdauer von 120 Minuten.

- Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen im Benutzerhandbuch für den DRG:HYBRiD-XL zu befolgen.
- Alle für die korrekte Anwendung benötigten testspezifischen Informationen werden über die jeweiligen Barcodes der Reagenzien eingelesen.

Die Barcodes dürfen nicht beschädigt werden!

- Der **Assayprotokoll-Barcode (ABP)** auf Seite 2 dieser Gebrauchsanweisung enthält alle Informationen über das Testverfahren selbst (spezifische Protokolldaten, einschließlich Volumina, Inkubationszeiten, Einheiten usw.).

6.3 Kalibration

Jeder DRG:HYBRiD-XL-Kit enthält einen Lot-Barcode mit den spezifischen Informationen zur Kalibration der Reagenziencharge. Der Lot-Barcode befindet sich auf dem Außenetikett der Kitpackung und auf dem Analysenzertifikat (CoA) und muss vor erstmaligem Gebrauch der jeweiligen Kitcharge mit dem zugehörigen Barcodescanner eingescannt werden.

Der Lot-Barcode enthält die Masterkurve und andere wichtige chargenspezifische Daten.

Eine Re-Kalibration wird empfohlen:

- wenn eine neue Kitlot verwendet wird. Vor dem Einsatz in der Routine sollte jede neue Lot verifiziert werden, indem ein Rekalibrierungs- und Kontrolllauf mit den Kit-internen Re-Kalibratoren und Kontrollen durchgeführt wird.
- wenn eine der oder beide Assay-Kontrollen nicht innerhalb der definierten Grenzen liegen.
- nach 4 Wochen Verwendung derselben Reagenzpackung auf dem Gerät.

6.4 Ergebnisermittlung

Die DRG:HYBRiD-XL-Systemsoftware berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe.

Für die Berechnung der Ergebnisse wird eine 4-parametrische logistische (4PL) Kurvenanpassung (4PL Rodbard) verwendet.

Wenn in einem ersten Testdurchlauf bei einer Probe eine Konzentration oberhalb des Messbereichs gefunden wird, kann diese Probe mit *Sample Diluent* verdünnt und nochmals bestimmt werden.

Für die Berechnung der Konzentration muss der entsprechende Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden.

7 QUALITÄTSKONTROLLE

Es wird empfohlen, Kontrollen entsprechend den gesetzlichen Vorgaben einzusetzen. Durch die Verwendung von Kontrollproben wird eine Tag-zu-Tag-Überprüfung der Ergebnisse erzielt.

Es wird ebenfalls empfohlen, an nationalen oder internationalen Qualitätssicherungs-Programmen teilzunehmen, um die Genauigkeit der Ergebnisse zu sichern.

Zur Analyse der Kontrollwerte und Trends müssen geeignete statistische Verfahren angewendet werden. Wenn die Ergebnisse der Kontrollen nicht mit den angegebenen Akzeptanzbereichen des Kontrollmaterials übereinstimmen, sollten die Patientenergebnisse als ungültig eingestuft werden. In diesem Fall überprüfen Sie bitte das Verfallsdatum und die Lagerungsbedingungen der Reagenzien sowie die Funktionstüchtigkeit des Gerätes. Zusätzlich muss eine Re-Kalibration durchgeführt werden.

Sollten diese Überprüfungsmaßnahmen keine Fehler zeigen, setzen Sie sich bitte mit Ihrem lokalen Lieferanten oder direkt mit der Firma DRG in Verbindung.

7.1 Interne Kontrollen

Zur Qualitätskontrolle sind die beiden in jedem Kit mitgelieferten internen Kontrollen einzusetzen.

Die Sollwerte und Sollwertbereiche der beiden internen Kontrollen (*Control 1 & 2*) wurden durch den Hersteller ermittelt und sind in dem QC-Zertifikat aufgeführt, das dem Kit beiliegt. Die im QC-Zertifikat angegebenen Werte und Bereiche beziehen sich stets auf die aktuelle Kitcharge.

Die internen Kontrollen sollten in Einfachbestimmung gemessen werden:

- als Routinekontrolle bei Gebrauch des Tests (z.B. einmal alle 24 Stunden)
- bei einer Rekibration (falls eine oder beide internen Assay-Kontrollen außerhalb des Sollbereichs liegen)
- beim ersten Einsatz einer neuen Charge, um eventuelle Beeinträchtigungen der Kitperformance durch nicht sachgemäßen Transport bzw. falsche Lagerung während des Transports zu erkennen.

7.2 Externe Kontrollen

Es sollten Kontrollen sowohl mit normalem als auch pathologischem Level eingesetzt werden.

Die Kontrollintervalle und Kontrollwertebereiche für externe Kontrollen sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Alle Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Grenzen liegen.

Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen treffen für den Fall, dass die Werte der externen Kontrollen außerhalb der Grenzen liegen.

8 REFERENZWERTE

Es wird dringend empfohlen, dass jedes Labor seine eigenen Referenzwerte ermittelt.

8.1 Normalwerte

In einer Studie mit dem DRG:HYBRiD-XL Free PSA wurden die Proben von **scheinbar gesunden Männern** untersucht. Dabei ergaben sich folgende Werte:

	f-PSA (ng/mL)	t-PSA (ng/mL)	f-PSA/ t-PSA (%)
n	111	111	111
Mittelwert	0,25	1,05	26,63
Median	0,21	0,78	23,56
2,5. - 97,5. Perzentile	0,03 – 0,71	0,31 – 4,48	4,03 – 60,54
Bereich (min. - max.)	< 0,028 – 1,33	0,26 – 4,69	1,11 – 65,18

Die Ratio von freiem PSA zu Gesamt-PSA (f-PSA/t-PSA), angegeben als % f-PSA, ist ein Hilfsmittel zur Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und gutartiger Prostataerkrankung bei Männern über 50 Jahren mit einem t-PSA-Wert von 4 – 10 ng/mL und einer DRU, die nicht auf Prostatakarzinom hinweist.

8.2 Pathologische Werte

Die pathologischen Werte wurden ermittelt durch Messung von Serumproben von 39 Männern, bei denen ein Prostatakrebs nach Biopsie histologisch bestätigt wurde.

	f-PSA (ng/mL)	t-PSA (ng/mL)	f-PSA/ t-PSA (%)
n	39	39	39
Mittelwert	1,07	8,57	16,25
Median	1,02	4,88	14,80
2,5. - 97,5. Perzentile	0,26 – 2,43	1,29 – 28,97	7,92 – 38,35
Bereich (min. - max.)	0,20 – 2,65	0,76 – 32,10	6,07 – 38,59

8.2.1 Zusammenfassung

Diagnose	Gesamt PSA (t-PSA)	
	Scheinbar gesund	PCa
n	111	39
Mittelwert (ng/mL)	1,05	8,57
Median (ng/mL)	0,78	4,88
Bereich (min. - max.) (ng/mL)	0,26 – 4,69	0,76 – 32,10
< 4 ng/mL	96,4 %	46,2 %
4 - 10 ng/mL	3,6 %	12,8 %
> 10 ng/mL	0 %	41,0 %

Diagnosis	% Freies PSA (f-PSA)	
	Scheinbar gesund	PCa
n	111	39
Mittelwert (% f-PSA)	26,6	16,3
Median (% f-PSA)	23,3	14,8
Bereich (min. - max.) (% f-PSA)	1,1 – 65,2	6,1 – 38,6
< 10 % f-PSA [n]	16,2 % [18]	25,6 % [10]
10 – 25 % f-PSA [n]	37,8 % [42]	61,5 % [24]
> 25 % f-PSA [n]	46,0 % [51]	12,8 % [5]

- Im Vergleich zu Werten von gesunden Spendern zeigten Patienten mit Prostatakrebs (PCa) im Durchschnitt deutlich höhere t-PSA- und f-PSA-Werte und niedrigere %f-PSA-Werte.
- 87,2 % (34/39) der bestätigten PCa-Patientenproben wären mit einem %f-PSA-Cut-off < 25 als verdächtig identifiziert worden, während nur 53,8 % (21/39) allein anhand des t-PSA-Werts (Cut-off > 4 ng/mL) identifiziert worden wären. Diese Ergebnisse werden durch Literaturdaten bestätigt (10,13,15).
- Das %f-PSA-Ergebnis kann für eine individuelle Risikobewertung für Prostatakrebs verwendet werden und die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen anzeigen.

Individuelle Risikoeinschätzung:

Die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom durch eine Biopsie zu entdecken, steigt mit zunehmendem t-PSA-Wert. Ein t-PSA-Wert zwischen 4 – 10 ng/mL wird als diagnostische Grauzone bezeichnet.

In dieser Grauzone kann % f-PSA von Nutzen sein, da das Risiko mit abnehmendem % f-PSA steigt. Wenn die t-PSA-Werte zwischen 4 – 10 ng/mL liegen, kann % f-PSA verwendet werden, um die diagnostische Spezifität des PSA-Tests zu erhöhen.

In einer Studie an Männern mit PSA-Werten zwischen 4 – 10 ng/mL und normaler DRU wurde bei 56 % der Männer mit % f-PSA < 10 ein PCa gefunden, im Gegensatz zu 8 % der Karzinome bei Männern mit % f-PSA > 25.

% f-PSA ≤ 10 weist in Abhängigkeit vom Alter auf ein Risiko von 49 % bis 65 % für Prostatakrebs hin; ein % f-PSA > 25 weist in Abhängigkeit vom Alter auf ein Risiko von 9 % bis 16 % für Prostatakrebs hin. (10,15).

Nach Angaben der American Cancer Society und des National Cancer Institute sollten sich Männer mit einem %f-PSA-Wert < 7 einer Biopsie unterziehen.

Bitte beachten:

- Eine isolierte f-PSA-Konzentration hat keinen diagnostischen Wert. Die Testergebnisse sollten niemals als alleinige Grundlage für therapeutische Konsequenzen dienen.
- PSA- und %f-PSA-Werte können nur zur Abschätzung des Krebsrisikos verwendet werden. Sie sollten immer in Verbindung mit anderen klinischen Befunden einschließlich der Krankengeschichte, Daten aus zusätzlichen Tests und anderen geeigneten Informationen interpretiert und nicht als alleinige Grundlage für die Diagnose von Prostatakrebs verwendet werden.

- Für die endgültige Diagnose eines Karzinoms ist eine Prostatabiopsie erforderlich.
- Bei Patienten, die eine Therapie, insbesondere eine Hormonenzugstherapie, erhalten, kann der %-f-PSA-Wert nicht zur Unterscheidung von Prostatahyperplasie und Prostatakrebs verwendet werden.
- Die Wahrscheinlichkeit, mittels Biopsie und dem %-f-PSA-Wert ein Prostatakarzinom zu erkennen, steigt mit dem Alter.
- Eine äquimolare t-PSA-Bestimmung ist die Voraussetzung für eine zuverlässige Berechnung der Ratios (20).
- Die Kombination von Tests verschiedener Hersteller zur Bestimmung von Gesamt-PSA und freiem PSA kann zu fehlerhaften Werten führen, da t-PSA-Tests nach unterschiedlichen Methoden standardisiert sein können, unterschiedliche Antikörper verwenden oder f-PSA in unterschiedlichem Maße nachweisen.

Die oben genannten Werte dienen nur zur Orientierung für den Anwender. Wenn möglich, wird empfohlen, dass jedes Labor seine eigenen spezifischen Werte festlegt, die eine in dem Gebiet, in dem sich das Labor befindet, einheimische Bevölkerung berücksichtigen.

9 GRENZEN DES TESTS

Zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse werden erzielt, wenn das Testverfahren mit vollständigem Verständnis der Anweisungen in der Gebrauchsanleitung und unter Befolgung der GLP (Good Laboratory Practice)-Richtlinien durchgeführt wird.

Jede unsachgemäße Behandlung von Proben oder Modifikation dieses Tests können die Ergebnisse beeinflussen.

10 LEISTUNGSMERKMALE

10.1 Detektionsfähigkeit

Die Sensitivitätsstudie wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP17-A2 durchgeführt.

Limit of Blank (LoB)	0,000 ng/mL
Nachweisgrenze (LoD)	0,028 ng/mL
Quantifizierungsgrenze (LoQ)	0,090 ng/mL
Untere Grenze des linearen Bereichs (LLLI)	0,367 ng/mL

Messbereich	0,028 ng/mL – 10,0 ng/mL,
Linearer Bereich	0,33 ng/mL – 10,0 ng/mL

	werden angegeben als:
Werte unterhalb des Messbereichs	"< 0,028 ng/mL"
Werte oberhalb des Messbereichs	"> 10,0 ng/mL"

10.2 Spezifität der Antikörper (Kreuzreaktivität)

Ausführliche Informationen zu den getesteten Substanzen finden Sie in der englischen Version der Gebrauchsanweisung.

Die Daten zu

10.3 Präzision

10.4 Wiederfindung

10.5 Linearität

entnehmen Sie bitte der ausführlichen englischen Version der Gebrauchsanweisung.

10.6 Interferenzen

Hämoglobin (bis zu 1 mg/mL), Bilirubin unkonjugiert (bis zu 0,3 mg/mL), Bilirubin konjugiert (bis zu 0,1 mg/mL), Triglyceride (bis zu 7,5 mg/mL), Cholesterol (bis zu 4 mg/mL), Ethanol (bis zu 4mg/mL) und Glucose (bis zu 12,5 mg/mL) haben keinen Einfluss auf die Testergebnisse.

10.7 Interferenz mit heterophilen Antikörpern

Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, einschließlich endogener, polyklonaler, schwach polyspezifischer humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) und endogener, monospezifischer humaner Anti-Tier-Antikörper (HAAA) mit hoher Affinität. Heterophile Antikörper in einer Probe können bei Immunoassays (meist) falsch positive oder falsch negative Ergebnisse verursachen (21). Es wurde gezeigt, dass polyspezifische humane anti-Maus-Antikörper in einer Probe diesem Test keine Interferenz zeigen. Dennoch kann eine Unterdrückung solcher Effekte nicht generell garantiert werden (21).

Probe	HAMA positive Proben	
Konzentration (ng/mL)	8,58	
Durchschnittliche Wiederfindung (%)	99,10	
Bereich der Wiederfindung (%)	von	95,9
	bis	101,9

10.8 Interferenz mit Autoantikörpern

Patientenproben können Autoantikörper einschließlich Rheumafaktoren (RF) enthalten, die sich gegen körpereigene Substanzen des Patienten richten. Autoantikörper können bei Immunoassays (meist) falsch positive oder falsch negative Ergebnisse verursachen (21). Es wurde gezeigt, dass Rheumafaktoren in einer Probe in diesem Test keine Interferenz zeigen. Dennoch kann eine Unterdrückung solcher Effekte nicht generell garantiert werden (21).

Probe	Sample with RFs	
Konzentration (ng/mL)	10,31	
Durchschnittliche Wiederfindung (%)	95,0	
Bereich der Wiederfindung (%)	von	92,1
	bis	97,9

10.9 Einfluss von Medikamenten

Die folgenden Zytostatika wurden getestet. Es wurden keine signifikanten Interferenzen (>±15%) mit dem Test gefunden für:

Medikament	Getestete Konzentration (µg/mL)
Carboplatin	700
Cisplatin	200
Kalziumfolinat	2,3
Cyclophosphamid	550
5-Fluorouracil	520
Dexamethason	11
Paclitaxel	5,3
Doxorubicin HCl	72

Außerdem wurden die folgenden Medikamente gegen Bluthochdruck getestet. Es wurden keine signifikanten Interferenzen mit dem Test gefunden für:

Medikament	Getestete Konzentration (µg/mL)
Simvastatin	0,10
Irbesartan	1,50
Sildenafilziträt	5,00
Furosemid	200

Außerdem wurde das folgende Antimikrobiotikum getestet. Es wurden keine signifikanten Interferenzen mit dem Test gefunden für:

Medikament	Getestete Konzentration (%)
Benzalkoniumchlorid	0,50

Die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern (z. B. Finasterid) führt nachweislich zu einer Senkung des freien PSA (26-30). Bei der Interpretation der Ergebnisse von Patienten, die diese Medikamente einnehmen, ist Vorsicht geboten.

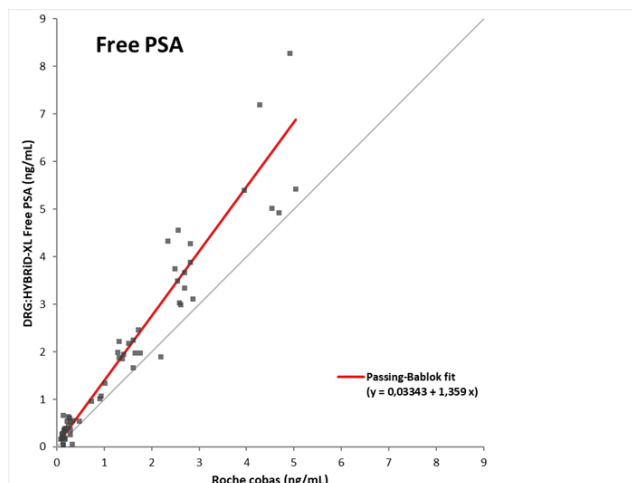
10.10 High-Dose-Hook-Effekt

Ein Hook-Effekt tritt in diesem Test bis zu einer Konzentration von 800 ng/mL f-PSA nicht auf.

11 METHODENVERGLEICH

Ein Vergleich des DRG:HYBRiD-XL Free PSA Tests HYE-5371 (y) mit dem Roche cobas 8000 ECLIA kit (x) in einem klinischen Patientenkollektiv ergab folgende Korrelation:

$$\begin{aligned} n &= 59 \\ r &= 0.962 \\ y &= 1,359x + 0,033 \end{aligned}$$



12 RECHTLICHE GRUNDLAGEN

12.1 Zuverlässigkeit der Ergebnisse

Der Test muss exakt gemäß der Testanleitung des Herstellers durchgeführt werden. Darüber hinaus muss der Benutzer sich strikt an die Regeln der GLP (Good Laboratory Practice) oder andere eventuell anzuwendende Regeln oder nationale gesetzliche Vorgaben halten. Dies betrifft besonders den Gebrauch der Kontrollreagenzien. Es ist sehr wichtig, bei der Testdurchführung stets eine ausreichende Anzahl Kontrollen zur Überprüfung der Genauigkeit und Präzision mitzuführen. Die Testergebnisse sind nur gültig, wenn alle Kontrollen in den vorgegebenen Bereichen liegen, und wenn alle anderen Testparameter die vorgegebenen Spezifikationen für diesen Assay erfüllen. Wenn Sie bezüglich eines Ergebnisses Zweifel oder Bedenken haben, setzen Sie sich bitte mit der Firma DRG in Verbindung.

12.2 Therapeutische Konsequenzen

Therapeutische Konsequenzen sollten keinesfalls nur aufgrund von Laborergebnissen erfolgen, selbst dann nicht, wenn alle Testergebnisse mit den in Punkt 12.1 genannten Voraussetzungen übereinstimmen. Nur in Fällen, in denen die Laborergebnisse in akzeptabler Übereinstimmung mit dem allgemeinen klinischen Bild des Patienten stehen, sollten therapeutische Konsequenzen eingeleitet werden. Das Testergebnis allein sollte niemals als alleinige Grundlage für die Einleitung therapeutischer Konsequenzen dienen.

12.3 Haftung

Jegliche Veränderungen des Testkits und/oder Austausch oder Vermischung von Komponenten unterschiedlicher Testkit-Chargen können die gewünschten Ergebnisse und die Gültigkeit des gesamten Tests negativ beeinflussen. Solche Veränderungen und/oder Austausche haben den Ausschluss jeglicher Ersatzansprüche zur Folge.












Ansprüche, die aufgrund von Falschinterpretation von Laborergebnissen durch den Kunden gemäß Punkt 12.2 erfolgen, sind ebenfalls abzuweisen. Im Falle jeglicher Reklamation ist die Haftung des Herstellers maximal auf den Wert des Testkits beschränkt. Jegliche Schäden, die während des Transports am Kit entstanden sind, unterliegen nicht der Haftung des Herstellers.

Weitergehende Informationen siehe Benutzerhandbuch des DRG:HYBRiD-XL, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Packungsbeilagen aller erforderlichen Komponenten.

13 REFERENCES / LITERATURE / LITERATUR / BIBLIOGRAFIA / LITERATURA / BIBLIOGRAFIA

1. World Cancer Report. World Health Organization. 2014. Chapter 5.11 ISBN 978-9283204299
2. Henttu P and Vihko P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein: two kallikreins of the human prostate. *Amm Med* 1994, 26(3):157-64.
3. Balk SP, Ko YL and Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003, 15;21(2):383-91.
4. Zhou AM et al. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem*. 1993, 39(12):2483-91.
5. Fritsche HA and Babalan RJ. Analytical performance goals for measuring prostate-specific antigen. *Clin Chem*, 1993, 39: 1529-1529.
6. Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013, 24;14(6):11034-60.
7. Gion M et al. Percent free prostate-specific antigen in assessing the probability of prostate cancer under optimal analytical conditions. 1998, *Clin Chem* 44(12):2462-70.
8. Akdas et al. The role of free prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *British J Urol*, 1997, 79: 920-923.
9. Chen YT et al. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*, 1996, 47(4):518-24.
10. Catalona et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998, 20;279(19):1542-7.
11. Liu J et al. Establishment of two new predictive models for prostate cancer to determine whether to require prostate biopsy when the PSA level is in the diagnostic gray zone (4-10 ng ml⁻¹). *Asian J Androl*. 2019 21:1-4.
12. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018, 97(13).
13. Prcic A et al. Actual contribution of free to total PSA ratio on prostate disease differentiation. *Med. Arch*. 2016 70(4), 288-292.
14. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2019, 12. aop.
15. Carlsson SV and Roobol MJ. Improving the evaluation and diagnosis of clinically significant prostate cancer in 2017. *Curr Op in Urol*. 2017, 27(3): 198–204.
16. Milford Ward A et al. Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem*, 2001, 38: 633-651.
17. Price CP et al., Pre-and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening program for prostate cancer. *Ann Clin Biochem*, 2001, 38: 188-216.
18. Semjonow A, Lamerz R. Labor und Diagnose. Thomas L. (ed.) 2012, 8th edition, 1684-95.
19. Ferguson J et al. Continued provision of WHO International Standards for total and free PSA: Content and commutability of replacement preparations. *Clin Biochem*. 2019, 71:58-66.
20. Roddam, A.W., Rimmer, J., Nickerson, C., Ward, A.M. (2006). Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England. *Ann Clin Biochem*; 2006, 43, 35-48.
21. Ghazal et al. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med*. 2022, 42(1): 3-23.
22. Guder WG et al. The Quality of Diagnostic Samples; Recommendation of the working group on preanalytical quality of the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine, 2010, 3rd edition, GIT Verlag GmbH.
23. Jung K et al. Preanalytical determinations of total and free prostate-specific antigen and their ratio: blood collection and storage conditions. *Clin Chem*. 1998, 44: 685-8.
24. Cartledge JJ et al. The stability of free and bound prostate-specific antigen. *Brit J Urol*. 1999, 84: 810-4.
25. Gao XD et al. Clinical application of free/total PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer in men over 50 years of age with total PSA levels of 2.0-25.0 ng ml⁻¹ in Western China. *Asian J Androl*. 2022, 24(2):195-200.
26. Goldenberg L. et al. The role of 5-alpha reductase inhibitors in prostate pathophysiology: Is there an additional advantage to inhibition of type 1 isoenzyme? *Can Urol Assoc J*. 2009, 3(3 Suppl 2): 109–114.
27. Füllhase, C., Schneider M. P., 5-Alpha-Reductase Inhibitors and Combination Therapy. *Urologic Clinics of North America*, 2016, 43(3): 325–336.
28. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. 2008, 8: 268–78.
29. Suzuki H. et al. Alternative Nonsteroidal Antiandrogen Therapy for Advanced Prostate Cancer That Relapsed After Initial Maximum Androgen Blockade. *Journal of Urology*. 2008, 180(3): 921-927.
30. Adchia KS et al. Switching from a GnRH agonist to a GnRH antagonist in prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2020, 14(2): 36-41.

SYMBOLS USED

Symbol	English	Deutsch	Italiano	Español	Français	Polski
	European Conformity	CE-Konformitätskennzeichnung	Conformità europea	Conformidad europea	Conforme aux normes européennes	Zgodność z normami europejskimi
	Consult instructions for use*	Gebrauchsanweisung beachten*	Consultare le istruzioni per l'uso	Consulte las Instrucciones	Consulter les instructions d'utilisation	Zapoznać się z instrukcją użytkowania
	<i>In vitro</i> diagnostic medical device*	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum*	Per uso Diagnostica in vitro	Para uso Diagnóstico in vitro	Usage Diagnostic in vitro	Wyrób medyczny do diagnostyki in vitro
	For research use only	Nur für Forschungszwecke	Solo a scopo di ricerca	Sólo para uso en investigación	Seulement dans le cadre de recherches	Tylko do użytku w badaniach
	Catalogue number*	Artikelnummer*	No. di Cat.	Número de catálogo	Référence	Numer katalogowy
	Batch code*	Chargencode*	Lotto no	Número de lote	No. de lot	Numer LOT
	Contains sufficient for <n> tests *	Ausreichend für <n> Prüfungen *	Contenuto sufficiente per "n" saggi	Contenido suficiente para <n> ensayos	Contenu suffisant pour "n" tests	Zawartość przeznaczona na <n> testów
	Temperature limit*	Temperaturbegrenzung*	Temperatura di conservazione	Temperatura de conservación	Température de conservation	Przechowywać w temperaturze
	Use-by date*	Verwendbar bis*	Data di scadenza	Fecha de caducidad	Date limite d'utilisation	Data przydatności
	Manufacturer*	Hersteller*	Fabbricante	Fabricante	Fabricant	Producent
	Distributor	Vertreiber	Distributore	Distribuidor	Distributeur	Dystrybutor
	Caution*	Achtung*				UWAGA
<i>Distributed by</i>	Distributor	Vertreiber	Distributore	Distribuidor	Distributeur	Dystrybutor
<i>Content</i>	Content	Inhalt	Contenuto	Contenido	Contenu	Zawartość
<i>Volume/No.</i>	Volume / No.	Volumen/Anzahl	Volume/Quantità	Volumen/Número	Volume/Numéro	Objętość / Numer
<i>Reagent Cartridge</i>	Reagent Cartridge	Reagenzien-Cartridge	Cartucce di reagente	Cartucho de reactivo	Cartouche de réactif	Kartridż z odczynnikami
<i>Re-Calibrator</i>	Re-Calibrator	Re-Kalibrator	Re-Calibratore	Re-Calibrador	Re-calibrateurs	Re-kalibrator
<i>Control</i>	Control	Kontrolle	Controllo	Control	Contrôle	Kontrola
<i>Enzyme Conjugate</i>	Enzyme Conjugate	Enzymkonjugat	Coniugato enzimatico	Conjugado enzimático	Conjugué enzymatique	Koniugat enzymatyczny
<i>Enzyme Complex</i>	Enzyme Complex	Enzymkomplex	Complesso enzimatico	Complex enzimático	Complexe enzymatique	Kompleks Enzymu
<i>Substrate Solution</i>	Substrate Solution	Substratlösung	Soluzione di substrato	Solución de sustrato	Solution substrat	Roztwór Substratu
<i>Sample Diluent</i>	Sample Diluent	Probenverdünnungs-medium	Diluente dei campioni	Solución para dilución de la muestra	Diluant d'échantillon	Rozcieńczalnik Próbkki
<i>Reagent 1</i>	Reagent 1	Reagenz 1	Reagente 1	Reactivo 1	Réactif 1	Reagent 1
<i>Reagent 2</i>	Reagent 2	Reagenz 2	Reagente 2	Reactivo 2	Réactif 2	Reagent 2
<i>Wash Buffer</i>	Wash Buffer	Waschpuffer	Tampone di lavaggio	Tampón de lavado	Tampon de lavage	Bufor Płuczący
<i>System Solution</i>	System Solution	Systemlösung		Solución de sistema	Solution système	Roztwór systemowy
<i>Needle Cleaning Solution</i>	Needle Cleaning Solution	Nadel-Reinigungslösung	Soluzione lavaggio ago	Solución de lavado de la aguja	Solution de nettoyage des aiguilles	Roztwór Czyszczący Igły
<i>Denaturation Buffer</i>	Denaturation Buffer	Denaturierungspuffer	Tampone die denaturazione	Tampón de denaturalización	Tampon de dénaturation	
<i>Neutralization Buffer</i>	Neutralization Buffer	Neutralisierungspuffer	Tampone di neutralizzazione	Tampón de neutralización	Tampon de neutralisation	
<i>Assay Buffer</i>	Assay Buffer	Assaypuffer	Tampone del test	Tampón de ensayo	Tampon d'essai	Bufor testowy
<i>Conjugate Buffer</i>	Conjugate Buffer	Konjugatpuffer	Tampone del coniugato	Tampón de conjugado	Tampon de conjugué	Roztwór koniugatu
<i>Secondary Sample Holder</i>	Secondary Sample Holder	Sekundärprobenhalter	Sostegno secondario dei campioni	Soporte de muestras para tubos secundarios	Support d'échantillons secondaires	Stawy na próbki drugorzędowe
<i>Sample Tubes (Secondary)</i>	Sample Tubes (Secondary)	Sekundärprobenröhrchen	Tubetti di campioni secondari	Tubos de muestra secundarios	Tubes échantillon secondaires	Probówki drugorzędowe
<i>Dilution Cartridge</i>	Dilution Cartridge				Cartouches de dilution	Kartridż do rozcieńczeń
<i>Vial Adapter</i>	Vial Adapter	Fläschchen-Adapter	l'adattatore dei tubetti	Adaptador de tubos	l'Adaptateur de flacons	Nakładki na butelki dla kontroli i kalibratorów