



REF			SYSTEM
12133113122	12133113500	100	<b>cobas e 411</b> <b>cobas e 601</b> <b>cobas e 602</b>

## Svenska

## Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 770  
 För analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:  
 Applikationskod 155

## Observera

Det uppmätta NSE-värdet för en patient kan variera beroende på den analysprocedur som använts. Laboratorieresultaten måste därför alltid innehålla en redogörelse för vilken NSE-analysmetod som använts. NSE-värden som bestämts på patientprover med olika analysmetoder kan inte jämföras direkt med varandra och kan ge upphov till felaktiga medicinska tolkningar. Om den NSE-analysprocedur som använts under kontrollbehandling förändras måste de NSE-värden som erhållits vid byte till den nya proceduren bekräftas genom parallella mätningar med båda metoderna.

## Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av neuronspecifikt enolas (NSE) i humanserum. NSE-mätningar används vid kontroll av behandling och förlopp på patienter med tumörsjukdomar, särskilt småcelligt bronkialkarcinom och neuroblastom.

Elektrokemiluminiscensimmunanalysen "ECLIA" är avsedd för användning på immunanalysinstrumenten Elecsys och **cobas e**.

## Sammanfattning

NSE är ett cellspecifikt isoenzym för glykolytiskt enzymenolas. NSE ses som en värdefull tumörmarkör vid övervakning av småcellig lungcancer (SCLC), i synnerhet i kombination med Progastrin-frisättningspeptid (ProGRP).<sup>1,2</sup> Det har visat sig att nivåerna av NSE hos SCLC-patienter korrelerar med tumörbörda, antalet metastasställen och respons på behandling.

Förhöjda nivåer av NSE har rapporterats även vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC), men prediktions- och prognosrollen för denna markör vid NSCLC diskuteras fortfarande.<sup>3</sup> Förhöjda serumnivåer av NSE har påvisats vid alla stadier av neuroblastom. Förekomsten av förhöjd koncentration är större vid utbredd metastassjukdom och korrelerar med dålig prognos.<sup>3</sup>

Förhöjda NSE-nivåer kan uppträda vid neuroendokrina sjukdomar men även vid en stor mängd andra tumörsjukdomar och kliniska tillstånd, inklusive melanom, seminom, njurcellskarcinom, Merkel-celltumör, karcinoida tumörer, dysgerminom och omoget teratom, malignt feokromocytom, cerebral vävnadsskada på grund av skullskada, eller efter ischemisk stroke, intracerebral blödning, inflammatoriska hjärnsjukdomar och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom.<sup>3</sup>

## Analysprincip

Sandwich-princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: 20 µl prov, en biotinylerad monoklonal NSE-specifik antikropp och en monoklonal NSE-specifik antikropp märkt med ett ruteniumkomplex<sup>a)</sup> bildar ett sandwich-komplex.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidintäckta mikropartiklar binds komplexet till den fasta fasen genom bindning av biotin och streptavidin.
- Reaktionsblandningen sugs in i mätkyvetten där mikropartiklarna fångas upp magnetiskt på elektrodens yta. Obundna substanser tas därefter bort med ProCell/ProCell 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 reagensstreckkoden eller e-streckkoden.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)-komplex (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

## Reagens – arbetslösningar

Reagensrackförpackningen är märkt NSE.

- M Streptavidintäckta mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:  
Streptavidintäckta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-NSE-Ab~biotin (grått lock), 1 flaska, 10 ml:  
Biotinylerad monoklonal anti-NSE-antikropp 18E5 (mus) 1.0 mg/l;  
fosfatbuffert 50 mmol/l, pH 7.2; konserveringsmedel.
- R2 Anti-NSE-Ab~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (svart lock), 1 flaska, 10 ml:  
Monoklonal anti-NSE-antikropp 84B10 (mus) märkt med ruteniumkomplex 1.0 mg/l; fosfatbuffert 50 mmol/l, pH 7.2; 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 bortsaffningsbestämmelser 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:

P333 + P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

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

## Kassering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation.

Produktsäkerhetsmärkningsenheten 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 behövs för ett korrekt handhavande i instrumentet skannas in från reagensstreckkoderna.

## Förvaring och hållbarhet

Förvara vid 2–8 °C.

Frys ej.

Förvara Elecsys-reagenskitet **stående** för att säkerställa full tillgång till mikropartiklarna under den automatiska blandningen före användningen.

Hållbarhet:	
öppnad vid 2–8 °C	fram till angivet utgångsdatum
öppnad förpackning vid 2–8 °C	12 veckor
i analysinstrumenten	8 veckor

## Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

Serum som tagits med standardprovorr eller rör som innehåller separationsgel.

Använd inte plasma.

Centrifugera blod inom 1 timme. NSE i erythrocyter och trombocyter leder till förhöjda resultat i hemolyserade eller felaktigt centrifugerade prover (t.ex. utdragen väntetid före centrifugering).<sup>4</sup>

Hållbart i 2 dagar vid 20–25 °C, 5 dagar vid 2–8 °C, 3 månader vid –20 °C (± 5 °C). Frys endast en gång.

**Obs!** Hållbarheten som anges för –20 °C gäller endast under följande villkor: djupfrys max. 1 ml provvolym vid temperaturer lägre än –70 °C och förvara sedan vid –20 °C. Vid användning av andra frysprocedurer tenderar proverna att ge sänkta värden.

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, kalibratorer och kontroller har uppnått 20–25 °C före mätning.

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

## Medföljer förpackningen

Se "Reagens – arbetslösningar" avsnittet för reagens.

## Nödvändiga material (som ej medföljer)

- [REF] 12133121122, NSE CalSet, 4 x 1.0 ml
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, för 4 x 3.0 ml
- [REF] 07360070190, PreciControl Lung Cancer, för 4 x 3.0 ml
- [REF] 03004864122, Diluent NSE, 4 x 3 ml provspädning
- Allmän laboratorieutrustning
- Analysinstrumentet **cobas e**

Extramaterial för analysinstrumentet **cobas e 411**:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 ml systembuffert
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 ml rengöringslösning för mätcell
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml tvättvattentillsats
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 reaktionskoppar
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 pipettspetsar
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Tillbehör för analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 l systembuffert
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l rengöringslösning för mätcell

- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 koppar för förvärmning av ProCell M och CleanCell M före användning
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 ml rengöringslösning för körningsavslutning och sköljning under reagensbyte
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 magasin x 84 reaktionskoppar eller pipettspetsar, avfallspåsar
- [REF] 03023150001, WasteLiner, avfallspåsar
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Tillbehör för alla analysinstrument:

- [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. Analysinstrumentets specifika analysinstruktioner finns i användarhandboken.

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning. Läs in de analys-specifika parametrarna via reagensstreckkoden. Skriv in den 15-siffriga nummersekvensen om streckkoden i undantagsfall inte kan läsas.

Säkerställ att de kylda reagensen får en temperatur på cirka 20 °C och placera dem på analysinstrumentets reagenskarusell (20 °C). Undvik skumbildning. Systemet reglerar automatiskt temperaturen på reagensen och öppnande/stängning av flaskorna.

## Kalibrering

Spårbarhet: Denna metod har standardiserats mot Enzymun-Test NSE-metoden.

Varje Elecsys-reagensset har en streckkodad etikett med specifik information för kalibrering som gäller för den aktuella reagensloten. 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 reagenskitet 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 7 dagar (vid användning av samma reagenskit i analysinstrumentet)
- vid behov, t.ex. när kvalitetskontrollnivån är utanför angivna gränser

## Kvalitetskontroll

Vid kvalitetskontroll ska du använda PreciControl Lung Cancer eller PreciControl Tumor Marker.

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 reagenskit 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 (antingen i ng/ml eller µg/l).

## Interferenser

Analysen påverkas inte av ikterus (bilirubin < 1231 µmol/l eller < 72 mg/dl), lipemi (triglycerider < 22.8 mmol/l eller < 2000 mg/dl) och biotin < 409 nmol/l eller < 100 ng/ml.

Kriterium: Nivå på resultat inom ± 10 % av initialvärdet.

Hemolys interfererar eftersom erythrocyter innehåller NSE.

Prover bör inte tas tidigare än 8 timmar efter senaste biotindosen på patienter som behandlas med höga biotindoser (dvs. > 5 mg/dag).

Ingen interferens observerades från reumatoida faktorer vid en koncentration på upp till 1500 IU/ml.

Ingen högdos-”hook”-effekt föreligger vid NSE-koncentrationer på upp till 100000 ng/ml.

In vitro-analyser genomfördes på 21 vanligen använda läkemedel. Ingen interferens med analysen påvisades.

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.

Förhöjda NSE-nivåer kan också uppträda vid närvaron av benigna lungsjukdomar och maligna neuroendokrina sjukdomar, som karcinoidtumörer, medullär tyreoidcancer, Merkels celltumörer i huden och carcinom i pankreas och binjuremärgen.<sup>5,6,7</sup>

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

## Begränsningar och intervall

### Mätintervall

0.050–370 ng/ml (definierat av den nedre detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värdet under den nedre detektionsgränsen rapporteras som < 0.050 ng/ml. Värdet över mätintervallet rapporteras som > 370 ng/ml (eller upp till 740 ng/ml för 2-faldigt spädda prover).

### Nedre mätgräns

Testets nedre detektionsgräns

Nedre detektionsgräns: < 0.05 ng/ml

Den nedre detektionsgränsen motsvarar den lägsta mätbara analytnivån som kan urskiljas från noll. Den beräknas som det värde som ligger två standardavvikelser över den lägsta standarden (masterkalibrator, standard 1 + 2 SD, repeterbarhetsstudie, n = 21).

### Spädning

Prover med NSE-koncentrationer över mätintervallet kan spädas med Diluent NSE. Den rekommenderade spädningen är 1:2. Koncentrationen hos det spädda provet måste vara > 50 ng/ml.

Multiplitera resultaten med spädningsfaktorn.

### Referensvärden

Studier med Elecsys NSE-analysen som genomförts på totalt 547 friska personer vid 3 kliniska centra i Tyskland och av Roche gav följande resultat:

16.3 ng/ml (95:e percentilen)

15.7–17.0 ng/ml (95 % konfidensintervall)

Status: Elecsys NSE Multicenter Evaluation; studie nr B99P005, 7/2001.

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

### Särskilda prestandadata

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

### Precision

Precisionen bestämdes med Elecsys-reagens, poolade humanser och kontroller i ett modifierat protokoll (EP5-A) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 gånger dagligen i 10 dagar (n = 60); repeterbarhet på analysinstrumentet MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Följande resultat erhöles:

Analysinstrumentet <b>cobas e 411</b>					
Prov	Medelvärde ng/ml	Repeaterbarhet		Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Humanserum 1	2.58	0.08	3.1	0.11	4.4
Humanserum 2	9.32	0.20	2.1	0.36	3.9
Humanserum 3	88.0	2.00	2.3	3.87	4.4
PreciControl TM <sup>b)1</sup>	8.42	0.18	2.1	0.25	3.0

Analysinstrumentet <b>cobas e 411</b>					
Prov	Medelvärde ng/ml	Repeaterbarhet		Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
PreciControl TM2	54.6	1.51	2.8	2.05	3.8
PreciControl LC <sup>c)1</sup>	12.5	0.224	1.8	0.532	4.3
PreciControl LC2	103	1.43	1.4	4.28	4.1

b) TM = Tumor Marker

c) LC = Lung Cancer

Analysinstrumenten <b>cobas e 601</b> och <b>cobas e 602</b>						
Prov	Medelvärde ng/ml	Repeaterbarhet			Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	Medelvärde ng/ml	SD ng/ml	CV %
Humanserum 1	0.90	0.01	1.6	0.87	0.02	2.2
Humanserum 2	11.9	0.09	0.8	11.4	0.35	3.1
Humanserum 3	95.1	0.65	0.7	87.3	3.30	3.8
PreciControl TM1	10.2	0.10	1.0	9.87	0.18	1.8
PreciControl TM2	69.8	0.45	0.6	67.3	1.08	1.6

Analysinstrumenten <b>cobas e 601</b> och <b>cobas e 602</b>						
Prov	Medelvärde ng/ml	Repeaterbarhet			Intermediär precision	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %	
PreciControl LC1	11.9	0.200	1.7	0.534	4.5	
PreciControl LC2	98.9	0.831	0.8	2.35	2.4	

### Metodjämförelse

En jämförelse mellan Elecsys NSE-analysen (y) och Enzymun-Test NSE-metoden (x) med hjälp av kliniska prover gav följande korrelationer:

Antal analyserade prover: 133

Passing/Bablok<sup>8</sup> Linjär regression

$$y = 0.94x + 0.10$$

$$y = 0.90x + 1.40$$

$$r = 0.907$$

$$r = 0.993$$

Provkoncentrationerna låg mellan 5.8 och 104 ng/ml.

### Analytisk specificitet

De monoklonala antikropparna 18E5 och 84B10 som användes i Elecsys NSE-analysen framställdes specifikt mot  $\gamma$ -subenheten av enolase.

### Funktionell sensitivitet

0.25 ng/ml

Den funktionella sensitiviteten är den lägsta analytkoncentration som kan mätas reproducerbart med en intermediär precisions-CV på < 20 %.

### Referenser

- Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. *EJCMO* 2009;1:25-32.
- Molina R, Marrades RM, Auge JM, et al. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;193(4):428-437.
- Isgro MA, Bottoni P, Scattena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;867:125-43.
- Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.

- 5 Sheppard MN, Corrin B, Bennett MH, et al. Immunochemical localization of neuron specific enolase in small cell carcinomas and carcinoid tumours of the lung. *Histopathol* 1984;8:171-181.
- 6 Wick MR, Bernd MD, Scheithauer W, et al. Neuron-specific Enolase in Neuroendocrine Tumors of the Thymus, Bronchia, and Skin. *Am J Clin Pathol* 1982;79:703-707.
- 7 Simpson S, Vinik AI, Marangos PJ, et al. Immunohistochemical Localization of Neuron-Specific Enolase in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 1984;54:1364-1369.
- 8 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-standardern (för USA: se [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) för definition av symboler som används):

	Innehåll i förpackning
	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
	Reagens
	Kalibrator
	Volym för rekonstituering
	Globalt artikelnummer

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

© 2021, Roche Diagnostics

0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)  
 +800 5505 6606

