

Free PSA (fPSA)

Testzusammenfassung

Probentyp	Serum
Probenvolumen	30 µl
Kalibrator	fPSA
Sensitivität und Messbereich	0,01–25,00 ng/ml (µg/l)

Inhalt

REF	Inhalt	Testanzahl
06862518	1 ReadyPack®-Testreagenz mit ADVIA Centaur® fPSA Lite -Reagenz 50 und Solid Phase ADVIA Centaur fPSA-Basiskurvenkarten	50

Verwendungszweck

Der ADVIA Centaur freies PSA (fPSA)-Test ist ein *in-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung von freiem Prostata-spezifischem Antigen in Humanserum mit den Systemen ADVIA Centaur und ADVIA Centaur XP-Systemen. Der ADVIA Centaur fPSA-Test ist für eine gemeinsame Verwendung mit dem ADVIA Centaur PSA-Test für Männer über 50 und Gesamt-PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml und digitaler rektaler Untersuchung ohne Verdacht auf Krebs vorgesehen, um den Prozentsatz an freiem PSA zu bestimmen. Der Prozentwert an freiem PSA kann bei einer Unterscheidung zwischen Prostatakrebs und benignen Prostataerkrankungen hilfreich sein. Für eine Prostatakrebsdiagnose ist eine Prostatabiopsie erforderlich.

WARNUNG: Die Konzentration an freiem PSA kann bei Verwendung von Tests verschiedener Hersteller aufgrund unterschiedlicher Testmethoden und Reagenz-Spezifität unterschiedlich ausfallen. Die an den behandelnden Arzt übermittelten Laborbefunde sollten daher auch Angaben zum verwendeten freiem PSA-Test enthalten. Werte, die mit anderen Methoden ermittelt wurden, dürfen nicht übernommen werden. Verwenden Sie den ADVIA Centaur fPSA-Test nur zusammen mit dem ADVIA Centaur PSA-Test zur Berechnung des Verhältnisses von freiem PSA zum Gesamt-PSA (Prozentanteil an freiem PSA).

Erforderliche, aber nicht enthaltene Materialien

REF	Beschreibung	Inhalt
04846115	fPSA-Kalibrator	2 Fläschchen mit Kalibrator niedriger Konzentration <input type="checkbox"/> CAL <input type="checkbox"/> L 2 Fläschchen mit Kalibrator hoher Konzentration <input type="checkbox"/> CAL <input type="checkbox"/> H

Zusätzliche Reagenzien

REF	Beschreibung	Inhalt
07948423 (110314)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 M-DIL 2	2 ReadyPack-Zusatzreagenzpackungen mit 10 ml/Packung
04855629 (672260)	Multi-Diluent 2 M-DIL 2	50 ml/Fläschchen

Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein einkettiges Glykoprotein, das sich normalerweise im Zytoplasma der Azinus- und Ductus-Epithelzellen der Prostata findet.¹ PSA ist eine neutrale Serinprotease aus 240 Aminosäuren, die an der Lyse der Samenflüssigkeit beteiligt ist.^{2,3} Die proteolytische Aktivität von PSA wird im Blutstrom durch die Bildung von Komplexen mit Serinproteaseinhibitoren unterdrückt.⁴ Zu den wichtigsten immunreaktiven Formen von PSA im Serum gehören freies PSA und PSA-Komplexe, hauptsächlich mit α -1-Antichymotrypsin (ACT) und geringen Mengen von α -2-Antitrypsin und inter- α -Trypsininhibitor.^{5,6} Der Großteil an freiem PSA in Serum scheint in inaktiver Form vorzuliegen, das keine Komplexe mit Proteaseinhibitoren bilden kann und unter Umständen ein PSA-Zymogen oder eine offenkettige Form von PSA, die enzymatisch inaktiv ist.⁷⁻¹⁰ PSA bildet auch Komplexe mit α -2-Makroglobulin. Diese Form ist jedoch nicht immunreaktiv, da das PSA durch das α -2-Makroglobulinmolekül abgekapselt ist.⁶

PSA lässt sich im Serum von Männern mit normalem, benignem hypertrophem und malignem Prostatagewebe bestimmen. PSA findet sich nicht im Serum von Männern ohne Prostatagewebe (infolge radikaler Prostatektomie oder Cystoprostatektomie) oder im Serum der meisten Frauen. Da PSA für Prostatagewebe spezifisch ist, ist es ein geeigneter Marker für die Beobachtung von Männern mit Prostatakrebs. Zusammen mit anderen diagnostischen Indizes erweist sich die PSA-Bestimmung auch bei der Diagnostizierung potentieller posttherapeutischer Rezidive als hilfreich.^{11,12}

Immunmetrische Tests wurden entwickelt, um selektiv freies PSA, PSA im Komplex mit ACT (cPSA) und Gesamt-PSA (freies PSA plus cPSA) zu messen.¹³⁻¹⁵ Der Anteil an freiem PSA in Serum war deutlich höher bei Männern mit benigner Prostata-Hyperplasie (BPH) als bei Männern mit Prostatakrebs.¹⁶

Der Prozentanteil an freiem PSA, der durch den Vergleich der Konzentration an freiem PSA zur Konzentration an Gesamt-PSA mit dem gleichen System bestimmt wurde, gilt als bessere Methode zur Unterscheidung zwischen BPH und Prostatakrebs bei Männern mit Gesamt-PSA-Werten zwischen 4–10 ng/ml.^{14, 17-18}

Testprinzip

Der ADVIA Centaur fPSA-Test ist ein chemiluminometrischer Sandwich-Immunoassay bei dem konstante Mengen zweier monoklonaler Maus Antikörper eingesetzt werden. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein mit Acridiniumester markierter, Anti-PSA-Antikörper. Der zweite Antikörper, der sich in der Solid Phase befindet, ist ein Anti-fPSA-Antikörper mit Biotin markiert und an paramagnetische Streptavidin-Partikel gebunden.

Das System führt automatisch die folgenden Aktionen durch:

- Es dispensiert 30 μ l Probe in eine Küvette.
- Dispensiert 200 μ l Solid Phase und 100 μ l Lite-Reagenz und inkubiert diese 9,25 Minuten bei 37°C.
- Es trennt, aspiriert und reinigt die Küvetten mit Waschlösung 1.

- Es dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen.
- Es druckt die Ergebnisse entsprechend der gewählten Option aus (siehe Erläuterung in der Bedienungsanleitung oder Online-Hilfe).

Zwischen der fPSA-Menge in der Patientenprobe und der vom System gemessenen Menge der relativen Lichteinheiten (RLU) besteht eine direkte Beziehung.

Probenentnahme und -handhabung

Für diesen Test werden Serumproben empfohlen.

Folgende Empfehlungen wurden vom CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, früher NCCLS) zur Handhabung und Lagerung von Blutproben ausgeben:¹⁹

- Alle Blutproben sind unter Beachtung der üblichen Vorsichtsmaßnahmen für Venenpunktionen zu entnehmen.
- Proben vor dem Zentrifugieren ausreichend gerinnen lassen.
- Röhrchen stets verschlossen und aufrecht aufbewahren.
- Keine Proben verarbeiten, die länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurden.
- Sollte der Test nicht innerhalb von 8 Stunden abgearbeitet sein, sind die Proben fest zu verschließen und bei 2 bis 8°C zu kühlen.
- Proben, die nicht innerhalb von 48 Stunden getestet werden, bei mindestens -20°C einfrieren.
- Proben nur einmal einfrieren und nach dem Auftauen gut mischen.

Bevor Proben in das System geladen werden, vergewissern Sie sich, dass:

- die Proben frei von Fibrin und anderen Partikeln sind. Partikel durch 15- bis 20-minütiges Zentrifugieren bei 1000 x g entfernt sind.
- die Proben keine Luftbläschen enthalten.

Reagenzien



Reagenzien aufrecht stehend bei 2–8°C lagern.

Vor dem Laden in das System alle Testreagenzpackungen von Hand durchmischen. Den Boden der Reagenzpackung in Augenschein nehmen, um sicherzustellen, dass alle Partikel dispergiert und resuspendiert sind. Detaillierte Informationen zur Vorbereitung der Reagenzien finden Sie im Systembedienerhandbuch.

Reagenz-packung	Reagenz	Volumen	Inhaltsstoffe	Lagerung	Stabilität
ADVIA Centaur fPSA-Primärreagenz-packung	Lite-Reagenz	5,8 ml/Reagenzpackung	Monoklonaler Maus-anti fPSA Antikörper (~200 ng/ml) markiert mit Acridiniumester in gepufferter Kochsalzlösung mit Konservierungsstoffen	2–8°C	Bis zum Verfallsdatum auf dem Packungsetikett. Zur Stabilität im System siehe <i>Stabilität im System und Kalibrationsintervall</i> .
	Solid Phase	11,4 ml/Reagenzpackung	monoklonaler Maus-Anti-fPSA-Antikörper (~2,5 µg/ml), gebunden an paramagnetische Partikel in gepufferter Salzlösung mit Konservierungsstoffen	2–8°C	Bis zum Verfallsdatum auf dem Packungsetikett. Zur Stabilität im System siehe <i>Stabilität im System und Kalibrationsintervall</i> .

Reagenz-packung	Reagenz	Volumen	Inhaltsstoffe	Lagerung	Stabilität
ADVIA Centaur fPSA-Kalibrator-fläschchen*	Kalibratoren	2,0 ml/ Fläschchen	nach Rekonstitution: niedrige oder hohe Konzentrationen an fPSA in Ziegen Serum mit Natriumazid (< 0,1 %) und Konservierungsstoffen	2–8°C	Lyophilisiert: bis zum Verfallsdatum auf dem Fläschchenetikett oder rekonstituiert: 21 Tage oder im System–8 Stunden
ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 ReadyPack-Zusatzreagenz-packung**	Multi-Diluent 2	10,0 ml/ Reagenz packung	Ziegen Serum mit Natriumazid (0,1 %) und Konservierungsstoffen	2–8°C	Bis zum Verfallsdatum auf dem Packungsetikett oder bis 28 Tage nach Öffnen der Zusatzreagenzpackung.

* Siehe *Erforderliche, aber nicht enthaltene Materialien*.

** Siehe *Zusätzliche Reagenzien*.

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

VORSICHT: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und muss als potenziell infektiös behandelt werden.

HINWEIS: Natriumazid kann mit Kupfer- und Bleirohren reagieren und explosive Metallazide bilden. Sollte die Entsorgung von Reagenzien über die Kanalisation gemäß den jeweils geltenden gesetzlichen Bestimmungen gestattet sein, spülen Sie die Leitungen mit reichlich Wasser nach, um der Bildung hoher Azidkonzentrationen vorzubeugen.

Gefährliches und biologisch kontaminiertes Material ist gemäß der in Ihrer Einrichtung üblichen Praxis zu entsorgen. Alle Materialien auf sichere und angemessene Weise unter Einhaltung der jeweils geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

In-vitro-Diagnostikum.

Laden von Reagenzien

Sicherstellen, dass genügend Test- und Zusatzreagenzpackungen im System geladen sind. Detaillierte Informationen zur Vorbereitung des Systems finden Sie in der Bedienungsanleitung oder in der Online-Hilfe.

Vor dem Laden in das System alle Testreagenzpackungen von Hand durchmischen. Den Boden der Reagenzpackung in Augenschein nehmen, um sicherzustellen, dass alle Partikel dispergiert und resuspendiert sind. Detaillierte Informationen zur Vorbereitung der Reagenzien finden Sie im Systembedienerhandbuch.

Beim Laden der ReadyPack-Reagenzpackungen in die Reagenzkammer des Systems, dienen die Pfeile als Ladehilfe. Das System mischt die Testreagenzien automatisch so, dass sie in homogener Suspension bleiben. Detaillierte Informationen zum Laden von Reagenzien finden Sie in der Bedienungsanleitung oder in der Online-Hilfe.

Zur automatischen Verdünnung einer Probe stellen Sie ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 den Ladebereich für Zusatzreagenzien.

Stabilität im System (Onboard Stability) und Kalibrationsintervall

Stabilität im System (Onboard Stability)	Kalibrationsintervall
60 Tage	28 Tage

Zusätzlich ist eine 2-Punkt-Kalibration für den ADVIA Centaur fPSA-Test erforderlich:

- wenn Testreagenzpackungen einer anderen Charge verwendet werden
- wenn Teile des Systems ausgewechselt wurden
- wenn Qualitätskontrollen wiederholt außerhalb des zulässigen Bereichs liegen

HINWEIS:

- Nach Ablauf der Stabilität im System die Testreagenzpackungen entsorgen.
- Die Reagenzien dürfen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

Basiskurvenkalibration

Der ADVIA Centaur fPSA-Test benötigt eine Basiskurvenkalibration, sobald Lite-Reagenz und Solid Phase einer neuen Charge verwendet werden. Zum Einlesen der Basiskurvenangaben für jede neue Charge Lite-Reagenz und Solid Phase den Barcodeleser oder die Tastatur verwenden. Die Basiskurvenkarte enthält die Basiskurvenangaben. Detaillierte Informationen zur Eingabe von Kalibrationsdaten finden Sie in der Bedienungsanleitung oder in der Online-Hilfe.

Qualitätskontrolle

Richten Sie sich bei der Häufigkeit der Qualitätskontrollen nach behördlichen Vorschriften oder den Zulassungsbestimmungen.

Detaillierte Informationen zur Eingabe von Qualitätskontrolldaten finden Sie in der Bedienungsanleitung oder in der Online-Hilfe.

Zur Überwachung der Systemleistung und zur Ermittlung von Trends sollte an jedem Tag, an dem Proben analysiert werden, Qualitätskontrollmaterial in mindestens zwei Konzentrationen getestet werden. Bei der Durchführung einer 2-Punkt-Kalibration müssen ebenfalls Qualitätskontrollproben getestet werden. Das Qualitätskontrollmaterial ist dabei genauso wie Patientenproben zu behandeln.

Siemens Healthcare Diagnostics empfiehlt die Verwendung von handelsüblichen Qualitätskontrollmaterialien mit mindestens zwei Konzentrationen (niedrig und hoch). Der Systembetrieb gilt dann als zufriedenstellend wenn die Analytwerte innerhalb des für das System zulässigen Kontrollbereichs oder des für die laborinternen Qualitätskontrollverfahren festgelegten zulässigen Bereichs liegen.

Liegen die Ergebnisse der Qualitätskontrolle nicht im Bereich der empfohlenen Erwartungswerte oder der im Labor geltenden Werte, sollten die Ergebnisse nicht freigegeben werden. Gehen Sie folgendermaßen vor:

- Überprüfen Sie das Verfallsdatum der verwendeten Materialien.
- Vergewissern Sie sich, dass die erforderlichen Wartungsarbeiten durchgeführt wurden.
- Prüfen Sie, ob der Test entsprechend der Anleitung durchgeführt wurde.
- Wiederholen Sie den Test mit frischen Qualitätskontrollproben.
- Wenden Sie sich diesbezüglich an den Kundendienst oder Distributor vor Ort, sofern erforderlich.

Probenvolumen

Dieser Test erfordert 30 µl Probe für eine Einzelbestimmung. Darin sind weder das Totvolumen im Probengefäß noch das für Replikate oder andere Tests der gleichen Probe benötigte Volumen enthalten. Detaillierte Informationen zur Ermittlung des erforderlichen Mindestvolumens enthält die Bedienungsanleitung oder die Online-Hilfe.

HINWEIS: Das für die Verdünnung im System benötigte Probenvolumen weicht vom Probenvolumen für eine Einzelbestimmung ab. Nachstehend finden Sie Angaben über das für die Verdünnung im System erforderliche Probenvolumen:

Verdünnung	Probenvolumen (µl)
1:2	75
1:5	30

Testverfahren

Detaillierte Informationen zum Verfahren finden Sie in der Bedienungsanleitung oder in der Online-Hilfe.

Hinweise zum Verfahren

Ergebnisberechnung

Detaillierte Informationen darüber, wie das System die Ergebnisse ermittelt, enthält die Bedienungsanleitung oder die Online-Hilfe.

Das System gibt die Serum-fPSA-Ergebnisse in ng/ml (herkömmliche Einheiten) oder µg/l (SI-Einheiten) an, je nachdem, welche Einheiten in den Testdefinitionen gewählt wurden. Die Umrechnungsformel lautet: 1 ng/ml = 1 µg/l.

Verdünnungen

Die folgenden Informationen beziehen sich auf Verdünnungen:

- Verdünnen und testen Sie Serumproben erneut, die fPSA-Werte von über 25,0 ng/ml (µg/l) aufweisen, um genaue Ergebnisse zu erhalten.
- Das System kann Patientenproben automatisch verdünnen, oder Sie können die Verdünnungen manuell vorbereiten.
- Falls eine automatische Verdünnung erwünscht ist, vergewissern Sie sich, dass ADVIA Centaur Multi-Diluent 2 geladen ist, und stellen Sie die Systemparameter wie folgt ein:

Verdünnungsgrenze: ≤ 25,0 ng/ml (µg/l)

Verdünnungsfaktor: 2, 5

Detaillierte Informationen zur automatischen Verdünnung enthält die Bedienungsanleitung oder die Online-Hilfe.

- Falls Patientenproben auch nach automatischer Verdünnung den Messbereich übersteigen, oder falls ein betreffendes Laborprotokoll eine manuelle Verdünnung vorschreibt, sind die Proben manuell zu verdünnen.
- Verwenden Sie Multi-Diluent 2 für die manuelle Verdünnung von Patientenproben, und stellen Sie danach die verdünnte Patientenprobe als Ersatz für die unverdünnte Probe in das Probenrack.
- Sicherstellen, dass bei der Berechnung der Ergebnisse eine Korrektur für die Verdünnung erfolgt. Wenn bei einer Anforderung des Tests ein Verdünnungsfaktor eingegeben wird, berechnet das System automatisch das Ergebnis.

High-Dose-Hook-Effekt

Patientenproben mit hohen freien PSA-Werten können einen unerwarteten Abfall der RLU bewirken (High-Dose-Hook-Effekt). Patientenproben mit fPSA-Werten bis zu 10.000 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) werden in diesem Test als über 25,0 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) gewertet.

Einschränkungen

HINWEIS: Serum-PSA- und fPSA-Konzentrationen dürfen unabhängig von den Werten nicht als endgültiger Beweis für das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Prostatakrebs interpretiert werden. Für eine Prostatakrebsdiagnose ist eine Prostatabiopsie erforderlich. Wenn während der Überwachung eines Therapieverlaufs PSA-Tests geändert werden, müssen Grundwerte mit zusätzlichen sequenziellen Tests bestätigt werden.

Vor einer Behandlung weisen Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom häufig fPSA-Konzentrationen im Bereich der Werte auf, die bei Gesunden beobachtet werden. Erhöhte fPSA-Konzentrationen können auch bei Patienten mit nicht malignen Erkrankungen beobachtet werden. Die fPSA-Messungen sollten immer zusammen mit anderen diagnostischen Maßnahmen, einschließlich der Daten aus dem klinischen Befund eines Patienten, verwendet werden.

Proben von Patienten in Prostatabehandlung, insbesondere Nadelbiopsie und transurethrale Resektion, können falsch hohe Resultate aufweisen.²⁰ Es ist darauf zu achten, dass die fPSA-Proben vor Durchführung dieser Eingriffe entnommen werden.

Patienten mit Prostatakarzinom, die mit Antiandrogenen und LHRH-Agonisten behandelt werden, können deutlich erniedrigte PSA-Konzentrationen aufweisen. Ebenso können Männer, die mit 5α -Reduktase (Finasterid)-Inhibitoren wegen benigner Prostata-Hyperplasie behandelt werden, gegenüber den Werten vor der Behandlung eine deutlich erniedrigte PSA-Konzentration aufweisen.²¹ Bei der Interpretation der Werte ist in diesen Fällen Vorsicht geboten.

fPSA-Konzentration einer Probe kann bei Verwendung von Tests verschiedener Hersteller aufgrund von Unterschieden in den Testmethoden, der Kalibration und der Reagenz-Spezifität unterschiedlich ausfallen.²² PSA liegt in Serum hauptsächlich in gebundener Form und in Samenflüssigkeit hauptsächlich in freier Form vor.²³ Qualitätskontrollproben können hergestellt werden, indem PSA aus Samenflüssigkeit der Serummatrix zugegeben wird. Die fPSA-Konzentrationen dieser Kontrollproben, die mit Tests unterschiedlicher Hersteller bestimmt wurden, variieren in Abhängigkeit von der Standardisierungsmethode, der Antikörperspezifität und der unterschiedlichen Reaktivität bei gebundenen und freien fPSA-Formen. Deshalb ist es wichtig, testspezifische Werte zur Beurteilung von Qualitätskontrollergebnissen zu verwenden.

Heterophile Antikörper im menschlichen Serum können mit Immunglobulinen in Reagenzien reagieren und *In-vitro*-Immunoassays beeinträchtigen.²⁴ Bei Patienten, die häufig mit Tieren oder Serumpräparaten tierischen Ursprungs in Kontakt kommen und deshalb besonders anfällig für diese Störungen sind, kann es zu abnormen Werten kommen. Für eine Diagnose sind deshalb ggf. weitere Informationen erforderlich.

Folgende Serumproben...	Zeigen eine $\leq 5\%$ Änderung bei Ergebnissen bis zu...
hämolytisch	1000 mg/dl Hämoglobin
lipämisch	1000 mg/dl Triglyceride
ikterisch	25 mg/dl konjugiertes Bilirubin
ikterisch	25 mg/dl nicht konjugiertes Bilirubin

Erwartungswerte

Es wurde eine prospektive klinische Studie in mehreren Zentren durchgeführt, um die Effektivität des prozentualen fPSA-Verhältnisses (fPSA/tPSA x 100), die mit dem ADVIA Centaur-System gemessen wurde, zu evaluieren. Das prozentuale fPSA (%fPSA)-Ergebnis wird als Unterstützung bei der Unterscheidung zwischen Prostatakrebs und benignen Prostataerkrankungen bei Männern über 50 mit einem Gesamt-PSA-Wert von 4,0 bis 10,0 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) und DRE-Ergebnissen, die nicht auf Krebs hinweisen, verwendet. An der Studie nahmen 543 Patienten von 27 klinischen Standorten teil, die zur Evaluierung von Prostatakrebs an einen Urologen verwiesen wurden. Alle Patienten erhielten eine transrektale Prostatabiopsie. Eine Diagnose von Prostatakrebs oder benigner Prostataerkrankung basierte auf der pathologischen Untersuchung von mindestens sechs Kernen. Die ethnische Verteilung der Studie lautete wie folgt: 436 (80,3 %) Kaukasier, 53 (9,8 %) Afroamerikaner, 40 (7,4 %) Hispanier, 5 (0,9 %) Asiaten, 1 (0,2 %) Indianer und 8 (1,5 %) von anderen ethnischen Gruppen. Folgende Tabelle zeigt die Verteilung von fPSA, tPSA und % fPSA entsprechend der Biopsieergebnisse.

fPSA, tPSA und % fPSA Probenstatistik entsprechend der Biopsieergebnisse							
	Biopsie- ergebnis	Anzahl	Mittelwert	Interquartiler Bereich	Mittelwert	Standard- fehler des Mittelwerts	Wilcoxon- Rangsumme
fPSA (ng/ml)	Benigne	343	1,10	0,64	1,18	0,031	< 0,0001
	Maligne	200	0,82	0,62	0,98	0,042	
tPSA (ng/ml)	Benigne	343	5,84	1,90	6,17	0,077	< 0,3491
	Maligne	200	5,92	2,34	6,34	0,111	
% fPSA	Benigne	343	17,59	9,15	19,37	0,456	< 0,0001
	Maligne	200	14,10	9,72	15,56	0,579	

Die Analyse des Mittelwerts des prozentualen fPSA-Werts für benigne und maligne Krankheitsgruppen zeigt eine signifikante Diskrepanz zwischen den zwei Gruppen. Das prozentuale fPSA-Ergebnis kann verwendet werden, um eine individuelle Patientenrisikoeinschätzung für Prostatakrebs zu erhalten oder als einzelner Cut off, der auf die Notwendigkeit zusätzlicher Folgeuntersuchungen hinweist.

Individuelle Patientenrisikoeinschätzung

Die Wahrscheinlichkeit einer Bestimmung von Prostatakrebs mithilfe einer Biopsie steigt mit steigenden PSA-Werten. Im PSA-Bereich von 4–10 ng/ml ($\mu\text{g/l}$), der auch als diagnostische Grauzone bekannt ist, ist die prozentuale fPSA-Konzentration (fPSA/tPSA x 100) von steigender Bedeutung. Je niedriger der Prozentanteil an freiem PSA, desto höher das Risiko für Prostatakrebs.

Die Wahrscheinlichkeit einer Bestimmung von Prostatakrebs mithilfe von Biopsie nach Alter und Prozentanteil fPSA ist im Folgenden gezeigt. Der Prozentanteil an Prostatakrebs, der mithilfe einer Biopsie und Prozentanteil fPSA diagnostiziert wird, steigt mit steigendem Alter.

Wahrscheinlichkeit einer Diagnose von Prostatakrebs mithilfe von Biopsie nach Alter in Jahren

% fPSA	Altersgruppe (Jahre)			Alle Altersgruppen
	50–59	60–69	≥ 70	
≤ 10 %	51,5 % (33,5–69,2 %)*	80,0 % (63,1–91,6 %)	85,7 % (57,2–98,2 %)	69,5 % (58,4–79,2 %)
11–18 %	24,1 % (15,1–35,0 %)	31,3 % (22,8–40,7 %)	60,8 % (46,1–74,2 %)	35,1 % (29,1–41,5 %)
19–27 %	10,3 % (2,9–24,2 %)	27,0 % (16,6–39,7 %)	38,6 % (24,4–54,5 %)	26,0 % (19,1–33,9 %)
> 27 %	0,0 % (0–28,3 %)	25,9 % (11,1–46,3 %)	35,1 % (20,2–52,5 %)	27,4 % (17,6–39,1 %)

* (95 % Konfidenzintervall)

Einzelner Cutoff-Wert

Ein einzelner Cutoff-Wert kann für Männer aller Altersgruppen verwendet werden. Ein Cutoff-Wert von 27 % führt zu einer 90 %-igen Erkennung von Prostatakrebs (Sensitivität) und verhindert unnötige Biopsien bei 15,5 % der Männer ohne Prostatakrebs (Spezifität).

% fPSA Cutoff-Wert	Sensitivität		Spezifität	
	Prozentsatz an Erkanntem Prostatakrebs	95 % KI ²	Prozentsatz Verhinderter Biopsien bei Männern ohne Prostatakrebs ³	95 % KI (Konfidenzintervall)
23 %	86,0 % (172/200) ¹	80,4–90,5 %	25,1 % (86/343) ³	20,6–30,0 %
25 %	88,0 % (176/200) ¹	82,7–92,2 %	19,5 % (67/343) ³	15,5–24,1 %
27 %	90,0 % (180/200) ¹	85,0–93,8 %	15,5 % (53/343) ³	11,8–19,7 %
33 %	95,5 % (191/200) ¹	91,6–97,9 %	7,6 % (26/343) ³	5,0–10,9 %
51 %	100 % (200/200) ¹	98,5–100 %	0,3 % (1/343) ³	0,0–1,6 %

1. Anzahl an erkannten Prostatakrebsfällen / Gesamtanzahl positiver Biopsien

2. 95 % KI (Konfidenzintervall): 95 % Konfidenzintervall

3. Anzahl verhinderter Biopsien, ohne Krebs / Gesamtanzahl negativer Biopsien

Jedes Labor sollte eigene Referenzbereiche für den Prozentanteil an freiem PSA basierend auf der Patientengruppe etablieren.

HINWEIS: Serum-PSA- und fPSA-Konzentrationen dürfen unabhängig von den Werten nicht als endgültiger Beweis für das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Prostatakrebs interpretiert werden. Für eine Prostatakrebsdiagnose ist eine Prostatabiopsie erforderlich. Wenn während der Überwachung eines Therapieverlaufs PSA-Tests geändert werden, müssen Grundwerte mit zusätzlichen sequenziellen Tests bestätigt werden.

Leistungsmerkmale

Spezifität

Mögliche Beeinflussungen durch Chemotherapeutika und anderer Arzneimittel wurden durch Zusatz dieser Mittel zu Serumpools mit einem fPSA-Gehalt von 0,31 bis 12,55 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) getestet. Alle Wiederfindungen lagen innerhalb 10 % des erwarteten fPSA-Werts.

Substanz	Zugabemenge ($\mu\text{g/ml}$)
Aminoglutethamid	72
Avodart	0,3
Bicalutamid	60
Cisplatin	100
Cyclophosphamid	700
Diethylstilbestrol	5
Doxorubicin	51,8
Estramustinphosphat	200
Flomax	1
5-Fluorouracil	1000
Flutamid	10
Goserelinazetat	7,2
Hytrin (Terazosin HCl)	10
Lupron (Leuprolidazetat)	100
Megestrolazetat	90
Methotrexat	30
Mitomycin C	100
Proscar	25
Uroxatrial	12
Vinblastine-Sulfat	12

Die Kreuzreaktivität des fPSA-Tests mit komplexem PSA lag bei 0,23 % bei einer Konzentration von 106,8 ng/ml PSA-ACT.

Interferenztests wurden nach CLSI-Dokument EP7-A2 durchgeführt.²⁵

Sensitivität und Messbereich

Der ADVIA Centaur fPSA-Test misst freie PSA-Konzentrationen bis zu 25,00 ng/ml ($\mu\text{g/l}$). Die Sensitivität des Tests wurde als Nachweisgrenze entsprechend CLSI EP17-A ermittelt.²⁶ Vier Serumpools mit sehr niedrigen fPSA-Werten wurden zehn Tage lang auf zwei Systemen mit zwei Chargen an Reagenzien und Kalibratoren getestet. Die Nachweisgrenze für den ADVIA Centaur fPSA-Test liegt bei 0,01 ng/ml ($\mu\text{g/l}$). Die funktionale Sensitivität bei 20 % Gesamt-VK wurde in ähnlicher Weise durch Testen von sechs Serumpools für zehn Tage auf zwei Systemen mit zwei Chargen an Reagenzien und Kalibratoren ermittelt. Die funktionale Sensitivität für den ADVIA Centaur fPSA-Test liegt bei 0,01 ng/ml ($\mu\text{g/l}$).

Wiederfindung nach Verdünnung

Fünf fPSA-Serumproben im Bereich von 1,10 bis 25,01 ng/ml ($\mu\text{g/l}$) wurden im Verhältnis 1:2 und 1:5 mit Multi-Diluent 2 verdünnt und auf Wiederfindung und Reproduzierbarkeit geprüft. Die Wiederfindung lag zwischen 90,9 % und 114,7 % mit einem Mittelwert von 102,4 %.

Probe	Verdünnung	Messwert (ng/ml) ($\mu\text{g/l}$)	Sollwert (ng/ml) ($\mu\text{g/l}$)	Wiederfindung %
1	–	4,87		
	1:2	2,50	2,44	102,5
	1:5	1,02	0,97	105,2
	Mittelwert			103,8
2	–	12,27		
	1:2	6,70	6,14	109,1
	1:5	2,81	2,45	114,7
	Mittelwert			111,9
3	–	25,01		
	1:2	12,41	12,51	99,2
	1:5	4,79	5,00	95,8
	Mittelwert			97,5
4	–	3,47		
	1:2	1,81	1,74	104,0
	1:5	0,69	0,69	100,0
	Mittelwert			102,0
5	–	1,10		
	1:2	0,53	0,55	96,4
	1:5	0,20	0,22	90,9
	Mittelwert			93,6
Mittelwert				102,4

Präzision

Die Präzision wurde anhand des CLSI-Protokolls EP5-A2 bestimmt.²⁷ An 20 Tagen wurde zwei mal pro Tag der Test mit zwei Reagenz- und Kalibratorchargen auf zwei ADVIA Centaur-Systemen getestet. Die Geräte wurden beim ersten Testlauf am Tag 1 kalibriert. Testergebnisse wurden mit Hilfe einer 2-Punkt-Kalibration berechnet. Folgende Ergebnisse wurden mit einer Reagenzcharge und einem System für fünf Serumpools ($n \geq 160$) ermittelt:

Mittelwert (ng/ml) ($\mu\text{g/l}$)	Intra-Assay % VK	Inter-Assay % VK	Gesamt-VK (%)
0,42	3,2	1,6	4,3
0,96	2,0	1,7	3,7
2,33	2,6	1,2	3,5
13,71	2,8	0,8	4,0
19,44	5,3	5,2	7,9

Standardisierung

Der ADVIA Centaur fPSA-Test wurde gegen die internationale Standard-Präparation 96/668 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) standardisiert. Ein Vergleich über den gesamten Messbereich ergab folgende Korrelation:

$$\text{ADVIA Centaur fPSA} = 0,96 (\text{WHO}) + 0,11, r = 1,00$$

Beurteilung der Ergebnisse

Bei geringer Reproduzierbarkeit von niedrigen fPSA-Werten oder bei nicht zufriedenstellender Testleistung wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- Stellen Sie sicher, dass die Chargennummern der Testreagenzien und Kalibratoren sowie die Verfallsdaten mit den in das System eingegebenen Daten übereinstimmen.
- Stellen Sie sicher, dass die Kalibratoren, Qualitätskontrollmaterialien und Testreagenzien gemäß der empfohlenen Vorgehensweise vorbereitet wurden.
- Stellen Sie sicher, dass die empfohlene Vorgehensweise zur Entnahme und Handhabung der Proben eingehalten wurde.
- Stellen Sie sicher, dass die empfohlenen Systemreinigungsvorgänge durchgeführt wurden.
- Stellen Sie sicher, dass entionisiertes Wasser Typ II zum Betreiben des Systems verwendet wurde.²⁸
- Überprüfen Sie die Nadel und die Schläuche visuell auf Verstopfungen, Lecks und Deformierungen, wie Knickstellen oder Einklemmungen.
- Führen Sie weitere Korrekturmaßnahmen gemäß der allgemein üblichen Vorgehensweise im Labor durch.
- Kalibrieren Sie das System unter Verwendung neuer Testreagenzien, Kalibratoren und Qualitätskontrollproben.
- Wenden Sie sich diesbezüglich an den Kundendienst.

Technische Hilfe

Bei technischen Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren örtlichen Kundendienst.

www.siemens.com/diagnostics

Literaturnachweise

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, and Chu TM. Purification of a human prostate-specific antigen. *Invest. Urol.* 1979;17:159.
2. Watt KWK, Lee PJ, M'Timkulu T. et al. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1986;83:3166.
3. Lilja HA. Kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J. Clin. Invest.* 1985;76:1899.
4. Christensson A, Laurell C-B, Lija H. Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur. J. Biochem.* 1990; 194:755-763.
5. Lija H. Significance of different molecular forms of serum PSA. *Urol. C. Clin. North Am.* 1993;20:681-686.
6. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new aer. *Urol.* 1995;45:729-744.
7. Zhang WM, Leinonen, J, and Kallinen N, et al. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin. Chem.* 1995;41:1567-1573.
8. Chen Z, Chen H, and Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 1997;157: 2166-2170.
9. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology* 1997;50:710-714.
10. Mikolajczyk SD, Marks, LS, Partin AW, and Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex *Urology* 2002;59:797-802.
11. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adeno-carcinoma of the prostate. *New Eng. J. Med.* 1987; 317:908.
12. Schellhammer PF, Schlossberg SM, El-Mahdi, et al. Prostate-specific antigen levels after definitive irradiation for carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1991;145:1008.
13. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
14. Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, et al. A complex between prostate-specific antigen and α -1-antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 1991;51:222-226.
15. Zhou Z, Armstrong EG, Belenky A. Equivalent recognition of free and ACT-complexed PSA in a monoclonal-polyclonal sandwich assay is conferred by binding specificity of the monoclonal antibody. *J. Clin. Lab. Anal.* 1998;12:242-249.
16. Christensson A, Bjork T, Nilsson, O, et al. Serum prostate-specific antigen complexed to α -1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer *J. Urol.* 1993;150:100-105.
17. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274:1214-1220.
18. Luderer AA, Chen Y-T, Soriano TF, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of the total prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46:187-194.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. et. al. Measurement of Prostate-specific antigen in serum as a screening test for Prostate Cancer. *New Eng. J. Med.* 1991;324(17):1156.
21. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *New Eng. J. Med.* 1992;327(17):1185.
22. Graves HCB, Wehner N, and Stamey TA. Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA: need for an international antigen standard. *J. Urol.* 1990;144:1516.
23. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-a-antichymotrypsin. *Clin. Chem.* 1991;37(9):1618.
24. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS document EP7-A2.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS document EP17-A.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS document EP5-A2.
28. Reagent Water Technical Bulletin. Siemens Healthcare Diagnostics, 107060.

ADVIA Centaur und ReadyPack sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2011 Siemens Healthcare Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

US Pats 5,609,822; 5,788,928; 6,664,043

Origin: US























Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Tarrytown, NY 10591-5097 USA



Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Symbole in der Dokumentation

Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett verwendet werden:

Symbol	Erläuterung	Symbol	Erläuterung
	Medizinisches Gerät zur <i>In-vitro</i> -Diagnose	REF	Katalog-Nummer
	Hersteller		Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union
	CE-Kennzeichen		CE-Kennzeichen Identifikationsnummer der benannten Stelle
	Bedienungshinweise beachten		Vorsicht! Biologisches Risikomaterial
	Nicht einfrieren ($> 0^{\circ}\text{C}$)		Temperaturgrenze ($2-8^{\circ}\text{C}$)
	Mindesttemperatur ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)		Obere Temperaturgrenze ($\leq -10^{\circ}\text{C}$)
	Vor Sonneneinstrahlung schützen		Verwendbar bis
	Aufrecht lagern		Reagenzpack kräftig schütteln. Ausführliche Informationen sind im entsprechenden Abschnitt zum <i>Laden von Reagenzien</i> in den testspezifischen Anweisungen zu ADVIA Centaur enthalten.
	Chargenbezeichnung		Es reicht für (n) Tests
2010-01	Datumsformat (Jahr-Monat)		Gedruckt mit Sojatinte
	Grüner Punkt		Recyclen

