

REF			SYSTEM
09015043190	09015043500	300	cobas e 402 cobas e 801

Svenska

Systeminformation

Kortnamn	ACN (applikationskodnummer)
PIVKA	10157

Observera

Det uppmätta PIVKA-II-värdet för en patient kan variera beroende på den analysprocedur som använts. Laboratorieresultaten måste därför alltid innehålla en redogörelse för vilken PIVKA-II-analysmetod som använts. PIVKA-II-värden som bestämts på patientprover med olika analysmetoder kan inte jämföras direkt med varandra och kan ge upphov till felaktiga medicinska tolkningar.

Användningsområde

Immunanalys för kvantitativ mätning av protein som inducerats genom frånvaro av vitamin K eller antagonist-II (PIVKA-II) i humanserum och plasma. Analysen används som hjälp vid diagnos av hepatocellulärt karcinom (HCC). Resultaten måste tolkas tillsammans med andra metoder i enlighet med standardriktlinjer för klinisk praxis.

elektrokemiluminiscensimmunanalysen "ECLIA" är avsedd för användning på immunanalysinstrumenten **cobas e**.

Sammanfattning

Hepatocellulärt karcinom (HCC) är den 6:e vanligast förekommande cancerformen i världen och står för mer än 90 % av alla fall med primär levercancer.^{1,2} Det är den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterade dödsfall hos män och den 6:e vanligaste hos kvinnor. Huvudsakliga riskfaktorer för att utveckla HCC är kroniska med hepatit B-virus- (HBV) eller hepatit C-virus- (HCV) infektion, vilket indikeras av den tydliga korrelationen mellan förekomst av HCC och kronisk hepatit B och C.³ Diagnos av HCC beror på typiska resultat för tvärsnittsavbildning, t.ex. arteriell hypervaskularisering eller eliminering av kontrastmedel i portal- och sen fa. Om det inte finns någon typisk tvärsnittsavbildning rekommenderas leverbiopsi.⁴

Då majoriteten av HCC-fall utvecklas i cirrhotisk lever,⁵ rekommenderas ultraljudsövervakning av patienter med långt framskriden kronisk leversjukdom.^{6,7,8,9} Eftersom prestandan vid ultraljud är användarberoende, försämrats hos patienter med övervikt och fetma och är suboptimalt vid tidig detektion av HCC,^{10,11} rekommenderas tillägg av biomarkörer.¹² α 1-fetoprotein (AFP) är den markör för primära levertumörer som används mest runt om i världen. AFP är förhöjt vid hepatokarcinogenes men kan även påvisas vid andra tumörformer, t.ex. testikel-, embryonal¹³ eller magcancer.¹⁴ AFP har rapporterad sensitivitet i spannet från 39 till 65 %, och specificitet från 76 till 94 % hos HCC-patienter.¹⁵ Skillnaden i sensitivitet och specificitet för AFP i dessa studier beror sannolikt på en mängd faktorer, t.ex. olika etiologier, skillnader i studiedesign och olika cutoff-värden. Protein som inducerats genom frånvaro av vitamin K eller antagonist-II (PIVKA-II, även kallat des- γ -karboxiprotrombin [DCP]), samt AFP-L3% (den fraktion av α -fetoprotein som är reaktivt med lens culinaris agglutinin [AFP-L3] uttryckt som en procentandel av AFP) har identifierats som lovande biomarkörer som kan vara användbara vid övervakning, diagnos och handläggning av HCC.^{16,17}

PIVKA-II är en onormal form av protrombin som utsöndras i blodomloppet när aktiviteten av vitamin K-beroende karboxylas i levern hämmas som en följd av frånvaro av vitamin K eller närvaro av vitamin K-antagonister.^{16,18} PIVKA-II i serum befanns ha en sensitivitet på 48–62 %, specificitet på 81–98 % samt en noggrannhet på 59–84 % vid diagnostisering av HCC i flera studier, främst från asiatiska kohorter.^{19,20,21,22} Enligt nyligen publicerade data har PIVKA-II bättre diagnostisk effektivitet än AFP vid särskiljande av HCC från icke-HCC-hepatiska sjukdomar. Dessutom kan kombinationen av de två markörerna avsevärt förbättra den diagnostiska prestandan.²³ I en annan studie som jämförde PIVKA-II, AFP och AFP-L3 % befanns PIVKA-II vara påtagligt överlägsen de andra i fråga om att särskilja primär levercancer från cirros (sensitivitet 86 % och specificitet 93 %).²⁴ PIVKA-II är en oberoende markör för att förutse förekomst av HCC och en bättre diagnostisk biomarkör än AFP vid att särskilja neoplastiska

skador från icke-neoplastiska hos cirrhotiska patienter med initialt ultraljudsbelägg för misstänkta leverknutor.²⁵

Analysprincip

Sandwich-princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: 24 μ l prov förspäds automatiskt 1:5 med Diluent Universal. Antigenet (i 12 μ l förspätt prov), en biotinylerad monoklonal PIVKA-II-specifik antikropp och en monoklonal PIVKA-II-specifik antikropp märkt med ett ruteniumkomplex^{a)} reagerar och bildar ett sandwich-komplex.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidininmärkta mikropartiklar binds komplexet till den fasta fasen genom interaktion mellan biotin och streptavidin.
- Reaktionsblandningen sugas in i mätcellen där mikropartiklarna fångas upp magnetiskt på elektrodens yta. Obundna substanser tas därefter bort med ProCell II M. Applicering av en spänning på elektroden ger sedan kemiluminiscent emission som mäts med en fotomultiplikator.
- Resultaten bestäms via en kalibreringskurva som är instrumentspecifikt genererad genom 2-punktskalibrering och en masterkurva som erhållits via **cobas** link.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)-komplex ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Reagens – arbetslösningar

cobas e pack är märkt PIVKA.

- M Streptavidininmärkta mikropartiklar, 1 flaska, 12.4 ml:
Streptavidininmärkta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-PIVKA-II-Ab-biotin, 1 flaska, 19.7 ml:
Biotinylerad monoklonal anti-PIVKA-II-antikropp (kanin) 1.2 mg/l;
fosfatbuffert 40 mmol/l, pH 6.5; konserveringsmedel.
- R2 Anti-PIVKA-II-Ab- $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, 1 flaska, 19.7 ml:
Monoklonal anti-PIVKA-II-antikropp (kanin) märkt med
ruteniumkomplex 2.0 mg/l; fosfatbuffert 40 mmol/l, pH 6.5;
konserveringsmedel.

Försiktighetsåtgärder och varningar

För in vitro-diagnostisk användning för vårdpersonal. Iakttag de normala försiktighetsåtgärder som gäller för all hantering av laboratoriereagens.

Infektiöst eller mikrobiellt avfall:

Varning: hantera avfall som potentiellt biologiskt riskmaterial. Kassera avfall i enlighet med godkända laboratorieinstruktioner och -procedurer.

Fara för miljön:

Tillämpa alla relevanta lokala bortskaffningsbestämmelser för att säkerställa säker avyttring.

Säkerhetsdatablad kan beställas av användare inom professionen.

Detta kit innehåller komponenter klassificerade som följer, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008:



Varning

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Förebyggande:

- P261 Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej.
- P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.
- P280 Använd skyddshandskar.

Reaktion:

Elecsys PIVKA-II



P333 + P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P362 + P364 Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen.

Avfallshantering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation.

Produktsäkerhetsmärkningen följer EU GHS-riktlinjer.

Kontakttelefon, alla länder: +49-621-7590

Undvik skumbildning i alla reagens och provtyper (prover, kalibratorer och kontroller).

Reagenshantering

Reagensen i kitet har samlats ihop till en bruksfärdig enhet och får inte separeras.

All information som krävs för korrekt handhavande finns tillgänglig via **cobas** link.

Förvaring och hållbarhet

Förvara vid 2–8 °C.

Frys ej.

Förvara **cobas e** pack **stående** för att säkerställa full tillgång till mikropartiklarna under den automatiska blandningen före användningen.

Hållbarhet:	
öppnad vid 2–8 °C	fram till angivet utgångsdatum
i analysinstrumenten	16 veckor

Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

Serum som tagits med standardprovorr eller rör som innehåller separationsgel.

Li-heparin-, K₂-EDTA- och K₃-EDTA-plasma.

Li-heparinplasmarrör som innehåller separationsgel kan användas.

Kriterium: Lutning 0.9–1.1, korrelationskoefficient ≥ 0.95 .

Hållbart i 5 dagar vid 20–25 °C, 14 dagar vid 2–8 °C, 12 veckor vid –20 °C (± 5 °C). Proverna kan frysas upp till 3 gånger.

(Acceptanskriterier: För serum och plasma: ≤ 30 ng/ml ± 4.5 ng/ml; > 30 ng/ml ± 15 %.)

De angivna provtyperna analyserades med ett urval provtagningsrör som var kommersiellt tillgängliga vid tidpunkten för analysen, dvs. alla tillgängliga rör från alla tillverkare analyserades inte. Provtagningsystem från olika tillverkare kan innehålla olikartade material som i vissa fall kan påverka analysresultaten. Följ tillverkarens instruktioner vid hantering av prover i primärrör (provtagningsystem).

Centrifugera prover som innehåller fällning innan analysen utförs.

Använd inte värmeinaktiverade prover.

Använd inte prover och kontroller som stabiliserats med azid.

Säkerställ att prover och kalibratorer har uppnått 20–25 °C före mätning.

På grund av möjliga avdunstningseffekter ska prover och kalibratorer i analysinstrumentet analyseras/mätas inom 2 timmar.

Medföljer förpackningen

Se "Reagens – arbetslösningar" avsnittet för reagens.

Nödvändiga material (som ej medföljer)

- [REF] 08333637190, CalSet PIVKA-II, för 4 x 1.0 ml
- [REF] 08333645190, PreciControl HCC, för 4 x 1.0 ml eller
- [REF] 08754551190, PreciControl HCC V2, för 4 x 1.0 ml
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 ml provspädning

• Allmän laboratorieutrustning

• Analysinstrumentet **cobas e**

Tillbehör för analysinstrumenten **cobas e 402** och **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 l systemlösning
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l rengöringslösning för mätcell

- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 koppar för att förvara ProCell II M och CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 l tvättlösning
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 magasin x 6 travar med magasin x 105 analyspetsar och 105 analyskoppar, 3 avfallsinsatser
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 adapterkoppar för att förvara ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean för Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 adapterkoppar för att förvara ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean för Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml systemrengöringslösning

Analys

Följ anvisningarna för det aktuella analysinstrumentet som finns i detta dokument för optimalt utförande av analysen. Analysinstrumentens specifika analysinstruktioner finns i användarhandboken.

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning.

Placera den kylda **cobas e** pack (förvarad vid 2–8 °C) på reagent manager. Undvik skumbildning. Systemet reglerar automatiskt temperaturen på reagensen och öppnande/stängning av **cobas e** pack.

Kalibrering

Spårbarhet: Denna metod har standardiserats mot renat rekombinant des-γ-karboxiprotrombin från cellodling.

Den fördefinierade masterkurvan är anpassad till analysinstrumentet med CalSet.

Kalibreringsfrekvens: Kalibrering måste utföras en gång per reagenslot med nytt reagens (dvs. inte senare än 24 timmar efter det att **cobas e** pack registrerades i analysinstrumentet).

Kalibreringsintervall kan utökas baserat på av laboratoriet godtagbar verifiering av kalibrering.

Ny kalibrering rekommenderas enligt följande:

- efter 12 veckor vid användning av samma reagenslot
- efter 28 dagar vid användning av samma **cobas e** pack i analysinstrumentet
- vid behov, t.ex. när kvalitetskontrollnivån är utanför angivna gränser

Kvalitetskontroll

Vid kvalitetskontroll ska du använda PreciControl HCC eller PreciControl HCC V2.

Därutöver kan annat lämpligt kontrollmaterial användas.

Kontroller för de olika koncentrationsintervallen ska köras individuellt minst en gång per dygn när analysen körs, en gång per **cobas e** pack och efter varje kalibrering.

Kontrollintervallen och -gränserna ska anpassas till varje laboratoriums egna krav. De erhållna värdena ska hamna inom angivna gränser. Varje laboratorium bör fastställa åtgärder som ska vidtas om värdena hamnar utanför de angivna gränserna.

Vid behov ska mätning av proverna göras om.

Följ gällande statliga regler och lokala riktlinjer vid kvalitetskontroll.

Beräkning

Analysinstrumentet räknar automatiskt ut analytkoncentrationen för varje prov i ng/ml.

Interferenser

Effekten för analysprestanda hos följande endogena substanser och läkemedelssubstanser analyserades. Interferenser analyserades upp till angivna koncentrationer och ingen påverkan på resultaten observerades.

Endogena substanser

Substans	Analyserad koncentration
Bilirubin	≤ 66 mg/dl eller ≤ 1129 µmol/l
Hemoglobin	≤ 1000 mg/dl eller ≤ 0.621 mmol/l
Intralipid	≤ 2000 mg/dl

Elecsys PIVKA-II



Substans	Analyserad koncentration
Biotin	≤ 1200 ng/ml
Reumatoida faktorer	≤ 1200 IU/ml
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl
Albumin	≤ 7.0 g/dl

Kriterium: Nivå på resultat ± 3.0 ng/ml av initialt värde ≤ 30 ng/ml och inom $\pm 10\%$ av initialt värde > 30 ng/ml.

Ingen högdos-"hook"-effekt föreligger vid PIVKA-II-koncentrationer på upp till 145000 ng/ml.

In vitro-analyser genomfördes på 17 vanligen använda läkemedel. Ingen interferens med analysen påvisades.

Vanligen använda läkemedel

Läkemedel	Analyserad koncentration
Acetylcystein	553 µg/ml
Ampicillin-Na	1000 µg/ml
Askorbinsyra	300 µg/ml
Ciklosporin	5.00 µg/ml
Cefoxitin	2500 µg/ml
Heparin	5000 IU/l
Levodopa	20.0 µg/ml
Metyldopa + 1.5	20.0 µg/ml
Metronidazol	200 µg/ml
Fenylbutazon	400 µg/ml
Doxycyklin	50.0 µg/ml
Acetylsalicylsyra	1000 µg/ml
Rifampicin	60.0 µg/ml
Acetaminofen	200 µg/ml
Ibuprofen	500 µg/ml
Teofyllin	100 µg/ml
Itrakonazol	50.0 µg/ml

Dessutom analyserades följande specialläkemedel. Ingen interferens med analysen påvisades.

Specialläkemedel

Läkemedel	Analyserad koncentration
5-FU (Fluorouracil)	900 µg/ml
Doxorubicin	165 µg/ml
Cisplatin	180 µg/ml
Mitomycin	25.0 µg/ml
Epoetin	25 mU/l
Metoklopramid	7.50 µg/ml
Neupogen	0.9 µg/ml
Dexametason	20.0 µg/ml
Sorafenib	800 µg/ml
SN-38	525 µg/ml
Peglyerat Interferon-α	0.026 µg/ml
Vitamin K	0.09 µg/ml
Ribavirin	1200 µg/ml
Uridinanalogsulfat av sofosbuvir	80.0 µg/ml

Läkemedel	Analyserad koncentration
Entekavir	1.00 µg/ml
Tenofovir	245 µg/ml
Ledipasvir	18.0 µg/ml
Daklatasvir	60.0 µg/ml

Läkemedelsinterferens mäts baserat på rekommendationer som anges i CLSI-riktlinjerna EP07 och EP37 och annan publicerad litteratur. Effekter av koncentrationer som överstiger dessa rekommendationer har inte fastställts.

I sällsynta fall kan interferens beroende på extremt hög titer av antikroppar mot analytspecifika antikroppar, streptavidin och rutenium förekomma. Dessa effekter minimeras genom lämplig testdesign.

Vid diagnostisk användning ska resultaten alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, kliniska undersökningar och andra resultat.

Begränsningar och intervall

3.5–12000 ng/ml (definierat av detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under detektionsgränsen rapporteras som < 3.5 ng/ml. Värden över mätintervallet rapporteras som > 12000 ng/ml.

Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgräns ≤ 3.0 ng/ml

Detektionsgräns ≤ 3.5 ng/ml

Kvantifieringsgräns ≤ 4.5 ng/ml

Blankgränsen, detektionsgränsen och kvantifieringsgränsen bestämdes i enlighet med krav från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från $n \geq 60$ mätningar av analytfria prover över flera oberoende serier. Blankgränsen motsvarar koncentrationen nedan vilka analytfria prover som påvisas med en sannolikhet på 95 %.

Detektionsgränsen bestäms baserat på blankgränsen och standardavvikelsen hos prover som har en låg koncentration.

Detektionsgränsen motsvarar den lägsta analytkoncentrationen som kan påvisas (värde över blankgränsen med en sannolikhet på 95 %).

Kvantifieringsgränsen definieras som den lägsta mängden analyt i ett prov som kan kvantifieras korrekt med variationskoefficient för intermediär precision på $\leq 20\%$.

Linearitet

Elecsys PIVKA-II-analysen är linjär över mätintervallet från 3.5–12000 ng/ml. Prover bereddades i enlighet med CLSI EP6-A genom spädning av 3 serum- och 3 plasmaprover vardera med Diluent Universal i flera steg i intervallet från > 12000 ng/ml ner till detektionsgränsen.

Spädning

Prover med PIVKA-II-koncentrationer över mätintervallet kan spädas med Diluent Universal. Den rekommenderade spädningen är 1:10 (antingen automatiskt av analysinstrumentet eller manuellt). Koncentrationen hos det spädda provet måste vara > 1200 ng/ml.

Multiplitera resultatet med spädningsfaktor efter manuell spädning.

Efter spädning i analysinstrumenten tar programvaran automatiskt hänsyn till spädningen vid uträkning av provkoncentrationen.

Referensvärden

Följande PIVKA-II-koncentrationsvärden (ng/ml) påvisades i serumprover från 811 till synes friska vuxna (431 män, 380 kvinnor) i åldrarna 20 till 79 år (medelvärde 47.05) (varav 803 kaukasiska):

	Min/Max	Medelvärde (SD)	Median (95 % CI ^b)	95:e percentilen (95 % CI)
All (N = 811)	8.40/131	19.7 (6.38)	18.7 (18.4; 19.0)	28.4 (26.9; 29.4)
Kvinnor (N = 380)	8.40/54.4	19.2 (5.32)	18.1 (17.7; 18.7)	27.8 (26.7; 31.1)
Män (N = 431)	11.2/131	20.3 (7.15)	19.0 (18.7; 19.6)	28.6 (26.7; 30.0)

b) CI = konfidensintervall

Varje laboratorium bör undersöka överföringsmöjligheten av referensvärden till sin egen patientpopulation och, om så behövs, fastställa sina egna intervall.

Gruppstudie för utvärdering av klinisk prestanda för PIVKA-II

En studie genomfördes med 376 patienter med leversjukdom. Av dessa 376 patienter hade 168 st HCC och 208 hade leversjukdom men ingen HCC-diagnos (kontroll).

	Medianalder	Könstillhörighet (% män)	Ras				
			Asiatisk (%)	Kaukasisk (%)	Svart (%)	Annat (%)	Saknas (%)
Kontroll (N = 208)	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
HCC (N = 168)	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

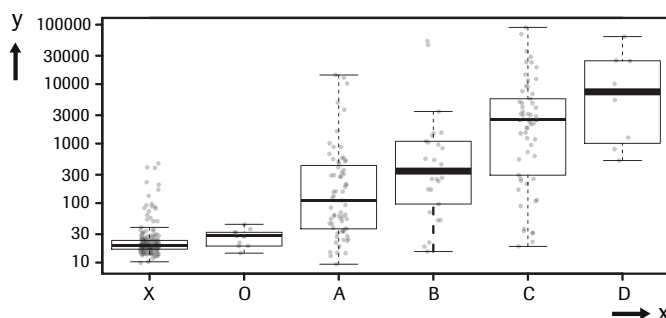
Intervall för PIVKA-II-koncentration i HCC-fall jämfört med kontrollgrupper

Följande tabell och diagram visar intervallet för PIVKA-II-koncentration i prover från HCC-patienter uppställda enligt Barcelona clinic liver cancer classification (BCLC)²⁶ jämfört med kontrollgrupper. För de 168 patienterna med en HCC-diagnos ökade PIVKA-II-koncentrationen med sjukdomsförloppet. Alla koncentrationer är i ng/ml. Den tjocka linjen i diagrammet motsvarar medianvärdet.

Sjukdomsstadium	N	Min/Max	Medelvärde (SD)	Median	25:e–75:e perc. ^{e)}
Kontroll ^{d)}	208	9.92/465	31.7 (53.9)	19.4	16.8–23.6
Tidigt (stadie 0 + A)	77	9.39/14233	783 (2493)	63	32.3–329
BCLC Stadie 0	10	14.4/44	27.5 (9.14)	28.1	–
BCLC Stadie A	67	9.39/14233	895 (2657)	111	36.5–460
Sent (Stadier B, C och D)	91	15.3/89918	7468 (15840)	1486	252–5056
BCLC Stadie B	26	15.3/53067	4378 (13319)	357	96.4–1094
BCLC Stadie C	57	18.7/89918	7636 (15858)	2508	295–5672
BCLC Stadie D	8	520/62941	16309 (21339)	7785	–

c) ej beräknat om provantalet är 20 eller lägre

d) I grafen nedan återges denna grupp med ett "X".



x ----> X: Kontroll; O: Stadie 0; A: Stadie A; B: Stadie B; C: Stadie C; D: Stadie D

y ----> PIVKA-II (ng/ml)

PIVKA-II-koncentration och sjukdomsetiologi

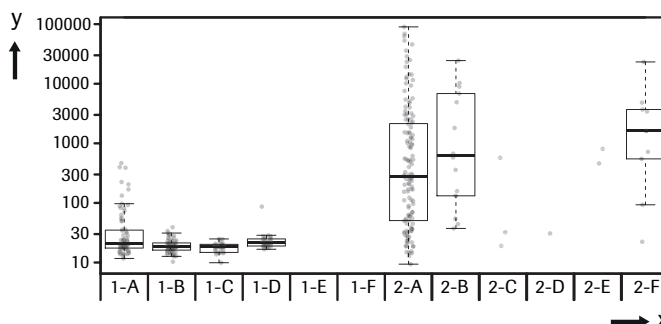
PIVKA-II-koncentrationen som funktion för etiologi för de två patientgrupperna (kontroll, 1-A till 1-F och HCC, 2-A till 2-F) visas i följande tabell och diagram.

Märkning	Etiologi ^{e)}	N	Min/Max	Medelvärde (SD)	Median	25:e–75:e perc. ^{e)}
1-A	Cirros	79	11.7/465	50.6 (83.9)	20.7	17.4–35.7
1-B	Hepatit B	72	10.3/39	19.4 (5.26)	18.2	16.1–21.3
1-C	Hepatit C	27	9.92/24.9	18.0 (3.5)	18.2	14.8–20.4
1-D	NASH ^{f)}	30	16.7/86.7	23.8 (12.3)	21.3	18.9–24.9
1-E	ALD ^{g)}	0	–	–	–	–
1-F	Övrigt	0	–	–	–	–
2-A	Cirros	139	9.39/89918	4608 (13126)	277	49.7–2177
2-B	Hepatit B	14	37.3/24432	4229 (6831)	625	–
2-C	Hepatit C	3	19/571	208 (315)	32.3	–
2-D	NASH ^{f)}	1	–	30.7 (-)	–	–
2-E	ALD ^{g)}	2	460/807	633 (245)	633	–
2-F	Övrigt	9	22.3/23205	4240 (7322)	1620	–

e) Alla etiologier utom cirros är icke-cirrotiska

f) Non-alcoholic steatohepatitis

g) Alkoholinducerad leversjukdom



y----> PIVKA-II (ng/ml)

Klinisk prestanda för Elecsys PIVKA-II-analysen vid påvisande av HCC

Sensitiviteten och specificiteten för Elecsys PIVKA-II-analysen vid påvisande av HCC vid en cutoff på 28.4 ng/ml (95:e percentilen hos en till synes frisk population) och resultaten för Receiver Operating Characteristics (ROC)-analysen visas nedan.

	All HCC	HCC i tidigt stadium ^{h)}	HCC i sent stadium ⁱ⁾
Sensitivitet (95 % CI)	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)	77.9 % (67 %, 86.6 %)	94.5 % (87.6 %, 98.2 %)
Specificitet (95 % CI)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)	83.7 % (77.9 %, 88.4 %)

Elecsys PIVKA-II

	All HCC	HCC i tidigt stadium ^{h)}	HCC i sent stadium ⁱ⁾
ROC AUC ^{j)}	90.8 %	84.7 %	95.9 %

h) BCLC-stadier 0, A

i) BCLC-stadier B, C, D

j) Area under the Curve

	Cirros	Hep B	Hep C	NASH	ALD	Övrigt
Sensitivitet (95 % CI) ^{c)}	85.6 % (78.7 %, 91 %)	–	–	–	–	–
Specificitet (95 % CI) ^{c)}	68.4 % (56.9 %, 78.4 %)	90.3 % (81 %, 96 %)	100 % (87.2 %, 100 %)	93.3 % (77.9 %, 99.2 %)	–	–
ROC AUC ^{j)}	85.6 %	97.3 %		96.4 %		

Cutoffter för Elecsys PIVKA-II-analysen vid specificerad sensitivitet eller specificitet

Följande tabeller visar den kliniska prestandan för Elecsys PIVKA-II-analysen vid olika cutoffter och specificerad sensitivitet eller specificitet.

Specificitet	PIVKA-II-cutoff (ng/ml)	Sensitivitet (95 % CI)
95 %	86.7	67.9 % (60.2 %, 74.8 %)
90 %	35.9	81 % (74.2 %, 86.6 %)
85 %	28.5	86.9 % (80.8 %, 91.6 %)
80 %	25.3	88.7 % (82.9 %, 93.1 %)
75 %	23.5	89.9 % (84.3 %, 94 %)
70 %	22.7	90.5 % (85 %, 94.5 %)

Sensitivitet	PIVKA-II-cutoff (ng/ml)	Specificitet (95 % CI)
95 %	18.7	43.3 % (36.4 %, 50.3 %)
90 %	23.1	72.1 % (65.5 %, 78.1 %)
85 %	31.2	87.5 % (82.2 %, 91.7 %)
80 %	36.5	90.4 % (85.5 %, 94 %)
75 %	51.4	91.8 % (87.2 %, 95.2 %)
70 %	63.1	93.3 % (89 %, 96.3 %)

PIVKA-II-värden för olika typer av benigna och maligna sjukdomar

Följande tabell och diagram visar PIVKA-II-koncentrationen (ng/ml) hos en panel med prover från patienter med antingen en benign leversjukdom, en immunsjukdom eller en annan malign sjukdom än HCC (N totalt 397; medianålder 54 år, 58 % kvinnor, 39 % asiatiskt ursprung och 61 % kaukasiskt ursprung).

Märkning	Etiologi	N	Min/Max	Medelvärde (SD)	Median	25:e–75:e perc. ^{c)}
A	Benigna leversjukdomar ^{k)}	87	13.3/843	50.7 (134)	20.9	17.1–28.0
B	Reumatoid artrit	38	13.0/51.1	19.5 (6.19)	17.9	16.3–21.8
C	Crohns sjukdom	37	11.4/660	38.9 (105)	19.9	17.3–25.8

Märkning	Etiologi	N	Min/Max	Medelvärde (SD)	Median	25:e–75:e perc. ^{c)}
D	Ulcerös kolit	30	3.5/71.3	21.6 (10.9)	19.5	17.2–23.1
E	Andra autoimmuna sjukdomar ^{l)}	26	12.2/37.6	21.4 (7.38)	18.0	16.6–26.4
F	Lungcancer	24	11.3/176	28.5 (32.8)	19.7	16.3–26.1
G	Bröstcancer	27	15.0/266	33.1 (47.8)	21.3	18.7–27.2
H	Njurcancer	10	13.9/4015	492 (1257)	24.1	–
I	Kolangiokarcinom ^{m)}	27	14.5/22463	2313 (5619)	143	42.6–834
J	Pankreascancer ⁿ⁾	10	17.6/3034	674 (966)	211	–
K	Andra former av gastrointestinal cancer ^{o)}	55	12.8/2342	72.1 (314)	19.9	17.5–29.4
L	Gynekologiska cancerformer ^{p)}	26	14.7/3186	151 (619)	21.4	18.8–39.2

k) polycystisk leversjukdom, enkla cystor, fokal nodulär hyperplasi, hemangiom, hepatocellulärt adenom, icke-cirrotisk alkoholhärledd leversjukdom

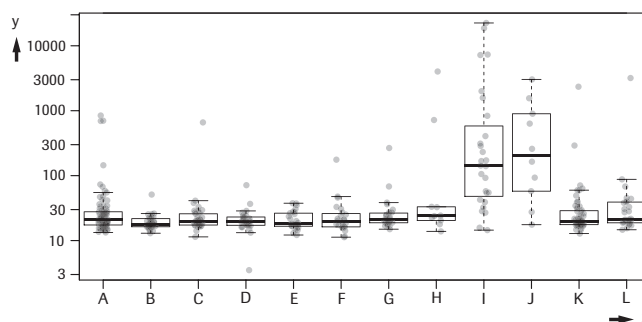
l) systemisk lupus erythematosus, autoimmun tyreoidit

m) hos de 8 patienterna med kolangiokarcinom eller pankreascancer med en PIVKA-II-koncentration > 1000 ng/ml, fanns belägg för kolestatisk sjukdom hos 5 patienter (t.ex. kolestas, kolangit, gulsot, biliär obstruktion) vid tiden för blodprovet. För de övriga 3 patienterna kunde ingen detaljerad information erhållas.

n) av de 8 patienterna med kolangiokarcinom eller pankreascancer med en PIVKA-II-koncentration > 1000 ng/ml, fanns belägg för kolestatisk sjukdom 5 patienter (t.ex. kolestas, kolangit, gulsot, biliär obstruktion) vid tiden för blodprovet. För de övriga 3 patienterna kunde ingen detaljerad information erhållas.

o) kolorektal, gastrisk och esofageal cancer

p) ovarie-, endometrial och cervixcancer



y----> PIVKA-II (ng/ml)

Jämförelse av klinisk prestanda

Den kliniska prestandan hos Elecsys PIVKA-II-analysen i fråga om särskiljande mellan HCC-fall (N = 168) och sjukdomskontroller (N = 208) jämfördes med prestandan hos Fujirebio Lumipulse PIVKA-II-testet genom ROC-analys: Elecsys PIVKA-II-analysen har en AUC på 90.8 %, medan Fujirebio Lumipulse PIVKA-II-testet har en AUC på 89.4 %.

Hänsyn ska tas till följande

- Vid diagnostisk användning ska resultat användas tillsammans med andra kliniska data, t.ex. symptom, resultat från andra analyser, klinisk impression, etc.

Elecsys PIVKA-II



- PIVKA-II-nivåer, oavsett värdet, ska inte tolkas som absoluta bevis för närvaro eller frånvaro av malign sjukdom. Hos patienter med misstänkt eller bekräftad cancer måste även andra analyser och procedurer övervägas vid diagnos och god behandling.
- PIVKA-II-koncentrationen i ett givet prov, som fastställts genom analyser från olika tillverkare, kan variera beroende på olikheter i analysmetoder, kalibrering och reagensspecificitet.

Följande faktorer kan påverka PIVKA-II-nivån hos en person

- Läkemedel innehållande vitamin K kan leda till lägre PIVKA-II-värden.
- Vitamin K-antagonister och medicinska tillstånd som orsakar vitamin K-brist (t.ex. biliär obstruktion eller kolestas) kan leda till högre PIVKA-II-värden. Prover från patienter som erhåller vitamin K-antagonister (warfarin, etc.) ska inte analyseras med Elecsys PIVKA-II-analysen.
- Ökade koncentrationer av PIVKA-II har observerats hos patienter med njursjukdom.²⁷ Hänsyn ska tas till utvärdering av serumkreatininnivåer vid höga PIVKA-II-nivåer som inte överensstämmer med den diagnostiska och kliniska bilden av patienten.

Särskilda prestandadata

Representativa prestandadata som bestämts på analysinstrumenten anges nedan. Resultat som erhållits i individuella laboratorier kan variera.

Precision

Precision bestämdes med Elecsys-reagens, prover och kontroller i ett protokoll (EP05-A3) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 körningar per dag i duplikat, vardera i 21 dagar (n = 84). Följande resultat erhöles:

Analysinstrumenten cobas e 402 och cobas e 801					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde ng/ml	SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Humanserum 1	7.42	0.112	1.50	0.511	6.90
Humanserum 2	18.5	0.215	1.20	1.19	6.40
Humanserum 3	25.9	0.314	1.20	1.57	6.10
Humanserum 4	6206	87.2	1.40	316	5.10
Humanserum 5	10563	110	1.00	452	4.30
Humanserum 6	9880	126	1.30	412	4.20
PreciControl HCC 1	22.5	0.396	1.80	1.33	5.90
PreciControl HCC 2	335	3.77	1.10	18.0	5.40
PreciControl 1 HCC V2	22.1	0.269	1.2	0.584	2.6
PreciControl 2 HCC V2	334	6.55	2.0	10.2	3.1

Metodjämförelse

a) En jämförelse mellan Elecsys PIVKA-II-analysen, [REF] 08333629190 (analysinstrumentet **cobas e 402**; y) och Elecsys PIVKA-II-analysen, [REF] 08333629190 (analysinstrumentet **cobas e 801**; x) gav följande korrelationer (ng/ml):

Antal uppmätta serumprover: 134

Passing/Bablok²⁸ Linjär regression

$y = 1.03x + 0.131$ $y = 1.03x + 3.29$

$r = 0.985$ $r = 1.00$

Provkonzentrationerna låg mellan 3.88 och 11530 ng/ml.

b) En jämförelse mellan Elecsys PIVKA-II-analysen, [REF] 09015043190 (analysinstrumentet **cobas e 801**; y) och Elecsys PIVKA-II-analysen, [REF] 08333629190 (analysinstrumentet **cobas e 801**; x) gav följande korrelationer (ng/ml):

Antal uppmätta serumprover: 136

Passing/Bablok²⁸ Linjär regression

$y = 1.01x + 0.953$ $y = 0.993x + 2.44$

$r = 0.994$

$r = 1.00$

Provkonzentrationerna låg mellan 3.80 och 11945 ng/ml.

Referenser

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2020, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683-1691.
- El-Serafi HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-1273.
- Gonzalez SA and Keffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. *Clin Liver Dis* 2011;15:297-306.
- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;14:2:16018.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
- Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology Research* 2015;45:123-127.
- Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2017;11: 317-370.
- Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169-177.
- Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154(6):1706-1718.e1.
- Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-Carboxy Prothrombin and alpha-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
- Gupta S, Bent S, Kohlwe J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(1):46-50.
- Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. *Dig Dis* 2003;21(4):357-362.
- Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:108-112.
- Liebmman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1984;310:1427-1431.
- Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J. Gastroenterol* 2013;19(3):339-346.
- Bertino G, Ardiri AM, Boemi PM, et al. A study about mechanisms of des-gamma-carboxy prothrombin's production in hepatocellular carcinoma. *Panminerva Med* 2008;50(3):221-226.
- Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, et al. Prognostic and diagnostic value of des-gamma-carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010;23(8):498-508.
- Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37(5):1114-1121.

- 21 Bertino G, Neri S, Bruno CM, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2011;102(5):363-371.
- 22 Kim MJ, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013;37(6):1371-1378.
- 23 Yu R, Tan Z, Xiang X, et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer* 2017;17:608.
- 24 Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers, a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomarkers* 2007;3(2):79-87.
- 25 Saitta C, Raffa G, Alibrandi A, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected livernodules in cirrhotic patients. *Medicine*, 2017;96:26(e7266).
- 26 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- 27 McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Status in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2013;5(11):4390-4398.
- 28 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Mer information finns i användarhandboken för det aktuella analysinstrumentet, i respektive applikationsark och i metodbladen för alla nödvändiga komponenter (om de är tillgängliga i ditt land).

I detta metodblad används alltid punkt som decimalavgränsare för att markera gränsen mellan hela tal och decimaler i ett decimaltal. Tusentalsavgränsare används inte.

Allvarliga incidenter som har inträffat med produkten ska rapporteras till tillverkaren och till berörd myndighet i det land där användaren och/eller patienten uppehåller sig.

Sammanfattningen av Safety & Performance Report finns här:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symboler

Roche Diagnostics använder följande symboler och tecken utöver de som anges i ISO 15223-1-standard (för USA: se dialog.rocke.com för definition av symboler som används):

CONTENT	Innehåll i förpackning
SYSTEM	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
REAGENT	Reagens
CALIBRATOR	Kalibrator
→	Volym för rekonstituering
GTIN	Globalt artikelnummer

Tillägg, borttagningar eller ändringar anges med ett ändringsstreck i marginalen.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.rocke.com

+800 5505 6606

