

Dimension[®] clinical chemistry system

Heterogeneous Immunoassay Module

Flex[®] reagent cartridge

TPSA

See shaded sections: Updated information from 2015-04 version.

Issue Date 2019-07-29

Total Prostate Specific Antigen

CAUTION: United States Federal law restricts this device to sale and distribution by or on the order of a physician, or to a clinical laboratory; and use is restricted to, by or on the order of a physician.

Warning: The concentration of TPSA in a given specimen determined with assays from different manufacturers can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. The results reported by the laboratory to the physician must include the identity of the PSA assay used. Values obtained with different assay methods cannot be used interchangeably. If, in the course of monitoring a patient, the assay method used for determining PSA levels serially is changed, additional sequential testing should be carried out. Prior to changing assays, the laboratory MUST confirm baseline values for patients being serially monitored.

Intended Use: The TPSA method for the Dimension[®] clinical chemistry system with the heterogeneous immunoassay module is an *in vitro* diagnostic test intended to quantitatively measure total prostate specific antigen (PSA) in human serum and plasma:

- As an aid in the detection of prostate cancer when used in conjunction with digital rectal exam (DRE) in men 50 years or older. Prostate biopsy is required for diagnosis of cancer.
- As an aid in the management (monitoring) of prostate cancer patients.

Summary: Prostate specific antigen (PSA) is a serine protease of approximately 30000 Daltons produced by the epithelial cells of the prostate gland.^{1,2} The level of PSA in serum and other tissues is normally very low. In malignant prostate disease (prostatic adenocarcinoma) and in non-malignant disorders such as benign prostate hypertrophy (BPH) and prostatitis, the serum level of PSA may become elevated.³

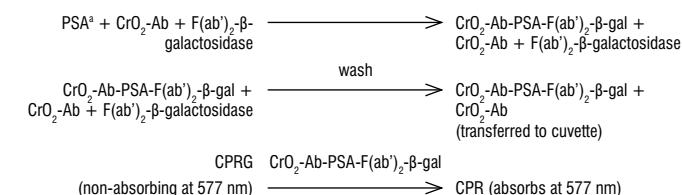
In serum, PSA exists primarily as three forms: complexed with either a 1-antichymotrypsin (ACT) or a 2-macroglobulin and free.^{4,5} The PSA protein associated with a 2-macroglobulin is encapsulated and unavailable for measurement by current immunoassay systems. The Dimension[®] TPSA assay measures both the free and the ACT bound components of serum PSA.

The specificity of PSA to prostate tissue makes it a significant marker in the early detection and management of prostate diseases.

Prostate cancer is the most common type of cancer found in men in the United States and the second leading cause of male cancer mortality, accounting for more than 30,000 deaths in 1999.⁶ Prior to the use of PSA for early detection of prostate cancer, the traditional method of digital rectal examination (DRE) detected considerably fewer tumors.^{3,6} The most sensitive method for early detection of prostate cancer uses both DRE and PSA. The American Cancer Society and the American Urological Association (AUA) recommend that early detection of prostate cancer should be offered to asymptomatic men 50 years of age or older with an estimated life expectancy of more than 10 years. An abnormal DRE and/or an elevated PSA may suggest the presence of prostate cancer; however a prostate biopsy is required for final diagnosis.⁶

PSA testing is also accepted as an adjunctive test in the management of prostate cancer.^{7,8} Serum levels of PSA are most useful when sequential values are obtained and monitored over time. After complete removal of the prostate gland (radical prostatectomy), PSA levels should decline to a very low or nondetectable level. A rise of the serum PSA level in prostatectomy patients indicates residual prostate tissue; recurrence or metastasis of the disease.⁹ Serum PSA levels during radiation treatment should decline and remain at baseline while the patient is in remission.¹⁰

Principles of Procedure: The TPSA method is a one step enzyme immunoassay based on the "sandwich" principle. Sample is incubated with chromium dioxide particles and β-galactosidase conjugate reagent; each coated with monoclonal antibodies recognizing different binding sites on PSA. A chrome particle/PSA^a/conjugate sandwich forms during the incubation period. The incubation conditions are optimized to produce equivalent immunoreactions with both free PSA and PSA-ACT. Unbound conjugate is removed by magnetic separation and washing. The sandwich-bound β-galactosidase is combined with the chromogenic substrate chlorophenol red-β-d-galactopyranoside (CPRG). Hydrolysis of CPRG releases a chromophore, chlorophenol red (CPR). The color change measured at 577 nm due to formation of CPR is directly proportional to the concentration of PSA present in the patient sample.



a. The PSA term used here includes the free PSA and PSA-ACT complexes.

Reagents

Wells ^b	Form	Ingredient	Concentration ^c	Source
1	Liquid	PSA Ab-β-galactosidase ^d	0.09 mg/mL	Mouse, monoclonal
2	Liquid	Chrome diluent	4.8 mg/mL	
3	Tablet ^e	Antibody-CrO ₂ ^d	1.8 mg/mL	Mouse, monoclonal
4, 5, 6	Tablets ^e	CPRG	10.3 mg/mL	
7	Liquid	CPRG diluent	42 mg/mL	

b. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.

c. Nominal value in hydrated cartridge.

d. Antibody titer and conjugate activity may vary from lot to lot.

e. Tablets contain excipients, buffers, and stabilizers.

Risk and Safety:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on www.siemens.com/diagnostics

Precautions: Contains sodium azide (<0.1%) as a preservative. Sodium azide can react with copper or lead pipes in drain lines to form explosive compounds. Dispose of properly in accordance with local regulations.

Used cuvettes contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

For *in vitro* diagnostic use

Reagent Preparation: Hydrating, diluting and mixing are automatically performed by the Dimension[®] System.

Store at: 2 – 8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed or unhydrated cartridge wells on the instrument are stable for 30 days.

Open Well Stability: 15 days for wells 1 – 3 and 7
5 days for wells 4 – 6

Specimen Collection and Handling: Serum and lithium heparin plasma can be collected by normal procedures.¹¹ Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.¹²

Specimens should be free of particulate matter. To prevent the appearance of fibrin in serum samples, complete clot formation should take place before centrifugation.¹³ Clotting time may be increased due to thrombolytic or anticoagulant therapy.

Serum and plasma specimens should be separated from cells within 3 – 4 hours after venipuncture.¹³ Samples should be kept at 4 °C and analyzed within 8 hours. For longer storage, samples may be frozen at -20 °C or colder. For extended storage samples are stable for at least four months if stored at -80 °C.¹⁴

An erroneously elevated PSA level can be observed if the serum specimen from a patient is collected following digital rectal examination (DRE), needle biopsy or transurethral resection.¹⁵

Procedure

Materials Provided

TPSA Flex[®] reagent cartridge, Cat. No. RF451

Materials Required But Not Provided

Reaction Vessels, Cat. No. RXV1A
Chemistry Wash, Cat. No. RD701
Sample Probe Cleaner, Cat. No. RD703
T/F PSA Calibrator Cat. No. RC452
Quality Control Materials

Test Steps

Sampling¹, reagent delivery, mixing, separation, processing and printing of results are automatically performed by the Dimension[®] system with the heterogeneous immunoassay module. For details of this processing, refer to your Dimension[®] Operator's Guide.

f. The sample container must contain sufficient quantity to accommodate the sample volume plus dead volume. Precise container filling is not required.

Test Conditions

Reaction Vessel	
Sample Size	40 µL
Antibody-CrO ₂	30 µL
Antibody-β-galactosidase	50 µL
Incubation Temperature	42 °C Dimension [®] RxL, Xpand [®] , RxL Max [®] , Xpand [®] Plus, EXL [™]
	37 °C Dimension [®] EXL [™] with LM Dimension [®] EXL [™] 200
Incubation Period	9 minutes
Reaction Cuvette	
Transfer Volume	60 µL
CPRG Reagent Volume	150 µL
Temperature	37.0 °C
Reaction Time	5 minutes
Wavelength	577 and 700 nm
Type of Measurement	Bichromatic rate

Calibration	
Assay Range	0.13 – 100.00 ng/mL [µg/L] ^a
Calibration Material	T/F PSA Calibrator, Cat. No. RC452 ^h
Calibration Scheme	Level 1, n = 5 Level 2, n = 2 Level 4, n = 3 Level 5, n = 2 Level 6, n = 3
Units	ng/mL [µg/L]
Typical Calibration Levels	0.0, 4.0, 20.0, 50.0, 108.0 ng/mL [µg/L]
Calibration Frequency	Every 90 days for any lot
A new calibration is required	- For each new lot of Flex® reagent cartridges - After major maintenance or service, if indicated by quality control results - As indicated in laboratory quality control procedures - When required by government regulations
Assigned Coefficients	C ₀ -1000.0 C ₁ 3000.0 C ₂ -2.0 C ₃ 200.0 C ₄ 0.5

g. Système International d'Unités [SI Units] are in brackets.

h. The T/F PSA calibrator has 6 levels. To calibrate TPSA, use levels: 1, 2, 4, 5, 6. Do not use vial labeled 3.

Quality Control

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency. At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known PSA concentrations. Unless addressed by your internal laboratory procedures, do not report patient results if quality control is outside acceptance limits.

Results: The instrument automatically calculates and prints the concentration of total PSA in ng/mL [µg/L] using the calculation scheme illustrated in your Dimension® Operator's Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 0.13 – 100.00 ng/mL [µg/L]

This is the range of analyte values that can be directly measured on the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

Samples with results in excess of 100.00 ng/mL [µg/L] should be repeated on dilution.

Manual Dilution: Make appropriate dilution with Reagent grade water to obtain results within assay range. Enter dilution factor. Reassay. Resulting readout is corrected by dilution.

Autodilution: Refer to your Dimension® Operator's Guide. Recommended Auto Dilute volume is 2 µL.

Results less than 0.13 ng/mL [µg/L] should be reported as "less than 0.13 ng/mL [µg/L]".

Limitations of Procedure

The instrument reporting system contains error messages to warn the operator of specific malfunctions. Any report slip containing such error messages should be held for follow-up. Refer to your Dimension® Operator's Guide.

Patient samples may contain heterophilic antibodies that could react in immunoassays to give falsely elevated or depressed results. This assay has been designed to minimize interference from heterophilic antibodies.¹⁶ Nevertheless, complete elimination of this interference from all patient specimens cannot be guaranteed. A test result that is inconsistent with the clinical picture and patient history should be interpreted with caution.¹⁷

PSA levels may be lower in patients who receive hormonal therapy and may not adequately reflect the presence of residual or recurrent disease.⁹

A system malfunction may exist if the following 5-test precision is observed:

PSA Concentration	SD
4.0 ng/mL [µg/L]	>0.22 ng/mL [µg/L]
50.0 ng/mL [µg/L]	>2.63 ng/mL [µg/L]

Expected Values in Detection of Prostate Cancer

The following table summarizes the results of a retrospective study using samples from 1204 men aged 50 years and older who were referred to a urologist for determination of the presence of prostate cancer. These samples were collected from five clinical sites across the United States. All of these men had a biopsy performed. Samples were tested for PSA using the Dimension® TPSA method on the Dimension® RxL system. The PSA results and corresponding DRE and biopsy results are shown below. The study demonstrated that TPSA testing when used in conjunction with DRE, was more effective in detecting prostate cancer than DRE alone.

Distribution of results

	Biopsy Result		
	Benign	Malignant	Total
DRE +	126	116	242
DRE -	663	299	962
Mean PSA (ng/mL)	6.68	10.07	7.73
Total	789	415	1204
PSA >4.0, DRE -	509	269	778
PSA >4.0, DRE +	63	97	160
Total	572	366	938
PSA ≤4.0, DRE -	154	30	184
PSA ≤4.0, DRE +	63	19	82
Total	217	49	266

The Predictive Power (PPV) was estimated as the probability of having a positive biopsy given a positive result for DRE, PSA, and PSA with DRE. The results are as follows:

Method	PPV%	95% Confidence Interval
DRE+ only	48.0	41.7 – 54.0
PSA >4.0 only	39.0	35.9 – 42.1
PSA >4.0 or DRE+	37.8	34.8 – 40.7
PSA >4.0 and DRE+	60.6	50.9 – 80.0
PSA >4.0 and DRE -	34.6	29.2 – 40.0

Serum PSA concentrations, regardless of the value, should not be interpreted as definitive evidence for the presence or absence of prostate cancer. Prostate biopsy is required for the diagnosis of cancer.

Expected values in management of prostate cancer patients – The following table summarizes the distribution of TPSA values determined on a Dimension® RxL system in 393 healthy and 1213 diseased subjects. These patients were referred to a urologist for determination of the presence of prostate cancer.

	Number of Subjects	Distribution of PSA Values, Percent (%)				
		0 – 4	4.1 – 10	10.1 – 30	30.1 – 60	>60
		(ng/mL) [µg/L]	(ng/mL) [µg/L]	(ng/mL) [µg/L]	(ng/mL) [µg/L]	(ng/mL) [µg/L]
Healthy Subjects						
Males 50 – 59 yrs	160	92.0	8.0	0.0	0.0	0.0
Males 60 – 69 yrs	130	89.0	9.0	2.0	0.0	0.0
Males 70+ yrs	103	81	19	0.0	0.0	0.0
Prostate Diseases						
BPH	373	30.9	56.8	11.8	0.5	0.0
Prostatitis	89	28.6	58.7	12.7	0.0	0.0
Prostatic Intraepithelial Neoplasm (PIN)	264	25.0	59.0	16.0	0.0	0.0
Suspicious of Cancer	63	30.1	52.9	17.0	0.0	0.0
Prostate Cancer	424	11.8	54.0	27.6	3.3	3.3

Each laboratory should establish its own expected values for PSA as performed on the Dimension® system.

When changing PSA assays in the course of monitoring a patient, additional sequential testing should be carried out to confirm baseline values.

Specific Performance Characteristics

All specific performance characteristics tests were run after normal recommended equipment quality control checks were performed (refer to your Dimension® System Operator's Guide). Data was collected on a Dimension® RxL clinical chemistry system for assessment of non-interfering substances, hook effect, recovery and analytical sensitivity. Data was collected on a Dimension® EXL™ with LM system for assessment of method comparison, precision, specificity, functional sensitivity, limit of detection and limit of blank. Equivalent performance has been demonstrated on all Dimension® systems. The following data represent typical performance for the Dimension® system.

Method Comparison

Method comparison studies were conducted with the Dimension® TPSA Flex® reagent cartridge at three sites. Two-hundred and fifty-five (255) patient samples ranging from 0.15 to 99.7 ng/mL [µg/L] were randomly assayed on the Dimension® EXL™ with LM system vs. the Dimension® EXL system. The data was analyzed using Deming analysis and the pooled data is summarized below.

Regression Statistics

Comparative Method	Slope	95% CI	Intercept ng/mL [µg/L]	95% CI
TPSA on Dimension® EXL	1.05	1.03 to 1.06	0.02	-0.08 to 0.11

Precision

Precision testing was done in accordance with the CLSI/NCCLS Approved Guideline for Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (EP5-A2)¹⁸. Specimens at each level were analyzed in singlet, twice per day, two runs per day, for 20 days. The study was conducted at three sites. Data from a single site and the pooled data from all three sites are presented in the following tables.

Material	Precision from one site		Total SD (%CV)
	Mean ng/mL [µg/L]	Within-Run SD (%CV)	
Plasma pool	0.09	0.01 (13.8)	0.02 (18.0)
Serum pool	0.59	0.02 (2.5)	0.02 (3.8)
Liquichek™ 2	2.08	0.03 (1.6)	0.06 (2.8)
Serum Pool	3.99	0.06 (1.4)	0.12 (2.9)
Liquichek™ 3	19.52	0.37 (1.9)	0.51 (2.6)
Internal QC	74.20	1.27 (1.7)	1.84 (2.5)

Material	Pooled precision from three sites		Total SD (%CV)
	Mean ng/mL [µg/L]	Within-Run SD (%CV)	
Plasma pool	0.09	0.01 (15.6)	0.02 (25.6)
Serum pool	0.61	0.03 (4.8)	0.04 (6.7)
Liquichek™ 2	2.13	0.04 (2.0)	0.09 (4.4)
Serum Pool	4.08	0.11 (2.8)	0.18 (4.0)
Liquichek™ 3	19.65	0.42 (2.1)	0.62 (3.2)
Internal QC	72.51	1.37 (1.9)	2.34 (3.2)

Liquichek™ Immunoassay Plus Control is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618.

Specificity

The two monoclonal antibodies used in the Dimension® TPSA test recognize PSA and PSA-ACT on an equimolar basis in the range of 0-100% free PSA. Equimolarity was assessed by testing various mixtures of complexed PSA (cPSA) and free PSA (fPSA) at set total PSA concentrations of 0.15, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0 and 50.0 ng/mL [µg/L]. An equimolar assay should yield a consistent total PSA result with mixtures of fPSA and cPSA. Test results with the Dimension® TPSA assay indicate that the total concentration of PSA remained constant while varying the amounts of cPSA and fPSA at seven different ratios, such as 0% free/ 100% complexed and 10% free/ 90% complexed PSA. Linear regression slopes for the different total PSA concentrations (observed total PSA assay result versus varying ratios of fPSA: cPSA) were less than 0.1, which indicates equimolarity.

Non-Interfering Substances

The following substances do not interfere with the TPSA method when present in serum at the concentrations indicated. Systemic inaccuracies (bias) due to these substances are less than 10% at a PSA level of 4.5 ng/mL [µg/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	20 mg/dL	1322 µmol/L
Albumin	6.8 g/dL	68 g/L
Amikacin	15 mg/dL	256 µmol/L
Aminoglutethimide	6 ng/mL	26 nmol/L
Ampicillin	5 mg/dL	143 µmol/L
Ascorbic acid	3 mg/dL	170.3 µmol/L
Bilirubin	60 mg/dL	1026 µmol/L
Caffeine	10 mg/dL	515 µmol/L
Carbamazepine	12 mg/dL	508 µmol/L
Chloramphenicol	25 mg/dL	774 µmol/L
Chlordiazepoxide	2 mg/dL	67 µmol/L
Chlorpromazine	5 mg/dL	157 µmol/L
Cimetidine	10 mg/dL	397 µmol/L
Cholesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Creatinine	30 mg/dL	2652 µmol/L
Cyclophosphamide	25 mg/dL	896 µmol/L
Dextran 75	2500 mg/dL	25 g/L
Diazepam	2 mg/dL	70 µmol/L
Diethylstilbestrol	0.02 mg/dL	700 nmol/L
Digoxin	5 ng/mL	6.4 nmol/L
Doxorubicin-HCl	7 mg/dL	121 µmol/L
Erythromycin	20 mg/dL	272 µmol/L
Estramustine phosphate	20 mg/dL	343 µmol/L
Ethanol	350 mg/dL	76 mmol/L
Ethosuximide	30 mg/dL	2125 µmol/L
Finasteride	0.2 mg/dL	5.4 µmol/L
Flutamide	1 mg/dL	36 µmol/L
Furosemide	2 mg/dL	60 µmol/L
Gentamicin	12 mg/dL	251 µmol/L
Goserelin acetate	0.01 mg/dL	79 nmol/L
Hemoglobin	1000 mg/dL	0.62 mmol/L (monomer)
Heparin	8000 U/L	8000 U/L
Human plasma kallikrein	100 µg/mL	1 µmol/L
Ibuprofen	40 mg/dL	1939 µmol/L
Immunoglobulin G	6 g/dL	60 g/L
Ketoconazole	7 mg/dL	132 µmol/L
Leuprolide acetate	10 mg/dL	86 µmol/L
Lidocaine	6 mg/dL	256 µmol/L
Lipemia	3000 mg/dL	33.9 mmol/L (triglyceride)
Lithium	3.5 mg/dL	5.04 mmol/L
Megestrol acetate	2 mg/dL	52 µmol/L
Methotrexate	300 mg/dL	7 mmol/L
Nicotine	2 mg/dL	123 µmol/L
Penicillin G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	10 mg/dL	442 µmol/L
Phenobarbital	15 mg/dL	646 µmol/L
Phenytoin	10 mg/dL	396 µmol/L
Primidone	10 mg/dL	458 µmol/L
Propoxyphene	0.4 mg/dL	12 µmol/L
Prostatic Acid Phosphatase	1000 ng/mL	1000 µg/L
Protein (low)	4 g/dL	40 g/L
Protein (high)	12 g/dL	120 g/L
Rheumatoid factor	571 IU/mL	571 IU/mL
Salicylic acid	50 mg/dL	3.62 mmol/L
Theophylline	25 mg/dL	1388 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Uric acid	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Valproic acid	50 mg/dL	3.467 mmol/L

Hook Effect

One step sandwich immunometric assays are susceptible to a high-dose "hook effect", where an excess of antigen prevents simultaneous binding of the capture and detection antibodies to a single analyte molecule.¹⁹ The TPSA method shows no hook effect up to 15000 ng/mL [µg/L].

Recovery

Multiple dilutions of serum and plasma samples with PSA values of 1.54 – 22.40 ng/mL [µg/L] were made with water.

Sample TPSA concentrations were measured and the percent recovery calculated. Recovery ranged from 96.0 to 103% with an average recovery of 101%.

Analytical Sensitivity: 0.05 ng/mL [µg/L]

The analytical sensitivity represents the lowest concentration of PSA that can be distinguished from zero. This sensitivity is defined as the concentration at two standard deviations above the level 1(0 ng/mL [µg/L]) calibrator (n = 20).

Functional Sensitivity: 0.13 ng/mL [µg/L]

The Functional Sensitivity represents the lowest concentration with an observed 20% coefficient of variation.

Limit of Detection and Limit of Blank

The limit of detection (LoD) for TPSA is 0.13 ng/mL [µg/L], determined consistent with CLSI guideline EP17-A and with proportions of false positives (α) less than 5% and false negatives (β) less than 5%; based on 150 determinations, with 5 blank and 5 low level samples. The limit of blank (LoB) is 0.09 ng/mL [µg/L]. LoD is the lowest concentration of TPSA that can be detected reliably. LoB is the highest concentration that is likely to be observed for a blank sample.

Symbols Key: See adjacent panel.

Bibliography: See adjacent panel.

Dimension®, Flex®, EXL™, Xpand®, Xpand® Plus, and RxL Max® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics
All rights reserved.



Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

Flex® reagent cartridge

TPSA

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2015-04.

Ausgabedatum 2019-07-29

Totales prostataspezifisches Antigen

ACHTUNG: Gemäß geltender Bundesgesetze der USA ist der Verkauf und Vertrieb dieses Geräts nur auf ärztliche Anweisung oder an ein klinisches Labor gestattet. Das Gerät darf nur auf ärztliche Anweisung verwendet werden.

Warnung: Aufgrund von Unterschieden bei Testmethoden und Reagenzspezifität können mit Tests von unterschiedlichen Herstellern durchgeführte Bestimmungen einer TPSA-Konzentration in einer bestimmten Probe voneinander abweichende Ergebnisse liefern. In den vom Labor an den Arzt gemeldeten Ergebnissen muss auch der jeweils verwendete PSA-Test genannt werden. Werte, die mit unterschiedlichen Testmethoden erzielt wurden, sind nicht untereinander austauschbar. Wenn die Methode zur regelmäßigen Bestimmung von PSA-Konzentrationen während einer Patientenüberwachung gewechselt wird, müssen zur Bestätigung der Ausgangswerte zusätzliche sequenzielle Tests durchgeführt werden. Vor der Änderung der Testmethode MUSS das Labor die Ausgangswerte für regelmäßige überwachte Patienten bestätigen.

Verwendungszweck: Die TPSA-Methode für das klinisch-chemische Dimension®-System mit heterogenem Immunoassay-Modul ist ein *In-vitro*-Diagnostiktest zur quantitativen Bestimmung von totalem prostataspezifischem Antigen (PSA) in Humanserum und -plasma:

- Als Hilfsmittel bei der Erkennung von Prostatakrebs bei gleichzeitigem Einsatz der Digitalen Rektaluntersuchung bei Männern ab 50. Für eine Krebsdiagnose ist eine Prostatabiopsie erforderlich.
- Als Hilfsmittel bei der Behandlung (Überwachung) von Krebspatienten.

Zusammenfassung: Bei prostataspezifischem Antigen (PSA) handelt es sich um eine Serinprotease mit zirka 30000 Dalton, die von den Epithelzellen der Prostata drüsen produziert wird.^{1,2} In der Regel ist die PSA-Konzentration in Serum und anderem Gewebe sehr niedrig. Bei bösartigen Prostataerkrankungen (Prostataadenokarzinom) und nicht bösartigen Erkrankungen wie z. B. benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatitis kann die PSA-Konzentration im Serum erhöht sein.³

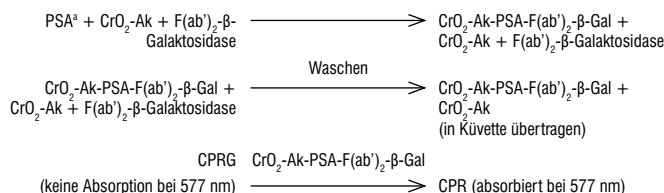
In Serum ist PSA vor allem in DRUI-Formen vorhanden: an α -1-Antichymotrypsin (ACT) gebunden, an α -2-Makroglobulin gebunden oder frei.^{4,5} Das an α -2-Makroglobulin gebundene PSA-Protein ist verkapselt und nicht durch derzeit vorhandene Immunoassay-Systeme messbar. Der Dimension® TPSA-Test misst sowohl die freien als auch die ACT-gebundenen Komponenten von Serum-PSA.

Die Spezifität von PSA für Prostatagewebe macht es zu einem signifikanten Marker bei der Früherkennung und Behandlung von Prostataerkrankungen.

Prostatakrebs ist die häufigste Krebsart bei Männern in den USA und die zweithäufigste Ursache für die Krebssterblichkeit bei Männern, die im Jahre 1999 mehr als 30000 Opfer forderte.⁶ Vor der Einführung von PSA zur Früherkennung von Prostatakrebs wurden mit der herkömmlichen Methode der Digitalen Rektaluntersuchung (DRU) erheblich weniger Tumore entdeckt.^{5,6} Die sensitivste Methode zur Früherkennung von Prostatakrebs besteht in der Kombination aus DRU und PSA. Die American Cancer Society und die American Urological Association (AUA) empfehlen, asymptomatischen Männern ab 50 Jahren mit einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren die Früherkennung von Prostatakrebs anzubieten. Eine abnormale DRU und/oder ein erhöhtes PSA kann das Vorhandensein von Prostatakrebs anzeigen. Für eine endgültige Diagnose ist jedoch eine Prostatabiopsie erforderlich.⁵

PSA-Tests sind auch als Zusatztests bei der Behandlung von Prostatakrebs anerkannt.^{7,8} Die PSA-Konzentrationen im Serum erhalten ihre größte Aussagekraft, wenn Werte über einen längeren Zeitraum fortlaufend eingeholt und überwacht werden. Nach einer vollständigen Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie) sollte die PSA-Konzentration zu einem sehr geringen oder nicht mehr messbaren Niveau zurückkehren. Ein Anstieg der PSA-Konzentration im Serum bei Prostatektomie-Patienten deutet auf restliches Prostatagewebe oder ein Metastieren der Krankheit hin.⁹ Die bei der Strahlenbehandlung im Serum vorhandenen PSA-Konzentrationen sollten sich bis zum Ausgangswert zurückentwickeln und dort stabilisieren, wenn der Patient in Remission ist.¹⁰

Grundlagen des Verfahrens: Bei der TPSA-Methode handelt es sich um einen einschrittigen Enzym-Immunoassay nach dem „Sandwich“-Prinzip. Die Probe wird mit Chromdioxidpartikeln und β -Galaktosidase-Konjugat reagiert inkubiert. Beide Substanzen sind mit monoklonalen Antikörpern beschichtet, um unterschiedliche Bindungsstellen am PSA zu erkennen. Beim Inkubieren bildet sich ein Chrompartikel/PSA^a/Konjugat-Sandwich. Die Inkubationsbedingungen sind auf die Erzeugung äquivalenter Immunoreaktionen bei freiem PSA und PSA-ACT optimiert. Ungebundenes Konjugat wird durch magnetisches Trennen und Waschen entfernt. Die an das Sandwich gebundene β -Galaktosidase ist an das chromogene Substrat Chlorophenolrot- β -D-Galaktopyranosid (CPRG) gekoppelt. Bei der Hydrolyse von CPRG wird ein Chromophor freigesetzt, Chlorophenolrot (CPR). Die bei 577 nm gemessene Farbveränderung aufgrund von CPR-Bildung ist direkt proportional zu der in der Patientenprobe vorhandenen PSA-Konzentration.



a. In diesem Dokument bezieht sich die Bezeichnung „PSA“ auf das freie PSA und auf PSA-ACT-Komplexe.

Reagenzien

Zellen ^b	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^c	Ursprung
1	Flüssig	PSA Ak- β -Galaktosidase ^d	0.09 mg/ml	Maus, monoklonal
2	Flüssig	Chrom-Verdünnungslösung	4.8 mg/ml	
3	Tablette ^e	Antikörper-CrO ₂ ^d	1.8 mg/ml	Maus, monoklonal
4, 5, 6	Tabletten ^e	CPRG	10.3 mg/ml	
7	Flüssig	CPRG-Verdünnungslösung	42 mg/ml	

b. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.

c. Nennwert in aufgelöster Kassette.

d. Antikörpertiter und Konjugataktivität können von Charge zu Charge schwanken.

e. Tabletten enthalten Füllstoffe, Puffer und Stabilisatoren.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warnung!

Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf www.siemens.com/diagnostics

Vorsichtsmaßnahmen: Enthält Natriumazid (<0.1 %) als Konservierungsmittel. Natriumazid kann mit kupfer- oder bleihaltigen Abflussrohren explosive Verbindungen eingehen. Entsorgen Sie bitte ordnungsgemäß entsprechend den örtlichen Richtlinien.

Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

In-vitro-Diagnostikum

Reagenz Vorbereitung: Auflösung, Verdünnung und Mischung werden vom Dimension®-System automatisch durchgeführt.

Aufbewahrung bei: 2 – 8 °C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlussene oder unaufgelöste Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 15 Tage für Zellen 1 – 3 und 5 Tage für Zellen 4 – 6

Probenentnahme und -handhabung: Serum und Lithiumheparinplasma können mit normalen Verfahren entnommen werden.¹¹ Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.¹²

Die Proben müssen partikelfrei sein. Um die Bildung von Fibrin in Serumproben zu vermeiden, sollte vor dem Zentrifugieren eine vollständige Gerinnung abgewartet werden.¹³ Die Gerinnungszeit kann infolge thrombolytischer oder gerinnungshemmender Therapien erhöht sein.

Serum- und Plasmaproben müssen innerhalb von 3 – 4 Stunden nach der Venenpunktion von den Zellen getrennt werden.¹³ Die Proben müssen bei 4 °C gelagert und innerhalb von 8 Stunden analysiert werden. Für eine längere Lagerung müssen die Proben bei -20 °C oder darunter tiefgefroren werden. Bei langfristiger Lagerung bleiben die Proben bei -80 °C mindestens vier Monate lang stabil.¹⁴

Wenn die Serumprobe vom Patienten direkt nach einer Digitalen Rektaluntersuchung (DRU), Nadelbiopsie oder transurethralen Resektion entnommen wird, kann ein fehlerhaft erhöhter PSA-Wert beobachtet werden.¹⁵

Verfahren

Mitgelieferte Materialien

TPSA Flex®-Reagenzkassette, Art.-Nr. RF451

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

Reaktionsgefäße, Art.-Nr. RXV1A

Waschlösung, Art.-Nr. RD701

Probenadelreinigungslösung, Art.-Nr. RD703

T/F PSA-Kalibrator, Art.-Nr. RC452

Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme¹, Reagenzzugabe, Mischung, Trennung und Bearbeitung sowie Ergebnisausdruck werden vom Dimension®-System mit heterogenem Immunoassay-Modul automatisch durchgeführt. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Dimension®-Bedienungshandbuch.

f. Das Probengefäß muss genügend Material für Probe und Totvolumen enthalten. Exaktes Füllen ist nicht notwendig.

Testbedingungen	
Reaktionsgefäß	
Probenvolumen	40 µl
Antikörper-CrO ₂	30 µl
Antikörper-β-Galaktosidase	50 µl
Inkubationstemperatur	42 °C
	Dimension® RxL, Xpand®, RxL Max®, Xpand® Plus, EXL™
	37 °C
	Dimension® EXL™ mit LM
	Dimension® EXL™ 200
Inkubationszeit	9 Minuten
Reaktionsküvette	
Transfervolumen	60 µl
CPRG-Reagenzvolumen	150 µl
Temperatur	37.0 °C
Reaktionszeit	5 Minuten
Wellenlänge	577 und 700 nm
Messverfahren	Bichromatische Kinetik

Kalibration	
Messbereich	0.13 – 100.00 ng/ml [µg/l] ^g
Kalibrationsmaterial	T/F PSA-Kalibrator, Art.- Nr. RC452 ^h
Kalibrierschema	Level 1, n = 5 Level 2, n = 2 Level 4, n = 3 Level 5, n = 2 Level 6, n = 3
Einheiten	ng/ml [µg/l]
Typische Kalibrator-Level	0.0, 4.0, 20.0, 50.0, 108.0 ng/ml [µg/l]
Kalibrationshäufigkeit	Alle 90 Tage mit derselben Charge
Eine neue Kalibration ist erforderlich	• Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten • Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen • Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors • Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften
Ursprungs-Koeffizienten	C ₀ -1000.0 C ₁ 3000.0 C ₂ -2.0 C ₃ 200.0 C ₄ 0.5

g. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.
h. Der T/F PSA-Kalibrator verfügt über 6 Level. Für eine TPSA-Kalibrierung verwenden Sie die Level: 1, 2, 4, 5, 6.
Verwenden Sie nicht die mit 3 beschriftete Ampulle.

Qualitätskontrolle	
Richten Sie sich bei der Häufigkeit der Qualitätskontrollen nach behördlichen Vorschriften oder den Zulassungsbestimmungen. In der Praxis sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrations-Level eines Qualitätskontroll(QK-)materials mit bekannten PSA-Konzentrationen analysiert werden. Sofern Ihre internen Laborvorschriften nichts anderes besagen, melden Sie die Patientenergebnisse nicht, wenn die Qualitätskontrolle Werte außerhalb des akzeptablen Bereichs erbrachte.	
Ergebnisse:	Das Gerät berechnet automatisch die Total-PSA-Konzentration in ng/ml [µg/l] nach dem Berechnungsschema, das im Dimension®-Bedienungshandbuch dargestellt ist, und druckt sie aus.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich: 0.13 – 100.00 ng/ml [µg/l]
Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Messbereich.

Proben mit Werten über 100.00 ng/ml [µg/l] sollten nach einer Verdünnung erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung:	Um Ergebnisse innerhalb des Messbereichs zu erhalten, muss die Probe mit Wasser von Reagenzqualität entsprechend verdünnt werden. Geben Sie den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. Im Ergebnisausdruck wird die Verdünnung berücksichtigt.
Automatische Verdünnung:	Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch. Das empfohlene Autoverdünnungsvolumen beträgt 2 µl.

Ergebnisse unter 0.13 ng/ml [µg/l] sollten als „weniger als 0.13 ng/ml [µg/l]“ gemeldet werden.

Grenzen des Verfahrens	
Das integrierte Meldesystem des Geräts macht das Bedienpersonal durch Fehlermeldungen auf bestimmte Fehlfunktionen aufmerksam. Alle Befundblätter, die derartige Fehlermeldungen enthalten, für Folgemaßnahmen aufbewahren. Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch.	
Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu fehlerhaft erhöhten oder verringerten Werten führen können. Dieser Test wurde so entwickelt, dass eine Interferenz durch heterophile Antikörper minimal ist. ¹⁶ Dennoch kann nicht bei allen Patientenproben eine Interferenz vollständig ausgeschlossen werden. Ein vom klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten abweichendes Testergebnis sollte deshalb mit Vorsicht interpretiert werden. ¹⁷	
Bei Patienten, die eine Hormontherapie erhalten, können die PSA-Konzentrationen unter Umständen niedriger ausfallen und das Vorhandensein von zurückgebliebenem oder nachgewachsenem Krankheitsgewebe nicht angemessen wiedergeben. ⁹	
Treten die im Folgenden aufgeführten Präzisionswerte bei Fünffach-Bestimmung auf, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln:	
PSA-Konzentration	SA
4.0 ng/ml [µg/l]	>0.22 ng/ml [µg/l]
50.0 ng/ml [µg/l]	>2.63 ng/ml [µg/l]

Erwartete Werte bei der Erkennung von Prostatakrebs

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zusammengefasst. Bei dieser Studie wurden Proben von 1204 Männern ab 50 Jahren verwendet. Die Patienten waren für eine Untersuchung auf Prostatakrebs an einen Urologen überwiesen worden. Die Proben stammen von fünf Kliniken aus den ganzen USA. Bei allen Männern wurde ein Biopsie durchgeführt. Die Proben wurden auf dem Dimension®-System RxL mit der Dimension® TPSA-Methode auf PSA getestet. Die PSA-Ergebnisse sowie die entsprechenden DRU- und Biopsieergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Die Studie zeigte, dass TPSA-Tests in Kombination mit DRU erfolgreicher beim Erkennen von Prostatakrebs sind, als DRU alleine.

	Biopsieergebnis		
	Gutartig	Bösartig	Gesamt
DRU +	126	116	242
DRE -	663	299	962
Mittelwert-PSA (ng/ml)	6.68	10.07	7.73
Gesamt	789	415	1204
PSA >4.0, DRU -	509	269	778
PSA >4.0, DRU +	63	97	160
Gesamt	572	366	938
PSA ≤4.0, DRU -	154	30	184
PSA ≤4.0, DRU +	63	19	82
Gesamt	217	49	266

Der Positive Vorhersagewert (PPV) wurde als die Wahrscheinlichkeit veranschlagt, bei positiven Ergebnissen von DRU, PSA und PSA mit DRU auch eine positive Biopsie zu erhalten. Die Ergebnisse lauten wie folgt:

Methode	PPV %	95%-Konfidenzintervall
Nur DRU +	48.0	41.7 – 54.0
Nur PSA >4.0	39.0	35.9 – 42.1
PSA >4.0 oder DRU +	37.8	34.8 – 40.7
PSA >4.0 und DRU +	60.6	50.9 – 80.0
PSA >4.0 und DRU -	34.6	29.2 – 40.0

Unabhängig von ihrem Wert sollten PSA-Konzentrationen in Serum nicht als definitiver Beweis für das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Prostatakrebs interpretiert werden. Für eine Krebsdiagnose ist eine Prostatabiopsie erforderlich.

Erwartete Werte bei der Behandlung von Prostatakrebspatienten – Die nachstehende Tabelle zeigt die Verteilung der TPSA-Werte, die auf einem Dimension®-System RxL für 393 gesunde Personen und 1213 erkrankte Patienten ermittelt wurden. Diese Patienten waren für eine Untersuchung auf Prostatakrebs an einen Urologen überwiesen worden.

Verteilung der PSA-Werte, Prozent (%)						
	Anzahl der Patienten	0 – 4 (ng/ml) [µg/l]	4.1 – 10 (ng/ml) [µg/l]	10.1 – 30 (ng/ml) [µg/l]	30.1 – 60 (ng/ml) [µg/l]	>60 (ng/ml) [µg/l]
Gesunde Patienten						
Männer von 50 – 59 Jahren	160	92.0	8.0	0.0	0.0	0.0
Männer von 60 – 69 Jahren	130	89.0	9.0	2.0	0.0	0.0
Männer über 70 Jahre	103	81	19	0.0	0.0	0.0
Prostataerkrankungen						
BPH	373	30.9	56.8	11.8	0.5	0.0
Prostatitis	89	28.6	58.7	12.7	0.0	0.0
Prostatische Intraepitheliale Neoplasie (PIN)	264	25.0	59.0	16.0	0.0	0.0
Verdacht auf Krebs	63	30.1	52.9	17.0	0.0	0.0
Prostatakrebs	424	11.8	54.0	27.6	3.3	3.3

Jedes Labor sollte seine eigenen Erwartungswerte für PSA mit dem Dimension®-System definieren.

Wenn PSA-Tests während einer Patientenüberwachung ausgewechselt werden, müssen zur Bestätigung der Ausgangswerte zusätzliche sequenzielle Tests ausgeführt werden.
--

Spezifische Leistungsdaten

Alle Experimente zur Ermittlung der spezifischen Testleistung wurden nach den üblichen empfohlenen Qualitätskontrollprüfungen des Geräts durchgeführt. (Siehe Bedienungshandbuch des Dimension®-System). Die Daten zur Bestimmung der nicht störenden Substanzen, des Hook-Effekts, der Wiederfindung und der analytischen Sensitivität wurden auf einem klinisch-chemischen Analysensystem Dimension® RxL erfasst. Die Daten zur Bestimmung des Methodenvergleichs, der Präzision, der Spezifität, der funktionalen Sensitivität, der Nachweisgrenze und des Grenzwerts für Leerproben wurden auf einem Dimension®-System EXL™ mit LOCI®-Modul erfasst. Auf allen Dimension®-Systemen wurde eine gleichwertige Leistungsfähigkeit festgestellt. Die folgenden Daten stellen die typische Leistung für das Dimension®-System dar.

Methodenvergleich				
An drei Standorten wurden Methodenvergleichsstudien mit der Dimension® TPSA Flex®-Reagenzkassette durchgeführt. 255 Patientenproben (zweihundertfünfundfünfzig) mit 0.15 bis 99.7 ng/ml [µg/l] wurden nach dem Zufallsprinzip entweder auf dem Dimension®-System EXL™ mit LOCI®-Modul oder dem Dimension®-System EXL getestet. Die Daten wurden mit einer Deming-Analyse analysiert; im Folgenden sind die gepoolten Daten aufgeführt.				
Regressionsstatistik				
Vergleichsmethode	Steigung	95%-KI	Achsabschnitt ng/ml [µg/l]	95%-KI
TPSA auf Dimension® EXL	1.05	1.03 bis 1.06	0.02	-0.08 bis 0.11

Präzision

Die Präzisionstests wurden gemäß der CLSI/NCCLS Approved Guideline for Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (EP5-A2) durchgeführt.¹⁸ Proben jeder Konzentrationsstufe wurden an 20 Tagen in Einzelbestimmung zwei Mal täglich in zwei Durchläufen analysiert. Die Studie wurde an drei Standorten durchgeführt. Die nachstehenden Tabellen zeigen Daten von einem einzelnen Standort sowie die gepoolten Daten aller drei Standorte.

Präzision von einem Standort			
Material	Mittelwert ng/ml [µg/l]	In der Serie SA (% VK)	Gesamt SA (% VK)
Plasmapool	0.09	0.01 (13.8)	0.02 (18.0)
Serumpool	0.59	0.02 (2.5)	0.02 (3.8)
Liquichek™ 2	2.08	0.03 (1.6)	0.06 (2.8)
Serumpool	3.99	0.06 (1.4)	0.12 (2.9)
Liquichek™ 3	19.52	0.37 (1.9)	0.51 (2.6)
Interne QK	74.20	1.27 (1.7)	1.84 (2.5)

Gepoolte Präzision von drei Standorten			
Material	Mittelwert ng/ml [µg/l]	In der Serie SA (% VK)	Gesamt SA (% VK)
Plasmapool	0.09	0.01 (15.6)	0.02 (25.6)
Serumpool	0.61	0.03 (4.8)	0.04 (6.7)
Liquichek™ 2	2.13	0.04 (2.0)	0.09 (4.4)
Serumpool	4.08	0.11 (2.8)	0.18 (4.0)
Liquichek™ 3	19.65	0.42 (2.1)	0.62 (3.2)
Interne QK	72.51	1.37 (1.9)	2.34 (3.2)

Liquichek™ Immunoassay Plus Control ist eine Marke der Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Spezifität

Die beiden monoklonalen Antikörper im Dimension® TPSA-Test erkennen PSA und PSA-ACT auf äquimolarer Basis von 0 % bis 100 % freies PSA. Die Äquimolarität wurde in Tests verschiedener Mischungen von komplexiertem PSA (cPSA) und freiem PSA (fPSA) bei festen PSA-Gesamtkonzentrationen von 0.15, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0 und 50.0 ng/ml [µg/l] bestimmt. Ein äquimolarer Assay sollte für fPSA- und cPSA-Mischungen ein konsistentes PSA-Gesamtergebnis liefern. Testergebnisse mit dem Dimension® TPSA-Assay weisen darauf hin, dass die Gesamtkonzentration von PSA bei sieben verschiedenen Verhältnissen von cPSA und fPSA konstant bleibt, z. B. 0 % freies/100 % komplexiertes PSA oder 10 % freies/90 % komplexiertes PSA. Die Steigung der linearen Regression für die verschiedenen PSA-Gesamtkonzentrationen (beobachtetes Ergebnis aus dem Assay für Gesamt-PSA im Vergleich zu verschiedenen Verhältnissen von fPSA cPSA) lag unter 0.1, was auf Äquimolarität hinweist.

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf TPSA-Testergebnisse, wenn sie in den genannten Konzentrationen im Serum enthalten sind. Systemische Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen betragen weniger als 10 % bei einer PSA-Konzentration von 4.5 ng/ml [µg/l].

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	20 mg/dl	1322 µmol/l
Albumin	6.8 g/dl	68 g/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Aminoglutethimid	6 ng/ml	26 nmol/l
Ampicillin	5 mg/dl	143 µmol/l
Ascorbinsäure	3 mg/dl	170.3 µmol/l
Bilirubin	60 mg/dl	1026 µmol/l
Koffein	10 mg/dl	515 µmol/l
Carbamazepin	12 mg/dl	508 µmol/l
Chloramphenicol	25 mg/dl	774 µmol/l
Chlordiazepoxid	2 mg/dl	67 µmol/l
Chlorpromazin	5 mg/dl	157 µmol/l
Cimetidin	10 mg/dl	397 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Cyclophosphamid	25 mg/dl	896 µmol/l
Dextran 75	2500 mg/dl	25 g/l
Diazepam	2 mg/dl	70 µmol/l
Diethylstilbestrol	0.02 mg/dl	700 nmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6.4 nmol/l
Doxorubicin-HCl	7 mg/dl	121 µmol/l
Erythromycin	20 mg/dl	272 µmol/l
Estramustinphosphat	20 mg/dl	343 µmol/l
Ethanol	350 mg/dl	76 mmol/l
Ethosuximid	30 mg/dl	2125 µmol/l
Finasterid	0.2 mg/dl	5.4 µmol/l
Flutamid	1 mg/dl	36 µmol/l
Furosemid	2 mg/dl	60 µmol/l
Gentamicin	12 mg/dl	251 µmol/l
Goserelinacetat	0.01 mg/dl	79 nmol/l
Hämoglobin	1000 mg/dl	0.62 mmol/l (Monomer)
Heparin	8000 U/l	8000 U/l
Humanplasma-Kallikrein	100 µg/ml	1 µmol/l
Ibuprofen	40 mg/dl	1939 µmol/l
Immunglobulin G	6 g/dl	60 g/l
Ketoconazol	7 mg/dl	132 µmol/l
Leuprolidacetat	10 mg/dl	86 µmol/l
Lidocain	6 mg/dl	256 µmol/l
Lipämie	3000 mg/dl	33.9 mmol/l (Triglycerid)
Lithium	3.5 mg/dl	5.04 mmol/l

Megestrolacetat	2 mg/dl	52 µmol/l
Methotrexat	300 mg/dl	7 mmol/l
Nikotin	2 mg/dl	123 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	10 mg/dl	442 µmol/l
Phenobarbital	15 mg/dl	646 µmol/l
Phenytoin	10 mg/dl	396 µmol/l
Primidon	10 mg/dl	458 µmol/l
Propoxyphen	0.4 mg/dl	12 µmol/l
Saure Prostataphosphatase	1000 ng/ml	1000 µg/l
Protein (niedrig)	4 g/dl	40 g/l
Protein (hoch)	12 g/dl	120 g/l
Rheumafaktor	571 IU/ml	571 IU/ml
Salicylsäure	50 mg/dl	3.62 mmol/l
Theophyllin	25 mg/dl	1388 µmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3.467 mmol/l

Hook-Effekt

Immunometrische Ein-Schritt-Sandwich-Tests sind gegenüber einem „Hook-Effekt“ bei hohen Konzentrationen anfällig, wobei ein Antigen-Überschuss die simultane Bindung der Bindungs- und Markierungsantikörper an ein einziges Analytmolekül verhindert.¹⁹ Die TPSA-Methode zeigt keinen Hook-Effekt bei Werten bis 15000 ng/ml [µg/l].

Wiederfindung

Mehrere Verdünnungen von Serum- und Plasmaproben mit PSA-Werten von 1.54 – 22.40 ng/ml [µg/l] wurden mit Wasser vorgenommen.

Die Konzentrationen der TPSA-Proben wurden gemessen und die prozentuale Wiederfindung berechnet. Die Wiederfindung lag im Bereich von 96.0 – 103 % mit einer durchschnittlichen Wiederfindung von 101 %.

Analytische Sensitivität: 0.05 ng/ml [µg/l]

Die analytische Sensitivität stellt die niedrigste PSA-Konzentration dar, die von Null unterschieden werden kann. Diese Sensitivität ist definiert als die Konzentration bei zwei Standardabweichungen vom Level 1 (0 ng/ml [µg/l])-Kalibrator (n = 20).

Funktionelle Sensitivität: 0.13 ng/ml [µg/l]

Die funktionelle Sensitivität stellt die niedrigste Konzentration mit einem ermittelten Variationskoeffizienten von 20 % dar.

Nachweisgrenze und Grenzwert für Leerprobe:

Die Nachweisgrenze (LoD) für TPSA wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP17-A berechnet und beträgt 0.13 ng/ml [µg/l] mit einem Anteil an falsch positiven (α) bzw. falsch negativen (β) Ergebnissen von jeweils unter 5 %; basierend auf 150 Bestimmungen mit 5 Leerproben und 5 Proben mit bekannt niedrigen Konzentrationen. Der Grenzwert für die Leerprobe (LoB) liegt bei 0.09 ng/ml [µg/l]. LoD stellt die niedrigste TPSA-Konzentration dar, die von Null unterschieden werden kann. LoB ist die höchste Konzentration, die in einer Leerprobe beobachtet werden kann.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension®, Flex®, EXL™, Xpand®, Xpand® Plus und RxL Max® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics

Alle Rechte vorbehalten.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

Flex® reagent cartridge

TPSA

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2015-04.

Date d'édition 2019-07-29

Antigène prostatique spécifique total

ATTENTION : Selon la loi fédérale des États-Unis, la vente et la distribution de ce dispositif ne peuvent être faites que par un médecin ou sur son ordre ou bien à un laboratoire clinique et il ne peut être utilisé que par un médecin ou sur son ordre.

Avertissement : La concentration de TPSA dans un échantillon donné, déterminée par des dosages provenant de différents fabricants, peut varier en raison des différences existant dans les méthodes de dosage et la spécificité des réactifs. Les résultats communiqués au médecin par le laboratoire doivent inclure l'identité du dosage PSA utilisé. Les valeurs obtenues grâce à différentes méthodes de dosage ne sont pas interchangeables. Si, dans le cadre de la surveillance d'un patient, la méthode de dosage utilisée pour la détermination en série des niveaux de PSA change, il faut procéder à des tests séquentiels supplémentaires. Avant tout changement de dosage, le laboratoire DOIT confirmer les valeurs de base pour les patients surveillés en série.

Utilisation : La méthode TPSA utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® avec le module d'immunodosage hétérogène est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la mesure quantitative de l'antigène prostatique spécifique (PSA) total dans le sérum et le plasma humains :

- Comme aide à la détection du cancer de la prostate lorsqu'elle est utilisée en association avec un examen rectal numérique (DRE) chez les hommes de 50 ans ou plus. Une biopsie de la prostate est requise pour le diagnostic du cancer.
- Comme aide à la prise en charge (surveillance) des patients souffrant d'un cancer de la prostate.

Résumé : L'antigène prostatique spécifique (PSA) est une protéase à sérine d'environ 30000 daltons, produite par les cellules épithéliales de la glande prostatique.^{1,2} Le niveau de PSA dans le sérum et les autres tissus est normalement très faible. En cas de pathologies malignes de la prostate (adénocarcinome prostatique) et de troubles non malins tels qu'une hypertrophie bénigne de la prostate (BPH) ou une prostatite, le niveau sérique de PSA peut s'élever.³

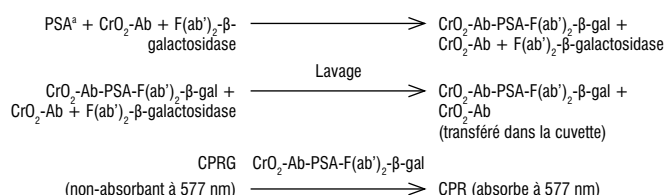
Dans le sérum, le PSA existe principalement sous trois formes : en complexe avec de la α 1-antichymotrypsine (ACT) ou de la α 2-macroglobuline et libre.^{4,5} La protéine PSA associée à l' α 2-macroglobuline est encapsulée et ne peut pas être mesurée par les systèmes d'immunodosage actuels. Le dosage Dimension® TPSA mesure les composants libres et liés à l'ACT du PSA sérique.

La spécificité du PSA sur les tissus de la prostate en fait un marqueur important de détection précoce et de prise en charge des pathologies de la prostate.

Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus courant chez les hommes aux États-Unis et la seconde cause de mortalité par cancer chez les hommes, avec plus de 30,000 décès recensés en 1999.⁶ Avant d'utiliser le PSA pour la détection précoce du cancer de la prostate, on procédait traditionnellement à un examen rectal numérique (DRE), qui permettait de détecter un nombre bien moins élevé de tumeurs.^{3,6} La méthode la plus sensible pour la détection précoce du cancer de la prostate se fonde à la fois sur le DRE et le PSA. La Société américaine du cancer et l'Association américaine d'urologie (AUA) recommandent que la détection précoce du cancer de la prostate soit proposée aux hommes asymptomatiques de 50 ans et plus ayant une espérance de vie estimée d'au moins 10 ans. Un DRE anormal et/ou un PSA élevé peuvent suggérer l'existence d'un cancer de la prostate ; le diagnostic final nécessite toutefois la réalisation d'une biopsie de la prostate.⁶

Le test de PSA est également accepté comme test complémentaire dans le cadre de la prise en charge du cancer de la prostate.^{7,8} Les résultats sériques de PSA sont plus utiles en cas d'obtention et de surveillance de valeurs séquentielles dans le temps. Après retrait total de la glande prostatique (prostatectomie radicale), les niveaux de PSA doivent diminuer jusqu'à un niveau très faible ou indétectable. Une augmentation du niveau de PSA dans le sérum chez les patients ayant subi une prostatectomie indique la présence de tissus résiduels de la prostate, une récurrence ou une métastase de la pathologie.⁹ Les niveaux sériques de PSA doivent diminuer au cours du traitement par rayons et rester à la ligne de base tant que le patient est en rémission.¹⁰

Principes de la méthode : La méthode TPSA est un immunodosage enzymatique en une étape fondé sur le principe du « sandwich ». L'échantillon est incubé avec des particules de dioxyde de chrome et un réactif du conjugué de β -galactosidase ; tous sont recouverts d'anticorps monoclonaux reconnaissant les différents sites de liaison sur le PSA. Un sandwich particule de chrome/PSA/conjugué se forme au cours de la période d'incubation. Les conditions d'incubation sont optimisées de façon à produire des immunoréactions équivalentes à la fois avec le PSA libre et avec le PSA-ACT. Le conjugué non lié est éliminé par séparation magnétique et lavage. Le β -galactosidase liée au sandwich est combinée au substrat chromogénique rouge de chlorophénol- β -D-galactopyranoside (CPRG). L'hydrolyse du CPRG libère un chromophore, le rouge de chlorophénol (CPR). Le changement de couleur mesuré à 577 nm dû à la formation de CPR est directement proportionnel à la concentration de PSA présent dans l'échantillon du patient.



a. Le terme PSA recouvre ici le PSA libre et les complexes PSA-ACT.

Réactifs

Puits ^b	Forme	Composant	Concentration ^c	Origine
1	Liquide	PSA Ab- β -galactosidase ^d	0.09 mg/ml	Souris, monoclonal
2	Liquide	Diluant chromé	4.8 mg/ml	
3	Comprimé ^e	Anticorps-CrO ₂ ^d	1.8 mg/ml	Souris, monoclonal
4, 5, 6	Comprimés ^e	CPRG	10.3 mg/ml	
7	Liquide	Diluant CPRG	42 mg/ml	

b. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

c. Valeur nominale de la cartouche hydratée.

d. Le titre de l'anticorps et l'activité du conjugué sont susceptibles de varier selon les lots.

e. Les comprimés contiennent des excipients, des tampons et des stabilisateurs.

Risque et sécurité :



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avertissement

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone.

Les fiches de sécurité sont disponibles sur www.siemens.com/diagnostics

Précautions : Contient de l'azite de sodium (< 0.1 %) comme conservateur. L'azite de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.

Les cuvettes utilisées contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Pour diagnostic *in vitro*

Préparation des réactifs : Le Système Dimension® effectue automatiquement l'hydratation, la dilution et le mélange.

Conservé entre : 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits de cartouche fermés ou non hydratés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 15 jours pour les puits 1 à 3 et 7
5 jours pour les puits 4 à 6

Prélèvement et manipulation des échantillons : Le sérum et le plasma héparine lithium peuvent être prélevés selon les procédures normales.¹¹ Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de prélèvement des échantillons.¹²

Les échantillons doivent être dépourvus de particules. Afin d'éviter l'apparition de fibrine dans les échantillons de sérum, il doit se produire une coagulation totale avant centrifugation.¹³ Le temps de coagulation est susceptible d'être augmenté par le traitement thrombolytique ou anticoagulant.

Les échantillons de sérum et de plasma doivent être séparés des cellules dans un délai de 3 à 4 heures suivant la ponction veineuse.¹³ Les échantillons doivent être maintenus à 4 °C et analysés dans un délai de 8 heures. Pour une conservation plus longue, ils peuvent être congelés à une température de -20 °C ou inférieure. En cas de très longue conservation, les échantillons sont stables au moins quatre mois à -80 °C.¹⁴

Il est possible d'observer un niveau de PSA faussement élevé si l'échantillon de sérum d'un patient est prélevé après un examen rectal numérique (DRE), une biopsie à l'aiguille ou une résection transurétrale.¹⁵

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs TPSA Flex®, réf : RF451

Matériel requis mais non fourni

Réacteurs, réf : RXV1A

Solution de lavage chimique, réf : RD701

Nettoyant pour sonde échantillon, réf. RD703

Calibrateur T/F PSA, réf : RC452

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage¹, la distribution des réactifs, le mélange, la séparation, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par le système Dimension® avec le module d'immunodosage hétérogène. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

- f. Le conteneur d'échantillons doit contenir une quantité suffisante pour prendre en charge le volume d'échantillon plus le volume mort. Il n'est pas nécessaire de remplir le conteneur avec précision.

Conditions du test

Réacteur

Volume d'échantillon	40 µl	
Anticorps-CrO ₂	30 µl	
Anticorps-β-galactosidase	50 µl	
Température d'incubation	42 °C	Dimension® RxL, Xpand®, RxL Max®, Xpand® Plus, EXL™
	37 °C	Dimension® EXL™ avec LM Dimension® EXL™ 200
Période d'incubation	9 minutes	
Cuvette de réaction		
Volume de transfert	60 µl	
Volume du réactif CPRG	150 µl	
Température	37.0 °C	
Temps de réaction	5 minutes	
Longueur d'onde	577 et 700 nm	
Type de mesure	Cinétique bichromatique	

Étalonnage

Domaine de mesure	0.13 – 100.00 ng/ml [µg/l] ^g
Matériel d'étalonnage	Calibrateur T/F PSA, réf : RC452 ^h
Schéma d'étalonnage	Niveau 1, n = 5 Niveau 2, n = 2 Niveau 4, n = 3 Niveau 5, n = 2 Niveau 6, n = 3
Unités	ng/ml [µg/l]
Niveaux d'étalonnage types	0.0, 4.0, 20.0, 50.0, 108.0 ng/ml [µg/l]
Fréquence d'étalonnage	Tous les 90 jours pour chaque lot
Un nouvel étalonnage est requis	• Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex® • Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité • Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire • Selon les réglementations nationales en vigueur
Coefficients attribués	C ₀ -1000.0 C ₁ 3000.0 C ₂ -2.0 C ₃ 200.0 C ₄ 0.5

g. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

h. Le calibrateur T/F PSA compte 6 niveaux. L'étalonnage TPSA nécessite l'utilisation des niveaux 1, 2, 4, 5 et 6. Ne pas utiliser le flacon étiqueté 3.

Contrôle de qualité

Se conformer aux réglementations ou aux exigences d'accréditation gouvernementales concernant la fréquence du contrôle de qualité. Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues de PSA. À moins que les procédures internes de votre laboratoire ne l'exigent, ne pas communiquer les résultats du patient si le contrôle de qualité se trouve en dehors des limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule et imprime automatiquement la concentration de PSA total en ng/ml [µg/l] grâce au schéma de calcul illustré dans le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaine de mesure analytique (AMR) : 0.13 – 100.00 ng/ml [µg/l]

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle et qui est équivalent au domaine de mesure.

Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 100.00 ng/ml [µg/l] doivent être répétés à la dilution.

Dilution manuelle : Effectuer la dilution qui convient dans de l'eau de qualité réactif pour obtenir des résultats compris dans le domaine de mesure. Saisir le facteur de dilution. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution.

Dilution automatique (DA) : Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®. Le volume recommandé pour la dilution automatique est de 2 µl.

Les résultats inférieurs à 0.13 ng/ml [µg/l] doivent être communiqués comme « inférieurs à 0.13 ng/ml [µg/l] ».

Limites de la procédure

Le système de rapport de l'instrument renvoie des messages d'erreurs signalant à l'opérateur des dysfonctionnements particuliers. Tout message d'erreur renvoyé doit être conservé afin d'y donner suite de manière appropriée. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Des échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir lors des immunodosages et d'induire des résultats faussement élevés ou diminués. Ce dosage a été conçu pour minimiser l'interférence des anticorps hétérophiles.¹⁸ Il est néanmoins impossible de garantir l'élimination complète de cette interférence dans tous les échantillons de patients. Il faut interpréter avec précaution tout résultat de test non cohérent avec les constatations cliniques et les antécédents du patient.¹⁷

Les niveaux de PSA sont susceptibles d'être plus faibles chez les patients qui reçoivent un traitement hormonal et ne pas indiquer comme il convient l'existence d'une pathologie résiduelle ou récurrente.⁹

Il peut y avoir un dysfonctionnement du système si la précision suivante est observée lors de 5 tests consécutifs :

Concentration PSA	ET
4.0 ng/ml [µg/l]	> 0.22 ng/ml [µg/l]
50.0 ng/ml [µg/l]	> 2.63 ng/ml [µg/l]

Valeurs attendues pour la détection du cancer de la prostate

Le tableau suivant résume les résultats d'une étude rétrospective utilisant des échantillons prélevés sur 1204 hommes âgés de 50 ans et plus, adressés à un urologue pour détermination de l'existence d'un cancer de la prostate. Ces échantillons ont été prélevés sur cinq sites cliniques des États-Unis. Tous ces hommes ont subi une biopsie. Les échantillons ont fait l'objet d'un dosage de PSA à l'aide de la méthode Dimension® TPSA sur le système Dimension® RxL. Les résultats PSA ainsi que les résultats correspondants des DRE et des biopsies sont présentés ci-dessous. L'étude a démontré que le dosage TPSA, utilisé en association avec le DRE, était plus efficace dans la détection du cancer de la prostate que le DRE seul.

Distribution des résultats

	Résultat de la biopsie		
	Bénin	Malin	Total
DRE +	126	116	242
DRE -	663	299	962
PSA moyen (ng/ml)	6.68	10.07	7.73
Total	789	415	1204
PSA > 4.0, DRE -	509	269	778
PSA > 4.0, DRE +	63	97	160
Total	572	366	938
PSA ≤ 4.0, DRE -	154	30	184
PSA ≤ 4.0, DRE +	63	19	82
Total	217	49	266

La puissance prédictive (PPV) a été estimée comme la probabilité d'obtenir une biopsie positive avec un résultat positif pour le DRE, le PSA et le PSA avec le DRE. Les résultats sont les suivants :

Méthode	PPV%	Intervalle de confiance à 95 %
DRE + uniquement	48.0	41.7 – 54.0
PSA > 4.0 uniquement	39.0	35.9 – 42.1
PSA > 4.0 ou DRE +	37.8	34.8 – 40.7
PSA > 4.0 et DRE +	60.6	50.9 – 80.0
PSA > 4.0 et DRE -	34.6	29.2 – 40.0

La concentration de PSA dans le sérum, quelle que soit sa valeur, ne doit pas être interprétée comme une preuve définitive de la présence ou de l'absence d'un cancer de la prostate. Une biopsie de la prostate est requise pour le diagnostic du cancer.

Valeurs attendues pour la prise en charge des patients souffrant d'un cancer de la prostate - Le tableau suivant résume la distribution des valeurs de TPSA obtenues sur un système Dimension® RxL sur 393 sujets en bonne santé et 1213 sujets malades. Ces patients ont été renvoyés à un urologue afin de déterminer la présence d'un cancer de la prostate.

		Distribution des valeurs PSA, pourcentage (%)				
		0 – 4 (ng/ml) [µg/l]	4.1 – 10 (ng/ml) [µg/l]	10.1 – 30 (ng/ml) [µg/l]	30.1 – 60 (ng/ml) [µg/l]	> 60 (ng/ml) [µg/l]
Sujets en bonne santé						
Hommes 50 – 59 ans	160	92.0	8.0	0.0	0.0	0.0
Hommes 60 – 69 ans	130	89.0	9.0	2.0	0.0	0.0
Hommes 70 ans et +	103	81	19	0.0	0.0	0.0
Pathologies de la prostate						
BPH	373	30.9	56.8	11.8	0.5	0.0
Prostatite	89	28.6	58.7	12.7	0.0	0.0
Néoplasme prostatique intra-épithélial (PIN)	264	25.0	59.0	16.0	0.0	0.0
Suspicion de cancer	63	30.1	52.9	17.0	0.0	0.0
Cancer de la prostate	424	11.8	54.0	27.6	3.3	3.3

Chaque laboratoire doit définir ses propres valeurs attendues pour la méthode PSA, telle qu'elle sera exécutée sur le système Dimension®.

En cas de changement de dosage PSA au cours de la surveillance d'un patient, des tests séquentiels supplémentaires doivent être réalisés afin de confirmer les valeurs de base.

Caractéristiques spécifiques de performance

Tous les tests des caractéristiques spécifiques de performances ont été effectués après réalisation normale du contrôle de qualité tel que préconisé pour le système (voir le guide de l'utilisateur du système Dimension®). Des données ont été recueillies sur un système de chimie clinique Dimension® RxL afin d'évaluer les substances non interférentes, l'effet crochet, la récupération et la sensibilité analytique. Des données ont été recueillies sur un système Dimension® EXL™ avec LM afin d'évaluer la comparaison des méthodes, la précision, la spécificité, la sensibilité fonctionnelle, la limite de détection et la limite de blanc. Tous les systèmes Dimension® ont présenté des performances équivalentes. Les données suivantes représentent la performance type du système Dimension®.

Comparaison de méthode

Des études de comparaison de méthodes ont été réalisées avec la cartouche de réactifs Dimension® TPSA Flex® sur trois sites. Deux cent cinquante-cinq (255) échantillons de patients compris entre 0.15 et 99.7 ng/ml [µg/l] ont été dosés aléatoirement sur le système Dimension® EXL™ avec LM et sur le système Dimension® EXL. Les données ont été analysées à l'aide de l'analyse de Deming et les données compilées sont résumées ci-dessous.

Statistiques de régression				
Méthode comparative	Pente	IC à 95 %	Ordonnée à l'origine ng/ml [µg/l]	IC à 95 %
TPSA sur le système Dimension® EXL	1.05	1.03 à 1.06	0.02	-0.08 à 0.11

Précision

Les tests de précision ont été effectués conformément à la directive approuvée par le CLSI/NCCLS pour l'évaluation des performances de précision des appareils de chimie clinique (EP5-A2).¹⁸ Des échantillons ont été analysés à chaque niveau en singulet deux fois par jour, à raison de deux cycles par jour, pendant 20 jours. L'étude a été menée sur trois sites. Les données d'un site unique et les données compilées pour les trois sites sont présentées dans les tableaux suivants.

Matériel	Précision sur un site unique		
	Moyenne ng/ml [µg/l]	Intrasérie ET (% CV)	Total ET (% CV)
Pool de plasma	0.09	0.01 (13.8)	0.02 (18.0)
Pool de sérum	0.59	0.02 (2.5)	0.02 (3.8)
Liquichek™ 2	2.08	0.03 (1.6)	0.06 (2.8)
Pool de sérum	3.99	0.06 (1.4)	0.12 (2.9)
Liquichek™ 3	19.52	0.37 (1.9)	0.51 (2.6)
CQ interne	74.20	1.27 (1.7)	1.84 (2.5)

Matériel	Précision compilée pour les trois sites		
	Moyenne ng/ml [µg/l]	Intrasérie ET (% CV)	Total ET (% CV)
Pool de plasma	0.09	0.01 (15.6)	0.02 (25.6)
Pool de sérum	0.61	0.03 (4.8)	0.04 (6.7)
Liquichek™ 2	2.13	0.04 (2.0)	0.09 (4.4)
Pool de sérum	4.08	0.11 (2.8)	0.18 (4.0)
Liquichek™ 3	19.65	0.42 (2.1)	0.62 (3.2)
CQ interne	72.51	1.37 (1.9)	2.34 (3.2)

Liquichek™ Immunoassay Plus Control est une marque commerciale de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, États-Unis.

Spécificité

Les deux anticorps monoclonaux utilisés pour le dosage Dimension® TPSA reconnaissent le PSA et le PSA-ACT sur une base équimolaire dans l'intervalle de 0-100 % de PSA libre. L'équimolarité a été évaluée en testant différents mélanges de PSA en complexe (cPSA) et de PSA libre (fPSA) à des concentrations déterminées de PSA total de 0.15, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0 et 50.0 ng/ml [µg/l]. Un dosage équimolaire doit donner un résultat de PSA total homogène avec des mélanges de fPSA et de cPSA. Les résultats du dosage Dimension® TPSA indiquent que la concentration totale de PSA est restée constante à des quantités de cPSA et fPSA variables, pour sept rapports différents (0 % de PSA libre/100 % de PSA en complexe ou 10 % de PSA libre/90 % de PSA en complexe, par exemple). Les pentes de régression linéaire pour les différentes concentrations de PSA total (résultat du dosage de PSA total et selon les différents rapports fPSA:cPSA) se sont avérées inférieures à 0.1, ce qui indique une équimolarité.

Substances non interférentes

Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode TPSA lorsqu'elles sont présentes dans le sérum aux concentrations indiquées. Les imprécisions systémiques (biais) dues à ces substances sont inférieures à 10 % à un niveau de PSA de 4.5 ng/ml [µg/l].

Substance	Concentration du test	Unités SI
Acétaminophène	20 mg/dl	1322 µmol/l
Albumine	6.8 g/dl	68 g/l
Amikacine	15 mg/dl	256 µmol/l
Aminoglutéthimide	6 ng/ml	26 nmol/l
Ampicilline	5 mg/dl	143 µmol/l
Acide ascorbique	3 mg/dl	170.3 µmol/l
Bilirubine	60 mg/dl	1026 µmol/l
Caféine	10 mg/dl	515 µmol/l
Carbamazépine	12 mg/dl	508 µmol/l
Chloramphénicol	25 mg/dl	774 µmol/l
Chlordiazépoxide	2 mg/dl	67 µmol/l
Chlorpromazine	5 mg/dl	157 µmol/l
Cimétidine	10 mg/dl	397 µmol/l
Cholestérol	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Créatinine	30 mg/dl	2652 µmol/l
Cyclophosphamide	25 mg/dl	896 µmol/l
Dextran 75	2500 mg/dl	25 g/l
Diazépam	2 mg/dl	70 µmol/l
Diéthylstilbestrol	0.02 mg/dl	700 nmol/l
Digoxine	5 ng/ml	6.4 nmol/l
Doxorubicine-HCl	7 mg/dl	121 µmol/l
Érythromycine	20 mg/dl	272 µmol/l
Estramustine phosphate	20 mg/dl	343 µmol/l
Éthanol	350 mg/dl	76 mmol/l
Éthosuximide	30 mg/dl	2125 µmol/l
Finastéride	0.2 mg/dl	5.4 µmol/l
Flutamide	1 mg/dl	36 µmol/l
Furosémide	2 mg/dl	60 µmol/l
Gentamicine	12 mg/dl	251 µmol/l
Acétate de goséréline	0.01 mg/dl	79 nmol/l
Hémoglobine	1000 mg/dl	0.62 mmol/l (monomère)
Héparine	8000 U/l	8000 U/l
Kallikréine de plasma humain	100 µg/ml	1 µmol/l
Ibuprofène	40 mg/dl	1939 µmol/l
Immunoglobuline G	6 g/dl	60 g/l
Kétoconazole	7 mg/dl	132 µmol/l

Acétate de leuprolide	10 mg/dl	86 µmol/l
Lidocaïne	6 mg/dl	256 µmol/l
Lipémie	3000 mg/dl	33.9 mmol/l (triglycérides)
Lithium	3.5 mg/dl	5.04 mmol/l
Acétate de mégestrol	2 mg/dl	52 µmol/l
Méthotrexate	300 mg/dl	7 mmol/l
Nicotine	2 mg/dl	123 µmol/l
Pénicilline G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	10 mg/dl	442 µmol/l
Phénobarbital	15 mg/dl	646 µmol/l
Phénytoïne	10 mg/dl	396 µmol/l
Primidone	10 mg/dl	458 µmol/l
Propoxyphène	0.4 mg/dl	12 µmol/l
Phosphatase acide prostatique	1000 ng/ml	1000 µg/l
Protéine (basse)	4 g/dl	40 g/l
Protéine (élevée)	12 g/dl	120 g/l
Facteur rhumatoïde	571 IU/ml	571 IU/ml
Acide salicylique	50 mg/dl	3.62 mmol/l
Théophylline	25 mg/dl	1388 µmol/l
Urée	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acide urique	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acide valproïque	50 mg/dl	3.467 mmol/l

Effet crochet

Des dosages immunométriques de type « sandwich » en une étape sont susceptibles d'entraîner un « effet crochet » haute dose. Un excès d'antigène empêche alors la liaison simultanée des anticorps de capture et de détection à une seule molécule d'analyte.¹⁹ La méthode TPSA n'induit pas d'effet crochet jusqu'à au moins 15000 ng/ml [µg/l].

Récupération

Plusieurs dilutions ont été effectuées avec de l'eau sur des échantillons de sérum et de plasma dont les valeurs PSA étaient de 1.54 – 22.40 ng/ml [µg/l].

On a mesuré la concentration de TPSA dans les échantillons et calculé le pourcentage de récupération. La récupération est comprise entre 96.0 et 103 %, avec une récupération moyenne de 101 %.

Sensibilité analytique : 0.05 ng/ml [µg/l]

La sensibilité analytique représente la plus faible concentration de PSA qui puisse être différenciée de zéro. Elle est définie comme la concentration à deux écarts-types au-dessus du niveau 1 (0 ng/ml [µg/l]) du calibrateur (n = 20).

Sensibilité fonctionnelle : 0.13 ng/ml [µg/l]

La sensibilité fonctionnelle représente la plus faible concentration avec un coefficient de variation observé de 20 %.

Limite de détection et limite de blanc

La limite de détection (LDD) pour le TPSA est de 0.13 ng/ml [µg/l], déterminée conformément au document EP17-A du CLSI et avec une proportion de faux positifs (α) inférieure à 5 % et de faux négatifs (β) inférieure à 5 % ; sur la base de 150 déterminations avec 5 échantillons blancs et 5 échantillons bas. La limite du blanc (LDB) est de 0.09 ng/ml [µg/l]. La LDD est la plus faible concentration de TPSA pouvant être détectée de façon fiable. La LDB est la concentration la plus élevée susceptible d'être observée dans un échantillon blanc.

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre.

Bibliographie : Voir le tableau ci-contre.

Dimension®, Flex®, EXL™, Xpand®, Xpand® Plus et RxL Max® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

Flex® reagent cartridge

TPSA

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2015-04.

Data di edizione 2019-07-29

Antigene prostatico specifico totale

ATTENZIONE: La legge federale degli Stati Uniti consente la vendita, la distribuzione e l'uso di questo dispositivo esclusivamente a medici e laboratori clinici o dietro prescrizione medica.

Avvertenza: La concentrazione di TPSA in un dato campione, determinata con test di produttori diversi, può variare a causa di differenze fra i metodi di test e la specificità dei reagenti. I risultati riferiti dal laboratorio per il medico devono indicare il test del PSA utilizzato. I valori ottenuti con metodi di test diversi non possono essere utilizzati in modo intercambiabile. Se, durante il monitoraggio di un paziente, si cambia il metodo di test utilizzato per la determinazione dei livelli di PSA in serie, è necessario eseguire ulteriori test sequenziali. Prima di cambiare test, il laboratorio DEVE ottenere conferma dei valori alla linea di base dei pazienti soggetti a monitoraggio seriale.

Uso previsto: Il metodo TPSA per il sistema di chimica clinica Dimension® con il modulo immunodosaggio eterogeneo è un test diagnostico *in vitro* finalizzato alla misurazione quantitativa dell'antigene prostatico specifico totale (PSA) nel siero e nel plasma umani:

- Come ausilio nell'individuazione del cancro prostatico, unitamente all'esplorazione rettale digitale (DRE) in uomini di 50 anni o più. Per diagnosticare il cancro è necessario effettuare la biopsia prostatica.
- Come ausilio nella gestione (monitoraggio) dei pazienti con cancro prostatico.

Riassunto: L'antigene prostatico specifico (PSA) è una serina proteasi del peso di circa 30000 Dalton, prodotta dalle cellule epiteliali della ghiandola prostatica.^{1,2} Il livello del PSA nel siero e negli altri tessuti è di norma molto basso. Nelle patologie prostatiche maligne (adenocarcinoma) e nei disordini non maligni, quali l'ipertrofia prostatica benigna (BPH) e la prostatite, i livelli sierici del PSA possono diventare elevati.³

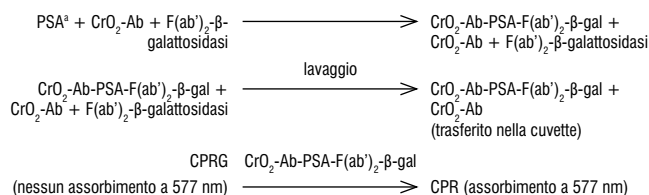
Il PSA è presente nel siero principalmente sotto tre forme: complessato con α -1-antichimotripsina (ACT), con α -2-macroglobulina e libero.^{4,5} La proteina PSA associata all' α -2-macroglobulina è incapsulata e non può essere misurata mediante gli attuali sistemi di immunodosaggio. Il test TPSA Dimension® misura sia la componente libera del PSA che quella legata all'ACT nel siero.

La specificità del PSA per il tessuto prostatico lo rende un marcatore significativo nell'individuazione precoce e nella gestione delle malattie prostatiche.

Il cancro prostatico è il tipo più comune di tumore riscontrato negli uomini negli Stati Uniti e la seconda causa di mortalità per cancro fra gli individui di sesso maschile, responsabile di oltre 30.000 decessi nel 1999.⁶ Prima che venisse utilizzato il PSA per l'individuazione precoce del cancro prostatico, con il metodo tradizionale dell'esplorazione rettale digitale (DRE) veniva rilevato un numero molto inferiore di tumori.^{3,6} Il metodo più sensibile per l'individuazione precoce del cancro prostatico impiega sia l'esplorazione rettale digitale che l'analisi del PSA. L'American Cancer Society e l'American Urological Association (AUA) raccomandano di rendere disponibile la diagnosi precoce di cancro prostatico agli uomini asintomatici di 50 anni o più con un'aspettativa di vita di oltre 10 anni. Un esito anomalo dell'esplorazione rettale digitale e/o livelli elevati di PSA possono essere indici della presenza di un cancro prostatico. Per la diagnosi finale è tuttavia necessaria una biopsia prostatica.⁶

Il test del PSA è inoltre accettato come analisi aggiuntiva nella gestione del cancro prostatico.^{7,8} I livelli sierici di PSA sono maggiormente utili nell'ambito di valori sequenziali o quando si esegue un monitoraggio nel tempo. Dopo la completa rimozione della ghiandola prostatica (prostatectomia radicale), i valori del PSA dovrebbero scendere a livelli molto bassi o non rilevabili. Un aumento dei livelli di PSA nel siero di pazienti che hanno subito una prostatectomia indica la presenza di tessuto prostatico residuo, la ricorrenza della malattia o metastasi.⁹ Durante la radioterapia i livelli sierici del PSA dovrebbero scendere e restare alla linea di base mentre il paziente è in fase remissiva.¹⁰

Principi del metodo: Il metodo TPSA è un immunodosaggio enzimatico monofase basato sul principio del "sandwich". Il campione viene incubato con particelle di biossido di cromo e un reagente coniugato con β -galattosidasi, rivestiti di anticorpi monoclonali in grado di riconoscere diversi siti di legame sulla molecola del PSA. Durante il periodo di incubazione si forma un sandwich costituito da particelle di cromo/PSA/coniugato. Le condizioni di incubazione vengono ottimizzate in modo da produrre immunoreazioni equivalenti sia con il PSA libero che con il PSA legato all'ACT. Il coniugato non legato viene rimosso mediante separazione magnetica e lavaggio. La β -galattosidasi legata nel sandwich si combina con il substrato cromogeno costituito da rosso clorofenolo- β -D-galattopiranoside (CPRG). Dall'idrolisi del CPRG viene rilasciato un cromoforo, rosso clorofenolo (CPR). La variazione cromatica dovuta alla formazione di CPR, misurata a 577 nm, è direttamente proporzionale alla concentrazione del PSA presente nel campione del paziente.



a. Il termine PSA utilizzato in questo contesto si riferisce sia al PSA libero che al complesso PSA-ACT.

Reagenti

Pozzetti ^b	Forma	Componente	Concentrazione ^c	Origine
1	Liquida	PSA Ab- β -galattosidasi ^d	0.09 mg/ml	Murino, monoclonale
2	Liquida	Diluente cromo	4.8 mg/ml	
3	Compressa ^e	Anticorpo-CrO ₂ ^d	1.8 mg/ml	Murino, monoclonale
4, 5, 6	Comprese ^e	CPRG	10.3 mg/ml	
7	Liquida	Diluente CPRG	42 mg/ml	

- b. I pozzetti sono numerati consecutivamente a partire dall'estremità larga della cartuccia.
c. Valore nominale nella cartuccia idratata.
d. La titolazione dell'anticorpo e l'attività del coniugato possono variare da un lotto all'altro.
e. Le compresse contengono eccipienti, tamponi e stabilizzanti.

Rischio e sicurezza:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito www.siemens.com/diagnostics

Precauzioni: Contiene azoturo di sodio (< 0.1%) come conservante. L'azoturo di sodio può reagire con le tubazioni in rame o piombo nelle linee di scarico formando composti esplosivi. Provvedere allo smaltimento in modo appropriato e secondo le normative locali.

Le cuvette usate contengono liquidi di origine umana; maneggiare con cura per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*

Preparazione del reagente: Il Sistema Dimension® effettua automaticamente l'idratazione, la diluizione e la miscelazione

Conservare a: 2 – 8 °C

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse fare riferimento alla confezione. I pozzetti di cartucce sigillati o non idratati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 15 giorni per i pozzetti 1 – 3 e 7
5 giorni per i pozzetti da 4 a 6

Raccolta e manipolazione dei campioni: Utilizzare campioni di siero e plasma con litio eparina prelevati seguendo le normali procedure.¹¹ Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite col dispositivo.¹²

I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato. Per evitare la presenza di fibrina nei campioni di siero, la formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione.¹³ Il tempo di coagulazione può aumentare in seguito a terapia anticoagulante o trombolitica.

Separare la frazione cellulare dei campioni di siero e plasma entro 3 – 4 ore dalla venopuntura.¹³ I campioni devono essere conservati a 4 °C e analizzati entro 8 ore. Per una conservazione più prolungata è possibile congelare i campioni a -20 °C o a temperature inferiori. Per conservare a lungo i campioni congelarli a -80 °C, a questa temperatura sono stabili per almeno 4 mesi.¹⁴

È possibile osservare livelli di PSA falsamente elevati in campioni di siero prelevati dai pazienti dopo l'esplorazione rettale digitale, l'agobiopsia o resezione transuretrale.¹⁵

Procedura

Materiale fornito

Cartuccia reagente TPSA Flex®, Num. cat. RF451

Materiale necessario ma non fornito

Recipienti di reazione, Num. cat. RXV1A

Lavaggio chimico, Num. cat. RD701

Detergente di pulizia della sonda reagenti, Num. cat. RD703

Calibratore T/F PSA, Num. cat. RC452

Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il sistema Dimension® con il modulo immunodosaggio eterogeneo effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione, la separazione, l'analisi e la stampa dei risultati. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

f. Il contenitore del campione deve avere una capacità sufficiente a contenere il volume del campione più un volume residuo. Non è necessario il riempimento preciso del contenitore.

Condizioni del test

Recipiente di reazione

Volume di campione	40 µl	
Anticorpo-CrO ₂	30 µl	
Anticorpo-B-galattosidasi	50 µl	
Temperatura di incubazione	42 °C	Dimension® RxL, Xpand®, RxL Max®, Xpand® Plus, EXL™
	37 °C	Dimension® EXL™ con LM Dimension® EXL™ 200
Periodo di incubazione	9 minuti	
Cuvette di reazione		
Volume trasferimento	60 µl	
Volume di reagente CPRG	150 µl	
Temperatura	37.0 °C	
Tempo di reazione	5 minuti	
Lunghezza d'onda	577 e 700 nm	
Tipo di misurazione	Cinetica bicromatica	

Calibrazione

Intervallo di misura	0.13 – 100.00 ng/ml [µg/l] ^a
Materiale di calibrazione	Calibratore T/F PSA, Num. cat. RC452 ^b
Schema di calibrazione	Livello 1, n = 5 Livello 2, n = 2 Livello 4, n = 3 Livello 5, n = 2 Livello 6, n = 3
Unità	ng/ml [µg/l]
Livelli di calibrazione tipici	0.0, 4.0, 20.0, 50.0, 108.0 ng/ml [µg/l]
Frequenza di calibrazione	Ogni 90 giorni per ciascun lotto
Occorre effettuare una nuova calibrazione	• Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex® • In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità • Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio • Quando richiesto in base alle normative in vigore
Coefficienti assegnati	C ₀ -1000.0 C ₁ 3000.0 C ₂ -2.0 C ₃ 200.0 C ₄ 0.5

g. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.
h. Il calibratore T/F PSA ha 6 livelli. Per la calibrazione del metodo TPSA utilizzare i livelli: 1, 2, 4, 5, 6. Non utilizzare i flaconi che riportano sull'etichetta il numero 3.

Controllo qualità

Per la frequenza dei controlli di qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento. Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità (CQ) con concentrazioni note di PSA. A meno che le procedure interne del laboratorio non prevedano diversamente, non referitare i risultati dei pazienti se il controllo di qualità risulta al di fuori dei limiti accettabili.

Risultati: Lo strumento calcola e stampa automaticamente la concentrazione del PSA totale in ng/ml [µg/l] utilizzando lo schema di calcolo illustrato nella Guida per l'operatore di Dimension®.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

Intervallo di misura analitica (AMR): 0.13 – 100.00 ng/ml [µg/l]

È l'intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento e che non sia parte integrante del processo di analisi abituale e sia equivalente all'intervallo di misura.

I campioni con risultati superiori a 100.00 ng/ml [µg/l] devono essere diluiti e rianalizzati.

Diluizione manuale: Effettuare una diluizione appropriata con acqua di grado reagente per ottenere risultati che rientrino nell'intervallo di misura. Inserire il fattore di diluizione. Ripetere l'analisi. La lettura che ne risulta viene corretta mediante diluizione.

Autodiluizione: Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®. Il volume raccomandato per l'autodiluizione è 2 µl.

I risultati inferiori a 0.13 ng/ml [µg/l] devono essere refertati come "inferiore a 0.13 ng/ml [µg/l]".

Limitazioni della procedura

Il sistema di refertazione dello strumento include messaggi di errore che avvertono l'operatore della presenza di guasti specifici. Tutti i fogli di referto che contengono tali messaggi di errore devono essere conservati per il follow-up. Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

I campioni dei pazienti possono contenere anticorpi eterofiliici che potrebbero reagire negli immunodosaggi dando luogo a risultati falsamente elevati o ridotti. Il test è stato concepito in modo da ridurre al minimo l'interferenza da parte degli anticorpi eterofiliici.¹⁶ Tuttavia, non è possibile garantire la completa eliminazione di questa interferenza da tutti i campioni di pazienti. Risultati del test incoerenti con il quadro clinico e l'anamnesi del paziente devono essere interpretati con cautela.¹⁷

I livelli di PSA possono risultare inferiori nei pazienti sottoposti a terapia ormonale e potrebbero non rispecchiare adeguatamente la presenza di una patologia residua o ricorrente.⁹

La seguente precisione con cinque test indica la possibilità di un cattivo funzionamento del sistema:

Concentrazione PSA	SD
4.0 ng/ml [µg/l]	>0.22 ng/ml [µg/l]
50.0 ng/ml [µg/l]	>2.63 ng/ml [µg/l]

Valori attesi nella rilevazione del cancro prostatico

Nella tabella seguente sono riepilogati i risultati di uno studio retrospettivo condotto utilizzando campioni di 1204 uomini di 50 anni o più indirizzati all'urologo per la determinazione della presenza del cancro prostatico. Questi campioni sono stati raccolti da cinque siti clinici ubicati negli Stati Uniti. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia. Sui campioni è stata eseguita l'analisi del PSA utilizzando il metodo TPSA Dimension® sul sistema Dimension® RxL. Di seguito sono riportati i risultati del PSA e i corrispondenti risultati dell'esplorazione rettale digitale e della biopsia. Lo studio ha dimostrato che il test TPSA utilizzato unitamente all'esplorazione rettale digitale è stato più efficace nell'individuare il cancro prostatico rispetto alla sola esplorazione rettale.

Ripartizione dei risultati

	Risultato biopsia		Totale
	Benigno	Maligno	
DRE +	126	116	242
DRE -	663	299	962
Media PSA (ng/ml)	6.68	10.07	7.73
Totale	789	415	1204
PSA >4.0, DRE -	509	269	778
PSA >4.0, DRE +	63	97	160
Totale	572	366	938
PSA ≤4.0, DRE -	154	30	184
PSA ≤4.0, DRE +	63	19	82
Totale	217	49	266

La capacità predittiva (PPV) è stata valutata come probabilità che il risultato della biopsia fosse positivo dato un risultato positivo dell'esplorazione rettale, del PSA, e del PSA con esplorazione rettale. I risultati sono i seguenti:

Metodo	% PPV	Intervallo di confidenza 95%
Solo DRE +	48.0	41.7 – 54.0
Solo PSA >4.0	39.0	35.9 – 42.1
PSA >4.0 o DRE +	37.8	34.8 – 40.7
PSA >4.0 e DRE +	60.6	50.9 – 80.0
PSA >4.0 e DRE -	34.6	29.2 – 40.0

Le concentrazioni di PSA nel siero, a prescindere dal valore, non devono essere interpretate come prova definitiva della presenza o dell'assenza di un cancro prostatico. Per diagnosticare il cancro è necessario effettuare la biopsia prostatica.

Valori attesi nella gestione dei pazienti con cancro prostatico. La tabella seguente riassume la distribuzione dei valori TPSA determinati su un sistema Dimension® RxL in 393 soggetti sani e 1213 con patologie. Tali pazienti sono stati indirizzati all'urologo per la determinazione della presenza di cancro alla prostata.

	Numero di soggetti	Ripartizione dei valori percentuali (%) del PSA				
		0 – 4 (ng/ml) [µg/l]	4.1 – 10 (ng/ml) [µg/l]	10.1 – 30 (ng/ml) [µg/l]	30.1 – 60 (ng/ml) [µg/l]	>60 (ng/ml) [µg/l]
Soggetti sani						
Maschi, età 50 – 59	160	92.0	8.0	0.0	0.0	0.0
Maschi, età 60 – 69	130	89.0	9.0	2.0	0.0	0.0
Maschi, età 70 e +	103	81	19	0.0	0.0	0.0
Patologie prostatiche						
Ipertrofia prostatica benigna (BPH)	373	30.9	56.8	11.8	0.5	0.0
Prostatite	89	28.6	58.7	12.7	0.0	0.0
Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)	264	25.0	59.0	16.0	0.0	0.0
Sospetto cancro	63	30.1	52.9	17.0	0.0	0.0
Cancro prostatico	424	11.8	54.0	27.6	3.3	3.3

Ciascun laboratorio deve determinare i propri valori attesi per il metodo PSA eseguito sul sistema Dimension®.

Quando si cambia test del PSA durante il monitoraggio di un paziente, eseguire ulteriori test sequenziali per ottenere conferma dei valori alla linea di base.

Caratteristiche specifiche di prestazione

Tutti i test delle caratteristiche specifiche di prestazione sono stati condotti dopo aver eseguito le normali verifiche di controllo qualità dell'apparecchiatura. Fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®. I dati sono stati raccolti su un sistema di chimica clinica Dimension® RxL per la valutazione di sostanze non interferenti, effetto gancio, recupero e sensibilità analitica. I dati sono stati raccolti su un sistema Dimension® EXL™ con LM per la valutazione della comparazione dei metodi, precisione, specificità, sensibilità funzionale, limite di rilevazione e limite di bianco. È stata dimostrata una prestazione equivalente su tutti i sistemi Dimension®. I seguenti dati rappresentano le prestazioni tipiche del sistema Dimension®.

Comparazione dei metodi

Gli studi di comparazione dei metodi sono stati condotti con la cartuccia reagente Dimension® TPSA Flex® in tre siti. Duecentocinquantaquattro (255) campioni di pazienti compresi fra 0.15 e 99.7 ng/ml [µg/l] sono stati analizzati in modo casuale sul sistema Dimension® EXL™ con LM rispetto al sistema Dimension® EXL. I dati sono stati analizzati utilizzando l'analisi di Deming e i dati raggruppati sono riepilogati di seguito.

Metodo comparativo	Statistiche di regressione			
	Pendenza	95% CI	Intercetta ng/ml [µg/l]	95% CI
TPSA su Dimension® EXL	1.05	da 1.03 a 1.06	0.02	da -0.08 a 0.11

Precisione

Il test della precisione è stato eseguito in accordo con le linee guida CLSI/NCCLS Approved Guideline for Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (EP5-A2).¹⁸ I campioni di ogni livello sono stati analizzati singolarmente, due volte al giorno, due serie al giorno, per 20 giorni. Lo studio è stato condotto in tre siti. I dati di un singolo sito e i dati raggruppati di tutti e tre i siti sono riportati nelle seguenti tabelle.

Precisione nei dati di un solo sito			
Materiale	Media ng/ml [µg/l]	Intra-serie SD (% CV)	Totale SD (% CV)
Pool di plasma	0.09	0.01 (13.8)	0.02 (18.0)
Pool di siero	0.59	0.02 (2.5)	0.02 (3.8)
Liquichek™ 2	2.08	0.03 (1.6)	0.06 (2.8)
Pool di siero	3.99	0.06 (1.4)	0.12 (2.9)
Liquichek™ 3	19.52	0.37 (1.9)	0.51 (2.6)
Controllo qualità interno	74.20	1.27 (1.7)	1.84 (2.5)

Precisione nei dati raggruppati dei tre siti			
Materiale	Media ng/ml [µg/l]	Intra-serie SD (% CV)	Totale SD (% CV)
Pool di plasma	0.09	0.01 (15.6)	0.02 (25.6)
Pool di siero	0.61	0.03 (4.8)	0.04 (6.7)
Liquichek™ 2	2.13	0.04 (2.0)	0.09 (4.4)
Pool di siero	4.08	0.11 (2.8)	0.18 (4.0)
Liquichek™ 3	19.65	0.42 (2.1)	0.62 (3.2)
Controllo qualità interno	72.51	1.37 (1.9)	2.34 (3.2)

Liquichek™ Immunoassay Plus Control è un marchio di Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618.

Specificità

I due anticorpi monoclonali utilizzati nel test Dimension® TPSA individuano il PSA e il PSA-ACT su base equimolare nell'intervallo di 0-100% di PSA libero. L'equimolarità è stata valutata analizzando varie miscele di concentrazioni complesse di PSA (cPSA) e PSA libero (fPSA) a concentrazioni prestabilite di PSA totale di 0.15, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0 e 50.0 ng/ml [µg/l]. Un test equimolare deve produrre un risultato costante di PSA totale con miscele di fPSA e cPSA. I risultati dei test con il metodo Dimension® TPSA indicano che la concentrazione totale di PSA è rimasta costante mentre variavano le quantità di cPSA e fPSA in sette diversi rapporti, quali ad esempio PSA allo 0% libero / 100% complesso e al 10% libero / 90% complesso. Le pendenze della regressione lineare per le diverse concentrazioni di PSA totale (risultato osservato per l'analisi di PSA totale rispetto ai rapporti variabili di fPSA: cPSA) erano inferiori a 0.1 e ciò indica equimolarità.

Sostanze non interferenti

Le seguenti sostanze non interferiscono con il metodo TPSA, se presenti nel siero nelle concentrazioni indicate. Le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori al 10% a un livello di PSA di 4.5 ng/ml [µg/l].

Sostanza	Concentrazione del test	Unità S.I.
Acetaminofene	20 mg/dl	1322 µmol/l
Albumina	6.8 g/dl	68 g/l
Amikacina	15 mg/dl	256 µmol/l
Amminoglutetimide	6 ng/ml	26 nmol/l
Ampicillina	5 mg/dl	143 µmol/l
Acido ascorbico	3 mg/dl	170.3 µmol/l
Bilirubina	60 mg/dl	1026 µmol/l
Caffeina	10 mg/dl	515 µmol/l
Carbamazepina	12 mg/dl	508 µmol/l
Cloramfenicolo	25 mg/dl	774 µmol/l
Clordiazepossido	2 mg/dl	67 µmol/l
Clorpromazina	5 mg/dl	157 µmol/l
Cimetidina	10 mg/dl	397 µmol/l
Colesterolo	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Creatinina	30 mg/dl	2652 µmol/l
Ciclofosfamide	25 mg/dl	896 µmol/l
Destrano 75	2500 mg/dl	25 g/l
Diazepam	2 mg/dl	70 µmol/l
Dietilstilbestrolo	0.02 mg/dl	700 nmol/l
Digossina	5 ng/ml	6.4 nmol/l
Doxorubicina-HCl	7 mg/dl	121 µmol/l
Eritromicina	20 mg/dl	272 µmol/l
Estramustina fosfato	20 mg/dl	343 µmol/l
Etanolo	350 mg/dl	76 mmol/l
Etosuccimide	30 mg/dl	2125 µmol/l
Finasteride	0.2 mg/dl	5.4 µmol/l
Flutamide	1 mg/dl	36 µmol/l
Furosemide	2 mg/dl	60 µmol/l
Gentamicina	12 mg/dl	251 µmol/l
Goserelin acetato	0.01 mg/dl	79 nmol/l
Emoglobina	1000 mg/dl	0.62 mmol/l (monomero)
Eparina	8000 U/l	8000 U/l
Callicreina da plasma umano	100 µg/ml	1 µmol/l
Ibuprofene	40 mg/dl	1939 µmol/l
Immunoglobulina G	6 g/dl	60 g/l
Ketoconazolo	7 mg/dl	132 µmol/l

Leuprolide acetato	10 mg/dl	86 µmol/l
Lidocaina	6 mg/dl	256 µmol/l
Lipernia	3000 mg/dl	33.9 mmol/l (trigliceridi)
Lito	3.5 mg/dl	5.04 mmol/l
Megestrol acetato	2 mg/dl	52 µmol/l
Metotrexato	300 mg/dl	7 mmol/l
Nicotina	2 mg/dl	123 µmol/l
Penicillina G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	10 mg/dl	442 µmol/l
Fenobarbital	15 mg/dl	646 µmol/l
Fenitoina	10 mg/dl	396 µmol/l
Primidone	10 mg/dl	458 µmol/l
Propossifene	0.4 mg/dl	12 µmol/l
Fosfatasi acida prostatica	1000 ng/ml	1000 µg/l
Proteine (basso)	4 g/dl	40 g/l
Proteine (alto)	12 g/dl	120 g/l
Fattore reumatoide	571 IU/ml	571 IU/ml
Acido salicilico	50 mg/dl	3.62 mmol/l
Teofilina	25 mg/dl	1388 µmol/l
Urea	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acido urico	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acido valproico	50 mg/dl	3.467 mmol/l

Effetto gancio

I dosaggi immunometrici monofase a sandwich sono soggetti a un "effetto gancio" a dosi elevate, in cui un eccesso di antigene impedisce il legame simultaneo degli anticorpi di cattura e rilevazione a un'unica molecola di analita.¹⁹ Il metodo TPSA non mostra alcun effetto gancio fino a 15000 ng/ml [µg/l].

Recupero

Sono state effettuate diluizioni multiple con acqua di campioni di siero e plasma con valori del PSA compresi fra 1.54 e 22.40 ng/ml [µg/l].

Sono state misurate le concentrazioni di TPSA nei campioni ed è stata calcolata la percentuale di recupero. Il recupero variava dal 96.0% al 103%, con un recupero medio del 101%.

Sensibilità analitica: 0.05 ng/ml [µg/l]

La sensibilità analitica rappresenta la concentrazione più bassa di PSA che possa essere distinta dallo zero. Tale sensibilità viene definita come la concentrazione a due deviazioni standard al di sopra del Calibratore di livello 1 (0 ng/ml [µg/l]) (n = 20).

Sensibilità funzionale: 0.13 ng/ml [µg/l]

La sensibilità funzionale rappresenta la concentrazione più bassa con un coefficiente di variazione osservato del 20%.

Limite di rilevazione e limite del bianco

Il limite di rilevazione (LoD) per TPSA è di 0.13 ng/ml [µg/l], determinato conformemente alle linee guida EP17-A del CLSI con proporzioni di falsi positivi (α) inferiori al 5% e falsi negativi (β) inferiori al 5%, e basato su 150 determinazioni, con 5 bianchi campione e 5 campioni con livelli bassi. Il limite del bianco (LoB) è di 0.09 ng/ml [µg/l]. Il LoD è la concentrazione più bassa di TPSA che è possibile rilevare in modo affidabile. Il LoB è la concentrazione massima che è possibile osservare per un bianco campione.

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.

Bibliografia: Vedere la sezione aggiunta.

Dimension®, Flex®, EXL™, Xpand®, Xpand® Plus e RxL Max® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics
Tutti i diritti riservati.

Dimension® clinical chemistry system Heterogeneous Immunoassay Module

Flex® reagent cartridge

TPSA

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2015-04.

Fecha de la edición 2019-07-29

Antígeno prostático específico total

PRECAUCIÓN: La legislación federal de Estados Unidos restringe la venta y distribución de este dispositivo a facultativos o laboratorios clínicos y su uso a una orden facultativa.

Advertencia: La concentración de TPSA en una muestra dada determinada con análisis de diferentes fabricantes puede variar debido a diferencias en los métodos de análisis y la especificidad de los reactivos. Los resultados comunicados por el laboratorio al médico deben incluir la identidad del análisis de PSA utilizado. Los valores obtenidos con métodos de análisis diferentes no pueden utilizarse de forma intercambiable. Si, durante el seguimiento de un paciente, se cambia el método de análisis utilizado para la determinación seriada de los niveles de PSA, deberán realizarse análisis secuenciales adicionales. Antes de cambiar de análisis, el laboratorio DEBE confirmar los valores basales para los pacientes sometidos a monitorización seriada.

Uso previsto: El método TPSA del sistema de química clínica Dimension® con el módulo de inmunoensayo heterogéneo es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa del antígeno prostático específico total (PSA) en suero y plasma humanos:

1. Como ayuda en la detección del cáncer de próstata cuando se utiliza junto con el examen rectal digital (DRE) en hombres de 50 años o más. La biopsia de la próstata es necesaria para el diagnóstico de cáncer.

2. Como ayuda en el tratamiento (seguimiento) de los pacientes de cáncer de próstata.

Resumen: El antígeno prostático específico (PSA) es una serina proteasa de aproximadamente 30000 dalton producida por las células epiteliales de la próstata.^{1,2} El nivel de PSA en suero y otros tejidos suele ser muy bajo. En los tumores malignos de la próstata (adenocarcinoma prostático) así como en trastornos no malignos, como la hipertrofia benigna de la próstata (BPH) y la prostatitis, el nivel de PSA sérico puede aumentar.³

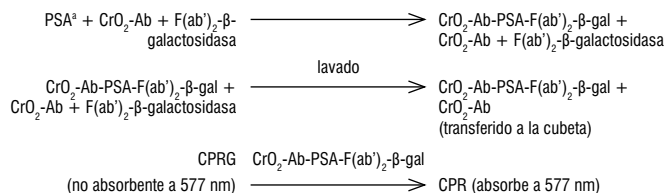
En suero, se encuentra el PSA principalmente en tres formas: complejos con α 1-antiquimotripsina (ACT) o α 2-macroglobulina y libre.^{4,5} La proteína del PSA asociada a la α 2-macroglobulina está encapsulada, por lo que no está disponible para su medición mediante los sistemas de inmunoensayos actuales. El método TPSA del sistema Dimension® mide los componentes libres y ligados a ACT del PSA sérico.

La especificidad del PSA respecto a los tejidos prostáticos lo convierte en un marcador significativo para la detección precoz y el tratamiento de los trastornos de la próstata.

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más habitual que afecta a la población masculina de Estados Unidos y la segunda causa más importante de mortalidad por cáncer, contabilizándose más de 30,000 muertes en 1999.⁶ Antes del uso de PSA para la detección precoz del cáncer de próstata, el método tradicional de examen rectal digital (DRE) detectaba un número considerablemente menor de tumores.^{3,6} El método más sensible para la detección precoz del cáncer de próstata utiliza los métodos DRE y PSA. La American Cancer Society y la American Urological Association (AUA) recomiendan que se realice la detección precoz de cáncer de próstata a hombres asintomáticos de 50 años de edad o más con una esperanza de vida estimada de más de 10 años. Un DRE anómalo y/o un nivel elevado de PSA pueden sugerir la existencia de un cáncer de próstata. No obstante, antes de emitir el diagnóstico final es necesario realizar una biopsia de la próstata.⁹

El análisis de PSA también se acepta como prueba complementaria para el tratamiento del cáncer de próstata.^{7,8} Los niveles séricos de PSA son especialmente útiles cuando se obtienen valores secuenciales de los que se realiza un seguimiento temporal. Tras la extirpación completa de la próstata (prostatectomía radical), los niveles de PSA deben reducirse a un nivel muy bajo o indetectable. Un aumento del nivel de PSA sérico en los pacientes sometidos a prostatectomía indica que han quedado restos de tejido prostático; recidiva o metástasis del cáncer.⁹ Los niveles de PSA sérico durante la radioterapia deben disminuir y permanecer en un nivel basal mientras el cáncer está remitiendo.¹⁰

Principios del procedimiento: El método TPSA es un inmunoensayo enzimático de un paso basado en el principio "sándwich". La muestra se incuba con partículas de dióxido de cromo y un reactivo conjugado con β -galactosidasa; ambos recubiertos de anticuerpos monoclonales específicos de diferentes puntos de unión en el PSA. Durante el período de incubación, se forma un sándwich partícula de cromo/PSA/conjugado. Las condiciones de incubación se han optimizado para producir inmunoreacciones equivalente tanto con el PSA libre como con el PSA-ACT. El conjugado no unido se elimina mediante separación magnética y lavado. La β -galactosidasa unida al sándwich se combina con el sustrato cromogénico clorofenol rojo- β -D-galactopiranosido (CPRG). La hidrólisis del CPRG libera un cromóforo, clorofenol rojo (CPR). El cambio de color medido a 577 nm debido a la formación de CPR es directamente proporcional a la concentración de PSA presente en la muestra del paciente.



a. El término PSA aquí utilizado incluye tanto al PSA libre como a los complejos PSA-ACT.

Reactivos

Pocillos ^b	Forma	Ingrediente	Concentración ^c	Origen
1	Líquida	PSA Ab- β -galactosidasa ^d	0.09 mg/mL	Ratón, monoclonal
2	Líquida	Diluyente de cromo	4.8 mg/mL	
3	Comprimido ^e	Anticuerpo-CrO ₂ ^d	1.8 mg/mL	Ratón, monoclonal
4, 5, 6	Comprimidos ^e	CPRG	10.3 mg/mL	
7	Líquida	Diluyente CPRG	42 mg/mL	

b. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.

c. Valor nominal en el cartucho hidratado.

d. El título de anticuerpo y la actividad conjugada pueden variar de un lote a otro.

e. Los comprimidos contienen excipientes, tampones y estabilizantes.

Riesgos y seguridad:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

¡Advertencia!

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/diagnostics

Precauciones: Contiene azida de sodio (<0.1%) como conservante. La azida de sodio puede reaccionar con tuberías de cobre o de plomo en los conductos de drenaje y formar compuestos explosivos. Elimine este producto de forma apropiada conforme a la normativa local.

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Para uso diagnóstico *in vitro*

Preparación del reactivo: El Sistema Dimension® realiza automáticamente la hidratación, la dilución y la mezcla.

Conservar a: 2 – 8 °C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados o no hidratados son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 15 días para los pocillos 1 – 3 y 7
5 días para los pocillos 4 – 6

Recogida de muestras y manipulación: Para recoger el suero y el plasma con heparina de litio se pueden seguir los procedimientos normales.¹¹ Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.¹²

Las muestras deben estar libres de partículas. Con el fin de evitar la aparición de fibrina en las muestras de suero, debe ocurrir una completa formación del coágulo antes de la centrifugación.¹³ El tiempo de coagulación puede incrementarse debido a una terapia anticoagulante o trombolítica.

Las muestras de plasma y suero se deben separar de las células en un intervalo de 3 – 4 horas tras la venopunción.¹³ Las muestras deben conservarse a 4 °C y analizarse en un plazo de 8 horas. Para un almacenamiento más prolongado, las muestras pueden congelarse a -20 °C o a menor temperatura. Para un almacenamiento prolongado, las muestras son estables durante un mínimo de cuatro meses si se conservan a -80 °C.¹⁴

Se puede observar un nivel falsamente elevado de PSA si se recoge la muestra de suero después de someter al paciente a un examen rectal digital (DRE), una biopsia por punción o una resección transuretral.¹⁵

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de TPSA, ref. RF451

Materiales necesarios pero no suministrados

Vasos de reacción, ref. RXV1A

Lavado químico, ref. RD701

Limpiador de sonda de muestras, ref. RD703

Calibrador de T/F PSA, ref. RC452

Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema Dimension® con el módulo de inmunoensayo heterogéneo realiza de manera automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla, la separación, el procesamiento y la impresión de resultados. Para más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

- f. El recipiente de la muestra debe tener la cantidad suficiente para contener el volumen de muestra necesario más el volumen muerto. No se requiere el llenado exacto del recipiente.

Condiciones del análisis

Vaso de reacción	
Volumen de muestra	40 µL
Anticuerpo-CrO ₂	30 µL
Anticuerpo-β-galactosidasa	50 µL
Temperatura de incubación	42 °C Dimension® RxL, Xpand®, RxL Max®, Xpand® Plus, EXL™
	37 °C Dimension® EXL™ con LM Dimension® EXL™ 200
Período de incubación	9 minutos
Cubeta de reacción	
Volumen de transferencia	60 µL
Volumen de reactivo CPRG	150 µL
Temperatura	37.0 °C
Tiempo de reacción	5 minutos
Longitud de onda	577 y 700 nm
Tipo de medición	Tasa biométrica

Calibración

Intervalo del ensayo	0.13 – 100.00 ng/mL [µg/L] ^a
Material de calibración	Calibrador de T/F PSA, ref. RC452 ^b
Esquema de calibración	Nivel 1, n = 5 Nivel 2, n = 2 Nivel 4, n = 3 Nivel 5, n = 2 Nivel 6, n = 3
Unidades	ng/mL [µg/L]
Niveles habituales de calibración	0.0, 4.0, 20.0, 50.0, 108.0 ng/mL [µg/L]
Frecuencia de calibración	Cada 90 días para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	• Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex® • Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican • Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio • Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales
Coefficientes asignados	C ₀ -1000.0 C ₁ 3000.0 C ₂ -2.0 C ₃ 200.0 C ₄ 0.5

- g. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.
h. El calibrador de T/F PSA tiene 6 niveles. Para calibrar el TPSA, utilice los niveles: 1, 2, 4, 5, 6. No utilice el vial con la etiqueta 3.

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad. Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de PSA. A menos que lo indiquen los procedimientos internos de su laboratorio, no comunique los resultados de los pacientes si el control de calidad supera los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula e imprime automáticamente la concentración de PSA total en ng/mL [µg/L] según el esquema de cálculo ilustrado en el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Rango de medición analítico (AMR): 0.13 – 100.00 ng/mL [µg/L]

Se trata del rango de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual y es equivalente al intervalo del ensayo.

Las muestras con resultados que superen los 100.00 ng/mL [µg/L] deben repetirse con dilución.

Dilución manual: Realice una dilución adecuada con agua de grado reactivo para obtener resultados dentro del intervalo del ensayo. Introduzca el factor de dilución. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución.

Autodilución: Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®. El volumen recomendado de autodilución es de 2 µL.

Los resultados inferiores a 0.13 ng/mL [µg/L] deben registrarse como “inferiores a 0.13 ng/mL [µg/L]”.

Limitaciones del procedimiento

El sistema de informes del instrumento contiene mensajes de error para avisar al usuario de fallos específicos de funcionamiento. Cualquier informe con dichos mensajes de error debe ser conservado para seguimiento. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Las muestras de paciente pueden contener anticuerpos heterófilos que podrían reaccionar en los inmunoensayos y dar resultados falsamente elevados o reducidos. Este análisis se ha diseñado para reducir al mínimo la interferencia causada por anticuerpos heterófilos.¹⁶ Sin embargo, no es posible garantizar la total eliminación de esta interferencia de todas las muestras de paciente. Si un resultado de la prueba se contradice con el cuadro clínico y la historia del paciente, deberá interpretarse con precaución.¹⁷

Los niveles de PSA pueden ser inferiores en pacientes sometidos a tratamiento hormonal y tal vez no reflejen adecuadamente la presencia de una enfermedad residual o recurrente.⁹

Existe la posibilidad de un funcionamiento incorrecto del sistema si se obtiene la siguiente precisión en 5 pruebas consecutivas:

Concentración de PSA	DE
4.0 ng/mL [µg/L]	>0.22 ng/mL [µg/L]
50.0 ng/mL [µg/L]	>2.63 ng/mL [µg/L]

Valores esperados en la detección del cáncer de próstata

La siguiente tabla resume los resultados de un estudio retrospectivo utilizando muestras de 1204 hombres de 50 años y más que fueron remitidos a un urólogo para determinar la presencia del cáncer de próstata. Estas muestras fueron recogidas en cinco centros clínicos estadounidenses. A todos estos hombres se les realizó una biopsia. Se analizó el nivel de PSA en las muestras utilizando el método TPSA del sistema Dimension® en el sistema Dimension® RxL. A continuación, se muestran los resultados de PSA y los correspondientes resultados del DRE y la biopsia. El estudio demostró que el análisis de TPSA, cuando se utilizaba junto con el DRE, era más eficaz para detectar el cáncer de próstata que utilizar únicamente el DRE.

Distribución de los resultados

	Resultado de la biopsia		Total
	Benigno	Maligno	
DRE +	126	116	242
DRE -	663	299	962
PSA medio (ng/mL)	6.68	10.07	7.73
Total	789	415	1204
PSA >4.0, DRE -	509	269	778
PSA >4.0, DRE +	63	97	160
Total	572	366	938
PSA ≤4.0, DRE -	154	30	184
PSA ≤4.0, DRE +	63	19	82
Total	217	49	266

La capacidad predictiva (PPV) se estimó como la probabilidad de que el resultado de la biopsia fuera positivo tras obtener un resultado positivo de DRE, PSA, y PSA con DRE. Los resultados son los siguientes:

Método	PPV%	Intervalo de confianza del 95%
DRE+ solo	48.0	41.7 – 54.0
PSA >4.0 solo	39.0	35.9 – 42.1
PSA >4.0 o DRE+	37.8	34.8 – 40.7
PSA >4.0 y DRE+	60.6	50.9 – 80.0
PSA >4.0 y DRE -	34.6	29.2 – 40.0

Las concentraciones séricas de PSA, independientemente del valor, no se deben interpretar como pruebas definitivas de la presencia o ausencia del cáncer de próstata. La biopsia de la próstata es necesaria para el diagnóstico de cáncer.

Valores esperados en el tratamiento de los pacientes de cáncer de próstata: La siguiente tabla resume la distribución de los valores de TPSA determinados en un sistema Dimension® RxL en 393 sujetos sanos y 1213 sujetos enfermos. Estos pacientes fueron remitidos a un urólogo para determinar la presencia del cáncer de próstata.

	Distribución de los valores de PSA, porcentaje (%)					
	Número de sujetos	0 – 4 (ng/mL) [µg/L]	4.1 – 10 (ng/mL) [µg/L]	10.1 – 30 (ng/mL) [µg/L]	30.1 – 60 (ng/mL) [µg/L]	>60 (ng/mL) [µg/L]
Sujetos sanos						
Hombres 50 – 59 años	160	92.0	8.0	0.0	0.0	0.0
Hombres 60 – 69 años	130	89.0	9.0	2.0	0.0	0.0
Hombres 70+ años	103	81	19	0.0	0.0	0.0
Enfermedades de la próstata						
BPH	373	30.9	56.8	11.8	0.5	0.0
Prostatitis	89	28.6	58.7	12.7	0.0	0.0
Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)	264	25.0	59.0	16.0	0.0	0.0
Sospecha de cáncer	63	30.1	52.9	17.0	0.0	0.0
Cáncer de próstata	424	11.8	54.0	27.6	3.3	3.3

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados para el PSA procesado en el sistema Dimension®.

Si se cambia el análisis de PSA utilizado durante el seguimiento de un paciente, deberán realizarse pruebas adicionales secuenciales para confirmar los valores basales.
--

Características específicas de funcionamiento

Todas las pruebas de características específicas de funcionamiento fueron realizadas después de llevarse a cabo las verificaciones normales recomendadas de control de calidad del instrumento (consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®). Los datos se registraron en un sistema de química clínica Dimension® RxL para evaluar las sustancias que no causan interferencias, el efecto de saturación, la recuperación y la sensibilidad analítica. Los datos se registraron en un sistema Dimension® EXL™ con sistema LM para evaluar la comparación de métodos, la precisión, la especificidad, la sensibilidad funcional, el límite de detección y el límite de blancos. Se ha demostrado un rendimiento equivalente en todos los sistemas Dimension®. Los siguientes datos representan el rendimiento típico del sistema Dimension®.

Comparación de métodos

Se realizaron estudios de comparación de métodos con el cartucho de reactivos Flex® de TPSA de Dimension® en tres centros. Se analizaron aleatoriamente doscientas cincuenta y cinco (255) muestras de pacientes con valores de 0.15 a 99.7 ng/mL [µg/L] en el sistema Dimension® EXL™ con LM frente al sistema Dimension® EXL. Los datos se analizaron mediante el análisis de Deming y los datos recopilados se resumen a continuación.

Estadística de regresión				
Método comparativo	Pendiente	IC 95%	Intersección ng/mL [µg/L]	IC 95%
TPSA en Dimension® EXL	1.05	De 1.03 a 1.06	0.02	De -0.08 a 0.11

Precisión

Las pruebas de precisión se realizaron siguiendo la directriz CLSI/NCCLS Approved Guideline for User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (Directriz aprobada por el CLSI/NCCLS para la evaluación de la precisión en dispositivos de química clínica) (EP5-A2).¹⁸ Las muestras de cada nivel se analizaron en singulete, dos veces al día, con dos análisis al día y durante 20 días. El estudio se realizó en tres centros. Los datos de un único centro y los datos recopilados de los tres centros se presentan en las tablas siguientes.

Material	Precisión de un centro		
	Media ng/mL [µg/L]	Intra-ensayo DE (%CV)	Total DE (%CV)
Mezcla de plasmas	0.09	0.01 (13.8)	0.02 (18.0)
Mezcla de sueros	0.59	0.02 (2.5)	0.02 (3.8)
Liquichek™ 2	2.08	0.03 (1.6)	0.06 (2.8)
Mezcla de sueros	3.99	0.06 (1.4)	0.12 (2.9)
Liquichek™ 3	19.52	0.37 (1.9)	0.51 (2.6)
CC interno	74.20	1.27 (1.7)	1.84 (2.5)

Material	Precisión de la mezcla de muestras de los tres centros		
	Media ng/mL [µg/L]	Intra-ensayo DE (%CV)	Total DE (%CV)
Mezcla de plasmas	0.09	0.01 (15.6)	0.02 (25.6)
Mezcla de sueros	0.61	0.03 (4.8)	0.04 (6.7)
Liquichek™ 2	2.13	0.04 (2.0)	0.09 (4.4)
Mezcla de sueros	4.08	0.11 (2.8)	0.18 (4.0)
Liquichek™ 3	19.65	0.42 (2.1)	0.62 (3.2)
CC interno	72.51	1.37 (1.9)	2.34 (3.2)

Liquichek™ Immunoassay Plus Control es una marca comercial de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, EE. UU.

Especificidad

Los dos anticuerpos monoclonales usados en el análisis de TPSA de Dimension® reconocen el PSA y el PSA-ACT de forma equimolar en el rango de 0-100% de PSA libre. Se evaluó la equimolaridad analizando varias mezclas de PSA complejo (cPSA) y PSA libre (fPSA) en concentraciones definidas de PSA total de 0.15, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0, 20.0 y 50.0 ng/mL [µg/L]. Un ensayo equimolar debe producir un resultado de PSA total constante con mezclas de fPSA y cPSA. Los resultados de la prueba con el análisis de TPSA de Dimension® indican que la concentración total de PSA se mantuvo constante, mientras que las cantidades de cPSA y fPSA presentaron siete proporciones diferentes, como 0% libre/ 100% complejo y 10% libre/ 90% PSA complejo. Las pendientes de regresión lineal de las distintas concentraciones de PSA total (resultado observado de análisis de PSA total frente a proporciones variables de fPSA: cPSA) fueron inferiores a 0.1, lo que indica equimolaridad.

Sustancias que no causan interferencia

Las siguientes sustancias no interfieren con el método TPSA cuando se encuentran presentes en el suero en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes sistemáticas (derivadas) debidas a estas sustancias son inferiores al 10% para un nivel de PSA de 4.5 ng/mL [µg/L].

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Acetaminofeno	20 mg/dL	1322 µmol/L
Albúmina	6.8 g/dL	68 g/L
Amicacina	15 mg/dL	256 µmol/L
Aminoglutetimidá	6 ng/mL	26 nmol/L
Ampicilina	5 mg/dL	143 µmol/L
Ácido ascórbico	3 mg/dL	170.3 µmol/L
Billirrubina	60 mg/dL	1026 µmol/L
Cafeína	10 mg/dL	515 µmol/L
Carbamazepina	12 mg/dL	508 µmol/L
Cloranfenicol	25 mg/dL	774 µmol/L
Clordiazepóxido	2 mg/dL	67 µmol/L
Clorpromazina	5 mg/dL	157 µmol/L
Cimetidina	10 mg/dL	397 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	12.9 mmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2652 µmol/L
Ciclofosfamida	25 mg/dL	896 µmol/L
Dextrano 75	2500 mg/dL	25 g/L
Diazepam	2 mg/dL	70 µmol/L
Dietilestilbestrol	0.02 mg/dL	700 nmol/L
Digoxina	5 ng/mL	6.4 nmol/L
Doxorubicina-HCl	7 mg/dL	121 µmol/L
Eritromicina	20 mg/dL	272 µmol/L
Fosfato de estramustina	20 mg/dL	343 µmol/L
Etanol	350 mg/dL	76 mmol/L
Etosuximida	30 mg/dL	2125 µmol/L
Finasterida	0.2 mg/dL	5.4 µmol/L
Flutamida	1 mg/dL	36 µmol/L
Furosemida	2 mg/dL	60 µmol/L
Gentamicina	12 mg/dL	251 µmol/L
Acetato de goserelina	0.01 mg/dL	79 nmol/L
Hemoglobina	1000 mg/dL	0.62 mmol/L (monómero)
Heparina	8000 U/L	8000 U/L
Calicreína en plasma humano	100 µg/mL	1 µmol/L
Ibuprofeno	40 mg/dL	1939 µmol/L

Inmunoglobulina G	6 g/dL	60 g/L
Ketoconazol	7 mg/dL	132 µmol/L
Acetato de leuprolida	10 mg/dL	86 µmol/L
Lidocaína	6 mg/dL	256 µmol/L
Lipemia	3000 mg/dL	33.9 mmol/L (triglicérido)
Cloruro	3.5 mg/dL	5.04 mmol/L
Acetato de megestrol	2 mg/dL	52 µmol/L
Metotrexato	300 mg/dL	7 mmol/L
Nicotina	2 mg/dL	123 µmol/L
Penicilina G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	10 mg/dL	442 µmol/L
Fenobarbital	15 mg/dL	646 µmol/L
Fenitoína	10 mg/dL	396 µmol/L
Primidona	10 mg/dL	458 µmol/L
Propoxifeno	0.4 mg/dL	12 µmol/L
Fosfatasa ácida prostática	1000 ng/mL	1000 µg/L
Proteína (bajo)	4 g/dL	40 g/L
Proteína (alto)	12 g/dL	120 g/L
Factor reumatoide	571 IU/mL	571 IU/mL
Ácido salicílico	50 mg/dL	3.62 mmol/L
Teofilina	25 mg/dL	1388 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3.467 mmol/L

Efecto de saturación

Los ensayos inmunométricos tipo sándwich de un paso son susceptibles de presentar un efecto de saturación (hook effect), en el que un exceso de antígeno impide la unión simultánea de los anticuerpos de captura y de detección en una única molécula de analito.¹⁹ El método TPSA no muestra ningún efecto de saturación hasta 15000 ng/mL [µg/L].

Recuperación

Se realizaron varias diluciones de muestras de suero y plasma con valores de PSA de 1.54 – 22.40 ng/mL [µg/L] con agua.

Se midieron las concentraciones de TPSA de la muestra y se calculó el porcentaje de recuperación. La recuperación osciló entre el 96.0 y el 103% con una recuperación media del 101%.

Sensibilidad analítica: 0.05 ng/mL [µg/L]

La sensibilidad analítica representa la menor concentración de PSA que se puede distinguir de cero. Esta sensibilidad se define como la concentración en dos desviaciones estándar por encima del nivel 1 (0 ng/mL [µg/L]) del calibrador (n = 20).

Sensibilidad funcional: 0.13 ng/mL [µg/L]

La sensibilidad funcional representa la menor concentración con un coeficiente de variación observado del 20%.

Límite de detección y límite de blancos

El límite de detección (LoD) de TPSA es 0.13 ng/mL [µg/L], determinado de acuerdo con la directriz EP17-A del CLSI y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5% y falsos negativos (β) inferiores al 5%; basado en 150 determinaciones, con 5 muestras en blanco y 5 muestras de bajo nivel. El límite de blancos (LoB) es 0.09 ng/mL [µg/L]. El LoD es la concentración mínima de TPSA que se puede detectar de manera fiable. El LoB es la concentración más alta que es probable que se observe para una muestra en blanco.

Clave de los símbolos: Véase el panel adyacente.

Bibliografía: Véase el panel adyacente.

Dimension®, Flex®, EXL™, Xpand®, Xpand® Plus y RxL Max® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2009 Siemens Healthcare Diagnostics
Reservados todos los derechos.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Bibliography/Literatur/Bibliographie/Bibliografia/Bibliografía

1. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899-903.
2. Watt KWK, Lee P-J, Tinkulu T, Chan W-P, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarities with serine protease. *Proc Natl Acad Sci*. 1986; 83:3166-3170.
3. Coley CM, Barry MJ, Fleming C. et al: Early detection of prostate cancer: I. Prior probability and effectiveness of tests. *ANN Intern Med* 1997; 126:394-406.
4. Stenman V-H, Leinonen J, Alfthan H. et al. A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostate cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
5. Lilja H, Christensson A, Dahlen V. et al. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with α 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37:1618-25.
6. Carroll P. et al: Prostate-Specific Antigen best practice policy – Part I: Early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 217-224.
7. Rogers E, Ohori M, Kassabian VS. et al: Salvage radical prostatectomy: Outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 153: 104-110.
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA. et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597.
9. Morgan WR, Zincke H. et al. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: Impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991; 145:319.
10. Lee W, Hanlon AL, Hanks GE.: Prostate specific antigen nadir level and disease-free survival. *J.Urol* 1996; 156: 450-453.
11. Tietz NW. Textbook of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA 1999: pp. 42-72.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
14. Jung K. et al. Preanalytical Determinants of Total and Free Prostate-Specific Antigen and Their Ratio: Blood Collection and Storage Conditions. *Clin Chem* 1998; 44:685-688.
15. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S. et al. The effect of digital rectal examination of prostate specific antigen levels. *JAMA* 1992; 267:2227.
16. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using $F(ab')_2$ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38:1737-42.
17. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. *Clin Chem* 1999; 45:7942-956.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
19. Ryall RG, Story CJ, and Turner DR. Reappraisal of the causes of the “hook” effect in two-site immunometric assays. *Anal Biochem* 1982; 127:308-15.

Symbols Key Symbolschlüssel Explication des Symboles Interpretazione simboli Clave de los Símbolos



Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar



Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad



Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote



Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo



Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso



Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante



Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea



Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos



In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro



Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso



Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril



CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE



Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido



Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución



Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EPGS



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare



0197