

# DRG:HYBRID•XL<sup>®</sup>



## Instructions for Use

# PSA

**IVD**

**REF**

**HYE-5370**



**40 tests**

**CE**<sub>0197</sub>



**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](http://www.drg-diagnostics.de)  
E-mail: [drg@drg-diagnostics.de](mailto:drg@drg-diagnostics.de)

**Distributed by:**



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

**ASSAY PROTOCOL BARCODE (APB)**

(Version 2.60 Software or later / ab Softwareversion 2.60 oder höher / Versione Software 2.60 o superiore /  
 Versión de Software 2.60 o posterior / Version de logiciel 2.60 et supérieure /  
 Wersja oprogramowania 2.6 lub późniejsza)



HYE-5370 – v2.60.1

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 3: **Routine Procedures: "Installing a new assay product"** of the User Manual v2.60 or later.

Bitte lesen Sie dazu auch Abschnitt 3 **Routineprozeduren: "Installation eines neuen Assays/eines neuen Assay-Protokolls"** im Benutzerhandbuch v2.60 oder höher.

Si prega di fare riferimento alla sezione 3: **Procedure ordinarie: "Installazione di un nuovo Assay"** del Manuale utente v2.60 o superiore.

Consulte la sección 3 **Procesos Rutinarios: "Instalación de un nuevo ensayo"** en el Manual del usuario v2.60 o posterior.

Merci de vous référer au chapitre 3 : **Procédure de routine: " Installation d'un nouvel assay/ un nouveau protocole d'assay"** dans le manuel d'utilisation à partir de la version v2.60.

Proszę zapoznać się z sekcją 3: **Przedury rutynowe: "Instalowanie nowego oznaczenia"** w Instrukcji Użytkownika, wersja 2.60 lub późniejsza

**Contents / Inhaltsverzeichnis / Contenuti / Contenido / Contenu / Spis treści**

1	INTRODUCTION .....	4
2	PRINCIPLE OF THE TEST .....	4
3	WARNINGS AND PRECAUTIONS .....	4
4	REAGENTS .....	4
5	SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION .....	5
6	ASSAY PROCEDURE.....	6
7	QUALITY CONTROL.....	6
8	EXPECTED NORMAL VALUES.....	6
9	LIMITATIONS OF USE.....	6
10	PERFORMANCE CHARACTERISTICS.....	7
11	METHOD COMPARISON.....	8
12	LEGAL ASPECTS .....	8

1	EINLEITUNG .....	9
2	TESTPRINZIP .....	9
3	WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN.....	9
4	REAGENZIEEN .....	9
5	PROBENSAMMLUNG UND -VORBEREITUNG.....	10
6	TESTDURCHFÜHRUNG.....	10
7	QUALITÄTSKONTROLLE .....	11
8	ERWARTETE WERTE .....	11
9	GRENZEN DES TESTS .....	12
10	TESTCHARAKTERISTIKA.....	12
11	METHODENVERGLEICH .....	12
12	RECHTLICHE GRUNDLAGEN .....	13

13	REFERENCES / LITERATURE / LITERATUR / BIBLIOGRAFIA / LITERATURA / BIBLIOGRAFIA .....	14
----	---	----

	SYMBOLS USED .....	15
--	--------------------	----

## 1 INTRODUCTION

### 1.1 Intended Use

The **DRG:HYBRID-XL PSA** is an enzyme immunoassay for the quantitative *in vitro diagnostic* measurement of **total Prostate-specific Antigen concentration (t-PSA)** in serum or plasma (EDTA-, heparin- or citrate plasma).

The determination of PSA levels is used to estimate the risk of prostate carcinoma in men in conjunction with digital rectal examination (DRE) or to monitor the effectiveness of prostate carcinoma treatment in patients. Only for use with the DRG:HYBRID-XL Analyzer.

### 1.2 Summary and Explanation

Prostate-specific antigen (PSA), also known as gamma-seminoprotein or kallikrein-3 (KLK3), is a glycoprotein enzyme of the kallikrein-related peptidase family. PSA is secreted by the epithelial cells of the prostate gland in very high concentrations to the ejaculate, where it liquefies semen in the seminal coagulum and dissolves cervical mucus, allowing the entry of sperm into the uterus (1,2). PSA circulates in blood in much lower concentrations. The main form of immunoreactive PSA is bound by alpha-1 antichymotrypsin (PSA-ACT), representing approximately 70-80% of the total PSA in the circulation, while the free (uncomplexed) PSA (fPSA; enzymatically inactive) represents 20-30% in serum (3,4). Furthermore, PSA bound to alpha-2 macroglobulin exists in less than 0.1% (undetectable by commercial tests).

In male serum, the normal PSA concentration range is < 4 ng/mL while elevated concentrations of PSA are found in many carcinomas (5). However, increased PSA levels are not only found in patients with prostate cancer, but also in those with a diagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH), acute, subclinical or chronic prostatitis and urinary retention. Analysis of PSA levels in combination with digital rectal examination (DRE) further increase the chance of early detection of prostate cancer. In addition to total PSA, the most useful diagnostic index for distinguishing benign hypertrophy from prostate cancer is the free to total PSA ratio. In order to achieve even better specificity in early detection of prostate cancer, the following indexes may be determined: age-specific PSA, PSA density, acceleration of PSA, and PSA density of the transition zone (6-11).

The determination of PSA serum levels is not only important for the screening of patients for prostate cancer, but also for monitoring patients who have been treated for this disease. Here regular PSA measurements are an important tool to examine the potential and actual effectiveness of surgery or other therapies. An increase of PSA in patients after radical prostatectomy or radiotherapy may allow an earlier discovery of residual or recurrent carcinoma (12-14).

The American Cancer Society recommends to offer PSA blood test and the digital rectal examination annually, beginning at age 50, to men who are at average risk of prostate cancer and who have a life expectancy of at least 10 years. Men at high risk of developing prostate cancer (African Americans or men with a close relative diagnosed with prostate cancer before age 65) should be tested beginning at age 45 (15,16).

## 2 PRINCIPLE OF THE TEST

The DRG:HYBRID-XL 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 PSA molecule.

An aliquot of patient sample containing endogenous PSA is incubated in the coated well with assay buffer.

After incubation the unbound components are washed off.

Thereafter, enzyme conjugate, which is an anti-Prostate-specific Antigen antibody conjugated with horseradish peroxidase is incubated. After incubation the unbound conjugate is washed off.

The amount of bound peroxidase conjugate is proportional to the concentration of PSA in the sample.

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

## 3 WARNINGS AND PRECAUTIONS

1. This kit is for *in vitro* diagnostic use only.  
For professional use only.
2. This kit can only be used in combination with the DRG:HYBRID-XL Analyzer
3. Before starting the assay, read the instructions completely and carefully. Use the valid version of the package insert provided with the kit. Be sure that everything is clear and understood.

4. **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.**
5. Respect the general safety measures for use of laboratory reagents.
6. 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. All reagents, however, should be treated as potential biohazards in use and for disposal.
7. Never pipet by mouth and avoid contact of reagents and specimens with skin and mucous membranes.
8. Do not smoke, eat, drink or apply cosmetics in areas where specimens or kit reagents are handled.
9. Wear appropriate disposable gloves when handling specimens and reagents. Microbial contamination of reagents or specimens may cause false results.
10. Handling should be done in accordance with the procedures defined by an appropriate national biohazard safety guideline or regulation.
11. Do not use reagents beyond expiry date as shown on the kit labels.
12. Unused reagent cartridges must be stored at 2 °C to 8 °C in the sealed foil pouch with desiccant provided.
13. Optimal test results are only obtained when using calibrated pipettes.
14. 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.
15. Some reagents contain Proclin 300, BND and/or MIT as preservatives. In case of contact with eyes or skin, flush immediately with water.
16. TMB substrate has an irritant effect on skin and mucosa. In case of possible contact, wash eyes with an abundant amount of water and skin with soap and plenty of water. Wash contaminated objects before reusing them. If inhaled, take the person to open air.
17. Chemicals and prepared or used reagents have to be treated as hazardous waste according to the national biohazard safety guidelines or regulations.
18. For information on hazardous substances included in the kit please refer to Safety Data Sheets.  
For professional users the Safety Data Sheet for this product is available upon request directly from DRG.

## 4 REAGENTS

### 4.1 Reagents provided

#### 4.1.1 Reagent Cartridges

40 pieces containing the following:

- **Antibody Coated Well (ACW)**  
coated with anti-PSA antibody (monoclonal).
- **Assay Buffer**, 120 µL,  
Contains non-mercury preservative.
- **Enzyme Conjugate**, 170 µL,  
Anti-PSA antibody conjugated with horseradish peroxidase;  
Contains non-mercury preservative.
- **Substrate Solution**, 270 µL  
Tetramethylbenzidine (TMB).

#### 4.1.2 Re-Calibrator 1 & 2

2 vials, 1 mL each, ready to use;

For re-calibration of the quantitative DRG:HYBRID-XL PSA test.

Concentrations are lot-specific.

Re-Calibrators are standardised against the following reference material: WHO NIBSC, code 96/670

Contain non-mercury preservative.

#### 4.1.3 Control 1 & 2

2 vials, 1 mL each, ready to use;

For control values and ranges please refer to the bar code on vial label or to the QC-Datasheet.

Contain non-mercury preservative.

## 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 [ $M\Omega \cdot cm$ ]: > 10  
Conductivity at 25 °C [ $\mu S \cdot cm^{-1}$ ]: < 0.1  
Total Organic Carbon/p.p.b.[ $\mu g/L$ ]: < 50  
Colloids [ $\mu g/mL$ ]: <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 [ $M\Omega \cdot cm$ ]: > 1  
Conductivity at 25 °C [ $\mu S \cdot cm^{-1}$ ]: < 1  
Total Organic Carbon/p.p.b.[ $\mu g/L$ ]: < 200  
Colloids [ $\mu g/mL$ ]: <0.1)
- [REF] HYI-5394: *Wash Buffer*, 40x concentrate, 25 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 Conditions

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 25 °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:	24 h
---------------------	------

## 4.4 Reagent Preparation

Bring all reagents, such as controls and re-calibrators, to room temperature (20 °C to 25 °C) prior to use. Reagent Cartridges can be used directly after storage in the refrigerator.

### Wash Buffer (not included in the kit)

For Wash Buffer (1x) dilute 25 mL of *Wash Buffer* (40x) with 975 mL ultra-pure water to a final volume of 1000 mL.

*The diluted Wash Buffer (1x) is stable for 2 weeks at room temperature.*

## 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 SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

Serum or plasma (EDTA-, heparin- or citrate plasma) can be used in this assay.

**A minimum of 85  $\mu L$  of sample is needed for one determination.** This includes 25  $\mu L$  sample and 60  $\mu L$  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.
- Do not use haemolytic, icteric or lipaemic specimens.
- Samples containing precipitates have to be centrifuged prior to the test run.
- Do not use heat inactivated samples.
- Do not use standards or external controls stabilized with azide.

### 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

## 5.1 Specimen 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 Specimen Storage and Preparation

Specimens should be capped and may be stored for up to 7 days at 2 °C to 8 °C prior to performing the assay.

Specimens stored for a longer time (up to 12 months) should be frozen only once at -20 °C prior to the assay. Thawed samples should be inverted several times prior to testing.

## 5.3 Specimen Dilution

### 5.3.1 Manual Sample Dilution

If in an initial assay, a specimen is found to contain more than the highest standard, the specimens can be diluted with *Sample Diluent* and measured again as described in Assay Procedure.

For the calculation of the concentrations this dilution factor has to be taken into account.

#### Example:

- a) dilution 1:10: 10  $\mu L$  sample + 90  $\mu L$  *Sample Diluent* (mix thoroughly)
- b) dilution 1:100: 10  $\mu L$  dilution a) 1:10 + 90  $\mu L$  *Sample Diluent* (mix thoroughly).

\* *Sample Diluent for manual dilution is not included in this kit, but can be ordered on request* [REF] HYE-5370-DIL, 20 mL).

## 6 ASSAY PROCEDURE

### 6.1 General Remarks

- All reagents, such as controls and re-calibrators and specimens, must be allowed to come to room temperature (20 °C to 25 °C) before use.  
All reagents and samples must be mixed without foaming.  
Reagent Cartridges can be used directly after storage in the refrigerator.
- 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.

### 6.2 Test Procedure

- The total assay time for DRG:HYBRiD-XL PSA is 90 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!**
- It is recommended to tap the bottom of the Cartridge Segments containing the reagent cartridges once on the bench before placing them on the rotor. This is to avoid foam and adhering of the liquid on the sealing of the reagent cartridge.**
- Place reagent cartridges on the rotor of the unit. The heating to 37 °C incubation temperature is performed automatically in the unit.

### 6.3 Calibration

#### Traceability:

This method was standardized against the following reference material: WHO NIBSC, code 96/670

Each DRG:HYBRiD-XL reagent contains a barcode with the specific information for recalibration of the reagent lot. The Master Curve is printed as a 2-D barcode on the outer label of the kit package and on the QC-Datasheet and has to be scanned with the external barcode scanner prior to the first use of the respective kit lot.

#### **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.

## 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 analysing 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 analyser. 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 re-calibration 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 EXPECTED NORMAL VALUES

It is strongly recommended that each laboratory should determine its own normal and pathological values.

In a study conducted with apparently healthy male adults, using the DRG:HYBRiD-XL PSA the following data were observed:

Age (years)	n	Range (min - max) (ng/mL)	Mean (ng/mL)	2.5 <sup>th</sup> - 97.5 <sup>th</sup> Percentile (ng/mL)	Median (ng/mL)
18 - 69	118	0.27 - 4.69	1.07	0.33 - 4.46	0.78
< 40	56	0.27 - 3.55	0.80	0.31 - 2.20	0.69
40 - 49	30	0.36 - 1.94	0.87	0.42 - 1.68	0.73
50 - 59	19	0.39 - 4.69	1.51	0.41 - 4.66	1.18
60 - 69	13	0.59 - 4.62	2.07	0.59 - 4.57	1.53

The generally recommended threshold for follow-up examinations is:

Cut-off value PSA: 4.0 ng/mL

Healthy men generally have a PSA concentration lower than 4.0 ng/mL. If the PSA concentration is equal or higher than 4.0 ng/mL, follow-up examinations are highly recommended.

This PSA concentration indicates an elevated risk for prostate cancer but might also be caused by benign prostatic hyperplasia (BPH). Please note that that the 4 ng/mL threshold is only a guideline value. In the literature it is discussed that modifications according to age and ethnological background might be useful e.g. that for younger men the threshold should be lower than for older men.

It is important to keep in mind that some prostate tumors do not cause elevated PSA levels so that PSA measurements should never replace DRE but should only be used in conjunction with digital rectal examination (DRE).

As elevated PSA levels might also be caused by non-cancerous conditions follow-up examinations might try to increase the diagnostic specificity of total PSA values.

In the literature PSA density, PSA velocity and the ratio of free PSA to total PSA (f-PSA/t-PSA) are discussed to improve discrimination between cancerous and non-cancerous conditions and might be used to reduce unnecessary prostate biopsies.

But only a prostate biopsy can finally show if a prostate carcinoma is present or not.

**Note: PSA values can only be used to estimate the cancer risk. They should always be interpreted in conjunction with other clinical findings and should not be used as a sole basis for prostate cancer diagnosis.**

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

## 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 Assay Dynamic Range

The dynamic range of the assay is defined by the limit of quantification and the maximum value of the Master Curve.

Values found below the measuring range are indicated as „< 0.238 ng/mL“.

Values found above the measuring range are indicated as “> 25 ng/mL”.

The measuring range of the assay is between 0.238 ng/mL – 25 ng/mL.

### 10.2 Specificity of Antibodies (Cross-Reactivity)

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

Substances	Concentration tested (ng/mL)	Cross reactivity (%)
HCG	21.83	0
AFP	193.60	0
CEA	100	0
Plasmin- $\alpha$ 2-Antiplasmin complex	5000	0

### 10.3 Sensitivity

The sensitivity study on the basis of CLSI guideline EP17-A2.

The Limit of Blank (LoB) is 0.002 ng/mL.

The Limit of Detection (LoD) is 0.062 ng/mL.

The Limit of Quantification (LoQ) is 0.238 ng/mL.

### 10.4 Precision Performance

The precision study is on the basis of CLSI guideline EP5-A2.

#### 10.4.1 Within-Run (Intra Assay)

The Intra-Assay precision was determined with 4 patient samples covering the measuring range in 5 independent runs on 5 days with 2 different devices in 5 replicates per run.

CV was calculated as mean CV of 10 runs.

The within-run variability is shown below:

Sample	n	Mean (ng/mL)	CV (%)
1	10	2.30	2.1
2	10	4.23	3.0
3	10	7.21	2.8
4	10	12.04	2.6

#### 10.4.2 Total Precision (Inter Assay)

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

CV was calculated from 50 determinations.

The total precision is shown below:

Sample	n	Mean (ng/mL)	CV (%)
1	50	2.37	3.4
2	50	4.94	3.6
3	50	9.83	4.7
4	50	14.46	5.0

#### 10.4.3 Inter-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	18	2.20	6.5
2	18	4.97	5.0
3	18	10.01	5.0
4	18	15.34	3.9

### 10.5 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	2	3	4	
Concentration (ng/mL)	3.01	4.37	8.86	16.80	
Average Recovery (%)	91.7	90.8	96.5	95.8	
Range of Recovery (%)	from	89.1	88.5	95.2	95.4
	to	93.7	94.5	100.0	96.4

### 10.6 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	2	3	4	
Concentration (ng/mL)	9.62	16.20	14.55	13.45	
Average Recovery (%)	94.1	99.9	94.6	97.0	
Range of Recovery (%)	from	85.7	94.6	86.0	92.4
	to	99.4	105.2	114.4	105.9

### 10.7 Interfering Substances

Haemoglobin (up to 4 mg/mL), Bilirubin (up to 0.5 mg/mL) and Triglyceride (up to 7.5 mg/mL) have no influence on the assay results.

In addition, the following cytostatic drugs were tested. No interference with the assay was found for:

Drug	Concentration tested ( $\mu$ g/mL)
Carboplatin	700
Cisplatin	200
Calcium Folate	2.3
Cyclophosphamide	1000
5-Fluorouracil	500
Dexamethasone	11
Paclitaxel	5.5
Doxorubicin HCl	72

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

Drug	Concentration tested ( $\mu$ g/mL)
Simvastatin	0.100
Irbesartan	1.5
Sildenafil Citrate	5
Furosemide	200

The antimicrobial agent Benzalkonium Chloride (0.5%) will reduce PSA values on average by 50%.

Until today no other substances (drugs) are known to us, which have an influence to the measurement of PSA in a sample.

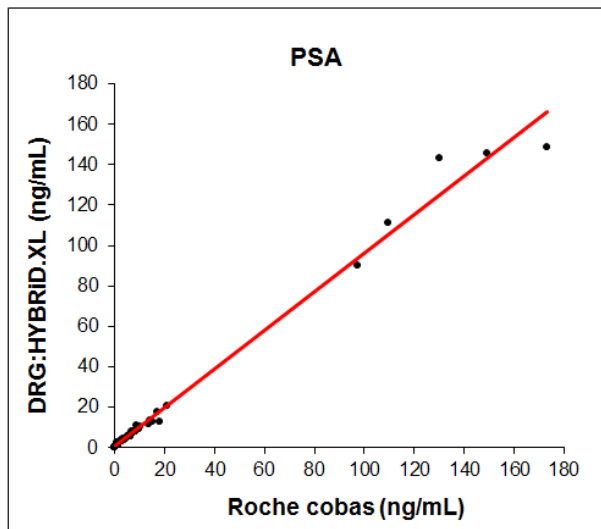
### 10.8 High-Dose-Hook Effect

Hook effect was not observed in this test up to a concentration of 17,020 ng/mL of PSA.

## 11 METHOD COMPARISON

A comparison of DRG:HYBRID-XL PSA Test HYE-5370 (y) and Roche cobas ECLIA using clinical samples gave the following correlation:

$$\begin{aligned} n &= 62 \\ r &= 0.995 \\ y &= 0.995x + 0.434 \end{aligned}$$



## 12 LEGAL ASPECTS

**Only for countries where the declaration of European Conformity (CE mark) is applicable.**

### 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, analyser-specific application sheets, product information and package inserts of all necessary components.**



## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Verwendungszweck

Der DRG:HYBRiD-XL PSA ist ein Enzymimmunoassay zur quantitativen in-vitro-Bestimmung der **Gesamt-Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens (t-PSA)** in Serum oder Plasma (EDTA-, Heparin- oder Zitratplasma).

Die Bestimmung von t-PSA wird zusammen mit digitalen rektalen Untersuchungen (DRU) dazu verwendet, das Risiko einer Prostata-krebskrankung einzuschätzen oder den Erfolg einer Prostatakrebs-behandlung von Patienten zu überprüfen.

Nur für In-vitro-Diagnostik.

Nur zur Anwendung mit dem DRG:HYBRiD-XL Analyzer.

## 2 TESTPRINZIP

Das DRG:HYBRiD-XL 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 PSA-Moleküls gerichtet ist.

Ein Aliquot der Patientenprobe, die endogenes PSA enthält, wird in dem beschichteten Well mit Assaypuffer inkubiert. Nach der Inkubation werden nicht-gebundene Bestandteile durch Waschen entfernt.

Es folgt eine Inkubation mit Enzymkonjugat, welches aus einem anti-PSA-Antikörper besteht, der an Meerrettichperoxidase gekoppelt ist.

Nach der Inkubation wird das nicht gebundene Konjugat durch Waschen entfernt. Die Menge des gebundenen Peroxidase-Konjugats ist proportional zur Konzentration von PSA in der Probe.

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

## 3 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

- Dieser Testkit ist nur für In-vitro-Diagnostik bestimmt. Nur zur Anwendung durch Fachpersonal.
- Dieser Testkit kann nur zusammen mit dem DRG:HYBRiD-XL Analyzer verwendet werden.
- Gebrauchsanweisung sorgfältig und vollständig durchlesen, bevor ein Testlauf gestartet wird. Nur die gültige, im Testkit enthaltene Gebrauchsanweisung verwenden. Stellen Sie sicher, dass Sie alles eindeutig 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.**
- Die allgemeinen Sicherheitsmaßnahmen für den Gebrauch von Laborreagenzien beachten.
- 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. Jedoch sollten alle Bestandteile im Umgang und bei der Entsorgung wie mögliche biologische Gefahrstoffe betrachtet werden.
- 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 geeignete Einweghandschuhe tragen. Die Verunreinigung von Reagenzien oder Proben mit Mikroben kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Die Handhabung sollte gemäß den entsprechenden nationalen Sicherheitsrichtlinien und -vorschriften für biologische Gefährdung erfolgen.
- Reagenzien nach dem auf den Kit-Etiketten angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Nicht verwendete Reagenzien-Cartridges müssen bei 2 °C bis 8 °C in dem fest verschlossenen Folienbeutel mit dem enthaltenen Trockenmittel gelagert werden.
- Optimale Ergebnisse können nur durch die Verwendung kalibrierter Pipetten erreicht werden.
- Testkit-Komponenten mit unterschiedlichen Chargennummern nicht mischen oder zusammen in einem Lauf verwenden. Es wird nicht empfohlen, Reagenzien-Cartridges von verschiedenen Kits gleichzeitig zu verwenden oder zu vertauschen, auch wenn es sich um die gleiche Charge handelt. Die Kits können unter verschiedenen Bedingungen gelagert oder transportiert worden sein, so dass die Bindungscharakteristik der ACW in den Reagenzien-Cartridges leichte Unterschiede aufweisen kann.
- Einige Reagenzien enthalten Proclin 300, BND und/oder MIT als Konservierungsmittel. Bei Kontakt der Reagenzien mit den Augen oder der Haut sofort mit ausreichend Wasser waschen.

- Das TMB-Substrat wirkt reizend auf Haut und Schleimhäute. Im Fall eines möglichen Kontakts die Augen mit reichlich Wasser und die Haut mit Seife und viel Wasser waschen. Kontaminierte Gegenstände vor der Wiederverwendung waschen. Nach Einatmen betroffene Person an die frische Luft bringen.
- Chemikalien und zubereitete oder bereits benutzte Reagenzien müssen gemäß den nationalen Sicherheitsrichtlinien und -vorschriften für biologische Gefährdung wie gefährlicher Abfall behandelt werden.
- Informationen zu im Kit enthaltenen gefährlichen Substanzen entnehmen Sie bitte dem Sicherheitsdatenblatt. Das Sicherheitsdatenblatt für dieses Produkt ist auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer direkt von der Firma DRG Instruments GmbH erhältlich.

## 4 REAGENZIEN

### 4.1 Kitinhalt

#### 4.1.1 Reagent Cartridges (Reagenzien-Cartridges)

40 Stück, mit folgendem Inhalt:

- Antibody Coated Well (ACW)**, mit Antikörper beschichtete Kavität beschichtet mit Anti-PSA-Antikörpern (monoklonal).
- Assay Buffer**, 120 µL, Enthält quecksilberfreies Konservierungsmittel.
- Enzyme Conjugate** (Enzymkonjugat), 170 µL, Anti-PSA-Antikörper mit Meerrettichperoxidase konjugiert; Enthält quecksilberfreies Konservierungsmittel.
- Substrate Solution** (Substratlösung), 270 µL, Tetramethylbenzidin (TMB).

#### 4.1.2 Re-Calibrator 1 & 2 (Re-Kalibrator 1 & 2)

2 Fläschchen, je 1 mL, gebrauchsfertig;

Zur Re-Kalibration des quantitativen DRG:HYBRiD-XL PSA Tests.

Die Konzentrationen sind chargenspezifisch.

Die Re-Kalibratoren sind gegen das folgende Referenzmaterial kalibriert: WHO NIBSC, code 96/670

Enthält quecksilberfreies Konservierungsmittel.

#### 4.1.3 Control 1 & 2 (Kontrolle 1 & 2)

2 Fläschchen, je 1 mL, gebrauchsfertig;

Sollwerte und Sollwertbereiche entnehmen Sie bitte dem Barcode auf dem Fläschchenetikett oder dem QC-Datenblatt.

Enthält quecksilberfreies Konservierungsmittel.

### 4.2 Erforderliche Materialien und Geräte (nicht im Kit enthalten)

- Allgemein übliche Laborausstattung
- 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<sup>-1</sup>]: < 0,1  
Totaler Organischer Kohlenstoff/ppb [µg/L]: < 50  
Kolloide [µg/mL]: < 0,05
- REF** HYB-5252 DRG:HYBRiD-XL Analyzer
- 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<sup>-1</sup>]: < 1  
Totaler Organischer Kohlenstoff/ppb (µg/L): < 200  
Kolloide [µg/mL]: < 0,1)
- REF** HYI-5394: *Wash Buffer (Waschpuffer)*, 40-fach konzentriert, 25 mL
- REF** HYI-5395: *Needle Cleaning Solution (Nadelreinigungslösung)*, 30 mL  
Reinigungslösung zum Spülen der Pipettiernadelspitze (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

- 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 25 °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):	24 h
--	------

### 4.4 Vorbereitung der Reagenzien

Alle eingesetzten Reagenzien wie Kontrollen und Re-Kalibratoren müssen vor Gebrauch Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) annehmen. Die Reagenzien-Cartridges können sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.

#### Wash Buffer (nicht im Kit enthalten)

Zur Herstellung des Waschpuffers (1x) 25 mL Wash Buffer (40x) mit 975 mL Reinstwasser auf ein Gesamtvolumen von 1000 mL verdünnen. Der verdünnte Waschpuffer (1x) ist 2 Wochen bei Raumtemperatur haltbar.

### 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 PROBENSAMMLUNG UND -VORBEREITUNG

In diesem Test kann Serum oder Plasma (EDTA-, Heparin- oder Zitratplasma) als Probenmaterial eingesetzt werden.

**Das minimale Probenvolumen für eine Bestimmung beträgt 85 µL** (25 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.
- Keine hämolytischen, ikterischen oder lipämischen Proben verwenden.

- Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor Durchführung des Tests zentrifugiert werden.
- Keine hitzeinaktivierten Proben verwenden.
- Keine mit Azid stabilisierten Standards oder externen Kontrollen verwenden.

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

Verschiedenen 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

## 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 Antikoagulanzen sammeln (z. B. Sarstedt Monovette mit entsprechender Plasma-Präparierung) und sofort nach dem Abnehmen zentrifugieren.

## 5.2 Probenlagerung und -vorbereitung

Die Proben sollten stets gut verschlossen sein und können vor Testbeginn bis zu 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Für eine längere Aufbewahrung (bis zu 12 Monate) sollten die Proben eingefroren bei -20 °C bis zum Testbeginn gelagert werden. Nur einmal einfrieren. Aufgetaute Proben sollten vor Testbeginn vorsichtig ohne Schaumbildung durchmischt werden.

## 5.3 Probenverdünnung

### 5.3.1 Manuelle Probenverdünnung

Wenn in einem ersten Testdurchlauf bei einer Probe eine Konzentration höher als der höchste Standard gefunden wird, kann diese Probe mit *Sample Diluent* \* verdünnt und nochmals bestimmt werden.

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

#### Beispiel:

- Verdünnung 1:10: 10 µL Probe + 90 µL *Sample Diluent* (gründlich mischen)
- Verdünnung 1:100: 10 µL Verdünnung a) 1:10 + 90 µL *Sample Diluent* (gründlich mischen).

\* *Sample Diluent zur manuellen Verdünnung ist nicht in diesem Kit enthalten, kann aber auf Anfrage bestellt werden*

(REF HYE-5370-DIL, 20 mL).

## 6 TESTDURCHFÜHRUNG

### 6.1 Allgemeine Hinweise

- Alle eingesetzten Reagenzien wie Kontrollen und Re-Kalibratoren sowie die Proben müssen vor Gebrauch Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) annehmen. Alle Reagenzien und Proben müssen gemischt werden, ohne dass sich dabei Schaum bildet. Die Reagenzien-Cartridges können sofort nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.
- Auf den Geräten befindliche Proben, Kontrollen und Re-Kalibratoren 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.

## 6.2 Durchführung

- **Der DRG:HYBRiD-XL PSA hat eine gesamte Testdauer von 90 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!**
- **Es wird empfohlen, die Segmente mit den Reagenzien-Cartridges vor dem Einsetzen auf den Rotor einmal mit der Unterseite auf eine Tischfläche aufzuklopfen. Dadurch sollen ein Anheften der Flüssigkeit an der Versiegelung der Cartridge und Schaumbildung verhindert werden.**
- Reagenzien-Cartridges im Reagenzienrotor des Gerätes platzieren. Das Temperieren auf 37 °C Inkubationstemperatur erfolgt selbsttätig im Gerät.

## 6.3 Kalibration

### Rückführbarkeit:

Diese Methode wurde gegen das folgende Referenzmaterial kalibriert: WHO NIBSC, code 96/670

Jedes DRG:HYBRiD-XL-Reagenz enthält einen Barcode mit den spezifischen Informationen zur Kalibration der Reagenziencharge. Die vorgegebene Masterkurve befindet sich als 2-D-Barcode auf dem Außenetikett des Kits und auf dem QC-Datenblatt und muss vor erstmaligem Gebrauch der jeweiligen Kitcharge mit dem zugehörigen Barcodescanner eingescannt werden.

### 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.

## 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 Re-Kalibration (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 ERWARTETE WERTE

Es wird dringend empfohlen, dass jedes Labor seine eigenen Wertebereiche für normale und pathologische Werte ermittelt.

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

Alter (Jahre)	n	Bereich (min - max) (ng/mL)	Mittelwert (ng/mL)	2,5. - 97,5. Perzentile (ng/mL)	Median (ng/mL)
18 - 69	118	0.27 - 4.69	1.07	0.33 - 4.46	0.78
< 40	56	0.27 - 3.55	0.80	0.31 - 2.20	0.69
40 - 49	30	0.36 - 1.94	0.87	0.42 - 1.68	0.73
50 - 59	19	0.39 - 4.69	1.51	0.41 - 4.66	1.18
60 - 69	13	0.59 - 4.62	2.07	0.59 - 4.57	1.53

Der generell empfohlene Schwellenwert ab dem Folgeuntersuchungen eingeleitet werden sollten liegt bei:

PSA-Cut-off: 4,0 ng/mL

Bei gesunden Männern ist die PSA-Konzentration niedriger als 4,0 ng/mL.

Ist die PSA-Konzentration gleich oder höher als 4 ng/mL, werden Folgeuntersuchungen dringlich empfohlen. Derartige PSA-Konzentrationen zeigen ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs an, können aber auch durch benigne Prostatahyperplasie (BPH) verursacht werden.

Bitte beachten Sie, dass der 4 ng/mL-Schwellenwert nur ein Richtwert ist.

In der Literatur wird diskutiert, ob er in Abhängigkeit des Lebensalters und des ethnologischen Hintergrunds modifiziert werden sollte, z.B. ob der Grenzwert für junge Männer niedriger angesiedelt werden sollte als für alte Männer.

Bitte beachten Sie, dass einige Prostatatumoren keine sichtbar erhöhten PSA-Spiegel verursachen.

PSA-Messungen sollten deshalb die digitale rektale Untersuchung (DRU) nicht ersetzen, sondern sollten ergänzend zur DRU durchgeführt werden.

Da PSA-Konzentrationen auch durch gutartige Krankheitsbilder erhöht sein können, sollte in Folgeuntersuchungen versucht werden, die diagnostische Spezifität der Gesamt-PSA-Messung zu erhöhen.

In der Literatur werden die PSA-Dichte, der PSA-Anstieg innerhalb eines Zeitraums sowie das Verhältnis von freiem PSA zu Gesamt-PSA (f-PSA/t-PSA) diskutiert, um eine Diskriminierung zwischen gut- und bösartigen Erkrankungen zu ermöglichen und ggf. unnötige Prostatabiopsien zu vermeiden.

Allerdings kann nur eine Prostatabiopsie eine endgültige Sicherheit geben, ob ein Prostatakarzinom vorliegt oder nicht.

**Hinweis: PSA-Werte unterstützen lediglich die Abschätzung eines Prostatakrebsrisikos. Sie müssen stets in Verbindung mit anderen klinischen Untersuchungsergebnissen betrachtet werden und sollten nicht als alleinige Grundlage für eine Prostatakrebsdiagnose herangezogen werden**

Die mit diesem Testkit erzielten Ergebnisse sollten niemals als alleinige Grundlage für therapeutische Konsequenzen dienen. Die Ergebnisse müssen zusammen mit anderen klinischen Befunden und diagnostischen Tests des Patienten interpretiert werden.

**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 TESTCHARAKTERISTIKA**

**10.1 Messbereich**

Der Messbereich ist definiert durch die Quantifizierungsgrenze und den Maximalwert der Masterkurve.

Werte unterhalb des Messbereichs werden mit „< 0,238 ng/mL“ angegeben.

Werte oberhalb des Messbereichs werden mit „> 25 ng/mL“ angegeben.

Der Messbereich des Tests liegt zwischen 0,238 ng/mL – 25 ng/mL.

**10.2 Spezifität der Antikörper (Kreuzreaktivität)**

Die Daten entnehmen Sie bitte der ausführlichen englischen Version.

**10.3 Sensitivität**

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

Der „Limit of Blank“ (LoB) ist 0,002 ng/mL.

Die Nachweisgrenze (LoD) ist 0,062 ng/mL.

Die Quantifizierungsgrenze (LoQ) ist 0,238 ng/mL.

Die Daten zu

**10.4 Präzision**

**10.5 Wiederfindung**

**10.6 Linearität**

entnehmen Sie bitte der ausführlichen englischen Version der Gebrauchsanweisung.

**10.7 Interferenzen**

Hämoglobin (bis zu 4 mg/mL), Bilirubin (bis zu 0,5 mg/mL) und Triglyceride (bis zu 7,5 mg/mL) haben keinen Einfluss auf die Testergebnisse.

Zusätzlich wurden die folgenden Zytostatika getestet. Es wurden keine Interferenzen mit dem Test gefunden für:

Medikament	Getestete Konzentration (µg/mL)
Carboplatin	700
Cisplatin	200
Kalziumfolinat	2,3
Cyclophosphamid	1000
5-Fluorouracil	500
Dexamethason	11
Paclitaxel	5,5
Doxorubicin HCl	72

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

Medikament	Getestete Konzentration (µg/mL)
Simvastatin	0,100
Irbesartan	1,5
Sildenafil Citrate	5
Furosemid	200

Das Antimikrobiotikum Benzalkoniumchlorid (0,5%) reduziert PSA-Werte im Durchschnitt um 50%.

Bislang sind uns keine weiteren Substanzen (Medikamente) bekannt geworden, die einen Einfluss auf die Bestimmung von PSA in einer Probe haben.

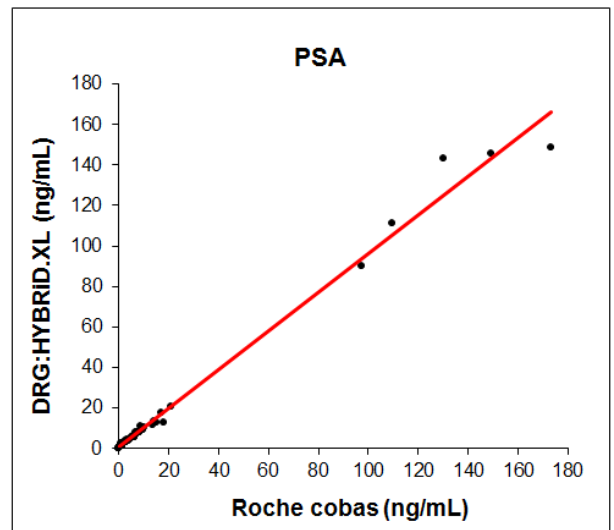
**10.8 High-Dose-Hook-Effekt**

Ein Hook-Effekt tritt in diesem Test bis zu einer Konzentration von 17020 ng/mL PSA nicht auf.

**11 METHODENVERGLEICH**

Ein Vergleich des DRG:HYBRID-XL PSA Tests HYE-5370 (y) mit dem Roche cobas ECLIA (x) in einem klinischen Patientenkollektiv ergab folgende Korrelation:

n = 62  
 r = 0,995  
 y = 0,995x + 0,434



## **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. Milford Ward A. et al. Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem* (2001), 38: 633-651.
2. Balk SP, Ko YJ, and Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* (2003) 21: 383–91.
3. Baumgart, Y et al. Characterization of novel monoclonal antibodies for prostate-specific antigen (PSA) with potency to recognize PSA bound to alpha 2-macroglobulin. (2005) *Clin Chem* 51: 84–92.
4. Prcic A, Begic E, and Hiros M. Actual Contribution of Free to Total PSA Ratio in Prostate Diseases Differentiation. *Med Arch* (2016) 70: 288-292.
5. Thompson IM et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* (2004) 350: 2239-2246.
6. Fritsche HA and Babaian RJ. Analytical performance goals for measuring prostate-specific antigen. *Clin Chem* (1993) 39: 1529-1529.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF): Leitlinien der Deutschen Urologen: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (2003).
8. Thomas L (2008) Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft 1342-1351.
9. 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.
10. Lange P et al. The value of serum prostate-specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* (1989) 141: 873-9.
11. Akdas et al. The role of free prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *British J Urol* (1997) 79: 920-923.
12. Schroeder FH et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* (2012) 366: 981-990.
13. Moyer VA on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* (2012) 157: 59-65.
14. Li B. Prostate Cancer Targeted Therapy. In: Schwab M. *Encyclopedia of Cancer*, 3rd edition. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2012) 3065.
15. Sturgeon CM. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* (2008) 54: 11–79.
16. Smith RA Cokkinides V and Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* (2006) 56: 11-25.

## 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
	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	Tracciante enzimatico	Conjugado enzimático	Conjugué enzymatique	Koniugat enzymatyczny
<i>Enzyme Complex</i>	Enzyme Complex	Enzymkomplex	Complesso enzimatico	Complex enzimático		Enzymu kompleks
<i>Substrate Solution</i>	Substrate Solution	Substratlösung	Soluzione di substrato	Solución de sustrato	Solution substrat	Roztwór Substratu
<i>Sample Diluent</i>	Sample Diluent	Probenverdünnungsmedium	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	
<i>Secondary Sample Holder</i>	Secondary Sample Holder	Sekundärprobenhalter	Sostegno secondario dei campioni	Soporte de muestras para tubos secundarios	Support d'échantillons secondaires	Statyw na próbkówki drugorzędowe
<i>Sample Tubes (Secondary)</i>	Sample Tubes (Secondary)	Sekundärprobenröhrchen	Tubetti di campioni secondari	Tubos de muestra secundarios	Tubes échantillon secondaires	Próbówki 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