

NADAL® PSA Test (test cassette)

REF 602003



DE	Gebrauchsanweisung	2	CZ	Návod k použití	30
EN	Instructions for use	6	FI	Käyttöohje	34
FR	Instructions d'utilisation	10		Symbols	39
ES	Instrucciones de uso	14		Our Teams	40
IT	Istruzioni per l'uso	18			
PL	Sposób użycia	22			
PT	Instruções de Utilização	26			

IVD **C** **€0197**

1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® PSA Test ist ein schneller, visueller Immunoassay für den semiquantitativen vorläufigen Nachweis von prostata-spezifischem Antigen (PSA) in humanen Serum-, Plasma- oder Vollblutproben mit dem Cut-off von 4 ng/ml. Der Test erfasst das Gesamt-PSA (total PSA = tPSA). Der NADAL® PSA Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von Prostatakrebs durch professionelle Anwender ausgelegt, da erhöhte PSA-Konzentrationen häufig auf ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome hinweisen.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

Prostatakrebs ist die häufigste Krebsart bei Männern und die dritthäufigste Todesursache durch Krebs bei Männern in Deutschland. Das altersstandardisierte Vorkommen von Prostatakrebs unterscheidet sich weltweit. In Europa gibt es ein Gefälle von Norden nach Süden. In den USA ist die Krebsrate am höchsten. Afro-amerikanische Männer sind besonders betroffen. Die Krebsinzidenz steigt bei Männern im Alter über 40 Jahren drastisch an und tritt bei 50% der Männer über 70 Jahren auf. Die Einführung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker führte zu einer deutlichen Steigerung des Nachweises von Prostatakarzinomen insbesondere in frühen Stadien. Betrachtet man PSA vom biologischen Standpunkt aus, ist es ein 33-kDa-großes Protein, das in der Prostata drüse synthetisiert wird. Es fungiert als Serinprotease und dient dazu, die Samenflüssigkeit zu verflüssigen. Es ist im normalen, gutartigen hyperplastischen und bösartigen Prostatagewebe sowie im metastatischen Prostatakrebs und in der Samenflüssigkeit vorhanden. Eine Erhöhung der Serumkonzentration wird sowohl bei Patienten mit einer gutartigen prostatatischen Hypertrophie als auch mit einem Prostatakarzinom gemeldet, aber selten bei gesunden Männern. PSA ist im Serum von gesunden Frauen fast nicht vorhanden. Die PSA-Konzentration im Serum oder Plasma von normalen gesunden Männern sollte niedriger als 4 ng/ml sein. Wenn die strukturelle Integrität der Prostata gestört ist und/oder die Drüse vergrößert ist, kann sich die Menge an PSA im Blut/Serum/Plasma erhöhen und Konzentrationen bis zu 200 ng/ml erreicht werden. Bei dem Cut-off von 4 ng/ml PSA ist eine weitere medizinische Analyse zu empfehlen, auch wenn in einem PSA-Konzentrationsbereich von 4-10 ng/ml erhöhte Werte häufig nicht durch Krebs, sondern durch andere Faktoren, wie z. B. eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder Prostatitis verursacht werden. PSA-Konzentrationen von >10 ng/ml weisen stark auf das Vorhandensein von Prostatakarzinomen hin. Auch wenn eine ethnische und/oder altersspezifische Modifikation des Cut-offs in der Literatur diskutiert wird, ist die PSA-Menge von 4 ng/ml ein allgemein akzeptierter Wert, bei dem Folgeuntersuchungen des Patienten durchgeführt werden sollten.

3. Testprinzip

Der NADAL® PSA Test ermöglicht den Nachweis von prostata-spezifischem Antigen durch visuelle Interpretation der Farbentwicklung auf dem internen Teststreifen. Anti-PSA-Antikörper sind im Testlinienbereich der Membran immobilisiert. Während der Testung reagiert die Probe mit weiteren anti-PSA-Antikörpern, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Sample Pad des internen Teststreifens vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch

Kapillarkraft die Membran entlang und interagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Wenn die PSA-Konzentration in der Probe ≥ 4 ng/ml beträgt, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich (T) der Membran. Die Referenzlinie (R) erscheint unabhängig von der Anwesenheit von PSA. Bei PSA-Konzentrationen von ca. 10 ng/ml stimmt die Farbintensität der Testlinie (T) und die der Referenzlinie (R) überein, was eine semiquantitative Auswertung des PSA-Spiegels ermöglicht.

Das Erscheinen der farbigen Linie im Kontrolllinienbereich (C) dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

4. Bestandteile der Testpackung

- 20 NADAL® PSA Testkassetten (inkl. Einwegpipetten)
- 1 Puffer „Buffer“
- 1 Gebrauchsanweisung

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Timer
- Probensammelbehälter
- Zentrifuge (nur für Serum/Plasma)
- Lanzetten (nur für Vollblut aus der Fingerkuppe)

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Tests nicht ein. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie den Test nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosiervorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Test nicht verwenden, wenn der Folienbeutel beschädigt ist.
- Tests nicht wiederverwenden.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontaminierung zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigener Probensammelbehälter verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits umgegangen wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichts-

maßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.

- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Sanitärzustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Feuchtigkeit und Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

- Der NADAL® PSA Test ist nur für den Gebrauch mit humanen Serum-, Plasma- oder Vollblutproben ausgelegt.
- Die Einnahme von Finasterid (5-Alpha-Reduktase-Inhibitor) senkt die PSA-Konzentration um max. 50%. Dies sollte bei der Ergebnisauswertung berücksichtigt werden.
- Verschiedene Faktoren können den PSA-Wert erhöhen und sollten vor der Probenentnahme in den folgenden Zeiträumen vermieden werden. Bitte weisen Sie Ihre Patienten diesbezüglich an:
 - Radfahren: 24 Stunden vor der Probensammlung
 - Sexuelle Aktivitäten (Ejakulation): 24-48 Stunden vor der Probenentnahme
 - Manipulation der Prostata bei ärztlichen Untersuchungen. Folgende Zeitabstände werden vor der Probenentnahme empfohlen:

Behandlung	Intervall
Prostatabiopsie	> 6 Wochen
Transurethrale Resektion der Prostata	> 6 Wochen
Transrektale Prostatazonographie	> 1 Woche
Starre Urethrozystoskopie	> 1 Woche
Digitale rektale Untersuchung	3 Tage – 1 Woche
Prostatamassage	> 1 Woche

- Behälter mit Antikoagulanzen wie EDTA, Citrat oder Heparin sollten zur Plasmavorbereitung oder für venöse Vollblutproben verwendet werden. Nur klare, nicht-hämolytische Proben werden für die Testung empfohlen. Serum oder Plasma sollten so bald wie möglich vom Blut getrennt werden, um eine Hämolyse zu vermeiden.
- Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum auf. Serum- und Plasmaproben können bei 2-8°C bis zu 3 Tage gelagert werden. Für eine längere Lagerung sollten die Proben bei -20°C gelagert werden. Venöses Vollblut sollte bei 2-8°C aufbewahrt werden, wenn der Test innerhalb von 2 Tagen nach Probenentnahme durchgeführt wird. Frieren Sie die Vollblutproben nicht ein. Vollblutproben aus Fingerpunktion sollten unverzüglich getestet werden.
- Bringen Sie die Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Eingefrorene Proben sollten vor der Testdurchführung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden.

Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

- Wenn Proben versendet werden sollen, sollten diese gemäß geltender Verordnungen für ätiologische Mittel verpackt werden.
- Ikterische, lipämische, hämolytische, wärmebehandelte oder kontaminierte Proben können zu falschen Ergebnissen führen.

9. Testdurchführung

Bringen Sie die Tests, Proben, Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C). Öffnen Sie den Folienbeutel erst, wenn Sie bereit sind den Test durchzuführen.

- Entnehmen Sie die Testkassette dem Folienbeutel und legen Sie sie auf eine saubere und ebene Oberfläche. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn der Test innerhalb einer Stunde nach Öffnung des Folienbeutels durchgeführt wird.

2. a) Für Serum- oder Plasmaproben:

Halten Sie die mitgelieferte Einwegpipette senkrecht und geben Sie 1 Tropfen Serum/ Plasma in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.



b) Für venöse Vollblutproben:

Halten Sie die mitgelieferte Einwegpipette senkrecht und geben Sie 2 Tropfen Vollblut in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.



c) Für Vollblutproben aus Fingereinstich:

Lassen Sie 2 hängende Tropfen der Vollblutprobe direkt aus dem Fingereinstich in die Probenvertiefung (S) der Testkassette fallen.



Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen in der Probenvertiefung (S) und geben Sie keine Lösung ins Ergebnissenster.

Wenn der Test zu laufen beginnt, werden Sie beobachten wie eine farbige Flüssigkeit über die Membran wandert.



- Geben Sie 1 Tropfen Puffer in die Probenvertiefung (S) der Testkassette. Starten Sie den Timer.
- Warten Sie darauf, dass die farbigen Linien erscheinen. Werten Sie das Testergebnis nach 5 Minuten aus. Nach mehr als 10 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



10. Testauswertung

Positiv

Drei farbige Linien erscheinen auf der Membran. Eine Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die anderen zwei Linien

erscheinen jeweils im Testlinienbereich (T) und im Referenzlinienbereich (R).

- Wenn die Farbintensität der Testlinie (T) schwächer als die der Referenzlinie (R) ist, weist dies auf eine PSA-Konzentration zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml hin.
- Wenn die Farbintensität der Testlinie (T) gleich oder ähnlich der Intensität der Referenzlinie (R) ist, weist dies auf eine PSA-Konzentration von ca. 10 ng/ml hin.
- Wenn die Farbintensität der Testlinie (T) stärker als die der Referenzlinie (R) ist, weist dies auf eine PSA-Konzentration von über 10 ng/ml hin.



Negativ

Zwei farbige Linien erscheinen auf der Membran. Eine Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere Linie erscheint im Referenzlinienbereich (R). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie. Das Ergebnis zeigt, dass die PSA-Konzentration in der Probe weniger als 4 ng/ml beträgt.

Ungültig

Die Kontrolllinie (C) und/oder die Referenzlinie (R) erscheinen nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine dieser Linien gebildet haben, müssen verworfen werden. Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.



Hinweis:

- Bei der Cut-off-Konzentration von 4 ng/ml ist die Farbintensität der Testlinie (T) schwach. Daher sollte jede Farbtonung im Testlinienbereich (T) als positives Ergebnis betrachtet werden.
- Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

11. Qualitätskontrolle

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

Die Gute Laborpraxis (GLP) empfiehlt den Einsatz von Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® PSA Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch bestimmt und sollte nur für den semiquantitativen Nachweis von PSA in humanen Serum-, Plasma- oder Vollblutproben verwendet werden.
- Der NADAL® PSA Test zeigt nur das Vorhandensein von PSA in der Probe an und sollte nicht als einziges Kriterium bei der Diagnose des Prostatakrebs verwendet werden. Der Test ist nur als Hilfsmittel bei der Diagnose von Prostatakrebs ausgelegt, da erhöhte PSA-Werte nur ein Indikator für ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko sind.
- Eine signifikante Anzahl von Patienten mit BPH (über 15%) und weniger als 1% der gesunden Personen weisen erhöhte PSA-Werte auf. Wie bei allen diagnostischen Tests sollte die endgültige Diagnose vom Arzt nach der Evaluierung aller klinischen und labortechnischen Befunde gestellt werden.
- Der Cut-off von 4 ng/ml ist weithin anerkannt, jedoch werden alters- und ethnisch-spezifische Modifikationen diskutiert. Vor der Verwendung des Tests stellen Sie sicher, dass 4 ng/ml ein geeigneter Cut-off für Ihre Zwecke ist, z. B. für Männer jünger als 45 Jahre kann dieser Cut-off möglicherweise zu hoch sein.
- Es wird empfohlen, auch bei negativen Testergebnissen die PSA-Werte in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.
- Der Test sollte nicht für die Überwachung des PSA-Spiegels nach einer Prostatektomie verwendet werden, da die erwarteten Konzentrationen zu niedrig sind, um mit dem Test nachgewiesen zu werden.
- Die Linienintensitäten sollten nicht zur Quantifizierung der PSA-Konzentrationen verwendet werden. Das Testergebnis ist semiquantitativ und erlaubt nur grobe Schätzung der Konzentrationsbereiche von ≥ 4 ng/ml und < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Diese Auflösung ist nicht ausreichend, um eine Erhöhung der PSA-Konzentrationen über die Zeit zu überwachen.
- Negative Testergebnisse sollten nicht dazu verwendet werden, das Risiko eines Prostatakrebs auszuschließen, da einige Tumoren nicht zu erhöhten PSA-Werten führen. Daher ist der Test nicht dafür ausgelegt, herkömmliche diagnostische Untersuchungen zu ersetzen, sondern um sie zu ergänzen. Dadurch erhöht die PSA-Testung den Nachweis von Prostatakarzinomen in frühen Stadien.
- Die PSA-Konzentrationen können durch die im Punkt 8. "Probennahme, -vorbereitung und -lagerung" aufgeführten Bedingungen vorübergehend erhöht oder verringert werden. Diese Bedingungen sollten bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden.
- Zusätzliche individuelle Prostatakrebs-Risikobewertungen (z. B. quantitative PSA-Testung, PSA-Dichte, PSA-Geschwindigkeit oder Verhältnis von freiem zu komplexiertem PSA, Prostata-Bildgebung) können hilfreich sein, um zu entscheiden, welche Folgemaßnahmen für Patienten mit positiven Testergebnissen eingeleitet werden sollten.
- Der Test weist zuverlässig 4 ng/ml durch das Erscheinen einer schwachen Testlinie (T) nach. Um eine zuverlässige Bildung der Testlinie bei 4 ng/ml zu gewährleisten, kann es

nicht ausgeschlossen werden, dass Konzentrationen etwas niedriger als 4 ng/ml gelegentlich mit sehr schwachen Linien nachgewiesen werden.

- Proben von Patienten, welche monoklonale Antikörper aus der Maus für diagnostische oder therapeutische Zwecke erhalten haben, können humane anti-Maus-Antikörper enthalten (HAMA). Solche Proben können entweder erhöhte oder erniedrigte Werte aufweisen, wenn sie mit Test-Kits, die monoklonale Antikörper aus der Maus verwenden, getestet werden.

2. Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
3. Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
4. Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
5. Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

13. Leistungsmerkmale des Tests

Kalibrierung

Der Test wird gegen den WHO International Standard (Prostate-Specific Antigen Free, NIBSC code: 96/668) kalibriert.

Klinische Leistung

244 positive Proben (PSA $\geq$ 4 ng/ml) und 361 negative (PSA < 4 ng/ml) wurden mit einem EIA bestimmt und mit dem NADAL® PSA Test getestet. Die relative diagnostische Leistung für den Cut-off von 4 ng/ml ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Der NADAL® PSA Test vs. EIA

		EIA		Total
		+	–	
NADAL® PSA Test	+	241	5	246
	–	3	356	359
	Total	244	361	605

Relative Sensitivität: 98,8% (97,3%-100,0%)

Relative Spezifität: 98,6% (97,6%-100,0%)

Gesamtübereinstimmung: 98,7% (98,7%-98,8%)

Für die Genauigkeit der semiquantitativen Einstufung der Konzentrationsbereiche wurden folgende Ergebnisse erzielt:

		EIA				
		Konzentrations- bereich [ng/ml]	<4	4-10	>10	Total
NADAL® PSA Test	<4	356	3	0	359	
	4-10	5	86	3	94	
	>10	0	4	148	152	
	Total	361	93	151	605	

Übereinstimmung (<4): 98,6%

Übereinstimmung (4-10): 92,5%

Übereinstimmung (>10): 98,0%

Interferenz-Testung

Die folgenden Substanzen interferieren nicht mit dem Test bei den aufgeführten Konzentrationen:

Ascorbinsäure, Gentsinsäure, Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Coffein, Harnsäure (jeweils 20 mg/dl), Hämoglobin (1.000 mg/dl), Oxalsäure (60 mg/dl), Bilirubin (1.000 mg/dl), Triglyceride (3.000 mg/dl).

Intra- und Inter-Chargen Variabilität

PSA-Konzentrationen von 0, 2, 4, 10, und 20 ng/ml wurden mit > 99,9% korrekt bestimmt, als sie in einer 10-fach-Bestimmung mit drei unabhängigen Chargen getestet wurden.

14. Referenzen

1. Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651

Rev. 1, 2016-05-10 OM/JBo

1. Intended Use

The NADAL® PSA Test is a rapid visual immunoassay for the semiquantitative presumptive detection of prostate-specific antigen (PSA) in human serum, plasma or whole blood specimens with a cut-off of 4 ng/ml. The test detects total PSA (tPSA). The NADAL® PSA Test is intended for use as an aid in the diagnosis of prostate cancer by professional users as elevated PSA levels frequently indicate an increased risk of prostate carcinomas.

2. Introduction and Clinical Significances

Prostate cancer is the most frequent type of cancer found in men and the third most common cause of death due to cancer in men in Germany. Age-standardised incidences of prostate cancer differ worldwide. In Europe there is a decline from North to South. In the USA, incidences of prostate cancer are the highest, with Afro-American males especially affected. Incidences increase dramatically in males over 40 years of age, occurring in 50% of those over 70 years. The introduction of prostate specific antigen (PSA) as a tumor marker has led to a significant increase in the detection of prostate carcinomas, especially those in early stages. Looking at PSA from a biological viewpoint, it is a 33 kDa protein that is synthesised in the prostatic gland. It functions as a serine protease and serves to liquefy the seminal fluid. It is present in normal, benign hyperplastic and malignant prostate tissues as well as in metastatic prostate cancer and in seminal fluid. An elevation of the serum concentration is reported in patients with both benign prostatic hypertrophy (BPH) and prostate carcinoma, but rarely in healthy men. PSA is almost absent in the serum of healthy women. The PSA level in serum or plasma of normal healthy men should be lower than 4 ng/ml. If the structural integrity of the prostate is disturbed and/or the gland size is increased, the amount of PSA in blood/serum/plasma may rise, reaching levels of up to 200 ng/ml. At the cut-off of 4 ng/ml PSA, further medical analysis is recommended, even though in the PSA concentration range of 4-10 ng/ml the elevated levels are frequently not caused by cancer but by other factors, such as benign prostatic hyperplasia or prostatitis. PSA concentrations of >10 ng/ml strongly indicate the presence of prostatic carcinoma. Although an ethnical and/or age-specific modification of the cut-off has been discussed in the literature, the PSA amount of 4 ng/ml is the generally accepted value at which follow-up examinations of the patient should be carried out.

3. Test Principle

The NADAL® PSA Test enables the detection of prostate-specific antigen through visual interpretation of colour development on the internal test strip. Anti-PSA antibodies are immobilised in the test line region of the membrane. During testing, the specimen reacts with further anti-PSA antibodies conjugated to coloured particles and precoated onto the sample pad of the internal test strip. The mixture then migrates along the membrane by capillary action and interacts with reagents on the membrane. If the PSA concentration in the sample is ≥ 4 ng/ml, a coloured line appears in the test line region (T) of the membrane. The reference line (R) forms independently of the presence of PSA. At PSA concentrations of around 10 ng/ml the colour intensity

of the test line (T) and that of the reference line (R) match allowing a semiquantitative estimation of the PSA level. The appearance of a coloured line in the control line region (C) serves as a procedural control, indicating that a proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

4. Reagents and Materials Supplied

- 20 NADAL® PSA test cassettes (incl. disposable pipettes)
- 1 Buffer
- 1 package insert

5. Additional Materials Required

- Timer
- Specimen collection container
- Centrifuge (for serum/plasma only)
- Lancets (for fingerstick whole blood only)

6. Storage & Stability

The test kit should be stored at 2-30°C until the expiry date printed on the packaging. The test cassette must remain in the sealed foil pouch until use. Do not freeze tests. Care should be taken to protect the components of the test kit from contamination. Do not use tests if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipments, containers or reagents can lead to false results.

7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the test procedure prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the package.
- Do not use the test if the foil pouch is damaged.
- Do not reuse tests.
- Do not add samples to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Avoid cross-contamination of specimens by using a new specimen collection container for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when specimens are being assayed.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious, and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Humidity and temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be discarded according to local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

- The NADAL® PSA Test is intended for use with human serum, plasma or whole blood specimens only.
- Intake of Finasteride (5-alpha-reductase inhibitor) reduces the PSA concentration by a maximum of 50%. This should be considered in the interpretation of the results.
- Different factors may increase the PSA level and should be avoided during the following intervals before sample collection. Please instruct your patients in this regard:
 - Cycling: 24 hours before sample collection.
 - Sexual activities (ejaculation): 24-48 hours before sample collection.
 - Manipulation of the prostate in medical examinations. The following intervals are recommended before sample collection:

Examination	Interval
Prostate biopsy	> 6 weeks
Transurethral resection of the prostate	> 6 weeks
Transrectal prostatic ultrasound	> 1 week
Rigid cystoscopy	> 1 week
Digital rectal examination	3 days – 1 week
Prostate massage	> 1 week

- Containers containing anticoagulants such as EDTA, citrate or heparin should be used for plasma preparation or venous whole blood samples. Only clear, non-hemolysed specimens are recommended for use with this test. Serum or plasma should be separated from blood as soon as possible to avoid hemolysis.
- Perform testing immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods. Serum and plasma specimens can be stored at 2-8°C for up to 3 days. For long-term storage, specimens should be kept below -20°C. Whole blood collected by venipuncture should be stored at 2-8°C if the test is to be run within 2 days of collection. Do not freeze whole blood specimens. Whole blood collected by fingerstick should be tested immediately.
- Bring specimens to room temperature prior to testing. Frozen specimens should be completely thawed and mixed well prior to testing. Avoid repeated freezing and thawing of specimens.
- If specimens are to be shipped, they should be packed in compliance with all applicable regulations for transportation of etiological agents.
- Icteric, lipemic, hemolysed, heat treated and contaminated specimens may cause erroneous results.

9. Test Procedure

Bring tests, specimens, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) before use. Do not open foil pouches until you are ready to perform the assay.

1. Remove the test cassette from the foil pouch and place it on a clean, level surface. Label the test cassette with a patient or control identification. The best results will be obtained, if the assay is performed within one hour after opening the foil pouch.

2. a) For serum or plasma specimens:

Holding the provided disposable pipette vertically, transfer 1 drop of serum/plasma to the specimen well (S) of the test cassette.

b) For venipuncture whole blood specimens:

Holding the provided disposable pipette vertically, transfer 2 drops of whole blood to the specimen well (S) of the test cassette.

c) For fingerstick whole blood specimens:

Allow 2 hanging drops of fingerstick whole blood to fall into the center of the specimen well (S) of the test cassette.

Avoid trapping air bubbles in the specimen well (S) and do not add any solution to the result area.

As the test begins to run, you will observe a coloured liquid migrate along the membrane.

3. Add 1 drop of buffer to the sample well (S). Start the timer.
4. Wait for the coloured lines to appear. The result should be read after 5 minutes. Do not interpret the result after more than 10 minutes.

10. Result Interpretation

Positive

Three coloured lines appear on the membrane. One line appears in the control line region (C) and the other two lines appear respectively in the test line region (T) and the reference line region (R).

- If the colour intensity of the test line (T) is weaker than that of the reference line (R), this indicates a PSA level of between 4 ng/ml and 10 ng/ml.
- If the colour intensity of the test line (T) is equal or close to that of the reference line (R), this indicates a PSA level of approximately 10 ng/ml.
- If the colour intensity of the test line (T) is stronger than that of the reference line (R), this indicates a PSA level of above 10 ng/ml.

Negative

Two coloured lines appear on the membrane. One line appears in the control line region (C) and the other line appears in the reference line region (R). No coloured line appears in



the test line region (T). This result indicates that the PSA concentration in the sample is less than 4ng/ml.

Invalid

The control line (C) and/or the reference line (R) fail(s) to appear. Results from any test which has not produced each of these lines at the specified reading time should be discarded. Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.



Note:

- At the cut-off concentration of 4 ng/ml, the colour intensity of the test line (T) is faint. Therefore, any shade of colour in the test line region (T) should be considered positive.
- Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for control line failure.

11. Quality Control

An internal procedural control is included in the test cassette:

A coloured line appearing in the control line region (C) is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, adequate membrane wicking and correct procedural technique.

Good laboratory practice (GLP) recommends the use of control materials to ensure proper test kit performance.

12. Limitations

- The NADAL® PSA Test is for professional *in-vitro* diagnostic use and should only be used for the semiquantitative detection of PSA in human serum, plasma or whole blood specimens.
- The NADAL® PSA Test only indicates the presence of PSA in the specimen and should not be used as the sole criterion for the diagnosis of prostate cancer. The test is intended for use only as an aid in diagnosis of prostate cancer, as elevated PSA levels are only an indicator of an increased risk of prostate cancer.
- A significant number of patients with BPH (over 15%) and fewer than 1% of healthy individuals have elevated PSA levels. As with all diagnostic tests, a confirmed diagnosis should only be made by a physician after all clinical and laboratory findings have been evaluated.
- The cut-off of 4 ng/ml is widely accepted; however, age-specific and ethnic-specific modifications have been discussed. Before using the assay, ensure that 4 ng/ml is a suitable cut-off for your purpose, e.g. for men younger than 45 years this cut-off might be too high.
- It is recommended to check PSA levels at regular intervals, even in light of negative test results.
- The test should not be used for monitoring PSA levels after prostatectomy, as the expected levels are too low to be detected with the assay.
- Line intensities should not be used to quantify PSA concentrations. The test result is semiquantitative and only allows rough estimation of concentration ranges of

≥4 ng/ml and <10 ng/ml, ≈10 ng/ml, >10 ng/ml. This resolution is not sufficient to monitor the increase of PSA concentrations over the time.

- Negative test results should not be used to exclude the risk of prostate cancer as some tumors do not lead to elevated PSA levels. Therefore, the test is not meant to substitute conventional diagnostic examinations but rather to complement them. By this, PSA testing increases the detection of prostate carcinomas in their early stages.
- PSA concentrations can be transiently elevated or decreased by conditions listed under point 8 'Specimen Collection and Preparation'. These conditions should be taken into account when making the diagnosis.
- Additional individual risk assessments for prostate cancer (e.g. quantitative PSA testing, PSA density, PSA velocity or ratio of free to complexed PSA, prostate imaging) may be helpful to decide which follow-up measures should be taken for patients with positive test results.
- The test reliably detects 4 ng/ml over the appearance of a faint test line (T). In order to guarantee reliable test line formation at 4 ng/ml, it cannot be ruled out that concentrations slightly under 4 ng/ml may be occasionally detected with very faint lines.
- Specimens from patients who have received monoclonal antibodies from mouse for diagnostic or therapeutic purposes may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show either elevated or lowered values when tested with test kits that utilise monoclonal antibodies from mouse.

13. Performance Characteristics

Calibration

The test was calibrated against the international standard of the WHO (Prostate-Specific Antigen Free, NIBSC code: 96/668).

Clinical performance

244 positive samples (PSA ≥ 4 ng/ml) and 361 negative samples (PSA < 4 ng/ml) were determined with an EIA and tested with the NADAL® PSA Test. The relative diagnostic performance for the cut-off of 4ng/ml is summarised in the following table:

The NADAL® PSA Test vs. EIA

		EIA		Total
		+	-	
NADAL® PSA Test	+	241	5	246
	-	3	356	359
	Total	244	361	605

Relative sensitivity: 98.8% (97.3%-100.0%)

Relative specificity: 98.6% (97.6%-100.0%)

Overall agreement: 98.7% (98.7%-98.8%)

For the accuracy of the semiquantitative estimation of concentration ranges the following results were obtained:

	Concentration range [ng/ml]	EIA			Total
		<4	4-10	>10	
NADAL® PSA Test	<4	356	3	0	359
	4-10	5	86	3	94
	>10	0	4	148	152
	Total	361	93	151	605

Agreement (<4): 98.6%

Agreement (4-10): 92.5%

Agreement (>10): 98.0%

Interference testing

The following substances did not interfere with the test at the listed concentrations:

Ascorbic acid, gentisic acid, acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, uric acid (each 20 mg/dl), hemoglobin (1,000 mg/dl), oxalic acid (60 mg/dl), bilirubin (1,000 mg/dl), triglycerides (3,000 mg/dl).

Intra- and Inter-LOT variability

PSA concentrations of 0, 2, 4, 10, and 20 ng/ml were determined correctly > 99.9% when tested in 10-fold determinations with three independent LOTs.

14. References

1. Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651
2. Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
3. Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
4. Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
5. Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 OM/IBo

1. Domaine d'application

Le test rapide NADAL® PSA est un immunodosage chromatographique pour la détection précoce semi-quantitative de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans les échantillons humains de sérum, de plasma et de sang total. Le test est adapté à toutes les formes moléculaires du PSA (PSA total = tPSA). Le test NADAL® PSA est une aide au diagnostic du cancer de la prostate. Il est réservé à un usage professionnel. En effet, le risque de cancer est plus important si la concentration en PSA est élevée.

2. Introduction et signification clinique

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Le cancer de la prostate est la troisième cause de décès chez les hommes en Allemagne. L'âge moyen auquel la maladie survient diffère selon les régions du globe. En Europe, il existe un écart important entre le nord et le sud. C'est aux États-Unis que le taux de cancer est le plus élevé. Les hommes afro-américains sont particulièrement touchés par ce cancer. L'incidence du cancer de la prostate augmente considérablement chez les hommes de plus de 40 ans. Il touche plus de 50% des hommes de plus de 70 ans. Depuis que l'antigène prostatique spécifique (PSA) est considéré comme un marqueur tumoral, le nombre de carcinomes prostatiques détectés est en constante augmentation, et ce, particulièrement à son stade précoce. D'un point de vue biologique, le PSA est une protéine de 33 kDa synthétisée dans la glande de la prostate. Le PSA se présente sous la forme de sérine protéase et sert à fluidifier le liquide séminal. Il est détectable dans les tissus prostatiques normaux, en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate, dans les tissus prostatiques présentant une tumeur maligne, dans les cas de cancer de la prostate métastatique et dans le liquide séminal. Une augmentation de la concentration en sérum est souvent observable chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate ou un cancer de la prostate mais rarement chez les patients en bonne santé. Le PSA n'est quasiment pas détectable dans le sérum de femmes en bonne santé. Chez les hommes sains, la concentration en PSA dans les échantillons de sérum ou de plasma est inférieure à 4 ng/ml. Si la structure de la prostate est perturbée et/ou si les glandes ont augmenté de volume, la quantité de PSA dans le sang/sérum/plasma peut augmenter pour atteindre des concentrations approchant les 200 ng/ml. Le cut-off du test NADAL® PSA de 4 ng/ml invite à réaliser DE plus amples analyses médicales. Cependant, une concentration en PSA comprise entre 4 et 10 ng/ml n'est pas forcément synonyme de cancer de la prostate. Ceci peut être dû à une hyperplasie bénigne de la prostate ou à une prostatite. Une concentration en PSA >10 ng/ml est probablement le signe d'un cancer de la prostate. Même si des modifications du cut-off spécifiques à l'âge ou à l'appartenance à un groupe ethnique sont discutées, la valeur PSA de 4 ng/ml est acceptée de manière universelle et devrait être la valeur de base pour poser un diagnostic.

3. Principe du test

Le test rapide NADAL® PSA permet la détection l'antigène prostatique spécifique (PSA) grâce à une interprétation visuelle des couleurs se développant sur la bandelette interne de la cassette. Des anticorps anti-PSA sont immobilisés à hauteur de la zone de test de la membrane. Pendant la

manipulation, l'échantillon réagit avec les anticorps anti-PSA conjugués à des particules colorées et immobilisés sur la surface de recueil de la membrane interne de la bandelette. Le mélange migre le long de la membrane par capillarité et interagit avec les réactifs le long de la membrane. Si la concentration en PSA dans l'échantillon est ≥ 4 ng/ml, une ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de test (T) de la membrane. La ligne de référence apparaîtra indépendamment de la présence ou non de PSA dans l'échantillon. Si la concentration en PSA dans l'échantillon avoisine les 10 ng/ml, l'intensité de la couleur de la ligne de test (T) et de la référence (R) est semblable, il est alors possible de réaliser une interprétation semi-quantitative du taux en PSA.

La ligne colorée de contrôle (C) est une procédure de contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume d'échantillon était suffisant et que la membrane a été suffisamment imbibée.

4. Réactifs et matériel fournis

- 20 cassettes NADAL® PSA (pipettes à usage unique incluses)
- 1 solution tampon "Buffer"
- 1 notice d'utilisation

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Chronomètre
- Collecteur
- Centrifugeuse (Sérum/Plasma)
- Lancette (Sang total recueilli sur le bout du doigt)

6. Péremption et conservation des réactifs

Conservé le test à une température comprise entre 2 et 30°C dans son emballage d'origine jusqu'à la date de péremption. Conserver la cassette dans son emballage fermé jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les échantillons. Il est recommandé de protéger les kits de toute contamination. Ne pas utiliser les tests si des signes de contamination bactérienne ou de précipités sont observables. Une contamination biologique des doseurs, des contenants ou des réactifs peut entraîner des résultats faussés.

7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Veiller à lire attentivement la notice d'utilisation avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne pas utiliser le test si l'emballage est endommagé.
- Test à usage unique.
- Ne pas déposer de prélèvement sur la zone réactive (fenêtre de résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive afin d'éviter toute contamination.
- Utiliser un collecteur différent pour chaque échantillon afin d'éviter tout risque de contaminations croisées.
- Ne pas interchanger ou mélanger le matériel de différents kits.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation du test.
- Utiliser des vêtements de protection tels qu'une blouse de laboratoire, des gants à usage unique et des lunettes de protection.

- Manipuler les échantillons en les considérant comme de potentiels réactifs infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et l'état sanitaire des animaux ne certifie pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les prélèvements et matériaux utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières infectieuses. Il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution nécessaires (ne pas avaler ou inhaler).
- L'humidité et les fortes températures peuvent altérer les résultats du test.
- Les composants du test doivent être éliminés selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des échantillons

- Seuls des échantillons de sérum, de plasma ou de sang total peuvent être utilisés avec le test NADAL® PSA.
- La prise de finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase) fait diminuer la concentration en PSA de, maximum, 50%. Cette donnée doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats.
- Plusieurs facteurs peuvent faire augmenter la concentration en PSA. Merci de prendre en compte ces facteurs. Merci d'en informer les patients:
 - Vélo: 24 heures avant le recueil des échantillons
 - Rapports sexuels (éjaculation) 24 à 48 heures avant le recueil des échantillons
 - Manipulation de la prostate lors d'une visite chez le médecin.

Respecter les intervalles de temps suivants :

Traitement	Intervalle
Biopsie de prostate	> 6 semaines
Réséction transurétrale de la prostate	> 6 semaines
Ecographie endorectale	> 1 semaine
Cytoscopie	> 1 semaine
Toucher rectal digital	3 jours – 1 semaine
Massage de la prostate	> 1 semaine

- Pour la préparation du plasma et pour les échantillons de sang total veineux, il est conseillé d'utiliser des récipients contenant des anti-coagulants tels que EDTA, Citrate et Héparine. Utiliser exclusivement des échantillons clairs et non-hémolysés. Séparer le sérum et le plasma dès que possible afin d'éviter toute hémolyse.
- L'analyse devrait être réalisée juste après le recueil des échantillons. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période trop longue. Les échantillons de sérum et de plasma peuvent être conservés jusqu'à 3 jours à une température comprise entre 2 et 8°C. En cas de conservation plus longue, conserver les échantillons à -20°C. Le sang total veineux doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8°C si le test est réalisé dans les 2 jours qui suivent le recueil des échantillons. Ne pas congeler les échantillons de sang total. Les échantillons de sang total recueillis au bout du doigt devraient être testés dès que possible.

- Amener tous les échantillons à température ambiante avant la réalisation du test. Les échantillons congelés devraient être décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.
- Si les échantillons doivent être expédiés, s'assurer que ceux-ci soient emballés selon les normes relatives au transport de matières éthologiques.
- Les échantillons ictériques, lipémiques, hémolytiques, inactivés par la chaleur ou contaminés peuvent provoquer de faux résultats.

9. Exécution du test

Amener les tests, les échantillons, la solution tampon et/ou les contrôles à température ambiante (15-30°C) avant la réalisation du test. N'ouvrir l'emballage que lorsque le test est prêt à être réalisé.

1. Retirer la cassette de son emballage d'origine et déposer la cassette sur une surface plane et propre. Indiquer sur la cassette les identifiants du patient et du contrôle. Les meilleurs résultats sont obtenus si les tests sont réalisés dans l'heure qui suit l'ouverture de l'emballage.

2. a) Échantillons de sérum ou de plasma:

Tenir la pipette fournie avec le test à la verticale et déposer 1 goutte de sérum/plasma dans le puits de dépôt (S) de la cassette.



b) Sang total veineux:

Tenir la pipette fournie avec le test à la verticale et déposer 2 gouttes de sang total dans le puits de dépôt (S) de la cassette.



c) Échantillons de sang total par ponction au bout du doigt:

Laisser tomber 2 gouttes suspendues de sang total recueilli au bout du doigt dans le puits de dépôt (S) de la cassette.



Éviter toute formation de bulles d'air dans les puits de dépôt (S) de la cassette et ne pas déposer de solution sur la fenêtre de résultats.

Au début du test, un liquide coloré migre le long de la membrane.



3. Déposer 1 goutte de la solution tampon dans le puits de dépôt de la cassette (S). Démarrer le chronomètre.
4. Attendre que les lignes colorées apparaissent. Interpréter les résultats après 5 minutes. Ne plus interpréter les résultats après 10 minutes.



10. Interprétation des résultats

Positif

Deux lignes colorées apparaissent sur la membrane. Une ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de contrôle (C), deux

autres lignes apparaissent à hauteur des zones de test (T) et de référence (R).

- Si l'intensité de la couleur de la ligne de test (T) est plus faible que celle de la ligne de référence, la concentration en PSA est située entre 4 ng/ml et 10 ng/ml.
- Si l'intensité de la couleur de la ligne de test (T) est égale ou semblable à celle de la ligne de référence, la concentration en PSA avoisine les 10 ng/ml.
- Si l'intensité de la couleur de la ligne de test (T) est plus forte que celle de la ligne de référence (R), la concentration en PSA est supérieure à 10 ng/ml.



Négatif

Deux lignes colorées apparaissent sur la membrane. Une ligne apparaît à hauteur de la zone de contrôle (C) et une autre ligne apparaît à hauteur de la zone de référence (R). Aucune ligne de couleur n'apparaît au niveau de la zone de test (T). Ce résultat indique que la concentration en PSA dans l'échantillon est inférieure à 4 ng/ml.

Non-valide

La ligne de contrôle (C) et/ou la ligne de référence (R) n'apparaissent pas. Les tests sur lesquels aucune de ces lignes n'est apparue dans le temps d'évaluation fixé doivent être jetés. Contrôler la procédure de l'exécution du test et répéter le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, ne plus utiliser le kit et contacter le distributeur.



NOTE:

- À un Cut-Off de 4 ng/ml, l'intensité de la couleur de la ligne de test (T) est faible. Toute apparition de ligne de test (T) devrait être interprétée comme un résultat positif.
- Un volume d'échantillon insuffisant, une mauvaise manipulation ou des tests périmés sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.

11. Contrôle qualité

La cassette contient une procédure de contrôle interne.

La ligne colorée apparaissant au niveau de la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume d'échantillon était suffisant, que la manipulation a été correctement effectuée et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les *Bonnes Pratiques de Laboratoire* (BPL) recommandent l'utilisation de matériel de contrôles afin de confirmer la fiabilité du test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® PSA est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel. Il est réservé à la détection semi-quantitative de PSA dans les échantillons de sérum, de plasma et de sang total.
- Le test NADAL® PSA détecte la présence de PSA dans les échantillons et ne devrait pas être le seul critère lors du diagnostic du cancer de la prostate. Ce test est une aide au diagnostic du cancer de la prostate. Une concentration élevée en PSA indique un risque élevé de cancer de la prostate.
- Une partie significative de patients souffrant d'HBP (plus de 15%) et moins de 1% des personnes saines ont indiqué des concentrations en PSA élevées. Un diagnostic clinique définitif ne devrait jamais s'appuyer sur les résultats d'un seul test. Le diagnostic devrait être établi par un médecin après évaluation de toutes les données de laboratoire et cliniques.
- Le Cut-Off de 4 ng/ml est largement reconnu. Cependant, à une certaine tranche d'âge et au sein de certains groupes ethniques, ce chiffre est discuté. Avant d'utiliser le test, il convient de s'assurer que le Cut-off de 4 ng/ml est adapté à l'usage qu'il en sera fait. Par exemple, il est possible que le Cut-Off de 4 ng/ml soit trop haut pour les hommes âgés de moins de 45 ans.
- Il est conseillé de contrôler le taux en PSA à intervalles réguliers, et ce, même dans le cas de résultats négatifs.
- Le test ne devrait pas être utilisé pour l'observation du taux de PSA après une prostatectomie. Les concentrations attendues sont trop faibles pour pouvoir être détectées par le test.
- L'intensité de la couleur des lignes ne permet pas de quantifier la concentration en PSA. Le résultat du test est semi-quantitatif et ne permet qu'une estimation approximative de la plage de concentration de ≥ 4 ng/ml et < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Cette résolution n'est pas suffisante pour pouvoir surveiller la concentration en PSA sur le long terme.
- Des résultats négatifs ne permettent pas d'exclure les risques de cancer de la prostate. En effet, certaines tumeurs ne causent pas automatiquement une concentration en PSA élevée. Le test n'a pas été conçu pour remplacer les méthodes traditionnelles de diagnostic mais pour y apporter un complément. La détermination de la concentration en PSA aide à la détection du cancer de la prostate en stade précoce.
- Il est possible que les concentrations en PSA augmentent ou diminuent de manière provisoire aux conditions listées dans le paragraphe 8 "Recueil, préparation et conservation des échantillons". Ces conditions doivent être prises en compte lors du diagnostic.
- En cas de résultats positifs, il est conseillé de réaliser de plus amples examens (par ex. détection quantitative du PSA, densité du PSA, vitesse du PSA, lien entre le PSA libre et lié et imagerie de la prostate).
- L'apparition d'une ligne de test (T) de faible intensité indique un résultat de test égal à 4 ng/ml. Afin de garantir l'apparition d'une ligne de test fiable à 4 ng/ml, il ne peut être exclu qu'une concentration légèrement inférieure à

4 ng/ml peut apparaître sous la forme d'une ligne très faible.

- Les échantillons de patients contenant des anticorps monoclonaux de souris, ajoutés à un but diagnostique et thérapeutique, peuvent aussi contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). Testés avec des kits contenant des anticorps monoclonaux de souris, ces échantillons peuvent fournir des résultats trop forts ou trop faibles.

13. Performance du test

Calibration

Le test a été calibré selon les normes internationales de l'OMS (Prostate-Specific Antigen Free, NIBSC code: 96/668).

Performance clinique

244 échantillons positifs (PSA $\geq$ 4 ng/ml) et 361 échantillons négatifs (PSA < 4 ng/ml) ont été déterminés avec la méthode EIA et testés avec le test NADAL®PSA. La performance diagnostique au Cut-off de 4 ng/ml est présentée dans le tableau suivant:

Test NADAL® PSA vs. EIA:

Test NADAL® PSA	EIA		
		+	-
		+	-
	+	241	5
	-	3	356
	Total	244	361
			605

Sensibilité relative: 98,8% (97,3%-100,0%)

Spécificité relative: 98,6% (97,6%-100,0%)

Concordance générale : 98,7% (98,7%-98,8%)

Pour la précision de la classification semi-quantitative des plages de concentration, les résultats suivants ont été obtenus:

Test NADAL® PSA	Plage de concentration [ng/ml]	EIA		
		<4	4-10	>10
		<4	4-10	>10
	<4	356	3	0
	4-10	5	86	3
	>10	0	4	148
	Total	361	93	151
				605

Indice de confiance (<4): 98,6%

Indice de confiance (4-10): 92,5%

Indice de confiance (>10): 98,0%

Interférence

Les substances suivantes ont été ajoutées et n'interfèrent pas aux concentrations indiquées:

Acide oxalique Acide ascorbique, Acide gentisique, Acétaminophène, Acide acétylsalicylique, Cofféine, Acide urique (respectivement 20 mg/dl), Hémoglobine (1.000 mg/dl), Acide oxalique (60 mg/dl), Bilirubine (1.000 mg/dl), Triglycéride (3.000 mg/dl).

Variabilité inter- et intra-lots

Des concentrations en PSA de 0, 2, 4, 10 et 20 ng/ml ont été correctement testées à >99,9%, sur trois lots indépendants, 10 fois de suite.

14. Bibliographie

- Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651

- Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
- Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
- Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
- Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 PF

1. Uso previsto

El test NADAL® PSA es un inmunoensayo visual rápido para la detección semicuantitativa preliminar del antígeno prostático específico (PSA) en muestras humanas de suero, plasma o sangre completa con un punto de corte de 4 ng/ml. El test detecta PSA total (tPSA). Esta prueba sirve de ayuda en el diagnóstico del cáncer prostático por parte de usuarios profesionales, ya que un nivel elevado de PSA indica normalmente un incremento del riesgo de cáncer de próstata.

2. Introducción y significado clínico

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más frecuente en el varón y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en países como Alemania. La incidencia estandarizada por edad del cáncer de próstata difiere a lo largo del mundo. En Europa la incidencia disminuye de Norte a Sur. En EE.UU. la mayor incidencia de cáncer de próstata se da, especialmente, entre varones afroamericanos. La incidencia se incrementa drásticamente a partir de los 40 años de edad, llegando a afectar al 50% de los varones de más de 70 años. La introducción del antígeno específico prostático (PSA) como marcador tumoral ha producido un aumento significativo de la detección de carcinomas prostáticos, especialmente en las etapas tempranas. Desde un punto de vista biológico, el PSA es una proteína de 33 kDa que se sintetiza en la glándula prostática. Funciona como una serín proteasa y sirve para licuar el fluido seminal. Está presente en los tejidos prostáticos hiperplásicos benignos y malignos, así como en el cáncer metastático de próstata y en el fluido seminal. Se observa un aumento en la concentración sérica en pacientes con hipertrofia prostática benigna (BPH), así como en pacientes con cáncer de próstata, pero raramente en individuos sanos. El PSA está prácticamente ausente en el suero de las mujeres sanas. La concentración de PSA en el suero o plasma de individuos sanos debe estar por debajo de 4 ng/ml. Si la integridad estructural de la próstata se ve alterada y/o el tamaño de la glándula aumenta, la cantidad de PSA en la sangre/suero/plasma puede aumentar, alcanzando niveles por encima de 200 ng/ml. Ante un punto de corte de 4 ng/ml de PSA, se recomienda realizar otros análisis médicos, aunque en un intervalo de concentración de 4-10 ng/ml de PSA los elevados niveles no suelen estar causados por cáncer, sino por otros factores, como la hiperplasia prostática benigna o prostatitis. Las concentraciones de PSA >10 ng/ml indican claramente la presencia de cáncer de próstata. Aunque en la literatura se ha discutido sobre una variación específica del punto de corte en función de la edad o del grupo étnico, el valor de PSA generalmente aceptado que se suele tomar como referencia en los exámenes de pacientes es 4 ng/ml.

3. Principio del test

El test NADAL® PSA permite la detección de antígenos prostáticos específicos mediante la interpretación visual del desarrollo del color en la tira de test interna. Los anticuerpos anti-PSA se inmovilizan en la región de la línea de test de la membrana. Durante la prueba, la muestra reacciona con otros anticuerpos anti-PSA conjugados con partículas coloreadas y que recubren la almohadilla para la muestra de la tira de test interna. La mezcla migra entonces a través de la membrana por acción capilar e interactúa con los reactivos de la membrana. Si la concentración de PSA en la muestra es

≥ 4 ng/ml, aparece una línea coloreada en la región de test de la membrana. La línea de referencia (R) debe aparecer independientemente de la presencia de PSA. Ante concentraciones de PSA de alrededor de 10 ng/ml, la intensidad de la línea de test (T) y la de la línea de referencia (R) pueden permitir una estimación semicuantitativa del nivel de PSA.

La aparición de una línea coloreada en la región de control (C) sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido suficiente y que la membrana ha reaccionado correctamente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 20 casetes de test NADAL® PSA (con pipetas desechables incluidas).
- 1 búfer
- 1 manual de instrucciones

5. Materiales adicionales

- Cronómetro
- Recipiente para la recolección de la muestra
- Centrífugadora (sólo para suero/plasma)
- Lancetas (sólo para sangre completa por punción digital)

6. Almacenamiento y conservación

Almacene el dispositivo de test a 2-30°C hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Mantenga el dispositivo en dicho envase sellado hasta su utilización. No congele los test. Proteja los componentes del test de su posible contaminación. No utilice el test si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo dispensado, contenedores o reactivos puede producir resultados falsos.

7. Advertencias y precauciones

- Sólo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento del test antes de comenzar la prueba.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No debe utilizar el dispositivo si el envase está dañado.
- No reutilice los test.
- No añada la muestra al área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar el área de reacción (región de resultados), a fin de evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente para cada una.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No coma, beba o fume durante la manipulación de las muestras y la realización del test.
- Utilice ropa protectora, como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos, y las directrices estándar para la eliminación de las muestras.
- Este test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de

los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patógenos transmisibles. Por eso, se recomienda tratar este producto como potencialmente infeccioso y seguir las precauciones habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).

- La humedad y la temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

- El test NADAL® PSA está indicado para el uso con muestras humanas de suero, plasma o sangre completa.
- La ingestión de finasterida (inhibidor 5-alpha-reductasa) reduce la concentración de PSA hasta un máximo del 50%. Esto debe tomarse en consideración en la interpretación de los resultados.
- Son varios los factores que pueden incrementar el nivel de PSA, por lo que se deben evitar durante los intervalos siguientes antes de la recolección de la muestra. Informe adecuadamente a sus pacientes acerca de esta cuestión:
 - Ciclismo: 24 horas antes de la recolección de la muestra.
 - Actividades sexuales (eyaculación): 24-48 horas antes de la recolección de la muestra.
 - Manipulación de la próstata en exámenes médicos. Se recomiendan los siguientes intervalos antes de la recolección de la muestra:

Examen	Intervalo
Biopsia prostática	> 6 semanas
Resección transuretral de la próstata	> 6 semanas
Ultrasonido transrectal prostático	> 1 semana
Cistoscopia rígida	> 1 semana
Examen rectal digital	3 días - 1 semana
Masaje prostático	> 1 semana

- Para la preparación de las muestras de plasma o de sangre completa venosa, utilice recipientes con anticoagulantes como EDTA, citrato o heparina. Con este test, se recomienda utilizar solo muestras claras, no hemolizadas. El suero o plasma se debe separar lo antes posible para evitar la hemólisis.
- Realice el test inmediatamente después de recolectar las muestras. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Las muestras de suero y plasma se pueden almacenar a 2-8°C hasta 3 días. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe congelarlas a -20°C. La sangre completa recolectada por punción venosa se debe almacenar a 2-8°C, siempre que el test se realice en los 2 días siguientes a la recolección. No congele las muestras de sangre completa. La sangre completa recolectada por punción digital se debe analizar inmediatamente.
- Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Si se han congelado las muestras, debe descongelarlas y mezclarlas bien antes de realizar la prueba. Evite congelar y descongelar repetidamente las muestras.

- Si se van a transportar las muestras, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones estatutarias para el transporte de agentes etiológicos.
- Las muestras ictericas, lipemicas, hemolizadas y contaminadas pueden causar resultados erróneos.

9. Procedimiento del test

Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de su uso. No abra el envase sellado hasta que esté listo para realizar el ensayo.

1. Retire el casete de test de su envase sellado y sitúelo sobre una superficie limpia y plana. Etiquete el casete de test con una identificación de paciente o de control. Los mejores resultados se obtendrán si la prueba se realiza en la hora siguiente a la apertura del envase.

2. a) Para muestras de suero o plasma:

Sujete verticalmente la pipeta desechable suministrada y transfiera 1 gota de suero/plasma al pocillo de muestra (S) del casete de test.



b) Para muestras de sangre por punción venosa:

Sujete verticalmente la pipeta desechable suministrada y transfiera 2 gotas de sangre completa al pocillo de la muestra (S) del casete de test.



c) Para las muestras de sangre completa por punción digital:

Deje caer 2 gotas de sangre completa desde la punta del dedo en el centro del pocillo de la muestra (S) del casete de test.



Evite la formación de burbujas en el pocillo de la muestra (S) y no añada la solución al área de resultados.

Una vez que el ensayo empiece a funcionar, observará un líquido coloreado que migra a lo largo de la membrana.

3. Añada 1 gota de búfer al pocillo de la muestra (S). A continuación, active el cronómetro.
4. Espere a que aparezca la línea/s coloreada/s. Lea el resultado del test a los 5 minutos. No interprete los resultados después de 10 minutos.



10. Interpretación del resultado

Positivo

Aparecen tres líneas coloreadas en la membrana. Una de ellas aparece en la región de control (C) y las otras dos aparecen respectivamente en las regiones de test (T) y de referencia (R).

- Si la intensidad del color de la línea de test (T) es más débil que la línea de referencia (R), esto indica que el nivel de PSA está entre 4 ng/ml y 10 ng/ml.



- Si la intensidad del color de la línea de test (T) es igual o similar a la de referencia (R), esto indica un nivel de PSA de aproximadamente 10 ng/ml.
- Si el color de la línea de test (T) es más intenso que el de la línea de referencia (R), esto indica un nivel de PSA por encima de 10 ng/ml.



Negativo

Aparecen dos líneas coloreadas en la membrana. Una de ellas aparece en el área de control (C) y la otra en el área de referencia (R). No aparece ninguna línea coloreada en el área de test (T). Este resultado indica que la concentración de PSA en la muestra es menor de 4 ng/ml.

No válido

La línea de control (C) y/o la línea de referencia (R) no aparecen. Si no aparecen estas dos líneas dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y deben descartarse. Si esto ocurre, revise el procedimiento y repita la prueba con un nuevo casete de test. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.



Nota:

- Ante una concentración del punto de corte de 4 ng/ml, la intensidad del color de la línea de test (T) es débil. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test (T) se debe considerar positiva.
- Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control, son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

El casete contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control (C) se considera un control interno del procedimiento. Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido suficiente, que la membrana ha reaccionado correctamente y que la técnica del procedimiento ha sido adecuada.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BLP)* recomiendan el uso de materiales de control para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® PSA sólo es apto para el uso de diagnóstico *in-vitro* y se debe utilizar únicamente para la detección semicuantitativa de PSA en muestras humanas de suero, plasma o sangre completa.
- El test NADAL® PSA sólo indica la presencia de PSA en la muestra y no se debe tomar como único criterio para el

diagnóstico del cáncer de próstata. Este test sólo se destina al uso como ayuda en el diagnóstico de cáncer de próstata, puesto que los niveles elevados de PSA son sólo un indicador de un aumento del riesgo de cáncer de próstata.

- Un número significativo de pacientes con BPH (aprox. 15%) y menos del 1% de individuos sanos muestran niveles elevados de PSA. Como con todos los test de este tipo, un diagnóstico sólo puede ser confirmado por un médico, tras evaluar todos los hallazgos clínicos y de laboratorio.
- El punto de corte de 4 ng/ml es ampliamente aceptado; sin embargo, se han discutido las modificaciones específicas en función de la edad y el grupo étnico. Antes de utilizar el ensayo, asegúrese de que 4 ng/ml es un punto de corte apropiado para su propósito, ya que, p. ej. para individuos de menos de 45 años este punto de corte puede ser demasiado alto.
- Se recomienda comprobar los niveles de PSA a intervalos regulares, incluso ante resultados negativos.
- No se debe utilizar el test para controlar los niveles de PSA después de una prostatectomía, puesto que los niveles esperados son demasiado bajos para ser detectados con el test.
- Las intensidades de la línea no se deben utilizar para cuantificar las concentraciones de PSA. Los resultados del test son semicuantitativos y sólo permiten realizar una estimación aproximada del rango de concentración de ≥ 4 ng/ml y < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Esta resolución no es suficiente para controlar el aumento de la concentración de PSA a lo largo del tiempo.
- Los resultados negativos no se deben tomar como criterio para excluir el riesgo de cáncer de próstata, ya que, algunos tumores no producen niveles elevados de PSA. Por esta razón, el test no se destina a sustituir los exámenes diagnósticos convencionales, sino a complementarlos. De esta forma, el test de PSA aumenta la detección del cáncer de próstata en sus etapas tempranas.
- Las concentraciones de PSA pueden ser elevadas o disminuir según las condiciones indicadas en el punto 8 'Recolección de muestras y preparación'. Estas condiciones se deben tener en cuenta al hacer el diagnóstico.
- Puede resultar útil realizar pruebas adicionales (p.ej. test cuantitativo de PSA, densidad de PSA, velocidad o tasa de PSA libre y complejo, estudios de imágenes de la próstata) para decidir qué medidas se deben tomar para pacientes con resultados positivos.
- El test detecta de forma fiable 4 ng/ml mediante la aparición de una línea débil de test (T). Para garantizar la formación de líneas de test fiables a 4 ng/ml, no se puede excluir que, ocasionalmente, se puedan detectar concentraciones ligeramente por debajo de 4 ng/ml con líneas muy débiles.
- Las muestras de pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales de ratón para el diagnóstico de propuestas terapéuticas pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estas muestras pueden mostrar valores elevados o reducidos cuando se analizan con kits de test que utilizan anticuerpos monoclonales de ratón.

13. Características del rendimiento

Calibración

Este test ha sido calibrado contra el estándar internacional de la OMS (antígeno prostático específico libre, código NIBSC: 96/668).

Rendimiento clínico

Se determinaron 244 muestras positivas (PSA $\geq$ 4 ng/ml) y 361 muestras negativas (PSA < 4 ng/ml) con un EIA y se analizaron con el test NADAL® PSA. El rendimiento diagnóstico relativo para el punto de corte de 4 ng/ml se resume en la siguiente tabla:

Comparación entre el test NADAL® PSA y el EIA

Test NADAL® PSA	EIA		
		+	-
	+	241	5
	-	3	356
	Total	244	361
			605

Sensibilidad relativa: 98,8% (97,3%-100,0%)

Especificidad relativa: 98,6% (97,6%-100,0%)

Concordancia general: 98,7% (98,7%-98,8%)

Para la precisión de la estimación semicuantitativa de los intervalos de concentración se obtuvieron los siguientes resultados:

Test NADAL® PSA	Intervalo de concentración [ng/ml]	EIA		
		<4	4-10	>10
	<4	356	3	0
	4-10	5	86	3
	>10	0	4	148
	Total	361	93	151
				605

Concordancia (<4): 98,6%

Concordancia (4-10): 92,5%

Concordancia (>10): 98,0%

Pruebas de interferencia

Las siguientes sustancias no mostraron interferencias con el test a las concentraciones indicadas:

Ácido ascórbico, ácido gentsico, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, cafeína, ácido úrico (cada 20 mg/dl), hemoglobina (1.000 mg/dl), ácido oxálico (60 mg/dl), bilirrubina (1000 mg/dl), triglicéridos (3.000 mg/dl).

Variabilidad inter e intralote

Se determinaron correctamente las concentraciones de PSA de 0, 2, 4, 10 y 20 ng/ml en >99,9% al analizarse una determinación de 10 veces con 3 lotes independientes.

14. Referencias

1. Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651
2. Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
3. Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
4. Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
5. Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403

6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014
AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 MP

1. Scopo del test

Il test NADAL® PSA è un immunodosaggio rapido visivo per la rilevazione semiquantitativa presumibile dell'antigene specifico della prostata (PSA) in campioni di siero umano, plasma oppure sangue intero con un cut-off di 4 ng/ml. Il test rileva il PSA totale (tPSA). Il Test NADAL® PSA è concepito come supporto nella diagnosi del cancro della prostata in quanto spesso elevati livelli di PSA indicano un rischio elevato di carcinoma della prostata. Il suo utilizzo è rivolto ai professionisti del settore.

2. Introduzione e Significato Clinico

Il cancro della prostata è la tipologia di cancro riscontrata più frequentemente negli uomini. L'incidenza di questa tipologia di cancro basata sull'età varia in tutto il mondo. In Europa è decrescente da Nord a Sud. Negli Stati Uniti invece si riscontra il più alto numero di casi di cancro alla vescica soprattutto in soggetti Afroamericani. I numeri aumentano drammaticamente se si considerano soggetti con più di 40 anni e nel 50% dei casi in soggetti di più di 70 anni. L'introduzione dell'antigene specifico della prostata (PSA) come marker tumorale ha portato ad un aumento significativo dell'individuazione di carcinomi della prostata soprattutto ai primi stadi. Dal punto di vista biologico, il PSA è una proteina 33 kDa sintetizzata nella ghiandola prostatica. Funziona come una proteasi serinica e serve a liquefare il fluido seminale. È presente nel tessuto prostatico benigno iperplastico e maligno così come nel cancro prostatico metastatico e nel fluido seminale. Un aumento della concentrazione del siero è riportato in pazienti affetti sia da ipertrofia prostatica benigna (BPH) che da carcinoma prostatico ma raramente in soggetti sani. Il PSA è quasi assente nel siero di donne sane. Il livello di PSA nel siero oppure nel plasma di un uomo sano dovrebbe essere al di sotto di 4 ng/ml. Se l'integrità strutturale della prostata risulta intaccata e/o la grandezza della ghiandola aumenta, la concentrazione di PSA in sangue/siero/plasma potrebbe aumentare raggiungendo livelli fino a 200 ng/ml. Con un cut-off di 4 ng/ml è raccomandabile eseguire ulteriori analisi mediche anche se nella media dei casi in cui la concentrazione di PSA è di 4-10 ng/ml, la causa potrebbe anche non essere attribuibile al cancro ma ad altri fattori quali iperplasia prostatica benigna o prostatiti. La concentrazione di PSA di >10 ng/ml indica fortemente la presenza di carcinoma prostatico. Anche se la letteratura ha discusso di una modificazione del cut-off oppure legata all'età o legata all'etnia, il livello di cut-off di PSA di 4 ng/ml è generalmente un valore accettato al quale si dovrebbero sempre far seguire ulteriori esami.

3. Principio del Test

Il Test NADAL® PSA consente la rilevazione dell'antigene specifico della prostata attraverso l'interpretazione visiva dello sviluppo di colore sulla striscia interna del test. Gli anticorpi anti-PSA sono immobilizzati sulla membrana in corrispondenza della regione della linea del test. Durante il test, il campione reagisce con ulteriori anticorpi anti-PSA coniugati a particelle colorate di cui il tampone della striscia interna del test è rivestito. Il composto migra poi lungo la membrana per azione capillare e va ad interagire con i reagenti presenti sulla membrana. Se la concentrazione di PSA nel campione è ≥ 4 ng/ml, si sviluppa una linea colorata in

corrispondenza della regione della linea del test (T). La linea di riferimento (R) si forma sempre, indipendentemente dalla presenza di PSA. In presenza di una concentrazione di PSA di circa 10 ng/ml, le intensità del colore della linea del test (T) e quella della linea di riferimento (R) corrispondono permettendo la stima semiquantitativa del livello di PSA. La presenza di una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) funge da controllo procedurale interno indicando che è stato utilizzato il corretto volume di campione e che la migrazione sulla membrana è avvenuta correttamente.

4. Reagenti e Materiali Forniti

- 20 test a cassetta NADAL® PSA (pipette monouso incluse)
- 1 soluzione
- 1 istruzioni per l'uso

5. Altri materiali richiesti

- Timer
- Contenitore di raccolta del campione
- Centrifuga (solo per siero/plasma)
- Bisturi (solo per il prelievo di sangue intero dal polpastrello)

6. Conservazione e Stabilità

Conservare il test a 2-30°C fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test vanno conservati nella loro confezione fino all'utilizzo. Non congelare. Prevenire episodi di contaminazione dei kit di test. Non utilizzare in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. Contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare all'ottenimento di falsi risultati.

7. Avvertenze e Precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente la procedura del test prima di eseguirlo.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare il test se la confezione dovesse risultare danneggiata.
- Non riutilizzare i test.
- Non aggiungere i campioni all'area di risultato (result area).
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area).
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata utilizzando sempre un nuovo test per ogni campione.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i test.
- Indossare abiti protettivi quali camici da laboratorio, guanti monouso ed occhiali protettivi quando vengono trattati i campioni.
- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi microbiologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente

infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).

- Umidità o temperature elevate possono influenzare in maniera negativa i risultati del test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e Raccolta del Campione

- Il Test NADAL® PSA è concepito per essere utilizzato esclusivamente con campioni di siero umano, plasma oppure sangue intero.
- L'assunzione di Finasteride (inibitore dell'enzima della 5-alfa reduttasi) riduce la concentrazione di PSA ad un massimo del 50%. Ciò andrebbe preso in considerazione durante l'interpretazione dei risultati.
- Differenti fattori possono aumentare il livello di PSA e dovrebbero essere evitati secondo i seguenti intervalli prima della raccolta del campione. Pertanto, si prega di informare i vostri pazienti a riguardo:
 - Pedalare: 24 ore prima della raccolta del campione.
 - Attività sessuale (eiaculazione): 24-48 ore prima della raccolta del campione.
 - Manipolazione della prostata durante esami medici. I seguenti intervalli sono raccomandabili prima della raccolta del campione:

Esame	Intervallo
Biopsia della Prostata	> 6 settimane
Recezione transuretrale della prostata	> 6 settimane
Ecografia prostatica transuretrale	> 1 settimana
Cistoscopia rigida	> 1 settimana
Esame rettale digitale	3 giorni – 1 settimana
Massaggio prostatico	> 1 settimana

- Utilizzare contenitori con anticoagulanti quali EDTA, citrato o eparina per la conservazione di campioni di preparato di plasma o sangue intero venoso. Si consiglia di utilizzare solo campioni chiari, non emolizzati con questo test. Si consiglia di separare siero o plasma immediatamente al fine di evitare emolisi.
- Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare il test a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo. Campioni di siero e plasma possono essere conservati tra 2-8°C per un massimo di 3 giorni. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C. I campioni di sangue intero raccolti attraverso prelievo venoso vanno conservati a 2-8°C nel caso in cui il test venga svolto entro 2 giorni dalla raccolta del campione. Non congelare i campioni di sangue intero. Il sangue intero raccolto tramite puntura del polpastrello andrebbe testato immediatamente.
- Portare i campioni a temperatura ambiente prima di eseguire il test. I campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati adeguatamente prima di eseguire il test. Si consiglia di evitare il congelamento e scongelamento ripetuto di reagenti e campioni.
- Nel caso in cui i campioni vadano spediti, si consiglia di confezionarli nel rispetto delle regolamentazioni locali relative al trasporto di agenti eziologici.

- Campioni itterici, lipemici, emolizzati, surriscaldati e contaminati, potrebbero portare a risultati erranei.

9. Procedura del Test

Portare i test, i campioni, soluzione e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°C) prima dell'utilizzo. Non aprire la confezione a meno che non siate pronti ad eseguire il test.

1. Rimuovere il test a cassetta dalla confezione e riporlo su una superficie piana e pulita. Etichettare il test a cassetta con il nome del paziente o il numero identificativo corrispondente. Si otterranno i risultati migliori se il test viene eseguito entro un'ora dall'apertura della confezione.

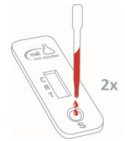
2. a) campioni di siero oppure plasma:

Mantenendo verticalmente la pipetta monouso fornita, trasferire 1 goccia di siero/plasma nel pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta.



b) Campione di sangue intero venoso:

Mantenendo verticalmente la pipetta monouso fornita, trasferire 2 gocce di sangue intero nel pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta.



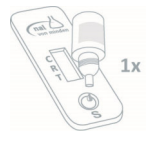
c) Campione di sangue intero dal polpastrello:

Far cadere 2 gocce di sangue intero prelevato dal polpastrello direttamente al centro del pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta.



Evitare la formazione di bolle d'aria nel pozzetto di raccolta del campione (S) ed evitare l'aggiunta di qualsiasi soluzione nell'area del risultato.

Quando il test comincia a funzionare, potrete osservare un liquido colorato migrare lungo la membrana.



3. Aggiungere 1 goccia di soluzione nel pozzetto di raccolta del campione (S). Avviare il timer.



4. Attendere la comparsa delle linee colorate. Il risultato va letto entro 5 minuti. Non interpretare i risultati dopo più di 10 minuti.

10. Interpretazione dei risultati

Positivo

Compaiono tre linee colorate sulla membrana. Una linea compare nella regione della linea di controllo (C) e le altre due rispettivamente nella regione della linea del test (T) e nella regione della linea di riferimento (R).

- Se l'intensità di colore della linea del test (T) è più debole di quella della linea di riferimento (R), ciò indica che il livello di PSA è tra 4 ng/ml e 10 ng/ml.



- Se l'intensità di colore della linea del test (T) è uguale oppure vicina a quella della linea di riferimento (R), ciò indica che il livello di PSA è di circa 10 ng/ml.
- Se l'intensità di colore della linea del test (T) è più forte di quella della linea di riferimento (R), ciò indica che il livello di PSA è al di sopra di 10 ng/ml.



Negativo

Compaiono due linee colorate sulla membrana. Una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) e una linea nella regione della linea di riferimento (R). Non compare alcuna linea nella regione della linea del test (T). Il risultato indica che la concentrazione di PSA nel campione è minore di 4 ng/ml.

Non valido

La linea di controllo (C) e/o quella di riferimento (R) non compaiono. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto nessuna di queste linee entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione. In tal caso si consiglia di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo dello stesso lotto di test e contattare il proprio distributore.

Nota bene:

- Ad un livello di cut-off di 4 ng/ml, l'intensità di colore della linea del test è debole. Pertanto, qualsiasi sfumatura di colore nell'area della linea del test (T) va considerata come indicativa di risultato positivo.
- Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.



11. Controllo Qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta:

La linea colorata che compare in corrispondenza della regione della linea di controllo (C) è da considerarsi un controllo procedurale interno. Ciò conferma che è stato aggiunto il giusto volume di campione, che la migrazione lungo la membrana è avvenuta correttamente e che sono state applicate le corrette tecniche procedurali.

La *Buona Pratica di Laboratorio* (GLP) raccomanda l'impiego di metodi di controllo al fine di confermare la corretta performance del kit di test.

12. Limiti del Test

- Il Test NADAL® PSA è concepito esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro* e dovrebbe essere utilizzato solo per la rilevazione semiquantitativa di PSA in campioni di siero, plasma oppure sangue intero umani.

- Il Test NADAL® PSA indica solo la presenza di PSA nel campione e non va utilizzato come unico criterio per la diagnosi di cancro della prostata. Il test è concepito come supporto nella diagnosi di cancro della prostata in quanto livelli elevati di PSA sono solo un indicatore dell'aumento del rischio di cancro della prostata.
- Un numero significativo di pazienti con BPH (più del 15%) e meno dell'1% degli individui sani ha livelli elevati di PSA. Come per tutti i test diagnostici, tutti i risultati andrebbero interpretati insieme ad altre informazioni cliniche reperibili dal medico prima di emettere una diagnosi.
- Il cut-off 4 ng/ml è ampiamente accettato; sono stati discussi anche fattori quali età e modifiche etniche. Prima di utilizzare il test assicurarsi che il cut-off di 4 ng/ml sia valido per il vostro scopo, ad esempio per uomini al di sotto dei 45 anni il cut-off potrebbe essere troppo alto.
- Si raccomanda di controllare i livelli di PSA ad intervalli regolari anche se si presumono risultati negativi del test.
- Il test non dovrebbe essere utilizzato per monitorare i livelli di PSA in seguito ad una prostatectomia.
- L'intensità delle linee non dovrebbe essere utilizzata per quantificare le concentrazioni di PSA. Il risultato del test è semiquantitativo e permette di effettuare solo una stima approssimativa degli intervalli di concentrazione di ≥ 4 ng/ml e < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Tale risoluzione non è infatti sufficiente per monitorare l'aumento delle concentrazioni di PSA nel tempo.
- I risultati negativi del test non dovrebbero essere impiegati per escludere il rischio di cancro della prostata in quanto alcuni tumori non comportano l'aumento dei livelli di PSA. Pertanto, il test non intende sostituirsi agli esami diagnostici convenzionali ma piuttosto porsi come loro completamento. L'analisi del PSA aumenta la possibilità di individuare il carcinoma prostatico allo stadio iniziale.
- Le concentrazioni di PSA possono essere transitoriamente elevate oppure diminuire a causa delle condizioni elencate al punto 8 'Preparazione e Raccolta del Campione'. Tali condizioni andrebbero prese in considerazione al momento della diagnosi.
- Ulteriori valutazioni dei rischi di cancro della prostata (ad esempio, test quantitativo del PSA, densità del PSA, velocità del PSA o proporzione di PSA da libero a complesso, imaging prostatico) potrebbero essere utili per decidere quali misure aggiuntive applicare per i pazienti risultati positivi al test.
- L'affidabilità del test rileva 4 ng/ml attraverso la comparsa di una linea del test (T) debole. In modo da garantire la comparsa affidabile della linea del test a 4 ng/ml non è da escludere che concentrazioni leggermente al di sotto dei 4 ng/ml potrebbero occasionalmente essere rilevate con la conseguente comparsa di una linea molto debole.
- I campioni di pazienti che hanno ricevuto anticorpi monoclonali di topo per scopi diagnostici oppure terapeutici potrebbero contenere anticorpi anti-topo (HAMA). Tali campioni potrebbero mostrare valori elevati oppure bassi se analizzati con test che utilizzano anticorpi monoclonali di topo.

13. Caratteristiche Tecniche

Calibrazione

Il test è stato calibrato secondo gli standard internazionali dell'OMS: (Antigene Specifico della Prostata Libero, codice NIBSC 96/668).

Performance clinica

Sono stati determinati 244 campioni positivi (PSA $\geq$ 4 ng/ml) e 361 campioni negativi (PSA < 4 ng/ml) con un saggio EIA ed analizzati con il Test NADAL® PSA. La relativa performance diagnostica per il cut-off 4ng/ml è riassunta nella seguente tabella:

Test NADAL® PSA vs EIA.

Test NADAL® PSA		EIA		Totale
		+	-	
	+	241	5	246
PSA	-	3	356	359
	Totale	244	361	605

Sensibilità Relativa: 98,8% (97,3%-100,0%)

Specificità Relativa: 98,6% (97,6%-100,0%)

Andamento complessivo: 98,7% (98,7%-98,8%)

Per la precisione della stima semiquantitativa degli intervalli di concentrazione si sono ottenuti i seguenti risultati:

Test NADAL® PSA	Intervallo di concentrazione [ng/ml]	EIA			Totale
		<4	4-10	>10	
	<4	356	3	0	359
	4-10	5	86	3	94
	>10	0	4	148	152
	Totale	361	93	151	605

Accordo (<4): 98,6%

Accordo (4-10): 92,5%

Accordo (>10): 98,0%

Sostanze interferenti

Le seguenti sostanze non hanno interferito con il test alle concentrazioni riportate:

Acido ascorbico, acido genticico, acetaminofene, acido acetilsalicilico, caffeina, acido urico (ogni 20 mg/dl), emoglobina (1.000 mg/dl), acido ossalico (60 mg/dl), bilirubina (1.000 mg/dl), trigliceridi (3.000 mg/dl).

Variabilità Inter- ed Intra-lotto

Concentrazioni di PSA di 0, 2, 4, 10 e 20 ng/ml sono state determinate correttamente nel >99,9% dei casi in una analisi di 10 determinazioni per volta con tre lotti indipendenti.

14. Bibliografia

- Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651
- Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
- Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
- Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
- Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014

1. Zastosowanie

Test NADAL® PSA jest szybkim, wizualnym testem immunochromatograficznym do półilościowego, wstępnego oznaczania specyficznego antygenu prostaty (PSA) w ludzkich próbkach surowicy, osocza lub krwi pełnej, na poziomie 4 ng/ml punktu odcięcia cut-off. Test wykrywa całkowite PSA (total PSA = tPSA). Test NADAL® PSA jest środkiem pomocniczym dla profesjonalnych użytkowników, przy diagnozie raka prostaty, ponieważ podwyższone stężenia PSA często wskazują na podwyższone ryzyko nowotworów prostaty.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

Rak prostaty jest najczęstszym rodzajem raka u mężczyzn i trzecią przyczyną zgonów mężczyzn w Polsce. Występowanie raka prostaty zależy od wieku różni się na całym świecie. W Europie obserwuje się mniejsze występowanie na północny niż na południowy. W USA zachorowanie na raka jest najwyższe. Najbardziej dotyczy to afro-amerykańskich mężczyzn. Częstość występowania raka u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat drastycznie wzrasta i występuje u 50% mężczyzn powyżej 70 roku życia. Wprowadzenie specyficznego antygenu prostaty (PSA) jako markera nowotworowego doprowadziło do znacznego zwiększenia wykrywania nowotworów prostaty, w szczególności w ich wczesnych stadiach. Spoglądając na PSA z biologicznego punktu widzenia, jest to białko o względnej masie 33-kDa, które syntezowane jest w gruczole prostaty. Funkcjonuje ono, jako proteaza serynowa i ma za zadanie upłynniać nasienie. Występuje w normalnej, łagodnej hiperplastycznej i złośliwej tkance prostaty, jak również w przerzutowym raku prostaty oraz w nasieniu. Podwyższenie stężenia surowicy pojawia się zarówno u pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego, jak również z nowotworem prostaty, jednak rzadko u zdrowych mężczyzn. PSA nie jest zawarte w surowicy zdrowych kobiet. Stężenie PSA w surowicy lub osoczu u przeciętnych, zdrowych mężczyzn, powinno być niższe niż 4 ng/ml. Jeżeli strukturalna integralność prostaty jest naruszona i/lub gruczoł jest powiększony, ilość PSA we krwi/surowicy/osoczu może się podwyższyć i osiągnięte mogą zostać stężenia do 200 ng/ml. Przy punkcie odcięcia na poziomie, 4 ng/ml PSA zaleca się kolejną analizę medyczną, nawet w momencie, gdy podwyższone stężenie PSA 4-10 ng/ml często nie jest wywołany przez raka, tylko przez inne czynniki, jak np. łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) lub zapalenie gruczołu krokowego. Stężenia PSA na poziomie >10 ng/ml silnie wskazują na obecność nowotworów prostaty. Nawet trwające w literaturze dyskusje na temat etnicznych i/lub wiekowych modyfikacji punktu odcięcia cut-off nie mają wpływu na fakt, że PSA na poziomie 4 ng/ml jest ogólnie uznawaną wartością, przy której należy wykonywać dalsze badania pacjenta.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® PSA umożliwia oznaczanie specyficznych antygenów prostaty, przez wizualną interpretację rozwoju kolorów na wewnętrznych pasku testowym. Przeciwciała przeciw PSA są unieruchomione są w obszarze linii testowej membrany. Podczas badania próbka reaguje z kolejnymi przeciwciałami przeciw PSA, które sprężają się z kolorowymi cząsteczkami i powleczone są na płytce koniugatu wewnętrznego paska testowego. Mieszanina wędruje

następnie przy pomocy sił kapilarnych wzduż membrany i zachodzi w interakcję z odczynnikami znajdującymi się na membranie. Jeżeli stężenie PSA w próbce wynosi ≥ 4 ng/ml, w obszarze linii testowej (T) membrany, pojawi się kolorowa linia. Linia referencyjna (R) pojawia się niezależnie od obecności PSA. Przy stężeniach ok. 10 ng/ml intensywność kolorów linii testowej (T) oraz linii referencyjnej (R) jest taka sama, co umożliwiła półilościowe oznaczanie poziomu PSA.

Pojawienie się kolorowych linii w obszarze linii kontrolnej (C) służy, jako kontrola procesowa i wskazuje na to, że dostarczona została wystarczająca ilość próbki, a membrana jest wystarczająco nasączona.

4. Materiały zawarte w zestawie

- 20 testów kasetowych NADAL® PSA (wraz z pipetami jednorazowymi)
- 1 bufor "Buffer"
- 1 instrukcja obsługi

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Stoper
- Pojemniki na próbki
- Wirówka (tylko dla surowicy/osocza)
- Nakłuwacze (tylko dla krwi pełnej z opuszką palca)

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C do daty użyteczności podanej na opakowaniu. Kaseta testowa musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać testów. Test i komponenty testu należy chronić przed kontaminacją. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub próbek, może prowadzić do błędnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.
- Nie używać testu, jeżeli opakowanie foliowe jest uszkodzone.
- Nie używać ponownie tych samych testów.
- Nie pipetować próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej próbki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas kontaktu z próbkami, stosować odzież ochronną, taką jak fartuch, jednorazowe rękawiczki oraz okulary ochronne.
- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały zakaźne odczynniki. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas

wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.

- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantują braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane, jako potencjalnie zakaźne. Posługując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności (np. unikać połknięcia lub wdychania).
- Wilgoć oraz wysokie temperatury mogą mieć wpływ na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

- Test NADAL® PSA przeznaczony jest wyłącznie do użytku z ludzkimi próbkami surowicy, osocza i krwi pełnej.
- Zażywanie Finasterydu (inhibitora enzymu 5-alfa-reduktazy) obniża stężenie PSA o maksymalnie 50%. Należy to uwzględnić podczas interpretowania wyników badania.
- Różne czynniki mogą podwyższyć wartość PSA i powinny być unikane przed pobieraniem próbki, w następujących okresach czasowych. Należy w tej kwestii poinstruować swoich pacjentów:
 - Jazda na rowerze: 24 godziny przed zbieraniem próbki
 - Aktywność seksualna (wytrysk): 24-48 godzin przed pobraniem próbki
 - Manipulacja prostaty podczas badań lekarskich. Następujące odstępy czasowe zalecane są przed pobraniem próbki:

Leczenie	Interwał
Biopsja prostaty	> 6 tygodni
Przecewkowa resekcja gruczołu krokowego	> 6 tygodni
Przezodbytnicze usg prostaty	> 1 tydzień
Sztynna cystoskopia cewki	> 1 tydzień
Palcowe badanie odbytu	3 dni – 1 tydzień
Masaż prostaty	> 1 tydzień

- Pojemniki z antykoagulantami jak EDTA, cytrynian lub heparyna powinny być stosowane do przygotowywania próbek osocza lub do próbek z krwi pełnej. Do badania zaleca się stosowanie wyłącznie przejrzystych, niehemolitycznych próbek. Surowica lub osocze powinny być oddzielone od krwi jak najszybciej, aby uniknąć hemolizy.
- Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy okres czasu. próbki surowicy/osocza mogą być przechowywane przy temperaturze 2-8°C do 3 dni. W celach dłuższego przechowywania próbki powinny być przechowywane w temperaturze poniżej -20°C. Krew pełna z żyły powinna być przechowywana przy temperaturze 2-8°C, jeżeli test zostanie przeprowadzony w ciągu 2 dni po pobraniu próbki. Nie zamrażać próbek z krwi pełnej. próbki krwi pełnej z palca powinny być przebadane bezpośrednio.
- Przed przeprowadzeniem testu, należy doprowadzić próbki i kasety testowe do temperatury pokojowej. Zamrożone próbki powinny zostać całkowicie rozmrożone i dobrze wymieszane, przed rozpoczęciem testu. próbki nie mogą być ponownie zamrażane i rozmrażane.

- Jeżeli próbki mają być wysłane, to powinny zostać zapakowane zgodnie z lokalnymi przepisami, dotyczącymi środków etiologicznych.
- Ikteryczne, lipemiczne, hemolityczne, obrabiane ciepłem i zanieczyszczone próbki, mogą prowadzić do fałszywych wyników.

9. Przeprowadzanie testu

Doprowadzić testy, próbki, bufor i/lub kontrole przed przeprowadzeniem testu do temperatury pokojowej (15-30°C). Otworzyć opakowanie foliowe dopiero przed przeprowadzeniem testu.

1. Wyciągnąć kasety testową z zamkniętego opakowania foliowego i położyć ją na czystą i równą powierzchnię. Oznaczyć kasety testową danymi pacjenta oraz identyfikacją kontrolną. Najlepsze wyniki zostają osiągnięte, gdy test przeprowadzony zostaje w ciągu jednej godziny od jego otwarcia.

a) próbki surowicy lub osocza:

Trzymać dołączoną pipetę pionowo i dodać 1 kroplę surowicy/osocza do zagłębienia próbki (S) na kasiecie testowej.



b) próbki krwi pełnej z żyły:

Trzymać dołączoną pipetę pionowo i dodać 2 krople krwi pełnej do zagłębienia próbki (S) kasety testowej.



c) próbki krwi pełnej z nakładka palca:

Upuścić 2 wiśzące krople próbki krwi pełnej bezpośrednio z nakładka palca do zagłębienia próbki (S) na kasiecie testowej.



Unikać wytworzenia się pęcherzyków powietrza w zagłębieniu próbki (S). Nie należy aplikować roztworu do pola wyników.

Jeżeli test się rozpoczął, zaobserwować jak kolorowa ciecz wędruje wzdłuż membrany.



3. Dodać jedną kroplę bufora do zagłębienia próbki (S) na kasiecie testowej. Włączyć stoper.
4. Poczekać na pojawienie się kolorowych linii. Wynik należy interpretować po upływie 5 minut. Nie interpretować wyników po upływie więcej niż 10 minut.



10. Interpretacja wyników

Pozytywny

Na membranie pojawiają się w trzy kolorowe linie. W obszarze linii kontrolnej (C) pojawi się linia, dwie kolejne linie pojawiają się w obszarze linii testowej (T) oraz w obszarze linii referencyjnej (R).

- Jeżeli intensywność koloru linii testowej (T) jest słabsza niż linii referencyjnej (R), wskazuje to na



stężenie PSA pomiędzy 4 ng/ml a 10 ng/ml.

- Jeżeli intensywność koloru linii testowej (T) jest równa lub zbliżona do intensywności linii referencyjnej (R), to oznacza to, że stężenie PSA wynosi ok. 10 ng/ml
- Jeżeli intensywność koloru linii testowej (T) jest silniejsza niż linii referencyjnej (R), wskazuje to na stężenie PSA ponad 10 ng/ml.



Negatywny

Na membranie pojawiają się w 2 kolorowe linie. Jedna linia pojawi się w obszarze linii kontrolnej (C), druga linia pojawi się w obszarze linii referencyjnej (R). W obszarze linii testowej (T) nie pojawia się kolorowa linia. Wynik wskazuje, że stężenie PSA w próbce wynosi mniej niż 4ng/ml.

Nieważny

Linia kontrolna (C) i/albo linia referencyjna (R) nie pojawiają się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone. Sprawdźć przebieg procesu i powtórzć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.



Wskazówka:

- Jeżeli stężenie wynosi około 4 ng/ml, to intensywność koloru linii testowej (T) jest słaba. Dlatego każdy odcień w obszarze linii testowej (T) powinien być traktowany, jako pozytywny wynik.
- Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniejszymi przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

11. Kontrola jakości

Test kasetowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesową:

Pojawiająca się w obszarze linii kontrolnej (C) kolorowa linia traktowana jest, jako kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasycenie membrany.

Dobra praktyka laboratoryjna zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® PSA przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro* i powinien być stosowany do półilościowego oznaczania PSA w ludzkich próbkach surowicy, osocza oraz krwi pełnej.

- Test NADAL® PSA wskazuje jedynie obecność PSA w próbce i nie powinien być stosowany, jako jedyne kryterium przy diagnozie raka prostaty. Test ten służy tylko, jako środek pomocniczy przy diagnozie raka prostaty, ponieważ podwyższone wartości PSA są jedynie wskaźnikiem dla podwyższonego ryzyka raka prostaty.
- Znacząca ilość pacjentów z BPH (ponad 15%) i mniej niż 1% zdrowych osób wykazuje podwyższone wartości PSA. Tak jak przy wszystkich testach diagnostycznych, końcowa diagnoza powinna być postawiona przez lekarza, dopiero po analizie wszystkich klinicznych i laboratoryjnych wyników.
- Punkt odcięcia cut-off na poziomie 4 ng/ml jest nadal uznawany jako wskaźnik, jednakże dyskutuje się o specyficznych modyfikacjach wiekowych i etnicznych. Przed zastosowaniem testu należy upewnić się, że 4 ng/ml to odpowiedni punkt odcięcia cut-off dla Państwa zapotrzebowań, np. dla mężczyzn młodszych niż 45 lat ten punkt odcięcia cut-off może być za wysoki.
- Zaleca się również przy negatywnych wynikach testów, sprawdzanie wartości PSA w regularnych odstępach czasowych.
- Test nie powinien być stosowany do monitorowania poziomu PSA po prostatektomii, ponieważ oczekiwane stężenia są za niskie, aby móc je wykryć przy pomocy tego testu.
- Intensywności kolorów linii nie powinny służyć do kwantyfikacji stężenia PSA. Wynik testu jest półilościowy i pozwala jedynie na szacunkowe określenie obszarów stężeń od ≥ 4 ng/ml oraz <10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, >10 ng/ml. Ta rozdzielczość jest niewystarczająca do nadzorowania wzrostu stężenia PSA przez ten okres czasu.
- Negatywne wyniki testu nie powinny być stosowane do wykluczania ryzyka raka prostaty, ponieważ niektóre nowotwory nie prowadzą do podwyższonych wartości PSA. Dlatego test ten nie jest przewidziany, do zastępowania diagnostycznych badań, a do ich uzupełniania. Przez to badanie PSA zwiększa wykrywanie nowotworów prostaty we wczesnych stadiach.
- Stężenia PSA mogą zostać chwilowo podwyższone lub obniżone przez warunki wymienione w punkcie 8. "Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek". Warunki te powinny zostać uwzględnione podczas stawiania diagnozy.
- Dodatkowe indywidualne określanie ryzyka raka prostaty (np. ilościowe badanie PSA, gęstość PSA, prędkość PSA lub zależność wolnego do skompleksowanego PSA, obrazowanie prostaty) mogą być pomocne przy decyzji, jakie środki muszą zostać podjęte dla pacjentów z pozytywnymi wynikami testu.
- Test wiarygodnie wykazuje 4 ng/ml poprzez pojawienie się słabej linii testowej (T). Aby zagwarantować pewne wytworzenie się linii testowej przy poziomie 4 ng/ml, nie można wykluczyć, że stężenia nieco niższe niż 4 ng/ml, zostaną czasem wykryte, powodując pojawienie się bardzo słabych linii.
- Próbkę pacjentów, które zawierałyby monoklonalne przeciwciała z myszy dla celów diagnostycznych lub terapeutycznych, mogą zawierać ludzkie przeciw mysie przeciwciała (HAMA). Takie próbki mogą wykazywać

zawyżone lub zaniżone wartości, jeżeli przebadane zostały zestawami testowymi, które stosują monoklonalne przeciwciała mysie.

13. Charakterystyka testu

Kalibracja

Test kalibrowany jest zgodnie z międzynarodowym standardem WHO (Prostate-Specific Antigen Free, NIBSC code: 96/668).

Wydajność kliniczna

Przebadano 244 pozytywnych (PSA ≥ 4 ng/ml) i 361 negatywnych (PSA < 4 ng/ml) próbek metodą EIA oraz testem NADAL® PSA. Relatywna diagnostyczna wydajność dla punktu odcięcia cut-off na poziomie 4 ng/ml została podsumowana w poniższej tabeli:

Test NADAL® PSA vs. EIA

		EIA		
		+	-	Suma
Test NADAL® PSA	+	241	5	246
	-	3	356	359
	Suma	244	361	605

Relatywna czułość: 98,8% (97,3%-100,0%)

Relatywna swoistość: 98,6% (97,6%-100,0%)

Ogólna zgodność: 98,7% (98,7%-98,8%)

Dla dokładności półilościowej klasyfikacji obszarów stężenia, zostały osiągnięte następujące wyniki:

		EIA				
		Zakres stężeń [ng/ml]	<4	4-10	>10	Suma
Test NADAL® PSA	<4	356	3	0	359	
	4-10	5	86	3	94	
	>10	0	4	148	152	
	Suma	361	93	151	605	

Zgodność (<4): 98,6%

Zgodność (4-10): 92,5%

Zgodność (>10): 98,0%

Testowanie interferencyjne

Następujące substancje nie interferują z testem przy podanych stężeniach:

kwask askorbinowy, kwas gentyzynowy, acetaminofen, kwas acetylosalicylowy, kofeina, kwas moczowy (po 20 mg/dl), hemoglobina (1.000 mg/dl), kwas szczawiowy (60 mg/dl), bilirubina (1.000 mg/dl), triglicerydy (3.000 mg/dl).

Zmienność wśród i pomiędzy seriami

Stężenia PSA na poziomie 0,2,4,10 oraz 20 ng/ml zostały właściwie oznaczone z dokładnością > 99,9%, podczas badania trzech niezależnych serii, w 10-cio krotnym oznaczaniu.

14. Bibliografia

- Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651
- Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
- Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
- Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
- Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014
AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 AM

1. Uso Previsto

O teste NADAL® PSA é um imunoensaio visual rápido para a detecção presuntiva semiquantitativa do antígeno específico da próstata (PSA) em amostras de soro, plasma ou sangue total humano, com um limite de detecção de 4 ng/ml. O teste detecta PSA total (PSAt). O teste NADAL® PSA destina-se a ser utilizado como auxiliar no diagnóstico de cancro da próstata por utilizadores profissionais, pois os níveis elevados de PSA indicam frequentemente um maior risco de carcinomas da próstata.

2. Introdução e Significado Clínico

O cancro da próstata é o tipo de cancro mais frequentemente encontrado nos homens e é a terceira causa mais comum de morte por cancro nos homens na Alemanha. As incidências normalizadas pela idade do cancro da próstata diferem por todo o mundo. Na Europa há um declínio de norte para sul. Nos EUA, as incidências de cancro da próstata são as mais elevadas, sendo especialmente mais afectados os homens Afro-Americanos. As incidências aumentam dramaticamente em homens com mais de 40 anos de idade, ocorrendo em 50% das pessoas com mais de 70 anos. A introdução do antígeno específico da próstata (PSA) como marcador tumoral levou a um aumento significativo na detecção de carcinomas da próstata, especialmente aqueles em estágios iniciais. Olhando para o PSA do ponto de vista biológico, é uma proteína de 33 kDa que é sintetizada na glândula prostática. Funciona como uma serina protease e serve para liquidificar o líquido seminal. Está presente nos tecidos da próstata normais, benignos hiperplásicos e malignos, bem como no cancro da próstata metastático e no líquido seminal. Uma elevação da concentração do soro é relatada em pacientes com hipertrofia prostática benigna (HPB) e carcinoma prostático, mas raramente em homens saudáveis. O PSA está quase ausente no soro de mulheres saudáveis. O nível de PSA no soro ou plasma de homens saudáveis normais deve ser inferior a 4 ng/ml. Se a integridade estrutural da próstata for perturbada e/ou o tamanho da glândula for aumentado, a quantidade de PSA no sangue/soro/plasma pode aumentar, atingindo níveis de até 200 ng/ml. No limite de detecção de 4 ng/ml de PSA, recomenda-se análises médicas adicionais, mesmo que na gama de concentração de PSA de 4-10 ng/ml, os níveis elevados são frequentemente causados não por cancro, mas por outros factores, como hiperplasia prostática benigna ou prostatite. As concentrações de PSA >10 ng/ml indicam fortemente a presença de carcinoma prostático. Embora uma modificação étnica e/ou específica da idade do limite de detecção tenha sido discutida na literatura, a quantidade de PSA de 4 ng/ml é geralmente o valor aceite, pelo qual os exames de acompanhamento do paciente devem ser realizados.

3. Princípio do Teste

O teste NADAL® PSA permite a detecção de antígenos específicos da próstata através da interpretação visual do desenvolvimento de cores na tira de teste interna. Anticorpos anti-PSA são imobilizados na região da linha de teste da membrana. Durante o teste, as amostras reagem com anticorpos anti-PSA conjugados com partículas coloridas e pré-revestidas na almofada da amostra da tira de teste interna. A mistura migra ao longo da membrana por acção

capilar e interage com reagentes na membrana. Se a concentração de PSA na amostra é ≥ 4 ng/ml, uma linha colorida surge na região da linha de teste (T) da membrana. A linha de referência (R) forma-se independentemente da presença de PSA. Nas concentrações de PSA de cerca de 10 ng/ml, a intensidade de cor da linha de teste (T) e a da linha de referência (R) são iguais, permitindo uma estimativa semiquantitativa do nível de PSA. O surgimento de uma linha colorida na região da linha de controlo (C) serve como controlo de procedimento, indicando que o volume indicado de amostra foi adicionado e que a membrana ficou correctamente embebida.

4. Reagentes e Materiais Fornecidos

- 20 testes cassete NADAL® PSA (incluindo pipetas descartáveis)
- 1 solução tampão
- 1 folheto informativo

5. Materiais adicionais necessários

- Cronómetro
- Recipiente para recolha de amostras
- Centrifugadora (apenas para soro/plasma)
- Lancetas (apenas para sangue total por punção no dedo)

6. Armazenamento e Estabilidade

O kit de teste deve ser conservado entre 2-30°C até à data de validade impressa na embalagem. O teste cassete deve permanecer na embalagem selada até à sua utilização. Não congelar os testes. Os componentes do kit de teste devem ser cuidadosamente protegidos de contaminação. Não utilizar os testes se existir evidência de contaminação microbiana ou precipitação. Contaminação biológica de equipamentos, recipientes ou reagentes pode conduzir a resultados falsos.

7. Avisos e Precauções

- Apenas para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro*.
- Ler atentamente o procedimento de teste antes de realizar o teste.
- Não utilizar o teste após expirada a data de validade indicada na embalagem.
- Não utilizar o teste caso a embalagem se encontre danificada.
- Não reutilizar os testes.
- Não adicionar amostras à área de reacção (área de resultados).
- De modo a evitar uma contaminação, não tocar na área de reacção (área de resultados).
- Evitar contaminação cruzada utilizando um recipiente de recolha de amostras novo para cada amostra obtida.
- Não substituir ou misturar componentes de diferentes kits de teste.
- Não comer, beber ou fumar na área de manuseamento de amostras e kits de testes.
- Utilizar vestuário de protecção como batas, luvas descartáveis e protecção ocular durante o manuseamento das amostras.
- Manusear todas as amostras como potenciais agentes infecciosos. Observar as regulamentações estabelecidas respeitantes a riscos microbiológicos durante todos os

procedimentos e respeitar as directrizes padrão para a eliminação apropriada das amostras.

- O kit de teste contém produtos de origem animal. O certificado de origem e/ou estado sanitário dos animais não garante completamente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis. Portanto, é recomendado que todos estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manuseados de acordo com as precauções de segurança habituais (p.e., não ingerir ou inalar).
- Humidade e temperatura podem afectar adversamente os resultados do teste.
- Materiais de testes usados devem ser descartados de acordo com as regulamentações locais.

8. Recolha e Preparação de Amostras

- O teste NADAL® PSA destina-se a ser utilizado apenas com amostras de soro, plasma ou sangue total humano.
- A ingestão de Finasteride (inibidor de 5-alfa-redutase) reduz a concentração de PSA para um máximo de 50%. Isto deve ser considerado na interpretação dos resultados.
- Diferentes factores podem aumentar o nível de PSA e devem ser evitados durante os seguintes intervalos antes da recolha da amostra. Por favor, informe os seus pacientes quanto a este assunto:
 - Ciclismo: 24 horas antes da recolha da amostra
 - Actividades sexuais (ejaculação): 24-48 horas antes da recolha da amostra
 - Manipulação da próstata em exames médicos. Os seguintes intervalos são recomendados antes da recolha da amostra:

Examinação	Intervalo
Biópsia da próstata	> 6 semanas
Ressecção transuretral da próstata	> 6 semanas
Ultra-sonografia prostática transrectal	> 1 semana
Cistoscopia rígida	> 1 semana
Exame rectal digital	3 dias – 1 semana
Massagem da próstata	> 1 semana

- Recipientes com anticoagulantes como EDTA, citrato ou heparina devem ser utilizados para preparação do plasma ou amostras de sangue total venoso. Apenas amostras claras, não hemolisadas são recomendadas para utilização neste teste. Soro ou plasma devem ser separados assim que possível para evitar hemólise.
- Executar o teste imediatamente após a recolha da amostra. Não deixar amostras à temperatura ambiente por um período prolongado. Amostras de soro e plasma podem ser conservados entre 2-8°C até 3 dias. Para armazenamento a longo prazo, as amostras deverão ser mantidas a temperaturas inferiores a -20°C. O sangue total recolhido por punção venosa deve ser armazenado entre 2-8°C se o teste for realizado dentro de 2 dias após a recolha. Não congelar amostras de sangue total. O sangue total recolhido por punção no dedo deve ser testado imediatamente.
- Colocar as amostras à temperatura ambiente antes de realizar o teste. Amostras congeladas deverão encontrar-se completamente descongeladas e bem misturadas antes de realizar o teste. Evitar congelamentos e descongelamentos de amostras repetidos.

- Se as amostras forem transportadas, deverão ser embaladas de acordo com as regulamentações locais para o transporte de agentes etiológicos.
- Amostras contaminadas, icterícias, lipémicas, hemolisadas e tratadas com calor podem causar resultados erróneos.

9. Procedimento do teste

Colocar os testes, as amostras, a solução tampão e/ou os controlos à temperatura ambiente (15-30°C) antes de usar. Não abrir a embalagem antes de estar preparado para a realização do ensaio.

1. Retirar o teste cassette da embalagem selada, e colocar o teste numa superfície limpa e nivelada. Etiquetar o teste cassette com a identificação do paciente ou do controlo. Os melhores resultados serão obtidos, se o ensaio for realizado no espaço de uma hora após abertura da embalagem.

2. a) Para amostras de soro ou plasma:

Segurando a pipeta descartável fornecida verticalmente, transferir 1 gota de soro/plasma para o poço da amostra (S) do teste cassette.



b) Para amostras de sangue total por punção venosa:

Segurando a pipeta descartável fornecida verticalmente, transferir 2 gotas de sangue total para o poço da amostra (S) do teste cassette.



c) Para amostras de sangue total por punção no dedo:

Permitir que 2 gotas de sangue total resultantes da punção no dedo caiam no centro do poço da amostra (S) do teste cassette.



Evitar bolhas de ar no poço de amostra (S) e não adicionar qualquer solução à área de resultados.

À medida que o teste é iniciado, poderá observar um líquido colorido a migrar ao longo da membrana.



3. Adicionar 1 gota de solução tampão ao poço da amostra (S). Iniciar o cronómetro.
4. Esperar pelo surgimento das linhas coloridas. O resultado deve ser interpretado após 5 minutos. Não interpretar os resultados após decorridos mais de 10 minutos.



10. Interpretação de Resultados

Positivo

Surgem três linhas coloridas na membrana. Uma linha aparece na região da linha de controlo (C) e as outras duas linhas aparecem respectivamente na região da linha de teste (T) e na região da linha de referência (R).

- Se a intensidade da cor da linha de teste (T) for mais fraca do que a da linha de referência (R), indica um nível de PSA entre 4 ng/ml e 10 ng/ml.
- Se a intensidade de cor da linha de teste (T) for igual ou parecida à da linha de referência (R), indica um nível de PSA de aproximadamente 10 ng/ml.
- Se a intensidade de cor da linha de teste (T) for mais forte que a da linha de referência (R), indica um nível de PSA acima de 10 ng/ml.

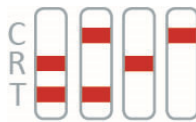


Negativo

Surgem duas linhas coloridas na membrana. Uma linha surge na região da linha de controle (C) e outra linha surge na região da linha de referência (R). Nenhuma linha colorida surge na região da linha de teste (T). Este resultado indica que a concentração de PSA na amostra é inferior a 4 ng/ml.

Inválido

A linha de controle (C) e/ou a linha de referência (R) não aparecem. Resultados de qualquer teste no qual não tenham surgido estas linhas no tempo de leitura especificado deverão ser descartados. Por favor, rever o procedimento e repetir o teste com um novo teste cassete. Se o problema persistir, interromper imediatamente a utilização do kit e contactar o distribuidor.



Nota:

- Na concentração do limite de detecção de 4 ng/ml, a intensidade de cor da linha de teste (T) é fraca. Portanto, qualquer sombra de cor na zona da linha de teste (T) deve ser considerada positiva.
- As razões mais prováveis para um resultado inválido são um volume da amostra insuficiente, erros procedurais ou testes expirados.

11. Controlo de qualidade

Um controlo interno de procedimento encontra-se incluído no teste cassete:

A linha colorida que aparece na região da linha de controlo (C), é considerada um controlo interno de procedimento. Isto confirma um volume de amostra suficiente, uma saturação de membrana adequada e o procedimento técnico correto.

As *Boas Práticas Laboratoriais (BPL)* recomendam a utilização de materiais de controlo para garantir um desempenho do kit de teste apropriado.

12. Limitações

- O teste NADAL® PSA é para uso de diagnóstico profissional *in-vitro* e só deve ser usado para a detecção

semiquantitativa de PSA em amostras de soro, plasma ou sangue total humano.

- O teste NADAL® PSA apenas indica a presença de PSA na amostra e não deve ser usado como o único critério para o diagnóstico de cancro da próstata. O teste destina-se a ser utilizado apenas como auxílio no diagnóstico de cancro da próstata, uma vez que os níveis elevados de PSA são apenas um indicador de um risco maior de cancro da próstata.
- Um número significativo de pacientes com HPB (mais de 15%) e menos de 1% de indivíduos saudáveis têm níveis elevados de PSA. Como em todos os testes de diagnóstico, um diagnóstico deve apenas ser confirmado por um médico após todos os testes clínicos e laboratoriais terem sido avaliados.
- O limite de detecção de 4 ng/ml é amplamente aceite; no entanto, modificações específicas da idade e étnicas foram discutidas. Antes de utilizar o ensaio, certifique-se de que 4 ng/ml é um limite de detecção adequado para o seu propósito, p.e. para homens com menos de 45 anos, este limite de detecção pode ser muito alto.
- Recomenda-se verificar os níveis de PSA em intervalos regulares, mesmo à luz de resultados de testes negativos.
- O teste não deve ser usado para monitorizar os níveis de PSA após uma prostatectomia, pois os níveis esperados são muito baixos para serem detectados com o ensaio.
- As intensidades das linhas não devem ser utilizadas para quantificar as concentrações de PSA. O resultado do teste é semiquantitativo e só permite uma estimativa aproximada de intervalos de concentração ≥ 4 ng/ml e < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Esta resolução não é suficiente para monitorizar o aumento das concentrações de PSA ao longo do tempo.
- Os resultados de testes negativos não devem ser usados para excluir o risco de cancro da próstata, pois alguns tumores não levam a níveis elevados de PSA. Portanto, o teste não pretende substituir os exames de diagnóstico convencionais, mas sim complementá-los. Assim, o teste de PSA aumenta a detecção de carcinomas da próstata nos seus estágios iniciais.
- As concentrações de PSA podem ser elevadas ou diminuídas de forma transitória pelas condições enumeradas no ponto 8 'Recolha e preparação de amostras'. Essas condições devem ser levadas em consideração ao fazer o diagnóstico.
- Avaliações de risco individuais adicionais para o cancro da próstata (p. e., testes quantitativos de PSA, densidade de PSA, velocidade de PSA ou proporção de PSA livre para PSA sob forma complexada, imagem da próstata) podem ser úteis para decidir quais as medidas de acompanhamento que devem ser tomadas para pacientes com resultados de testes positivos.
- O teste detecta de forma confiável 4 ng/ml pelo surgimento de uma linha de teste fraca (T). Para garantir uma formação fiável da linha de teste a 4 ng/ml, não pode ser descartado que concentrações ligeiramente inferiores a 4 ng/ml podem ocasionalmente ser detectadas com linhas muito fracas.
- As amostras de pacientes que receberam anticorpos monoclonais de rato para fins diagnósticos ou terapêuticos, podem conter anticorpos humanos anti-rato (HAMA). Essas amostras podem demonstrar valores elevados ou mais

baixos quando testados com kits de teste que utilizam anticorpos monoclonais de rato.

Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014
AWMF Registernummer: 034/0220L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 JC

13. Características de Desempenho

Calibração

O teste foi calibrado em relação ao padrão internacional da OMS (Prostate-Specific Antigen Free, código NIBSC : 96/668).

Desempenho clínico

Foram avaliadas 244 amostras positivas ($PSA \geq 4$ ng/ml) e 361 amostras negativas ($PSA < 4$ ng/ml) com EIA e testadas com o teste NADAL® PSA. O desempenho relativo do diagnóstico para o limite de detecção de 4 ng/ml está resumido na tabela a seguir:

O teste NADAL® PSA vs. EIA

		EIA		
		+	-	Total
Teste NADAL® PSA	+	241	5	246
	-	3	356	359
Total		244	361	605

Sensibilidade relativa: 98,8% (97,3%-100,0%)

Especificidade relativa: 98,6% (97,6%-100,0%)

Concordância geral: 98,7% (98,7%-98,8%)

Para a precisão da estimativa semiquantitativa de gamas de concentração, obtiveram-se os seguintes resultados:

		EIA				
		Gama de concentração [ng/ml]	<4	4-10	>10	Total
Teste NADAL® PSA	<4	356	3	0	359	
	4-10	5	86	3	94	
	>10	0	4	148	152	
	Total	361	93	151	605	

Concordância (<4): 98,6%

Concordância (4-10): 92,5%

Concordância (>10): 98,0%

Teste de Interferência

As seguintes substâncias não interferiram com o teste nas concentrações listadas:

Ácido ascórbico, ácido gentísico, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, cafeína, ácido úrico (20 mg/dl cada), hemoglobina (1.000 mg/dl), ácido oxálico (60 mg/dl), bilirrubina (1.000 mg/dl), triglicerídeos (3.000 mg/dl).

Variabilidade intra- e inter- lotes

As concentrações de PSA de 0, 2, 4, 10 e 20 ng/ml foram determinadas correctamente > 99,9% quando testadas em determinações de 10 vezes com três lotes independentes.

14. Referências

1. Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651
2. Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
3. Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
4. Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
5. Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und

1. Účel použití

Test NADAL® PSA je rychlý vizuální imunotest k předběžné semikvantitativní detekci prostatického specifického antigenu ve vzorku lidského séra, plazmy nebo plné krve s hranicí detekce (cut-off) 4 ng/ml. Test detekuje celkové PSA (total PSA = tPSA). Vzhledem k tomu, že zvýšená hladina PSA často svědčí o zvýšeném riziku karcinomu prostaty, slouží test NADAL® PSA jako pomůcka profesionálním uživatelům ke stanovení diagnózy rakoviny prostaty.

2. Úvod a klinický význam

Rakovina prostaty je nejčastějším typem rakoviny u mužů a je v Německu třetí nejčastější příčinou smrti u mužů způsobenou rakovinou. Věkově standardizovaný výskyt rakoviny prostaty se celosvětově liší. V Evropě dochází k poklesu ze severu na jih. Největší výskyt rakoviny prostaty je zaznamenán v USA, přičemž jsou postiženi především afro-američani. U mužů starších 40 let se výskyt zvyšuje dramaticky a muži ve věku nad 70 let jsou postiženi z 50%. Zavedení prostatického specifického antigenu (PSA) jako tumorového markeru vedlo k značnému zvýšení detekce karcinomů prostaty, především těch v raném stádiu. Z biologického hlediska je PSA 33 kDa velký protein, který je syntetizován v prostatické žláze. Funguje jako serinová proteáza a slouží ke zkapalnění semenné tekutiny. Je přítomen v normální, benigní hyperplastické a maligní prostatické tkáni, ale i v metastatické rakovině prostaty a v semenné tekutině. Zvýšená koncentrace PSA v séru se vyskytuje u pacientů jak s benigní hyperplazií prostaty (BHP) tak i s karcinomem prostaty, ale zřídka u zdravých mužů. PSA je téměř nepřítomen v séru zdravých žen. Hladina PSA v séru a plazmě normálních, zdravých mužů by měla být nižší než 4 ng/ml. Pokud je strukturální integrita prostaty narušena a/nebo pokud se žláza zvětší, může se zvýšit množství PSA v krvi/séru/plazmě až do koncentrace 200 ng/ml. Při hranici detekce (cut-off) 4 ng/ml PSA se doporučuje použít další medicínské analýzy, přestože zvýšená koncentrace PSA mezi 4-10 ng/ml není často způsobena rakovinou, ale jinými faktory, jako např. benigní hyperplazií prostaty nebo prostatitidou. Koncentrace PSA >10 ng/ml silně poukazují na přítomnost karcinomu prostaty. Přestože v literatuře bylo diskutováno o etnické a/nebo věkové specifické modifikaci hranice detekce (cut-off), je množství PSA 4 ng/ml obecně akceptovaná koncentrace, při které by měla být provedena další vyšetření pacienta.

3. Princip testu

Test NADAL® PSA umožňuje detekci prostatického specifického antigenu pomocí vizuální interpretace barevného vývoje na vnitřním testovacím proužku. Protílátky proti PSA jsou imobilizovány v oblasti testovací linie na membráně. Během testování reaguje vzorek s dalšími protílátkami proti PSA konjugovanými s barevnými částicemi, které byly předem naneseny na podložku vnitřního testovacího proužku. Směs dále putuje membránou působením kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Pokud je koncentrace PSA ve vzorku ≥ 4 ng/ml, zobrazí se barevná linie v oblasti testovací linie (T) na membráně. Referenční linie (R) se utvoří nezávisle na přítomnosti PSA. Při koncentraci PSA kolem 10 ng/ml se shoduje barevná intenzita testovací linie (T) a referenční linie (R), což umožňuje semikvantitativní vyhodnocení koncentrace PSA. Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie slouží jako

procedurální kontrola a potvrzuje, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo k dostatečnému promočení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 20 NADAL® PSA testovacích kazet (včetně jednorázových pipet)
- 1 pufr
- 1 návod k použití

5. Další potřebný materiál

- Stopky
- Nádobna na vzorek
- Odstředivka (pouze pro sérum/plazmu)
- Lancety (pouze pro plnou krev z prstu)

6. Skladování & trvanlivost

Testovací sada by měla být skladována při 2-30°C do data expirace, které je vytištěno na obalu. Testovací kazeta musí zůstat až do použití v zapečetěné fólii. Testy nezmrazujte. Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů testovací sady. Test nepoužívejte pokud existují důkazy o mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace dávkovacího zařízení, nádob nebo činidel může vést k falešným výsledkům.

7. Varování a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte návod k použití.
- Nepoužívejte test po uplynutí data expirace, které je uvedeno na obalu.
- Test nepoužívejte, je-li ochranná fólie poškozena.
- Pouze k jednorázovému použití.
- Nenanašujte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Aby se zamezilo kontaminaci, nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast).
- Aby se zabránilo křížové kontaminaci vzorků, použijte pro každý vzorek novou nádobu na odběr vzorku.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- V místě provádění testu nejezte, nepijte ani nekuřte.
- Během testování vzorků používejte ochranný oděv jako laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte, jako kdyby obsahovaly infekční činidla. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako s potenciálně infekčními a podle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevdechujte).
- Vlhkost a teplota mohou ovlivnit výsledek testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

- Test NADAL® PSA je určen pouze k použití se vzorky lidského séra, plazmy nebo plné krve.

- Užívání Finasteridu (inhibitor 5-alfa-reduktázy) snižuje koncentraci PSA maximálně o 50%. Tato skutečnost by měla být zvážena při vyhodnocování výsledků.
- Různé faktory mohou zapříčinit zvýšení koncentrace PSA a pacient by se jich měl před odběrem vzorku vyvarovat v uvedených intervalech. Upozorněte prosím v tomto ohledu své pacienty:
 - Jízda na kole: 24 hodin před odběrem vzorku.
 - Sexuální aktivity (ejakulace): 24-48 hodin před odběrem vzorku.
 - Manipulace prostaty při lékařském vyšetření. Následující intervaly jsou doporučeny před odběrem vzorku.

Vyšetření	Interval
Biopsie prostaty	> 6 týdnů
transuretrální resekce prostaty	> 6 týdnů
Transrektální sonografie prostaty	> 1 týden
Rigidní cystoskopie	> 1 týden
Digitální rektální vyšetření	3 dny - 1 týden
Masáž prostaty	> 1 týden

- Pro přípravu vzorků plazmy nebo krve z žíly by měly být použity nádoby obsahující antikoagulanty jako EDTA, citrát nebo heparin. Doporučuje se pro tento test použít pouze čiré, nehemolyzované vzorky. Sérum a plazma by měly být odděleny od krve co nejdříve, aby se předešlo hemolýze.
- Test proveďte okamžitě po odebrání vzorku. Nenechávejte vzorek po delší dobu při pokojové teplotě. Sérum a plazma by měly být skladovány při teplotě 2-8°C po dobu nejdéle 3 dnů. Při dlouhodobém skladování udržujte vzorky při teplotě nižší než -20°C. Pokud bude test proveden do 2 dnů od odběru vzorku, měla by být plná krev odebraná ze žíly skladována při teplotě 2-8 °C. Vzorky plné krve nezmrazujte. Plná krev odebraná z prstu by měla být testována okamžitě.
- Před testováním nechte vzorky dosáhnout pokojové teploty. Zmrazené vzorky by měly být před testováním řádně rozmrazeny a promíchány. Vyvarujte se opakovanému zmrazení a rozmrazení vzorků.
- Pokud mají být vzorky přepravovány, měly by být zabalené v souladu s místními předpisy pro přepravu etiologických agens.
- Ikterické, lipemické, hemolyzované, tepelně ošetřené a kontaminované vzorky mohou způsobit chybné výsledky.

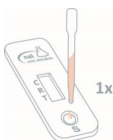
9. Provedení testu

Testy, vzorky, pufrý a/nebo kontroly přiveďte před použitím na pokojovou teplotu (15-30°C). Neotvírejte fóliový sáček, dokud nejste připraveni k provedení testu.

1. Vyjměte kazetu z ochranné fólie a položte ji na čistou, rovnou plochu. Na kazetu vyznačte identifikaci pacienta, nebo kontroly. Nejlepších výsledků dosáhnete, když test provedete během jedné hodiny po otevření ochranné fólie.

2. a) Pro vzorky séra nebo plazmy:

Držte přibalenou jednorázovou pipetu svisle, nakapejte 1 kapku séra nebo plazmy do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.



b) Pro vzorky plné krve z žíly:

Držte přibalenou jednorázovou pipetu svisle, nakapejte 2 kapky plné krve do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

c) Pro vzorky plné krve z prstu:

Nechte 2 visící kapky plné krve z prstu spadnout do středu otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

Zamezte utváření bublin v otvoru pro vzorek (S) a nepřidávejte žádný roztok do výsledkové oblasti.

Jakmile je testovací proces spuštěn, můžete pozorovat barevnou kapalinu vzlihat membránou.

3. Přidejte 1 kapku pufru do otvoru pro vzorek (S). Spusťte stopky.
4. Počkejte na zobrazení barevných linií. Výsledek by měl být odečten po 5 minutách. Po 10 minutách výsledek testu již neodečítejte.

10. Vyhodnocení výsledků

Pozitivní

Na membráně se zobrazí tři barevné linie. Jedna linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C). Dále se zobrazí další dvě linie: jedna v oblasti testovací linie (T) a druhá v oblasti referenční linie (R).

- Je-li barevná intenzita testovací linie (T) slabší než referenční linie (R), poukazuje toto na koncentraci PSA mezi 4 ng/ml a 10 ng/ml.
- Je-li barevná intenzita testovací linie (T) stejná nebo téměř stejná jako referenční linie (R), poukazuje toto na koncentraci PSA cca 10 ng/ml.
- Je-li barevná intenzita testovací linie (T) silnější než referenční linie (R), poukazuje toto na koncentraci PSA nad 10 ng/ml.



Negativní

Na membráně se zobrazí dvě barevné linie. Jedna linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C) a druhá linie se zobrazí v oblasti referenční linie (R). V oblasti testovací linie (T) se nezobrazí žádná linie. Výsledek poukazuje na koncentraci PSA ve vzorku nižší než 4 ng/ml.

Neplatný

Nezobrazí se kontrolní linie (C) a/nebo referenční linie (R). Výsledky z jakéhokoliv testu, na kterém se v určeném čase nezobrazily tyto linie, musí být znehodnoceny. Revidujte prosím



postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte používat testovací sadu a kontaktujte svého distributora.

Poznámka:

- Při koncentraci na hranici detekce (cut-off) 4 ng/ml je barevná intenzita testovací linie (T) velmi slabá. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie (T) by proto měl být vyhodnocen jako pozitivní.
- Nejčastějšími příčinami nezobrazení kontrolní linie jsou nedostatečné množství vzorku, nesprávné provedení testu nebo prošlý test.

11. Kontrola kvality

Součástí testovací kazety je interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C) je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku, že membrána byla správně promočena a že byl dodržen správný testovací postup.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje pro ověření správné funkce testovací sady použití kontrolních materiálů.

12. Omezení

- Test NADAL® PSA je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku a měl by být použit pouze k semikvantitativní detekci PSA ve vzorcích lidského séra, plazmy nebo plné krve.
- Test NADAL® PSA pouze používá na přítomnost PSA ve vzorku a neměl by být používán jako jediné kritérium ke stanovení diagnózy rakoviny prostaty. Vzhledem k tomu, že zvýšená hladina PSA je pouze indikátorem zvýšeného rizika rakoviny prostaty, slouží tento test jen jako pomůcka ke stanovení diagnózy rakoviny prostaty.
- Značný počet pacientů s BHP (přes 15%) a méně než 1% zdravých jedinců má zvýšenou hladinu PSA. Stejně jako u všech diagnostických testů, by měla být diagnóza stanovena pouze lékařem po zhodnocení všech klinických a laboratorních nálezů.
- Hranice detekce (cut-off) 4 ng/ml je obecně akceptována; avšak bylo diskutováno o věkové a etnické specifických modifikacích. Před použitím testu se ujistěte, že 4 ng/ml je vhodná hranice detekce pro Váš účel, např. pro muže mladší 45 let může být tato hranice detekce příliš vysoká.
- Doporučuje se zkontrolovat hladinu PSA v pravidelných intervalech, i v případě negativního výsledku testu.
- Test by neměl být použit k monitorování hladiny PSA po prostatektomii, vzhledem k tomu, že hladina je příliš nízká, aby mohla být detekována tímto testem.
- Intenzity linií by neměly být použity ke kvantifikaci koncentrací PSA. Výsledek testu je semikvantitativní a umožňuje pouze hrubý odhad koncentrace v rozmezí ≥ 4 ng/ml a < 10 ng/ml, ≈ 10 ng/ml, > 10 ng/ml. Toto rozlišení není dostačující k monitorování navýšení koncentrace PSA v průběhu času.
- Negativní výsledky testu by neměly sloužit k vyloučení rizika rakoviny prostaty, protože některé tumory nezpůsobují zvýšení hladiny PSA. Test proto není náhradou za konvenční diagnostické vyšetření, ale spíše jejich doplňkem. Testování

PSA takto zvyšuje detekci karcinomů prostaty v jejich rané fázi.

- Koncentrace PSA se mohou přechodně zvýšit nebo snížit za podmínek uvedených v bodě 8 "Odběr vzorku a příprava". Tyto podmínky by při stanovení diagnózy měly být zváženy.
- Doplňující individuální posouzení rizika rakoviny prostaty (např. kvantitativní testování PSA, hustota PSA, rychlost PSA nebo poměr volných a komplexních PSA, zobrazení prostaty) mohou být nápomocné k rozhodnutí, která následná opatření jsou pro pacienty s pozitivním výsledkem testu zapotřebí.
- Test spolehlivě detekuje 4 ng/ml zobrazením slabé testovací linie (T). Aby mohlo být zaručeno spolehlivé zobrazení testovací linie při koncentraci 4 ng/ml, nemůže být vyloučeno, že i koncentrace lehce pod 4 ng/ml mohou být někdy detekovány zobrazením velmi slabé linie.
- Vzorky pacientů, kteří pro diagnostické nebo léčebné účely obdrželi monoklonální protilátky z myši, mohou obsahovat lidské proti-myši protilátky (HAMA). Tyto vzorky mohou prokázat buď zvýšené nebo snížené hodnoty, pokud je testováno s testovacími sadami, které používají monoklonální protilátky z myši.

13. Výkonnostní charakteristiky

Kalibrace

Test byl kalibrován pomocí mezinárodního standardu WHO (Prostate-Specific Antigen Free, NIBSC code: 96/668).

Klinická výkonnost

244 pozitivních vzorků ($PSA \geq 4$ ng/ml) a 361 negativních vzorků ($PSA < 4$ ng/ml) bylo stanoveno pomocí EIA a testováno testem NADAL® PSA. Relativní diagnostická výkonnost pro hranici detekce (cut-off) 4ng/ml je shrnuta v následující tabulce:

Test NADAL® PSA vs. EIA

NADAL® PSA Test	EIA		
	+	-	Celkem
	241	5	246
	-	3	356
Celkem	244	361	605

Relativní senzitivita: 98.8% (97.3%-100.0%)

Relativní specifita: 98.6% (97.6%-100.0%)

Celková shoda: 98.7% (98.7%-98.8%)

Pro přesnost zařazení semikvantitativních koncentrací bylo dosaženo následujících výsledků:

NADAL® PSA Test	EIA			
	Rozmezí koncentrací [ng/ml]	<4	4-10	>10
	<4	356	3	0
	4-10	5	86	3
	>10	0	4	148
Celkem		361	93	151

Shoda (<4): 98.6%

Shoda (4-10): 92.5%

Shoda (>10): 98.0%

Testování interference

Následující látky v uvedených koncentracích neinterferují s testem:

Kyselina askorbová, kyselina gentisová, kyselina acetylsalicylová, kofein, kyselina močová (vždy po 20 mg/dl), hemoglobin (1,000 mg/dl), kyselina šťavelová (60 mg/dl), bilirubin (1,000 mg/dl), triglyceridy (3,000 mg/dl).

Intra a inter LOT variabilita

Koncentrace PSA 0, 2, 4, 10, a 20 ng/ml byly z > 99.9% určeny správně, když byly testovány v 10-násobném provedení se třemi různými šaržemi.

14. Reference

1. Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem* 38: 633-651
2. Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? *N Engl J Med* 350(22): 2292-2294
3. Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. *Postgrad Med J* (78) 646-650
4. Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* (38) 188-216
5. Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Europ J Cancer* (49) 1374-1403
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 TF

1. Käyttötarkoitukset

NADAL® PSA pikatesti on semikvantitatiivinen immunomääritys prostataspesifisen antigeenin (PSA) määrittämiseen ihmisen seerumi, plasma, tai kokoveri näytteestä. Testi mittaa kokonais PSA:tä (tPSA). NADAL® PSA testi on tarkoitettu apuvälineeksi eturauhassyövän diagnosoimissa. Testi on tarkoitettu vain ammatimaiseen käyttöön. Kohonneet PSA-tasot indikoivat usein kohonnutta eturauhassyövän riskiä.

2. Johdanto ja kliiniset merkitykset

Saksassa, eturauhassyöpä on yleisin syöpä miesten keskuudessa, sekä kolmanneksi yleisin syöpä naisten keskuudessa. Eturauhassyövän ikäkohtaiset viitearvot vaihtelevat maittain. Euroopassa esiintyvyys vähenee liikuttaessa pohjoisesta kohti etelää. Yhdysvalloissa, eturauhassyövän esiintyvyys on suurinta, erityisesti afro-amerikkalaisten keskuudessa. Esiintyvyys nousee huomattavasti yli 40 vuotiaiden miesten keskuudessa, ollen noin 50% yli 70 vuotiaiden miesten keskuudessa. Prostataspesifisen antigeenin (PSA) käyttöönotto kasvaimen merkkiaineena on johtanut eturauhaskarsinoomien varhaisen havaitsemisen kasvuun. Biologisesta näkökulmasta katsottuna, PSA on eturauhasessa syntetisoitua 33 kDa proteiini. Se toimii seriniiproteaasina, estäen siemennesteen hyytymistä. Se on osa sekä normaalia hyvänlaatuista liikakasvua, että pahanlaatuista eturauhaskudosta. PSA on myös osa metastaattista eturauhassyöpää ja toimii siemennesteen hyytymisen estäjänä. Kohonneita seerumi arvoja raportoidaan potilailla, joilla on havittu eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu (BPH) sekä karsinoma, mutta kohonneita arvoja mitataan harvoin terveiltä miehiltä. PSA:tä ei juuri esiinny terveiden naisten seeruminäytteissä. PSA:n taso normaalien terveiden miesten seerumi tai plasmanäytteissä tulisi olla alle 4 ng/ml. Jos eturauhasen rakenteellinen eheys häiriintyy ja/tai eturauhasen koko kasvaa, PSA:n määrä veressä/seerumissa/plasmassa voi nousta. Määrä voi nousta jopa tasolle 2000 ng/ml. PSA:n ollessa raja-arvossa 4 ng/ml, suositellaan jatkokutkimuksia. PSA pitoisuuden ollessa 4-10 ng/ml kohonneet tasot johtuvat usein muista syistä kuin syövästä. Näitä ovat esimerkiksi eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu tai eturauhastulehdus. >10 ng/ml PSA-taso on vahva indikaattori eturauhaskarsinoman läsnäolosta. Vaikkakin etnisyyteen tai ikään pohjautuvista raja-arvojen muutoksista on puhuttu kirjallisuudessa, pidetään raja-arvoa 4 ng/ml yleisesti hyväksyttynä arvona seurantatutkimuksissa.

3. Testiperiaate

NADAL® PSA testi ilmoittaa prostataspesifisen antigeenin mahdollisen läsnäolon näytteessä testiliuskan värinmuutoksen avulla. Anti-PSA vasta-aineet ovat sitoutuneet kalvon testiviiva alueelle. Testin aikana näyte reagoi testiliuskalle konjugoituneiden anti-PSA vasta-aineiden kanssa. Tämän jälkeen seos imeytyy kalvoa pitkin kapillaarireaktion tukemana, ja reagoi kalvolla olevien reagenssien kanssa. Jos näytteen PSA-taso on ≥ 4 ng/ml, ilmestyy kalvon testiviiva alueelle (T) värillinen viiva. Referenssiviiva (R) muodostuu itsenäisesti riippumatta PSA:n läsnäolosta näytteessä. PSA-tasojen ollessa lähellä arvoa 10 ng/ml, testiviivan (T) voimakkuus ja referenssiviivan (R) voimakkuus ovat

samanlaiset, mahdollistaen PSA-tason semikvantitatiivisen määrittämisen. Kontrollialueelle (C) ilmaantuva värillinen viiva toimii testin sisäänrakennettuna kontrollina, ja varmistaa riittävän näytemäärän, sekä kalvon oikeanlaisen toiminnan.

4. Reagenssit ja toimitettavat materiaalit

- 20 NADAL® PSA testikasettia (sis. kertakäyttöiset pipetit)
- 1 puskuriliuos
- 1 pakkausseloste

5. Vaaditut lisämateriaalit

- Ajastin
- Näytteenkeräysastia
- Sentrifugi (vain seerumi/plasma näytteille)
- Lansetit (vain sormenpäästä otettaville kokoverinäytteille)

6. Säilytys & Stabiiliisuus

Testipakkaus tulee säilyttää 2-30°C lämpötilassa pakkauksessa ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti. Testikasetti tulee säilyttää suljetussa foliopakkauksessa testinsuorittamiseen asti. Älä jäädytä testejä. Vältä testipakkauksen komponenttien saastumista. Älä käytä testiä, jos havaitset merkkejä biologisesta kontaminaatiosta tai saastumisesta. Testitarvikkeiden, astioiden tai reagenssien biologinen saastuminen voi johtaa väärin testituloksiin.

7. Varoitukset ja varotoimet

- Vain ammatimaiseen *in-vitro* diagnostiikan käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testejä, mikäli foliopakkaus on vahingoittunut.
- Älä uudelleenikäytä testejä.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Välttääkseen saastumisen, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Vältä näytteiden ristiinsaastumista käyttämällä uutta näytteenkeräysastiaa jokaiselle kerätylle näytteelle.
- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä käsitellään.
- Käytä suojavarusteita, kuten laboratorio vaatteita, kertakäyttöhanskoja ja silmäsuojuksia näytteiden käsittelyssä
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia vaaroja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei välttämättä täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien puuttumista. Tästä syystä tuotteita suositellaan käsiteltäväksi mahdollisesti tartuttavina, ja käsiteltävä yleisiä varotoimenpiteitä noudattaen (esim. älä niele tai hengitä).
- Kosteus ja lämpötilan vaihtelut voivat vaikuttaa testitulokseen.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

8. Näytteenotto ja valmistelu

- The NADAL® PSA Test on tarkoitettu käytettäväksi vain ihmisen seerumi, plasma, tai kokoverinäytteiden kanssa.

- Finasteriden nauttiminen (5-alfa reduktasiin estäjä) vähentää PSA pitoisuutta korkeintaan 50%. Tämä tulisi ottaa huomioon luettaessa testin tuloksia.
- Useat tekijät voivat nostaa PSA-tasoa ja näitä tulee välttää seuraavina ajanjaksoina ennen näytteenottoa. Olkaa hyvä, ja ohjeistakaa potilaitanne näiden ohjeiden mukaisesti:
 - Pyöräily: 24 tuntia ennen näytteenottoa.
 - Seksuaaliset aktiviteetit (siemensyöksy) 24-48 tuntia ennen näytteenottoa.
 - Eturauhasen muutokset lääketieteen tutkimusten yhteydessä. Seuraavia ajanjaksoja suositellaan noudatettaviksi ennen näytteenottoa:

Tutkimus	Aikaväli
Eturauhasen biopsia	> 6 viikkoa
Virtsarakon höyläysleikkaus	> 6 viikkoa
Eturauhasen ultraäänitutkimus	> 1 viikko
Virtsaputken tähtystys (kystoskopia)	> 1 viikko
Peräsuolen tähtystys	3 päivää - 1 viikko
Eturauhasen hieronta	> 1 viikko

- Plasma- ja myrkyllisille kokoverinäytteille tulee käyttää antikoagulantteja (esim. EDTA, sitraatti, tai hepariini) sisältäviä keräysastioita. Ainoastaan puhtaita, ei-hemolysoituja näytteitä suositellaan käytettäväksi testin kanssa. Seerumi- ja plasmanäytteet tulee erottaa verestä mahdollisimman nopeasti hemolyyysin välttämiseksi.
- Suorita testi välittömästi näytteenoton jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkiksi ajoiksi. Seerumi- ja plasmanäytteet voidaan säilöä 2-8°C lämpötilaan korkeintaan 3 päiväksi. Pidempiaikaista säilytystä varten näytteet tulee säilyttää alle 20°C lämpötilassa. Injektiokanyyliillä kerätyt kokoveri näytteet tulee säilöä 2-8°C lämpötilaan, jos testi suoritetaan 2 päivän sisällä näytteenotosta. Älä pakasta kokoverinäytteitä. Sormenpäältä otetut kokoverinäytteet tulisi testata välittömästi.
- Tuo näytteet huoneenlämpöön ennen testausta. Näytteet tulee sulattaa ja sekoittaa huolellisesti ennen testausta. Vältä näytteiden toistuvaa jäädyttämistä ja sulattamista.
- Kuljetusta varten näytteet tulee pakata etiologisten aineiden kuljetusta koskevien säännösten mukaisesti.
- Ikteeriset, lipeemiset, hemolysoidut, tai lämpökäsittellyt näytteet voivat aiheuttaa virheellisiä tuloksia.

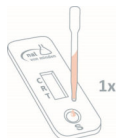
9. Testin suorittaminen

Tuo testit, näytteet, puskuriliuos ja/tai kontrollit huoneenlämpöön (15-30°C) ennen testin suorittamista. Älä avaa foliopakkausta ennen kuin olet valmis suorittamaan testin.

1. Poista testikasetti pakkauksestaan ja aseta se tasaiselle pinnalle. Merkitse testikasettiin potilaan tai kontrollin tunnus. Parhaat tulokset saadaan kun testi suoritetaan tunnin sisällä pakkauksen avaamisesta.

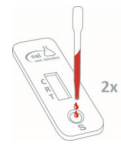
2. a) Seerumi tai plasma näytteille:

Pidä mukana toimitettavaa kertakäyttöpipettiä pystysuorassa, ja pipetoi 1 tippa seerumi/plasma näytettä testikasetin näytekaivoon (S).



b) injektiokanyyliillä kerätty kokoverinäyte:

Pidä mukana toimitettavaa kertakäyttöpipettiä pystysuorassa, ja pipetoi 2 tippaa kokoverinäytettä testikasetin näytekaivoon (S).



c) Sormenpäältä otettaville kokoverinäytteille:

Tiputa 2 tippaa verta sormenpäältä testikasetin näytekaivoon (S).



Vältä ilmapuolien muodostumista näytekaivoon (S). Älä lisää näytettä tulosalueelle.

Testin alkaessa, voit havaita värillisen seoksen imeytyvän kalvoa pitkin.



3. Lisää 1 pisara näytettä näytekaivoon (S). Käynnistä ajastin.



4. Odota värillisten viivojen kehittyvän. Tulokset tulee tulkita 5 minuutin jälkeen. Älä tulkitse tuloksia enää 10 minuutin jälkeen

10. Tuloksien tulkinta

Positiivinen

Kalvolle kehittyy kolme värillistä viivaa. Yksi viiva kehittyy kontrollialueelle (C) ja kaksi muuta testialueelle (T) ja referenssi alueelle (R).

- Jos testiviivan (T) voimakkuus on heikompi kuin referenssiviivan (R), on PSA-taso näytteessä välillä 4 ng/ml ja 10 ng/ml.
- Jos testiviivan (T) voimakkuus on yhtäkuin tai lähellä Referenssiviivan (R) voimakkuutta, on PSA-taso näytteessä noin 10 ng/ml.
- Jos testiviivan (T) voimakkuus on suurempi kuin referenssiviivan (R), on PSA-taso näytteessä yli 10 ng/ml.



Negatiivinen

Kalvolle kehittyy kaksi värillistä viivaa. Sekä kontrollialueelle (C), että referenssi alueelle (R) kehittyy viiva. Värillinen viiva ei kehity testiviiva alueelle (T). Tulos osoittaa PSA-tason näytteessä olevan alle 4 ng/ml.



Mitätön

Kontrolliviiva (C) ja/tai referenssiviiva (R) ei kehity. Testikasetit, joihin ei kehity kontrolliviivaa (C) tulee hävittää. Lue käyttöohjeet huolellisesti uudelleen ja tee testi uudella testikasetilla. Jos ongelma jatkuu,



lopeta testien käyttö välittömästi ja ota yhteys jakelijasi.

Huom:

- Raja-arvossa 4 ng/ml, testiiviin (T) väri on haalea. Vaikka testiiviä (T) olisi heikko, luetaan tulos silti positiiviseksi.
- Riittämätön näytteen määrä ja väärä testin tekotapa ovat yleisimpiä syitä kontrolliiviin puuttumiseen.

11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laatuksentrollin.

Väriilisen viivan ilmestyminen kontrollialueelle (C) vahvistaa testin oikeanlaisen toiminnan. Sillä varmistetaan näytteen riittävyys, oikea tekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen testikalvolle.

Hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisesti, kontrollimateriaaleja suositellaan käytettäväksi testin ohella testin oikeanlaisen toiminnan varmistamiseksi.

12. Rajoitukset

- The NADAL® PSA testi on tarkoitettu ainoastaan ammattimaiseen *in-vitro* diagnostiseen käyttöön, ja tulee käyttää vain PSA:n semikvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen seerumi, plasma, tai kokoverinäytteistä.
- NADAL® PSA testi ilmoittaa vain PSA:n läsnäolon näytteessä, eikä testin tulosta tule käyttää yksinään eturauhassyövän diagnosointiin. Testi on tarkoitettu apuvälineeksi eturauhassyövän diagnosointiin. Kohonneet PSA-tasot ovat vain indikaattori kohonneesta eturauhassyövän riskistä.
- Kohonneita PSA-tasoja havaitaan merkittävältä määrältä potilaita joilla on havaittu eturauhasen hyvälaatuista liikakasvua (yli 15%). Vastaava luku terveillä henkilöillä on alle 1%. Kuten missäkin diagnostisissa testeissä, lopullista kliinistä diagnoosia ei tulisi tehdä yhden testituloksen perusteella. Lääkärin tulisi arvioida ja tulkita kaikki kliiniset sekä laboratorio löydökset lopullisen diagnoosin tekemiseksi.
- Raja-arvo 4 ng/ml on yleisesti hyväksytty; kuitenkin, ikä-ja etnisyyden kohtaisista raja-arvoista on keskusteltu. Ennen testin käyttöä, varmista että 4 ng/ml raja-arvo soveltuu käyttötarkoituksiisi. Esimerkiksi yli 45 vuotiaalle miehille raja-arvo 4 ng/ml voi olla liian korkea.
- PSA-tasojen suositellaan tarkistettavaksi säännöllisin väliajoin, myös negatiivisen testituloksen jälkeen.
- Testiä ei tule käyttää PSA-tasojen määrittämiseen prostatektomian jälkeen, sillä tasot ovat liian alaiset testin toiminnan kannalta.
- Kalvolle kehittyvien viivojen voimakkuutta ei tulisi käyttää PSA-tasojen kvantitatiiviseen määrittämiseen. Testi antaa semikvantitatiivisen tuloksen ja mahdollistaa vain karkean arvion pitoisuuden tasosta väleillä ≥ 4 ng/ml ja < 10 ng/ml, sekä ≈ 10 ng/ml ja > 10 ng/ml. Testi ei sovellu PSA-tasojen pitkäaikaiseen seurantaan.
- Negatiivinen testitulos ei sulje pois eturauhassyövän riskiä, sillä tietyt kasvaimet eivät johda kohonneisiin PSA-arvoihin. Täten, testiä ei ole tarkoitettu korvaamaan perinteisiä diagnostisia menetelmiä, vaan toimimaan apuvälineenä näiden rinnalla. Tällä tavoin, PSA-testaus auttaa eturauhaskarsinoomien havaitsemisessa aikaisessa vaiheessa.

- PSA-tasot voivat väliaikaisesti nousta tai laskea kohdassa 8 'Näytteenotto ja valmistelu' listattujen tekijöiden seurauksena. Nämä seikat on otettava huomioon tehdessä diagnoosi.
- Lisätutkimukset eturauhassyövän riskin-arvioinnissa (esim. kvantitatiivinen PSA-testaus, PSA-tiheys, PSA-tasojen muutoksen nopeus, vapaan PSA:n määrä suhteessa kompleksoituneeseen PSA:han, tai eturauhasen kuvaus) voivat olla avuksi päätettäessä jatkotoimenpiteistä positiivisen tuloksen tapauksessa.
- Testi ilmoittaa luotettavasti raja-arvon 4 ng/ml ylittävän pitoisuuden testiiviin (T) avulla. Testiiviin muodostumisen varmistamiseksi raja-arvolla 4 ng/ml, ei voida poissulkea mahdollisuutta että hieman alle raja-arvon jäävä tulos voi satunnaisesti aiheuttaa haaleiden viivojen muodostumisen.
- Näytteet potilailta jotka ovat saaneet hiirestä peräisin olevia monoklonaalaisia vasta-aineita diagnostiisiin tai terapeuttisiin tarkoituksiin, voivat sisältää kehon tuottamia vasta-aineita mainituille monoklonaalille vasta-aineille. Tällaiset näytteet voivat osoittaa joko kohonneita tai laskeneita arvoja testattaessa testipakkauksella, joka sisältää hiirestä-peräisin olevia monoklonaalaisia vasta-aineita.

13. Ominaisuudet**Kalibrointi**

Testin kalibrointi perustui WHO:n kansainvälisiin standardeihin (Prostate-Specific Antigen Free, NIBSC code:

Kliiniset ominaisuudet

244 positiivista näytettä (PSA ≥ 4 ng/ml) ja 361 negatiivista näytettä (PSA < 4 ng/ml) testattiin EIA-testillä ja NADAL® PSA testillä. Raja-arvon 4 ng/ml relatiiviset kliiniset tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

The NADAL® PSA Test vs. EIA

NADAL® PSA Test	EIA		
	+	-	Yhteensä
	241	5	246
	-	356	359
Yhteensä	244	361	605

Relatiivinen sensitiivisyys: 98.6% (97.3%-100.0%)

Relatiivinen herkkyys: 98.6% (97.6%-100.0%)

Yhdenmukaisuus: 98.7% (98.7%-98.8%)

Alla olevassa taulukossa olevat tulokset saatiin mitattaessa testin semikvantitatiivista tarkkuutta.

NADAL® PSA Test	EIA			
	Kliiniset ominaisuudet [ng/ml]	<4	4-10	>10
	<4	356	3	0
	4-10	5	86	3
	>10	0	4	148
Yhteensä		361	93	151

Yhteensopivuus (<4): 98.6%

Yhteensopivuus (4-10): 92.5%

Yhteensopivuus (>10): 98.0%

Tutkimus häiriötekijöistä

Seuraavassa taulukossa esiintyvien aineiden ei havaittu reagoivan testitulosten kanssa ilmoitetuilla pitoisuuksilla:

Askorbiinihappo, gentisiinihappo, asetaminofeeni, asetyylisalisyylihappo, kofeiini, virtsahappo (20 mg/dl), hemoglobiini (1,000 mg/dl), oksaalihappo (60 mg/dl), bilirubiini (1,000 mg/dl), triglyseridit (3,000 mg/dl).

Vaihtelevuus tuote-erien välillä

PSA-tasot 0, 2, 4, 10, ja 20 ng/ml määritettiin oikein tarkuudella > 99.9 % testattaessa 10-kertaisella määrittelyksellä kolmesta eri tuote-erästä.

14. Lähteet

1. Milford Ward A. et al. (2001) Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. Ann Clin Biochem 38: 633-651
2. Ballentine Carter H. (2004) Prostate Cancers in Men with Low PSA Levels – Must We Find Them? N Engl J Med 350(22): 2292-2294
3. Jain S et al. (2002) Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. Postgrad Med J (78) 646-650
4. Price et al. (2001) Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem (38) 188-216
5. Ferlay J et al. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Europ J Cancer (49) 1374-1403
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff am: 19.11.2015)

Rev. 1, 2016-05-10 BM

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conformité aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consúltense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	In-vitro-Diagnostika	In-vitro diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnosticc in vitro	Producto sanitario para diagnóstico in vitro	Dispositivo medico- diagnostico in vitro	Tylko do diagnostyki in vitro
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Límite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Code du lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europelas	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se bruksanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro	Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro	In vitro - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för in vitro-diagnostik	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik	In-vitro diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperatur- begränsning	Temperatuurlimiet	Temperatur- begrænsning	Temperatur begrænsning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merking
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertakäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igjen
	Prazo de validade	Spotřebuje do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il l ingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrækkelig for<n> tester

Our Teams

Germany:

Regensburg

Tel: +49 941 290 10-0
Fax: +49 941 290 10-50

Moers

Tel: +49 2841 99820-0
Fax: +49 2841 99820-1

Austria:

Tel: +49 941 290 10-29
Free Tel: 0800 291 565
Fax: +49 290 10-50
Free Fax: 0800 298 197

UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18
Free Tel – UK: 0808 234 1237
Free Tel – IRE: 1800 555 080
Fax: +49 290 10-50

France:

France Tel: 0800 915 240
France Fax: 0800 909 493

Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720
Swiss Fax: 0800 837 476

Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82
Belgium Fax: 0800 747 07

Luxembourg

Lux. Tel: 800 211 16
Lux. Fax: 800 261 79

Spain:

Tel: +49 941 290 10-759
Free Tel: 900 938 315
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 900 984 992

Italy:

Tel: +49 941 290 10-34
Fax: +49 941 290 10-50

Poland:

Tel: +49 941 290 10-44
Free Tel: 00 800 491 15 95
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 00 800 491 15 94

Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735
Tel. Verde: 800 849 230
Fax: +49 941 290 10-50
Fax Verde: 800 849 229

Netherlands:

Tel: +31 30 75 600
Free Tel: 0800 0222 890
Fax: +31 70 30 30 775
Free Fax: 0800 024 9519

Nordic countries (Finland, Norway, Sweden, Denmark):

Tel: +31 703075 607
Free Tel: +45 80 88 87 53
Tax: +31 703030 775

Laboratory Diagnostics Team:

Tel: +49 941 290 10-40
Fax: +49 941 290 10-50



nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12 • 47445 Moers • Germany

www.nal-vonminden.com • info@nal-vonminden.com

Fon: +49 2841 99820-0 • Fax: +49 2841 99820-1