Elecsys PAPP-A

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
08860173190	08860173500	100	**cobas e** 411 **cobas e** 601 **cobas e** 602

Ελληνικά

Πληροφορίες συστήματος

Για τον αναλυτή **cobas e** 411: αριθμός εξέτασης 290
Για τους αναλυτές **cobas e** 601 και **cobas e** 602: Κωδικός αριθμός εφαρμογής 211

Σημείωση

Η μετρούμενη τιμή PAPP-A στο δείγμα κάποιας ασθενούς μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με την εφαρμοζόμενη μέθοδο προσδιορισμού. Συνεπώς, τα εργαστηριακά ευρήματα πρέπει πάντοτε να αναφέρουν τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο προσδιορισμού της PAPP-A. Οι τιμές της PAPP-A που προσδιορίζονται στα δείγματα ασθενών με χρήση διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες μεταξύ τους και μπορεί να αποτελέσουν την αιτία εσφαλμένων ιατρικών ερμηνειών. Εάν η διαδικασία προσδιορισμού της PAPP-A που χρησιμοποιείται αλλάζει κατά την παρακολούθηση της θεραπείας, τότε οι τιμές PAPP-A που λαμβάνονται κατά τη μετάβαση στη νέα διαδικασία πρέπει να επιβεβαιωθούν με παράλληλες μετρήσεις με χρήση και των δύο μεθόδων.

Προοριζόμενη χρήση

Ανοσολογική μέθοδος για τον in vitro ποσοτικό προσδιορισμό της σχετιζόμενης με την κύηση πρωτεΐνης Α του πλάσματος σε ορό ανθρώπου.

Η ανάλυση αυτή προορίζεται για χρήση, σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους, στην αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης τρισωμίας 21 (σύνδρομο Down) κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις.

Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" (**e**lectro**c**hemi**l**uminescence **i**mmuno**a**ssay) προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές **cobas e**.

Περίληψη

Η σχετιζόμενη με την κύηση ανθρώπινη πρωτεΐνη Α του πλάσματος (PAPP-A) είναι μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 2 υπομονάδες με συνολικό μοριακό βάρος 200 kDa. Η PAPP-A ανήκει στην υπεροικογένεια των metzincin (μεθειονινο-ψευδαργυρο-πρωτεϊνάσες) των πεπτιδασών ψευδαργύρου και απομονώθηκε αρχικά από τον ορό εγκύων γυναικών, στον οποίο η συγκέντρωσή της αυξάνεται σταθερά μέχρι τον τοκετό. Η PAPP-A παράγεται από την τροφοβλάστη και εκκρίνεται στον ορό της μητέρας, όπου κυκλοφορεί κυρίως ως ετεροτετραμερές σύμπλοκο 2:2, μαζί με 2 υπομονάδες της πρόδρομης μορφής της μείζονος βασικής πρωτεΐνης των ηωσινοφίλων (proMBP).[1,2,3]

Η PAPP-A, σε συνδυασμό με την ελεύθερη βhCG και τον υπερηχογραφικό προσδιορισμό της αυχενικής διαφάνειας (NT), εντοπίζει γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κυοφορίας εμβρύου που έχει προσβληθεί από σύνδρομο Down, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (εβδομάδες 8-14) της κύησης.[4,5,6] Με χρήση αυτού του συνδυασμού δεικτών, έχουν αναφερθεί ποσοστά ανίχνευσης έως 70 % (μόνο δείκτες ορού) και 90 % (σε συνδυασμό με NT) με ψευδώς θετικό ποσοστό ίσο με 5 %.[5,7,8,9] Όταν στην υπερηχογραφική εξέταση συμπεριλαμβάνεται και η παρουσία του ρινικού οστού, το ποσοστό ανίχνευσης διαπιστώθηκε ότι φτάνει στο 97 %.[10] Με βάση την ηλικία της μητέρας, ο κίνδυνος προσβολής του εμβρύου από σύνδρομο Down μπορεί να υπολογιστεί με χρήση ενός ειδικού αλγορίθμου.[5,11,12] Με βάση την αξιολόγηση του κινδύνου που προκύπτει με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να ενδείκνυται η διενέργεια μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου (NIPT) σε εξωκυτταρικό εμβρυϊκό DNA ή επεμβατική διάγνωση.[13,14,15,16] Στις γυναίκες που βρέθηκε ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανευπλοειδίας κατά τον έλεγχο στο 1ο τρίμηνο θα πρέπει να παρασχεθεί γενετική συμβουλευτική και η επιλογή δειγματοληψίας χοριακών λαχνών (CVS) ή αμνιοκέντησης.[17]

Αρχή της μεθόδου

Αρχή διπλής ανοσοσήμανσης («σάντουιτς»). Συνολική διάρκεια της ανάλυσης: 18 λεπτά.

- 1η επώαση: 15 μL δείγματος, ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της PAPP-A και ένα μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της PAPP-A σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου[a)] αντιδρούν και σχηματίζουν σύμπλοκο «σάντουιτς».
- 2η επώαση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων ή του ηλεκτρονικού γραμμικού κώδικα.

a) Σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδυλο)ρουθηνίου(II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Αντιδραστήρια – διαλύματα εργασίας

Το σετ φορέων αντιδραστηρίων έχει σημανθεί ως PAPP-A.

M Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη (διαφανές πώμα), 1 φιαλίδιο, 6.5 mL:
Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη 0.72 mg/mL, συντηρητικό.

R1 Αντίσωμα έναντι της PAPP-A~βιοτίνη (γκρι πώμα), 1 φιαλίδιο, 9 mL:
Βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της PAPP-A 2.0 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα TRIS 50 mmol/L, pH 7.0, συντηρητικό.

R2 Αντίσωμα έναντι της PAPP-A~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (μαύρο πώμα), 1 φιαλίδιο, 9 mL:
Μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της PAPP-A σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου 1.0 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 50 mmol/L, pH 7.4, συντηρητικό.

Προφυλάξεις και προειδοποιήσεις

Για in vitro διαγνωστική χρήση από επαγγελματίες υγείας. Να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις, οι οποίες απαιτούνται κατά τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.

Μολυσματικά ή μικροβιακά απόβλητα:
Προειδοποίηση: να χειρίζεστε τα απόβλητα ως δυνητικώς βιολογικά επικίνδυνα υλικά. Απορρίψτε τα απόβλητα σύμφωνα με τις αποδεκτές οδηγίες και διαδικασίες του εργαστηρίου.

Περιβαλλοντικοί κίνδυνοι:
Εφαρμόστε όλους τους σχετικούς τοπικούς κανονισμούς απόρριψης, για να διασφαλίσετε την ασφαλή απόρριψη.

Διατίθεται, κατόπιν αιτήσεως, φύλλο δεδομένων ασφάλειας για επαγγελματίες χειριστές.

Το κιτ περιέχει συστατικά ταξινομημένα ως εξής σύμφωνα με την οδηγία (ΕΚ) αρ. 1272/2008:

Προειδοποίηση

H317 Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση.

Πρόληψη:

P261	Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη/αναθυμιάσεις/αέρια/σταγονίδια/ατμούς/εκνεφώματα.
P272	Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από το χώρο εργασίας.
P280	Να φοράτε προστατευτικά γάντια.

Ανταπόκριση:

P333 + P313	Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: Συμβουλευθείτε/Επισκεφθείτε γιατρό.
P362 + P364	Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε.

Απόρριψη:

P501	Απόρριψη του περιεχομένου/περιέκτη σε εγκεκριμένη μονάδα απόρριψης απορριμμάτων.

Η επισήμανση ασφάλειας του προϊόντος τηρεί τις οδηγίες GHS της Ε.Ε.

Τηλέφωνο επικοινωνίας: για όλες τις χώρες: +49-621-7590

Αποφύγετε το σχηματισμό αφρού σε όλα τα αντιδραστήρια και τους τύπους δειγμάτων (δείγματα, βαθμονομητές και διαλύματα ελέγχου).

Χειρισμός των αντιδραστηρίων

Τα αντιδραστήρια που περιέχονται στο κιτ αποτελούν μια έτοιμη προς χρήση μονάδα και δεν πρέπει να διαχωρίζονται.

Όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για τη σωστή χρήση καταχωρούνται μέσω του αντίστοιχου γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Φύλαξη και σταθερότητα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Να μην καταψύχεται.

Το κιτ αντιδραστηρίων Elecsys πρέπει να φυλάσσεται σε **όρθια** θέση, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης διαθεσιμότητα των μικροσφαιριδίων κατά την αυτόματη ανάμιξη πριν από τη χρήση.

Σταθερότητα:	
κλειστό, σε θερμοκρασία 2-8 °C	έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης
μετά το άνοιγμα, σε θερμοκρασία 2-8 °C	12 εβδομάδες
στους αναλυτές	3 εβδομάδες

Συλλογή δείγματος και προετοιμασία

Μόνο τα παρακάτω δείγματα αναλύθηκαν και βρέθηκαν αποδεκτά.

Ορός που συλλέγεται σε τυπικά σωληνάρια δειγματοληψίας ή σε σωληνάρια που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Να μη χρησιμοποιείται πλάσμα.

Σταθερό επί 25 ώρες σε θερμοκρασία 15-25 °C, επί 8 ημέρες στους 2-8 °C και επί 12 μήνες στους -20 °C (± 5 °C). Τα δείγματα μπορούν να καταψυχθούν 3 φορές.

Οι αναφερόμενοι τύποι δειγμάτων αναλύθηκαν με χρήση των σωληναρίων δειγματοληψίας που ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο τη στιγμή της ανάλυσης, δηλαδή δεν εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα σωληνάρια όλων των κατασκευαστών. Τα συστήματα δειγματοληψίας των διαφόρων κατασκευαστών ενδέχεται να περιέχουν διαφορετικά υλικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν αναλύετε δείγματα σε πρωτογενή σωληνάρια (συστήματα δειγματοληψίας), να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή των σωληναρίων.

Φυγοκεντρήστε τα δείγματα που περιέχουν ίζημα προτού εκτελέσετε την ανάλυση.

Μη χρησιμοποιείτε θερμο-αδρανοποιημένα δείγματα.

Μη χρησιμοποιείτε δείγματα ή διαλύματα ελέγχου που έχουν σταθεροποιηθεί με αζίδιο.

Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου βρίσκονται σε θερμοκρασία 20-25 °C πριν από τη μέτρηση.

Λόγω πιθανής εξάτμισης, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου που βρίσκονται στον αναλυτή πρέπει να αναλύονται/μετρώνται εντός 2 ωρών.

Παρεχόμενα υλικά

Για τα αντιδραστήρια, δείτε την ενότητα “Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας”.

Απαιτούμενα υλικά που δεν παρέχονται

- REF 04854101200, PAPP-A CalSet, για 4 x 1.0 mL
- REF 04899881200, PreciControl Maternal Care, για 6 x 2.0 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL αραιωτικό δειγμάτων ή
  REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL αραιωτικό δειγμάτων
- Συνήθης εργαστηριακός εξοπλισμός
- Αναλυτής **cobas e**

Πρόσθετα υλικά για τον αναλυτή **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL πρόσθετο νερού
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 υποδοχείς αντίδρασης
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 ρύγχη δειγματοληψίας
- REF 11800507001, Clean-Liner

Για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης τρισωμίας 21:

- REF 08860297190, Elecsys free βhCG, 100 προσδιορισμοί
- REF 04854080200, free βhCG CalSet, για 4 x 1.0 mL
- Κατάλληλο λογισμικό, π.χ. REF 05126193, SsdwLab (έκδοση V5.0 ή νεότερη)

Πρόσθετα υλικά για τους αναλυτές **cobas e** 601 και **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 υποδοχείς για την προθέρμανση των διαλυμάτων ProCell M και CleanCell M πριν από τη χρήση
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL διάλυμα καθαρισμού για το τελικό στάδιο λειτουργίας και την έκπλυση κατά την αλλαγή αντιδραστηρίου
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 θήκες x 84 υποδοχείς αντίδρασης ή ρύγχη δειγματοληψίας, σάκοι αποβλήτων
- REF 03023150001, WasteLiner, σάκοι αποβλήτων
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Πρόσθετα υλικά για όλους τους αναλυτές:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος

Ανάλυση

Για την καλύτερη δυνατή απόδοση της ανάλυσης, ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο και αφορούν τον αναλυτή που χρησιμοποιείτε. Ανατρέξτε στο αντίστοιχο εγχειρίδιο χρήσης για οδηγίες ανάλυσης ειδικές για τον συγκεκριμένο αναλυτή.

Η ομογενοποίηση του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων εκτελείται αυτόματα πριν από τη χρήση. Καταχωρήστε τις ειδικές παραμέτρους της ανάλυσης μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων. Στη σπάνια περίπτωση κατά την οποία η ανάγνωση του γραμμικού κώδικα είναι αδύνατη, πληκτρολογήστε τον 15ψήφιο αριθμό.

Αφήστε τα ψυχρά αντιδραστήρια να φθάσουν σε θερμοκρασία 20 °C περίπου και τοποθετήστε τα στο δίσκο αντιδραστηρίων (20 °C) του αναλυτή. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Το σύστημα ρυθμίζει αυτομάτως τη θερμοκρασία των αντιδραστηρίων και το άνοιγμα ή το κλείσιμο των φιαλιδίων.

Βαθμονόμηση

Ιχνηλασιμότητα: Η ανάλυση αυτή έχει τυποποιηθεί έναντι μιας ανάλυσης PAPP-A που διατίθεται στο εμπόριο, η οποία με τη σειρά της έχει τυποποιηθεί έναντι του πρότυπου παρασκευάσματος IRP 78/610 της WHO.

Κάθε σετ αντιδραστηρίων Elecsys διαθέτει μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα, η οποία περιέχει τα στοιχεία της βαθμονόμησης της συγκεκριμένης παρτίδας αντιδραστηρίων. Η προκαθορισμένη πρότυπη καμπύλη προσαρμόζεται στον αναλυτή με χρήση του αντίστοιχου CalSet.

Συχνότητα βαθμονόμησης: Η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται μία φορά για κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων, με χρήση νέου αντιδραστηρίου (δηλαδή προτού παρέλθουν 24 ώρες από την καταχώρηση του κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή).

Το διάστημα βαθμονόμησης μπορεί να παραταθεί με βάση αποδεκτή επαλήθευση της βαθμονόμησης από το εργαστήριο.

Η ανανέωση της βαθμονόμησης συνιστάται να γίνεται ως εξής:

- μετά από 12 εβδομάδες εφόσον χρησιμοποιείται η ίδια παρτίδα αντιδραστηρίων
- μετά από 7 ημέρες εφόσον χρησιμοποιείται το ίδιο κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή
- όπως απαιτείται, εάν π.χ. τα ευρήματα της διαδικασίας ελέγχου ποιότητας βρίσκονται εκτός των καθορισμένων ορίων

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας, χρησιμοποιήστε το PreciControl Maternal Care.

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και άλλο κατάλληλο υλικό ελέγχου.

Οι αναλύσεις των διαλυμάτων ελέγχου, για τα διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, θα πρέπει να εκτελούνται ως μεμονωμένοι προσδιορισμοί τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες όταν χρησιμοποιείται το αντιδραστήριο, μία φορά για κάθε κιτ αντιδραστηρίων και μετά από κάθε βαθμονόμηση.

Τα διαστήματα ελέγχου και τα όρια πρέπει να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις κάθε εργαστηρίου. Οι τιμές που λαμβάνονται θα πρέπει να βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μέτρα για διορθωτικές ενέργειες οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται εάν οι τιμές βρεθούν εκτός των καθορισμένων ορίων.

Εάν είναι απαραίτητο, επαναλάβετε τη μέτρηση των συγκεκριμένων δειγμάτων.

Ακολουθήστε τους ισχύοντες κρατικούς κανονισμούς και τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο ποιότητας.

Υπολογισμός

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας σε κάθε δείγμα (σε mIU/L, IU/L ή mIU/mL).

Συντελεστές μετατροπής: mIU/mL x 1000 = mIU/L

mIU/mL x 1 = IU/L

IU/L x 1000 = mIU/L

Περιορισμοί – αλληλεπιδράσεις

Εξετάστηκε η επίδραση των παρακάτω ενδογενών ουσιών και φαρμακευτικών ενώσεων στην απόδοση της ανάλυσης. Οι αλληλεπιδράσεις εξετάστηκαν έως τις συγκεντρώσεις που παρατίθενται και δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα αποτελέσματα.

Ενδογενείς ουσίες

Ουσία	Συγκέντρωση που ελέγχθηκε
Χολερυθρίνη	≤ 205 μmol/L ή ≤ 12 mg/dL
Αιμοσφαιρίνη	≤ 0.621 mmol/L ή ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Βιοτίνη	≤ 4912 nmol/L ή ≤ 1200 ng/mL
Ρευματοειδείς παράγοντες	≤ 1000 IU/mL
IgG	≤ 70 g/L

Κριτήριο: Για συγκεντρώσεις ≤ 40 mIU/L, η απόκλιση είναι ≤ 6 mIU/L. Για συγκεντρώσεις > 40-200 mIU/L, η απόκλιση είναι ≤ 15 %. Για συγκεντρώσεις > 200 mIU/L, η απόκλιση είναι ≤ 10 %.

Δεν παρατηρήθηκε hook effect υψηλής δόσης, σε συγκεντρώσεις PAPP-A έως και 120000 mIU/L.

Φαρμακευτικές ουσίες

Πραγματοποιήθηκαν εξετάσεις in vitro σε 18 κοινά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις λόγω εξαιρετικά υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων που είναι ειδικά για την αναλυόμενη ουσία, της στρεπταβιδίνης ή του ρουθηνίου. Οι επιδράσεις αυτές έχουν ελαχιστοποιηθεί μέσω κατάλληλου σχεδιασμού της ανάλυσης.

Σε περίπτωση που η μετρηθείσα τιμή PAPP-A είναι εμφανώς χαμηλή, π.χ. < 0.2 MoM (Πολλαπλάσιο διαμέσων), συνιστάται είτε να αποκλείεται η ανάλυση PAPP-A από τον υπολογισμό κινδύνου 1ου τριμήνου είτε να πραγματοποιείται προγεννητικός έλεγχος για τρισωμία κατά το 2ο τρίμηνο.

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και άλλα ευρήματα του ασθενούς.

Όρια και εύρη τιμών

Εύρος μέτρησης

4-10000 mIU/L (οριζόμενο από το όριο τυφλού και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το όριο τυφλού δίδονται ως < 4 mIU/L. Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως > 10000 mIU/L (ή έως και 100000 mIU/L για δείγματα αραιωμένα κατά 10 φορές).

Κατώτατα όρια μέτρησης

Όριο τυφλού, όριο ανίχνευσης και όριο ποσοτικοποίησης

Όριο τυφλού = 4 mIU/L

Όριο ανίχνευσης = 8 mIU/L

Όριο ποσοτικοποίησης = 20 mIU/L

Το όριο τυφλού, το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τις απαιτήσεις EP17-A2 του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων).

Το όριο τυφλού είναι η τιμή του 95ου εκατοστημορίου που ελήφθη από n ≥ 60 μετρήσεις δειγμάτων χωρίς αναλυόμενη ουσία τα οποία προέρχονταν από αρκετές ανεξάρτητες σειρές. Το όριο τυφλού αντιστοιχεί στη συγκέντρωση κάτω από την οποία βρίσκονται τα δείγματα χωρίς αναλυόμενη ουσία με πιθανότητα 95 %.

Το όριο ανίχνευσης καθορίζεται με βάση το όριο τυφλού και την τυπική απόκλιση των δειγμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. Το όριο ανίχνευσης αντιστοιχεί στην ελάχιστη συγκέντρωση αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί (τιμή υψηλότερη από το όριο τυφλού με πιθανότητα 95 %).

Το όριο ποσοτικοποίησης είναι η ελάχιστη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να μετρηθεί επαναλήψιμα, με CV ενδιάμεσης επαναληψιμότητας ≤ 20 %.

Αραίωση

Τα δείγματα με συγκεντρώσεις PAPP-A υψηλότερες από το εύρος μέτρησης μπορούν να αραιωθούν με το Diluent Universal. Η συνιστώμενη αραίωση είναι 1:10 (είτε αυτόματα στους αναλυτές είτε από τον χειριστή). Η συγκέντρωση του αραιωμένου δείγματος πρέπει να είναι ≥ 500 mIU/L.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τον χειριστή, το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή αραίωσης.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τους αναλυτές, το λογισμικό λαμβάνει αυτόματα υπ' όψιν του την αραίωση κατά τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του δείγματος.

Τιμές αναφοράς και κλινική απόδοση

Τα παρακάτω αποτελέσματα έχουν ληφθεί με την ανάλυση Elecsys PAPP-A:

1. Μελέτη εύρους τιμών αναφοράς με χρήση μιας ομάδας δειγμάτων από 250 υγιείς μη έγκυες δότριες (Μελέτη της Roche υπ' αρ. R04P026)

< 7.24 mIU/L (97.5ο εκατοστημόριο)

2. Μελέτη αξιολόγησης της απόδοσης της ανάλυσης Elecsys PAPP-A και της ανάλυσης Elecsys free βhCG για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης τρισωμίας 21 κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (μελέτη της Roche υπ' αρ. B05P020 και μελέτη της Roche υπ' αρ. CIM 000950)[18]

Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με τις αναλύσεις Elecsys free βhCG και Elecsys PAPP-A σε 6 κλινικά κέντρα στο Βέλγιο, την Ελβετία, τη Δανία, την Αγγλία και τη Γερμανία. Για το πρώτο τρίμηνο ήταν διαθέσιμες 4745 τιμές

PAPP-A (εβδομάδες κύησης 8+0 έως 13+6). Υπολογίστηκαν οι διάμεσες τιμές για κάθε ημέρα της αντίστοιχης ηλικίας κύησης. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τον αριθμό των τιμών που ήταν διαθέσιμες για κάθε εβδομάδα και τη διάμεση τιμή για το μέσο της αντίστοιχης εβδομάδας (εβδομάδα n+3). Η ηλικία κύησης υπολογίστηκε από την υπερηχογραφική μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους (CRL) του εμβρύου σύμφωνα με τον Robinson.[19]

Εβδομάδα κύησης	8+0 έως 8+6	9+0 έως 9+6	10+0 έως 10+6	11+0 έως 11+6	12+0 έως 12+6	13+0 έως 13+6
Αριθμός δειγμάτων	178	302	465	805	1557	1438
Διάμεση τιμή στο μέσο της εβδομάδας (mIU/L)	289	580	1144	1647	2664	4349

Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να διερευνήσει την εγκυρότητα των τιμών αναφοράς για το δικό του πληθυσμό ασθενών και, εάν απαιτείται, να καθορίσει δικό του εύρος τιμών αναφοράς.

Για προγεννητικό έλεγχο, συνιστάται να γίνεται περιοδική επαναξιολόγηση των διάμεσων τιμών.

Στοιχεία κλινικής απόδοσης

Εξετάστηκαν συνολικά 2629 κλινικά δείγματα ρουτίνας με γνωστή έκβαση. Τα 107 από αυτά τα 2629 δείγματα προέρχονταν από κυήσεις με επιβεβαιωμένο σύνδρομο Down. Όλα τα δείγματα μετρήθηκαν παράλληλα με εξετάσεις PAPP-A και ελεύθερης βhCG πιστοποιημένες από το FMF (Fetal Medicine Foundation – Ίδρυμα Εμβρυϊκής Ιατρικής). Η εκτίμηση του κινδύνου έγινε με χρήση του λογισμικού SsdwLab έκδοσης 5.0. Το λογισμικό αυτό χρησιμοποιεί έναν αλγόριθμο που περιγράφηκε από τους Palomaki et al.[20] μέσω μαθηματικών υπολογισμών για κατανομή Gauss πολλαπλών μεταβλητών, όπως έχουν ήδη δημοσιευτεί.[21] Η ανάλυση κινδύνου βασίζεται στην ηλικία της μητέρας, την αυχενική διαφάνεια, καθώς και στα αποτελέσματα των βιοχημικών παραμέτρων, διορθωμένα μέσω διάφορων συντελεστών όπως π.χ. βάρος της μητέρας, κάπνισμα και φυλετικό υπόβαθρο της εγκύου.

Υπολογισμός ατομικού κινδύνου

Ο υπολογισμός του ατομικού κινδύνου μιας γυναίκας να κυοφορεί ένα έμβρυο προσβεβλημένο από τρισωμία 21 έγινε χωρίς να ληφθούν υπ' όψιν δεδομένα αυχενικής διαφάνειας (NT), έτσι ώστε να καταδειχθεί η απόδοση των βιοχημικών μεθόδων. Ως συντελεστές διόρθωσης λήφθηκαν υπ' όψιν το βάρος της μητέρας και το κάπνισμα. Η συμφωνία της ανάλυσης κινδύνου, σε σύγκριση με ένα συνδυασμό ανταγωνιστικών μεθόδων, εξετάστηκε με χρήση της τιμής cutoff η οποία είχε ήδη καθοριστεί στο εργαστήριο που συμμετείχε.[22,23]

Αποτελεί ευθύνη του χρήστη να επιλέξει την τιμή cutoff που θα εφαρμόσει σε περαιτέρω διαδικασίες.

Στοιχεία ανάλυσης συμφωνίας

Α. Ανάλυση συμφωνίας σε κυήσεις χωρίς προσβολή (n = 2522)

Τιμή cutoff 5 % FPR[b)]	Κινδυνος > cutoff (Roche*)	Κινδυνος < cutoff (Roche*)
Κίνδυνος > cutoff (ανταγωνιστική μέθοδος**)	109 (4.32 %)	18 (0.71 %)
Κίνδυνος < cutoff (ανταγωνιστική μέθοδος**)	17 (0.67 %)	2378 (94.3 %)

b) FPR = ψευδώς θετικό ποσοστό

Σε 2522 μη προσβεβλημένα δείγματα, οι μέθοδοι της Roche ταξινόμησαν σωστά 2396 δείγματα (ειδικότητα: 95.0 %) σε σύγκριση με 2395 (ειδικότητα: 95.0 %) που ταξινομήθηκαν σωστά από τις ανταγωνιστικές μεθόδους.

Β. Συχνότητα ανίχνευσης σε κυήσεις με επιβεβαιωμένη τρισωμία 21 (n = 107)

Τιμή cutoff 5 % FPR	Κινδυνος > cutoff (Roche*)	Κινδυνος < cutoff (Roche*)
Κίνδυνος > cutoff (ανταγωνιστική μέθοδος**)	86 (80.4 %)	0
Κίνδυνος < cutoff (ανταγωνιστική μέθοδος**)	4 (3.74 %)	17 (15.9 %)

Σε 107 προσβεβλημένα δείγματα, οι μέθοδοι της Roche έδειξαν μια συχνότητα ανίχνευσης ίση με 84.1 % (90/107) σε σύγκριση με 80.4 % (86/107) που ελήφθη με τις ανταγωνιστικές μεθόδους.

* Συνδυασμός αποτελεσμάτων από τις αναλύσεις Elecsys PAPP-A και Elecsys free βhCG

** Συνδυασμός αποτελεσμάτων από τις ανταγωνιστικές μεθόδους PAPP-A και ελεύθερης βhCG

Ειδικά στοιχεία απόδοσης

Παρακάτω δίνονται αντιπροσωπευτικά στοιχεία απόδοσης για τους αναλυτές. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στα διάφορα εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν.

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση αντιδραστηρίων Elecsys, δεξαμενής ορών ανθρώπου και προτύπων ελέγχου, σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο (EP05-A3) του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων): 2 σειρές αναλύσεων την ημέρα εις διπλούν η κάθε μία επί 21 ημέρες (n = 84). Ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Αναλυτής **cobas e** 411					
		Αναπαραγωγι-μότητα		**Ενδιάμεση επαναληψι-μότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή mIU/L	SD mIU/L	CV %	SD mIU/L	CV %
Ορός ανθρώπου 1	23.5	0.397	1.7	0.762	3.2
Ορός ανθρώπου 2	116	2.10	1.8	4.37	3.8
Ορός ανθρώπου 3	283	4.48	1.6	8.65	3.1
Ορός ανθρώπου 4	3826	81.0	2.1	162	4.2
Ορός ανθρώπου 5	7644	161	2.1	321	4.2
PC[c)] Maternal Care 1	5092	107	2.1	191	3.7
PC Maternal Care 2	2519	53.4	2.1	99.0	3.9
PC Maternal Care 3	247	4.03	1.6	8.84	3.6

c) PC = PreciControl

Αναλυτές **cobas e** 601 και **cobas e** 602					
		Αναπαραγωγι-μότητα		**Ενδιάμεση επαναληψι-μότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή mIU/L	SD mIU/L	CV %	SD mIU/L	CV %
Ορός ανθρώπου 1	22.4	0.888	4.0	0.940	4.2
Ορός ανθρώπου 2	121	1.64	1.4	2.67	2.2
Ορός ανθρώπου 3	296	4.23	1.4	6.16	2.1
Ορός ανθρώπου 4	4017	88.7	2.2	102	2.5
Ορός ανθρώπου 5	8170	175	2.1	250	3.1
PC Maternal Care 1	5429	98.5	1.8	168	3.1
PC Maternal Care 2	2623	49.6	1.9	76.1	2.9
PC Maternal Care 3	261	3.74	1.4	6.87	2.6

Σύγκριση μεθόδου

Μετά από σύγκριση της ανάλυσης Elecsys PAPP-A (y) με μια ανάλυση PAPP-A που διατίθεται στο εμπόριο (x), με χρήση κλινικών δειγμάτων, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις:

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 3358

Passing/Bablok[24]	Γραμμική παλινδρόμηση
y = 0.942x + 74.8	y = 0.938x + 85.5
τ = 0.923	r = 0.985

Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 30.5 και 9990 mIU/L.

Αναλυτική ειδικότητα

Δεν ανιχνεύτηκε διασταυρούμενη αντίδραση με το αγγειοτενσινογόνο.

Βιβλιογραφία

1 Bischof P. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. Seminars in Reproductive Endocrinology 1992;10(2):127-135.

2 Rosen SW. New Placental Proteins: Chemistry, Physiology and Clinical Use. Placenta 1986;7:575-594.

3 Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, et al. Complex of Pregnancy-associated Plasma Protein-A and the Proform of Eosinophil Major Basic Protein. J Biol Chem 2003;278(4):2106-2117.

4 Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. Obstetrics & Gynecology 2006;108(5):1192-1199.

5 Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011;31(1):7-15.

6 Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. Ann Clin Biochem 2002;39:567-576.

7 Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).

8 Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. New Eng J Med 2005;353(19):2001-2011.

9 Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:221-226.

10 Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn 2003;23:306-310.

11 Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:618-624.

12 Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β-hCG and PAPP-A: a 5-years prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:528-534.

13 Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. Fetal Diagn Ther 2014;35:185-192.

14 Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(3):183-187.

15 Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, et al. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:74-83.

16 Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:48-54.

17 ACOG Practice Bulletin No. 77. Obstet Gynecol 2007;109:217-227.

18 Tørring N, Aulesa C, Eiben B, et al. Performance characteristics of Elecsys free βhCG and PAPP-A for first trimester trisomy 21 risk assessment in gestational weeks 8+0 to 14+0. LaboratoriumsMedizin 2016;40(1):21-29.

19 Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975;82(9):702-710.

20 Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum α-fetoprotein, age, and Down syndrome risk. Am J Obstet Gynecol 1987;156:460-463.

21 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;27:452-458.

22 Bray I, Wright DE, Davies C, et al. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets. Prenat Diagn 1998;18:9-20.

23 Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. Clin Chim Acta 2002;323:1-16.

24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του συγκεκριμένου αναλυτή, στα αντίστοιχα φύλλα εφαρμογής, στις πληροφορίες προϊόντος και στα φύλλα μεθόδου όλων των απαραίτητων συστατικών (εάν είναι διαθέσιμα για τη χώρα σας).

Σε αυτό το φύλλο μεθόδου χρησιμοποιείται πάντοτε μια τελεία (στιγμή) ως υποδιαστολή, προκειμένου να σηματοδοτεί το όριο μεταξύ του ακέραιου και του κλασματικού μέρους ενός δεκαδικού αριθμού. Δεν χρησιμοποιούνται τελείες ως διαχωριστικά στις χιλιάδες.

Οποιοδήποτε σοβαρό περιστατικό που προκύπτει σε σχέση με τη συσκευή θα αναφέρεται στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του Κράτους-Μέλους, στο οποίο κατοικεί ο χρήστης ή/και ο ασθενής.

Μπορείτε να βρείτε την αναφορά της Περίληψης των χαρακτηριστικών ασφάλειας και των επιδόσεων εδώ:
https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Σύμβολα

Η Roche Diagnostics χρησιμοποιεί τα ακόλουθα σύμβολα και σήματα πέραν αυτών που παρατίθενται στο πρότυπο ISO 15223-1 (για τις Η.Π.Α.: επισκεφτείτε τη διαδικτυακή τοποθεσία dialog.roche.com για τον ορισμό των συμβόλων που χρησιμοποιούνται):

CONTENT	Περιεχόμενα του κιτ
SYSTEM	Αναλυτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιδραστήρια
REAGENT	Αντιδραστήριο
CALIBRATOR	Βαθμονομητής
→	Όγκος μετά την ανασύσταση ή την ανάμιξη
GTIN	Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας

Οι προσθήκες, οι διαγραφές ή οι αλλαγές υποδεικνύονται από μια λωρίδα υπόδειξης αλλαγής στο περιθώριο.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606

Roche