

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

Svenska

Systeminformation

För analysinstrumentet **cobas e 411**: testnummer 290
För analysinstrumenten **cobas e 601** och **cobas e 602**:
Applikationskod 211

Observera

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

Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av graviditetsförknippat plasmaprotein A i humanserum.

Den här analysen är avsedd för användning som en komponent i kombination med andra parametrar för att under den första graviditetstrimestern utvärdera risken för trisomi 21 (Downs syndrom). Ytterligare analys krävs för diagnos av kromosomavvikelser.

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

Sammanfattning

Humant graviditetsförknippat plasmaprotein A (PAPP-A) är ett stort glykoprotein som består av 2 subenheter med en total molekylvikt på 200 kDa. PAPP-A tillhör metzincinsuperfamiljen med zinkpeptidaser och isolerades först från serum hos gravida kvinnor, där dess koncentration stadigt ökar fram till födseln. PAPP-A produceras av trofoblast och utsöndras i moderns serum, där det huvudsakligen cirkulerar som ett heterotetrameriskt 2:2-komplex tillsammans med 2 subenheter av proformen av eosinofilt basiskt protein (proMBP).^{1,2,3}

PAPP-A, i kombination med fritt β hCG och den sonografiska bestämningen av nackuppkläring (NUPP), identifierar kvinnor under den första graviditetstrimestern (vecka 8–14) som löper en ökad risk att bära foster med Downs syndrom.^{4,5,6} Med hjälp av denna markörkombination har påvisandegraden på upp till 70 % (endast serummarkörer) och 90 % (kombinerat med NUPP) beskrivits med en falskt positiv grad på 5 %.^{5,7,8,9} När även närvaron av näsbenet inkluderas i ultraljudsundersökningen har påvisandegraden visat sig vara 97 %.¹⁰ Utifrån moderns ålder kan risken för en Downs syndrom-graviditet beräknas med hjälp av en specifik algoritm.^{5,11,12} Baserat på den riskbedömning som därmed erhållits kan icke-invasiv prenatal testning (NIPT), baserat på cirkulerande cellfritt DNA hos fostret indikeras.^{13,14,15,16} Kvinnor som befunnits löpa ökad risk för aneuploidi vid 1:a trimesterscreeningen ska erbjudas genetisk rådgivning och möjlighet att välja mellan chorionvillbiopsi (CVB) eller amniocentes.¹⁷

Analysprincip

Sandwich-princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: 15 μ l prov, en biotinylerad monoklonal PAPP-A-specifik antikropp och en monoklonal PAPP-A-specifik antikropp märkt med ett ruteniumkomplex^{a)} reagerar och 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 ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Reagens – arbetslösningar

Reagensrackförpackningen är märkt PAPP-A.

- M Streptavidininmärkt mikropartiklar (transparent lock), 1 flaska, 6.5 ml:
Streptavidininmärkt mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-PAPP-A-Ab~biotin (grått lock), 1 flaska, 9 ml:
Biotinylerad monoklonal anti-PAPP-A-antikropp (mus) 2.0 mg/l; TRIS-buffert 50 mmol/l, pH 7.0; konserveringsmedel.
- R2 Anti-PAPP-A-Ab~ $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (svart lock), 1 flaska, 9 ml:
Monoklonal anti-PAPP-A-antikropp (mus) märkt med ruteniumkomplex 1.0 mg/l; fosfatbuffert 50 mmol/l, pH 7.4; 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 andas dimma eller ångor.

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.

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).

Elecsys PAPP-A



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	3 veckor

Provtagning och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

Serum som tagits med standardprovorrör eller rör som innehåller separationsgel.

Använd inte plasma.

Hållbart i 25 timmar vid 15–25 °C, 8 dagar vid 2–8 °C, 12 månader vid –20 °C (± 5 °C). Proverna kan frysas 3 gånger.

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] 04854101200, PAPP-A CalSet, för 4 x 1.0 ml
- [REF] 08740062190, PreciControl Maternal Care, för 6 x 3.0 ml
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 ml provutspädningslösning eller [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 ml provutspädningslösning
- 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

För riskberäkning av trisomi 21:

- [REF] 08860297190, Elecsys free β hCG, 100 tester
- [REF] 04854080200, free β hCG CalSet, för 4 x 1.0 ml
- Lämplig programvara, t.ex. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 eller senare)

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 körmingsavslutning 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. Analysinstrumentens 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 en kommersiellt tillgänglig PAPP-A-analys som i sin tur standardiserades mot WHO standard preparation IRP 78/610.

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 laboriet 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

Använd PreciControl Maternal Care vid kvalitetskontroll.

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 mIU/l, IU/l eller mIU/ml).

Omräkningsfaktorer:	mIU/ml x 1000 = mIU/l
	mIU/ml x 1 = IU/l
	IU/l x 1000 = mIU/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	≤ 205 µmol/l eller ≤ 12 mg/dl
Hemoglobin	≤ 0.621 mmol/l eller ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotin	≤ 4912 nmol/l eller ≤ 1200 ng/ml
Reumatoida faktorer	≤ 1000 IU/ml
IgG	≤ 70 g/l

Kriterium: För koncentrationer ≤ 40 mIU/l är avvikelsen ≤ 6 mIU/l. För koncentrationer > 40–200 mIU/l är avvikelsen ≤ 15 %. För koncentrationer > 200 mIU/l är avvikelsen ≤ 10 %.

Ingen högdos-"hook"-effekt föreligger vid PAPP-A-koncentrationer på upp till 120000 mIU/l.

Läkemedelssubstanser

In vitro-analyser genomfördes på 18 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.

Om det uppmätta PAPP-A-värdet är anmärkningsvärt lågt, t.ex. < 0.2 Multiple of Median (MoM), är rekommendationen att antingen exkludera PAPP-A från 1:a trimesterns riskberäkning, eller att utföra en trisomiskärmning under den 2:a trimestern.

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

Begränsningar och intervall

Mätintervall

4–10000 mIU/l (definierat av blankgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under blankgränsen rapporteras som < 4 mIU/l. Värden över mätintervallet rapporteras som > 10000 mIU/l (eller upp till 100000 mIU/l för 10-faldigt spädda prover).

Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgränsen = 4 mIU/l

Detektionsgränsen = 8 mIU/l

Kvantifieringsgränsen = 20 mIU/l

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

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från n ≥ 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 är den lägsta analytkoncentration som kan mätas reproducerbart med en variationskoefficient för den intermediära precisionsen på ≤ 20 %.

Spädning

Prover med PAPP-A-koncentrationer över mätintervallet kan spädas med Diluent Universal. Den rekommenderade spädningen är 1:10 (antingen automatiskt med analysinstrumenten eller manuellt). Koncentrationen hos det spädda provet måste vara ≥ 500 mIU/l.

Multiplisera resultatet med spädningsfaktorn efter manuell spädning.

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

Förväntade värden och klinisk prestanda

Följande resultat erhöles med Elecsys PAPP-A-analysen:

1. Referensintervallstudie med hjälp av en panel med prover från 250 friska, kvinnliga givare som inte är gravida (Roche studie nr R04P026)

< 7.24 mIU/l (97.5:e percentilen)

2. Prestandautvärderingsstudie av Elecsys PAPP-A-analysen och Elecsys free βhCG-analysen vid bedömning av risken för trisomi 21 under första trimestern (Roche-studie nr B05P020 och Roche-studie nr CIM 000950)¹⁸

Mätningar med Elecsys free βhCG-analysen och Elecsys PAPP-A-analysen genomfördes vid 6 kliniska centra i Belgien, Schweiz, Danmark, England och Tyskland. Under den första trimestern var 4745 PAPP-A-värden tillgängliga (havandeskapsvecka 8+0 till 13+6). Medianvärden beräknades för varje dag av den aktuella havandeskapsveckan. Tabellen nedan visar antalet tillgängliga värden för varje vecka och medianen för dagen i mitten av den aktuella veckan (vecka n+3). Fostrets ålder beräknades genom längden från huvud till rumpa vid ultraljud (CRL) enligt Robinson.¹⁹

Havandeskapsvecka	8+0 till 8+6	9+0 till 9+6	10+0 till 10+6	11+0 till 11+6	12+0 till 12+6	13+0 till 13+6
Antal prover	178	302	465	805	1557	1438
Medianvärde i mitten av veckan (mIU/l)	289	580	1144	1647	2664	4349

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

För prenatal analys rekommenderas att medianvärdena regelbundet utvärderas på nytt.

Kliniska prestandadata

Totalt undersöktes 2629 prover från klinisk rutin med känt utfall. 107 av dessa 2629 prover kom från graviditeter med bekräftad Downs syndrom. Alla prover mättes parallellt med FMF-certifierade (Fetal Medicine Foundation) PAPP-A- och fritt βhCG-analyser. Riskberäkning utfördes med hjälp av programvaran SsdwLab version 5.0. Denna programvara använder en algoritm som beskrivits av Palomaki et al.²⁰ med de matematiska beräkningarna för Gaussian multivariabel distribution som redan har publicerats.²¹ Riskanalys baseras på moderns ålder, tjockleken på fosterhuden i nackregionen samt på resultat för de biokemiska parametrarna som korrigeras med olika faktorer, t.ex. moderns vikt, rökning samt den gravida kvinnans etniska bakgrund.

Individuell riskberäkning

Beräkningen av en kvinnas individuella risk för att bära på ett foster med trisomi 21 bedömdes utan hänsyn till data om tjockleken på fosterhuden i nackregionen (nackupplärning – NUPP) för att visa prestandan hos de biokemiska metoderna. Hänsyn togs till moderns vikt och rökvanor som korrigeringsfaktorer. Överensstämmelsen för riskanalys jämfört med en konkurrerande metodkombination undersöktes med hjälp av det cutoff-värde som redan fastställts hos det deltagande laboratoriet.^{22,23}

Det är användarens ansvar att välja den cutoff som ska gälla för ytterligare procedurer.

Data för överensstämmelseanalys

A. Överensstämmelseanalys vid opåverkade graviditeter (n = 2522)

Cutoff 5 % FPR ^{b)}	Risk > cutoff (Roche*)	Risk < cutoff (Roche*)
Risk > cutoff (konkurrent**)	109 (4.32 %)	18 (0.71 %)
Risk < cutoff (konkurrent**)	17 (0.67 %)	2378 (94.3 %)

b) FPR = falskt positiv grad

I 2522 opåverkade prover klassificerade Roche-metoderna 2396 prover korrekt (specificitet: 95.0 %) jämfört med 2395 (specificitet: 95.0 %) korrekt klassificerade med de konkurrerande metoderna.

B. Påvisandegrad vid graviditeter som bekräftats med trisomi 21 (n = 107)

Elecsys PAPP-A



Cutoff 5 % FPR	Risk > cutoff (Roche*)	Risk < cutoff (Roche*)
Risk > cutoff (konkurrent**)	86 (80.4 %)	0
Risk < cutoff (konkurrent**)	4 (3.74 %)	17 (15.9 %)

I 107 påverkade prover uppvisade Roche-metoder en påvisandegrad på 84.1 % (90/107) jämfört med 80.4 % (86/107) för konkurrerande metoder.

* Kombination av resultat från Elecsys PAPP-A-analysen och Elecsys free β hCG-analysen

** Kombination av resultat från konkurrenternas PAPP-A- och fritt β hCG-metoder

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 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:

Analysinstrumentet cobas e 411					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde mIU/l	SD mIU/l	CV %	SD mIU/l	CV %
Humant serum 1	23.5	0.397	1.7	0.762	3.2
Humant serum 2	116	2.10	1.8	4.37	3.8
Humant serum 3	283	4.48	1.6	8.65	3.1
Humant serum 4	3826	81.0	2.1	162	4.2
Humant serum 5	7644	161	2.1	321	4.2
PC ^c Maternal Care 1	4546	123	2.7	161	3.6
PC Maternal Care 2	2302	52.9	2.3	78.6	3.4
PC Maternal Care 3	230	4.29	1.9	6.33	2.7

c) PC = PreciControl

Analysinstrumenten cobas e 601 och cobas e 602					
		Repeterbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde mIU/l	SD mIU/l	CV %	SD mIU/l	CV %
Humant serum 1	22.4	0.888	4.0	0.940	4.2
Humant serum 2	121	1.64	1.4	2.67	2.2
Humant serum 3	296	4.23	1.4	6.16	2.1
Humant serum 4	4017	88.7	2.2	102	2.5
Humant serum 5	8170	175	2.1	250	3.1
PC Maternal Care 1	5109	96.5	1.9	244	4.8
PC Maternal Care 2	2533	39.6	1.6	109	4.3
PC Maternal Care 3	255	3.58	1.4	10.0	3.9

Metodjämförelse

En jämförelse mellan Elecsys PAPP-A-analysen (y) och en kommersiellt tillgänglig PAPP-A-analys (x) med hjälp av kliniska prover gav följande korrelationer:

Antal uppmätta prover: 3358

Passing/Bablok²⁴

$y = 0.942x + 74.8$

$r = 0.923$

Linjär regression

$y = 0.938x + 85.5$

$r = 0.985$

Provkoncentrationerna låg mellan 30.5 och 9990 mIU/l.

Analytisk specificitet

Ingen korsreaktivitet mot angiotensinogen påvisbar.

Referenser

- Bischof P. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. Seminars in Reproductive Endocrinology 1992;10(2):127-135.
- Rosen SW. New Placental Proteins: Chemistry, Physiology and Clinical Use. Placenta 1986;7:575-594.
- Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, et al. Complex of Pregnancy-associated Plasma Protein-A and the Proform of Eosinophil Major Basic Protein. J Biol Chem 2003;278(4):2106-2117.
- Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. Obstetrics & Gynecology 2006;108(5):1192-1199.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011;31(1):7-15.
- Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. Ann Clin Biochem 2002;39:567-576.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7(11).
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. New Eng J Med 2005;353(19):2001-2011.
- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:221-226.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn 2003;23:306-310.
- Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:618-624.
- Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free β -hCG and PAPP-A: a 5-years prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39:528-534.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. Fetal Diagn Ther 2014;35:185-192.
- Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19(3):183-187.
- Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, et al. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:74-83.
- Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:48-54.
- ACOG Practice Bulletin No. 77. Obstet Gynecol 2007;109:217-227.
- Tørring N, Aulesa C, Eiben B, et al. Performance characteristics of Elecsys free β hCG and PAPP-A for first trimester trisomy 21 risk assessment in gestational weeks 8+0 to 14+0. LaboratoriumsMedizin 2016;40(1):21-29.
- Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975;82(9):702-710.
- Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum α -fetoprotein, age, and Down syndrome risk. Am J Obstet Gynecol 1987;156:460-463.

Elecsys PAPP-A



- 21 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1989;27:452-458.
- 22 Bray I, Wright DE, Davies C, et al. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998;18:9-20.
- 23 Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 2002;323:1-16.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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.roche.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.roche.com

+800 5505 6606

