

REF



SYSTEM

07027427190

07027427500

300

cobas e 402

cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
HBEAG	10036

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă in vitro a antigenului e al virusului hepatitei B (HBeAg) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Performanța testului a fost stabilită și certificată de către un Organism Notificat în concordanță cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru uz diagnostic și pentru testarea donărilor de sânge.

Prezentare generală

Virusul hepatitei B (HBV) se transmite prin expunerea percutanată sau a mucoaselor la sânge infectat sau la diferite fluide corporale inclusiv salivă, lichid menstrual, vaginal sau seminal.¹ Majoritatea pacienților adulți se recuperează complet după infecția HBV, dar până la 10 % dintre cazuri devin purtători asimptomatici sau dezvoltă hepatită cronică, care poate duce la ciroză și/sau cancer de ficat.^{2,3} În ciuda imunizării, HBV este încă prevalent în întreaga lume, cu aproximativ 250 de milioane de pacienți infectați cronic și un risc major pentru siguranța transfuziilor sanguine, în special în țările puternic endemice.^{4,5}

Diagnosticarea serologică a infecției HBV presupune detectarea antigenilor și/sau anticorpilor specifici HBV pentru identificarea diferitelor faze ale infecției HBV, cu scopul de a stabili dacă un pacient are infecție HBV acută sau cronică, este susceptibil la infecție sau este imun la HBV ca urmare a unei infecții anterioare sau a vaccinării.^{6,7} Unii dintre acești markeri HBV sunt utilizați de rutină și pentru screeningul pacienților sau al donatorilor.⁷

Antigenul e al virusului hepatitei B (HBeAg) este un produs al genei pre-C/C care a fost depistată în hepatocite în timpul proliferării virusului hepatitei B (HBV) și este un instrument important de diagnosticare pentru a determina starea infecțiilor cu HBV în curs de desfășurare. Detectarea HBeAg este în general asociată cu prezența unor cantități mari de virus deoarece acesta este un surrogat al replicării virale.^{4,8,9} În timpul infecțiilor HBV acute, HBeAg poate fi detectat în ser la scurt timp după antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) și, de obicei, dispăre înainte de HBsAg, când nivelurile de alanin aminotransferază (ALT) ajung la maxim, fiind urmat de prezența anticorpului corespunzător (anti-HBe).^{8,9,10} De obicei, HBeAg poate fi detectat când replicarea virală este crescută; prezența acestuia timp de mai mult de 10 săptămâni reprezintă un indicator al unei infecții persistente. Seroconversia HBeAg în anti-HBe sugerează sfârșitul replicării virale active și, prin urmare, este asociată cu vindecarea clinică (autolimitată) sau remisie (boala cronică), marcând o tranziție de la faza imunoactivă a bolii la faza de purtător inactiv.^{6,8,9,11} Infecțiile cu HBV pot apărea fără HBeAg detectabil, din cauza infecției cu variante ale HBV care conțin mutații codon stop pre-core; deși virusul nu mai poate produce HBeAg, activitatea bolii continuă, iar anti-HBe poate fi prezent.^{8,12,13}

Astfel, testul HBeAg este semnificativ în asociere cu testul anti-HBe pentru monitorizarea evoluției infecției cu HBV și a efectului tratamentului pentru hepatita B cronică.^{6,8,9,11} Testul Elecsys HBeAg folosește anticorpi anti-HBe monoclonali (șoarece) pentru a detecta HBeAg.

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Antigenul HBe din 21 μ l de probă, un anticorp monoclonal specific HBeAg biotinitat și un anticorp monoclonal specific HBeAg marcat cu un complex de ruteniu^{a)} formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținută anterior prin calibrare.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** (M, R1, R2) este etichetat ca HBEAG.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-HBeAg-Ab-biotină, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal anti-HBeAg biotinitat (șoarece) > 0.8 mg/l;
soluție tampon TRIS 50 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- R2 Anti-HBeAg-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 14.8 ml:
Anticorp monoclonal anti-HBeAg (șoarece) marcat cu complex de ruteniu > 0.3 mg/l; soluție tampon TRIS 50 mmol/l, pH 7.4; conservant.

HBEAG Cal1 Calibrator negativ 1, 1 flacon de 1.0 ml:
Ser uman; conservant.

HBEAG Cal2 Calibrator pozitiv 2, 1 flacon de 1.0 ml:
HBeAg (E. coli, ADNr) \geq 3.5 UI/ml în HEPES^{b)} soluție tampon, pH 7.4; conservant.

b) HEPES = acid [4-(2-hidroxietil)-piperazină]-etansulfonic

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante. Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu conțin HBsAg sau anticorpi HCV și HIV. Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Cu toate acestea, întrucât nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{14,15}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizat și sunt furnizați în pachetele **cobas e**.

Calibratori

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Cu excepția cazului în care întregul volum este necesar pentru calibrarea analizorului, transferați alicotele calibratorilor gata de utilizare în flacoane goale cu capac aplicat (CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe aceste flacoane suplimentare. Depozitați alicotele pentru utilizarea ulterioară la 2-8 °C.

Efectuați o **singură** procedură de calibrare per alicotă.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea pachetului cobas e :	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
pe analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere la 2-8 °C	16 săptămâni
pe analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, Na-heparină, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA și plasmă-citrat de sodiu.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Probe cu ICO (indice cutoff) ≥ 1.0: recuperare ± 20 %; probe cu ICO < 1.0: recuperare ± 0.20.

Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C (plasmă), 11 zile la 2-8 °C (ser), 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 6 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare.

Centrifugați probele care conțin sedimente, probele înghețate și probele pentru determinări repetate, înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys HBeAg nu a fost determinată folosind probe cadaverice sau alte lichide corporale în afară de ser și plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

- 2 x 6 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11876376122, PreciControl HBeAg, 16 x 1.3 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform primului Standard internațional OMS pentru antigenul e al virusului hepatitei B (HBeAg), codul I29097/12 al Institutului Paul-Ehrlich, Langen (Germania).

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind HBEAG Cal1, HBEAG Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Intervalul pentru semnalele de electrochemiluminiscență (număr) pentru calibratorii:

Calibrator negativ (HBEAG Cal1): 400-2000

Calibrator pozitiv (HBEAG Cal2): 20000-100000

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl HBeAg.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat cutoff-ul, luând în considerare determinările pentru HBEAG Cal1 și HBEAG Cal2.

Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv sau nereactiv și, de asemenea, sub forma unui indice de cutoff (semnal probă/cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare
ICO < 1.0	Nereactiv	Negativ pentru HBeAg
ICO ≥ 1.0	Reactiv	Pozitiv pentru HBeAg

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 428 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 164 nmol/l sau ≤ 40 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7.0 g/dl
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl

Criteriu: Probe cu ICO ≥ 1.0: recuperare ± 20 %; probe cu ICO < 1.0: recuperare ± 0.20.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Efectul „hook” la concentrații mari nu duce la rezultate fals negative cu testul Elecsys HBeAg.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei B. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18
Peginterferon alfa-2b	≤ 0.08
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 1
Telbivudină	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Sensibilitate cutoff: ≤ 0.3 UI/ml

Sensibilitatea declarată a fost determinată prin citirea concentrației HBeAg corespunzătoare semnului valorii cutoff din curbele standard obținute prin diluția seriata a materiei de referință HBeAg OMS în ser uman fără HBV.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	ICO medie	Repetabilitatea ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	0.103	0.004	4.1	0.004	4.1
SU, slab pozitiv	1.08	0.017	1.6	0.034	3.1
SU, pozitiv	2.34	0.036	1.5	0.056	2.4
PreciControl HBeAg 1	0.095	0.004	3.8	0.004	4.2
PreciControl HBeAg 2	15.9	0.138	0.9	0.450	2.8

c) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

d) Precizie intermediară = precizie între cicluri de lucru

e) SU = ser uman

Specificitatea analitică

Nu au fost remarcate reacții încrucișate cu HAV, HCV, HEV, CMV, EBV, HSV, HIV, E. coli, Toxoplasma gondii, Rubella și Treponema pallidum.

Au fost efectuate determinări pe fiecare dintre agenții patogeni menționați mai sus folosind ≥ 5 probe de ser sau plasmă care au fost pozitive pentru anticorpi împotriva agenților patogeni menționați mai sus sau autoanticorpilor conținuți (ANA).

Nu au fost identificate rezultate fals pozitive cu speciemenle de la pacienți după vaccinare împotriva HBV sau virusului gripal sau de la pacienții cu boală hepatică indusă non-viral.

Nu au fost identificate rezultate fals pozitive cu speciemenle de la hemofilici, homosexuali și persoane dependente de droguri intravenoase.

Sensibilitatea clinică

245 probe de la pacienți cu infecție cu HBV acută sau persistentă au fost testate și identificate în mod consecvent ca reactive, folosind testul Elecsys HBeAg și un test de comparație.

Specificitatea clinică

Pentru determinarea specificității au fost folosite probele de la donatori de sânge și de la pacienți spitalizați care nu au fost selectați specific.

Grup	Număr testate	Număr reactive	Specificitate %
Donatori de sânge	1000	0	100
Probe de rutină și de la pacienți spitalizați	1000	3 ^{f)}	100

f) 3 din 1000 de probe de rutină sau de la pacienți spitalizați au fost identificate ca reactive, folosind testul Elecsys HBeAg și testul de comparație, și au putut fi confirmate ca HBV pozitive. Acestea au fost excluse din calculul specificității.

Referințe

- World Health Organization (WHO), 2015. Hepatitis B. Fact sheet N°204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- Kim do Y, Han KH. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2012;1(1):2-14.
- Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. Hepatology 2009;49(5 Suppl):13-21.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-1555.
- Song Y, Bian Y, Petzold M, et al. Prevalence and Trend of Major Transfusion-Transmissible Infections among Blood Donors in Western China, 2005 through 2010. PLoS One. 2014;9(4):e94528.
- Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamini TI, Carey W. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75:881-889.
- World Health Organization (WHO), 2009. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections. Recommendations. Available at: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf> (last access January, 2016).
- Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.
- Turgeon ML. Immunology & Serology in Laboratory Medicine, 2013 5th edition, Elsevier Health Sciences, Missouri, USA. Chapter 23.
- Liaw YF. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. Hepatol Int 2009;3:425-433.
- Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. Swiss Med Wkly 2011;141:w13264.
- Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. Liver Int 2009;29(S1):1-8.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibil în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics



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



Elecsys HBsAg II

REF			SYSTEM
08814848192	08814848503	20 x 300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
HBSAG 2	10049
HBSAG 2R	12013

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă „in vitro” a antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (HBsAg) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Funcționalitatea testului a fost determinată și certificată de un Organism Notificat în conformitate cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru utilizarea diagnostică și pentru screeningul donațiilor de sânge și, în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich (PEI),¹ pentru utilizarea de specimene de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența bătailor inimii).

Prezentare generală

Antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (HBsAg), o polipeptidă de dimensiuni variabile, este o componentă a învelișului extern al particulei virusului hepatitei B (HBV).^{2,3} Sângele persoanelor infectate cu HBV conține, în plus față de particulele HBV infecțioase intacte, un exces de particule mai mici de înveliș „goale” neinfecțioase sau de filamente formate din HBsAg.⁴

Determinantul „a” al HBsAg, împotriva căruia este în principal direcționat răspunsul imun, este comun tuturor particulelor HBsAg. În cadrul acestui determinant „a” pot fi definite câteva subtipuri de determinanți ai HBsAg, cum ar fi d, y, w1-w4, r și q.⁵ Sub presiunea selecției (cauzată de terapia antivirală sau prin acțiunea sistemului imun însuși) virusul poate exprima mulți mutații diferiți viabili ai HBsAg (așa-numiții mutații „de scăpare”). Unii mutații pot duce la o reducere a detectării cu testele HBsAg disponibile pe piață.^{3,6}

Testul Elecsys HBsAg II a fost dezvoltat special pentru a detecta o multitudine de astfel de mutații. HBsAg este primul marker imunologic al infecției cu HBV și este în general prezent câteva zile sau săptămâni înainte de apariția simptomelor clinice. Detectarea HBsAg în serul sau plasma umană indică prezența unei infecții acute sau cronice cu HBV.⁷

Testele HBsAg sunt utilizate în scopul procedurilor de diagnostic pentru identificarea persoanelor infectate cu HBV și pentru a preveni transmiterea virusului prin sânge și produse din sânge.^{4,8}

Testele HBsAg pot fi, de asemenea, utilizate pentru a monitoriza evoluția bolii la persoanele cu infecții acute sau cronice cu HBV.⁹

În plus, testele HBsAg sunt recomandate ca și componentă a îngrijirii prenatale, pentru a iniția măsurile adecvate pentru prevenția pe cât este posibil a transmiterii infecției cu HBV la nou-născut.¹⁰

Testul Elecsys HBsAg II utilizează anticorpi anti-HBs monoclonali și policlonali (șoarece și oaie) pentru a detecta HBsAg.

Procedura de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: 30 μ l din probă, doi anticorpi monoclonali biotinilați anti-HBsAg, și un amestec de anticorpi monoclonali anti-HBsAg și policlonali anti-HBsAg marcați cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținută anterior prin calibrare.

a) tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi - soluții de lucru

cobas e pack (M, R1, R2) este etichetat ca HBSAG 2.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-HBsAg-Ab-biotină, 1 flacon, 15.8 ml:
Doi anticorpi monoclonali anti-HBsAg biotinilați (șoarece) > 0.5 mg/l;
soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.5; conservant.
- R2 Anticorp anti-HBsAg-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 13.9 ml:
anticorp monoclonal anti-HBsAg (șoarece), anticorpi policlonali anti-HBsAg (oaie) marcați cu complex de ruteniu > 1.5 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 8.0; conservant.

HBSAG 2 Cal1 Calibrator negativ 1, 2 flacoane de 1.3 ml fiecare:
Ser uman, conservant.

HBSAG 2 Cal2 Calibrator pozitiv 2, 2 flacoane de 1.3 ml fiecare:
HBsAg aproximativ 0.5 UI/ml în ser uman; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

Elecsys HBsAg II

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Calibratorii au fost preparați exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care au avut rezultat negativ la testarea HBsAg (doar HBSAG 2 Cal1) și a anticorpilor anti-HCV și anti-HIV.

Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Serul conținând HBsAg (HBSAG 2 Cal2) a fost inactivat folosind β-propiolactonă și radiații UV.

Cu toate acestea, întrucât nicio inactivare sau nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{11,12}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizare și sunt furnizați în pachete **cobas e** pack.

Calibratori:

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Efectuați **o singură** procedură de calibrare per flacon.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea cobas e pack:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere, la 2-8 °C	16 săptămâni
în analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Pot fi utilizate speciemenle colectate de la pacienți în viață, donatori de sânge sau organe individuale, donatori de țesut sau celule, inclusiv probele de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate. Performanța pentru utilizarea specimenelor de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența bătăilor inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.¹³ Nu au fost observate diferențe calitative ale specimenelor simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori cadaverici comparativ cu cele de la donatori în viață.

Principii: Valoarea medie a specimenelor cadaverice comparativ cu speciemenle de la donatori în viață într-un interval de recuperare de 75-125 %.

Numai speciemenle din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, Na-heparină, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA și plasmă citrat de sodiu.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Principii: Atribuirea corectă a probelor pozitive și negative.

Stabilitate:

Pentru pacienți în viață și speciemenle de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate: Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Înghețați probele de cel mult 6 ori. Pentru speciemenle recoltate post-mortem: Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C. Probele pot fi înghețate de cel mult 3 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys HBsAg II nu a fost determinată folosind alte lichide corporale în afară de ser și plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 04687876190, PreciControl HBsAg II, 16 x 1.3 ml
- [REF] 09127127190, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1.0 ml fiecare din reactivii de control și de confirmare sau [REF] 08741034190, kit de reactivi Elecsys HBsAg II Auto Confirm
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
 - [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Elecsys HBsAg II

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform standardului NIBSC (număr de cod: 00/588; Al doilea Standard Internațional OMS pentru HBsAg, subtipul adw2, genotipul A; U/ml).

Următoarele materiale de referință de la Paul-Ehrlich-Institute, Langen (Germania), au fost, de asemenea, măsurate (U/ml) și comparate cu standardul OMS:

Standardul PEI AD (fișa de informații 1985, subtipul AD; 1000 U/ml; inactivat)

Standardul PEI AY (fișa de informații 1985, subtipul AY; 1000 U/ml; inactivat)

(Standardul OMS 1 U/ml corespunde Standardului PEI AY 0.34 U/ml, iar Standardul OMS 1 U/ml corespunde Standardului PEI AD 0.44 U/ml)

Frecvența calibrării:

Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind HBSAG 2 Cal1, HBSAG 2 Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când utilizați același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când utilizați același **cobas e** pack în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, folosiți PreciControl HBsAg II.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat cutoff-ul, luând în considerare determinările HBSAG 2 Cal1 și HBSAG 2 Cal2.

Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv, la limită sau nonreactiv și de asemenea sub forma unui indice cutoff (semnal probă-cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare/ acțiuni ulterioare
ICO ^{b)} < 0.90	Nereactiv	Negative pentru HBsAg, nu mai sunt necesare teste suplimentare.
ICO ≥ 0.90 la < 1.0	La limită	Toate probele inițial reactive sau la limită trebuie testate din nou în duplicat utilizând testul Elecsys HBsAg II.
ICO ≥ 1.0	Reactiv	

b) ICO = Indice cutoff

Rezultatul retestării	Rezultatul final/ interpretarea	Etapele următoare
Una sau ambele retestări duplicate au un ICO ≥ 0.90.	Repetat reactiv	Probele trebuie cercetate folosind un test independent de neutralizare (Elecsys HBsAg Confirmatory Test sau Elecsys HBsAg II Auto Confirm). Rezultate confirmate prin neutralizarea cu anti-HBs sunt considerate ca fiind pozitive pentru HBsAg.
Ambele retestări duplicate au un ICO < 0.90.	Negativ pentru HBsAg	Nu mai sunt necesare teste suplimentare.

Retestarea probelor cu un indice cutoff inițial ≥ 0.90 poate fi efectuată automat (consultați secțiunea „Fluxuri **cobas e** flow”).

Fluxurile **cobas e** flow

Fluxurile **cobas e** flow sunt proceduri programate în sistem pentru a permite o secvență complet automată a măsurătorilor și calcularea combinațiilor de teste pentru a efectua algoritmi de decizie. Un **cobas e** flow este disponibil pentru a efectua automat o repetare a măsurătorilor în duplicat pentru probele cu un indice cutoff inițial ≥ 0.90. Vor fi raportate atât subrezultatele, cât și mesajul global al rezultatelor.

Limitări - interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 428 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1000 UI/ml
Albumină	≤ 7.0 g/dl
IgG	≤ 4.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl

Principii pentru toate substanțele, cu excepția biotinei: Atribuirea corectă a probelor pozitive și negative. Probe cu ICO < 0.7: recuperare < COI + 0.3; probe cu ICO ≥ 0.7: recuperare ± 20 %.

Probe unice cu un ICO > 1: recuperare 60-140 %.

Criterii pentru biotină: Atribuirea corectă a probelor pozitive și negative. Probe cu ICO < 0.7: recuperare < ICO + 0.3; probe cu ICO ≥ 0.7: recuperare 80-140 %.

Nu s-au obținut rezultate fals-negative datorate efectului de hook la concentrații mari („hook effect”) cu testul Elecsys HBsAg II până la concentrația de 1.5 milioane UI/ml.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei B. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Elecsys HBsAg II

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18
Peginterferon alfa-2b	≤ 1.6
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 10
Telbivudină	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

Conform cunoștințelor actuale, se poate presupune că testele disponibile pentru detectarea Ag HBs nu pot identifica toate probele sau persoanele infectate. Un rezultat negativ nu exclude cu certitudine o posibilă expunere la sau o infecție cu virusul hepatitei B. Rezultatele negative ale testelor obținute la persoanele cu o expunere în antecedente pot fi cauzate de o concentrație a antigenului sub limita de detecție a acestui test sau lipsa răspunsului antigenelor la anticorpii utilizați în test.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Limita de detecție

Pentru a calcula sensibilitatea, concentrația HBsAg care corespunde semnalului de măsurare al valorii de cutoff a fost preluată din curbele etalon ale diluțiilor seriate ale standardelor HBsAg (ad și ay) în serul uman HBV-negativ.

	Standardele Institutului Paul-Ehrlich				Standardul OMS 00/588	
	Subtipul ad, 1985		Subtipul ay, 1985		Subtipul ad	
Probă	ICO	U/ml	ICO	U/ml	ICO	UI/ml
1	88.4	1.999	566	10.0	39.4	2.00
2	44.7	1.005	289	5.04	19.9	0.998
3	3.09	0.047	12.7	0.200	1.64	0.052
4	0.396	0.000	0.421	0.000	0.409	0.000
Sensibilitate cutoff (cutoff = 0.9)	≤ 0.04 U/ml		≤ 0.04 U/ml		≤ 0.1 UI/ml	

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ICO	Repetabilitate ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	0.254	0.018	7.1	0.030	11.7
SU, intens negativ	0.784	0.030	3.8	0.038	4.8
SU, slab pozitiv	1.12	0.038	3.3	0.043	3.9

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ICO	Repetabilitate ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU, pozitiv	10.8	0.295	2.7	0.365	3.4
PC ^{f)} HBsAg II 1	0.363	0.036	9.9	0.040	11.0
PC HBsAg II 2	4.17	0.091	2.2	0.125	3.0

c) Repetabilitate = precizie în cadrul aceluiași ciclu de funcționare

d) Precizie intermediară = precizie între cicluri de funcționare

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

1596 probe conținând substanțe cu potențial de interferență au fost testate cu speciemenle incluse în testul Elecsys HBsAg II:

- care conțin anticorpi anti VHA, VHC, HIV, HTLV, CMV, EBV, HSV, Rubeola, Parvo virus, VZV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Borrelia, Listeria
- care conțin autoanticorpi (ANA, LES), titruri crescute de factor reumatoid sau anticorpi HAMA
- pozitive pentru oreion, rujeolă, malarie
- după vaccinarea împotriva HBV și a gripei
- de la pacienți cu gamapati monoclonale și mielom multiplu/limfom, pacienții cu dializă sau pacienții cu hepatopatii alcoolice
- de la femei însărcinate

Nu au fost înregistrate rezultate fals pozitive. 14 probe au fost depistate ca fiind pozitive pentru HBsAg (câte 1 din fiecare grup de pacienți care au prezentat anticorpi împotriva VHA, HIV, HTLV, respectiv EBV; 1 de la un pacient cu dializă și 9 de la femei însărcinate). 2 probe (1 după vaccinarea HBV și 1 cu FR crescut) au fost inițial pozitive, apoi negative la o a doua determinare. Specificitatea per total a fost de 100 % (limita inferioară de încredere de 95 %, unidirecțional: 99.81 %).

Sensibilitatea clinică

Un total de 1025 probe confirmate pozitive cu HBsAg, selectate în diverse stadii ale bolii, au fost testate cu testul Elecsys HBsAg II. 1024 probe au fost identificate corect (1 probă a fost negativă în mod repetat (ICO 0.81-0.88), neutralizate pozitiv cu Elecsys HBsAg Confirmatory Test; negative la un al 3-lea test HBsAg, anti-HBs negative, anti-HBe negative, HBeAg negative, anti-HBc pozitive). Sensibilitatea în grupul respectiv de 1025 de probe este de 99.9%.

Un total de 156 de probe genotipate (genotip A (30), B (8), C (11), C/E (1), D (68), E (17), F (17), G (3), nealocate (1)) și toate subtipurile cunoscute de HBsAg (CNTS „Centrul Național de Transfuzii Sanguine”, n = 9 paneluri de subtipuri) au fost testate cu testul Elecsys HBsAg II. Toate au fost pozitive cu excepția a 6 probe (2 din genotipul A, 1 din genotipul D și 3 din genotipul E) cu ADN-HBV negativ sau scăzut (de asemenea negativ cu alte teste HBsAg). În total, 115 probe cuprinzând diverși mutații ai HBsAg au fost testate cu testul Elecsys HBsAg II și comparate cu 3 teste HBsAg înregistrate.

Panelul de mutații	Testat cu Elecsys HBsAg II/ pozitiv
Panelul 1 de mutații nativi (tulpini care prezentau substituții de aminoacizi legate fie de rezistența la vaccin, rezistența la tratament cu imunoglobulina umană HB sau de reactivitatea modificată la HBsAg)	41/40 ^{g)}
Panelul 2 de mutații nativi (tulpini care prezentau alte modificări ale aminoacizilor)	24/24
Panelul 3 de mutații nativi	19/17 ^{h)}

Elecsys HBsAg II

Panelul de mutații	Testat cu Elecsys HBsAg II/ pozitiv
Panelul de mutații recombinanți	31/31
Total	115/112

g) probă (mutație G145R) negativă în toate testele (ICO 0.1-0.8); toate măsurătorile au fost realizate cu diluția 1:40 (FCS: ser fetal bovin)

h) probe (mutația M133L/M143T/G145R și, respectiv, mutația T45S/I49R/113T114/I186P) negative cu toate testele efectuate; prima mutație testată cu 3 teste (ICO 0.03-0.76), a 2-a mutație testată cu 4 teste (ICO 0.03-0.78)

Pentru 8 paneluri de performanță (Boston Biomedica, Inc.) testul Elecsys HBsAg II a prezentat o concordanță foarte bună cu datele puse la dispoziție în informațiile despre produs (140 pozitive din 150 probe testate). Toate probele considerate pozitive au fost pozitive cu testul Elecsys HBsAg II, rezultând o sensibilitate de 100%.

Specificitatea clinică

Specificitatea testului Elecsys HBsAg II într-un grup de 6360 donatori de sânge a fost după cum urmează: specificitate inițial reactivă (IR) 99.91 %; specificitate repetat reactivă (RR) 99.98 %.

În grupul de 3593 probe din practica zilnică (pacienți spitalizați, din ambulator, înainte de intervenția chirurgicală, angajați din domeniul sanitar și testare anonimă), specificitatea (IR și RR) a fost de 99.88 %.

Grup	Număr	Inițial reactiv	Repetat reactiv	Confirmat pozitiv
Donatori de sânge	6360	8	3	2
Pacienți spitalizați	3593	181	176 ⁱ⁾	122 ^{j)}

i) 5 probe nu au putut fi testate din nou din cauza volumului de probă insuficient

j) 55 probe nu au putut fi neutralizate din cauza volumului de probă insuficient; 1 probă a fost negativă cu testul Elecsys HBsAg II

Panouri de seroconversie

Sensibilitatea de seroconversie a testului Elecsys HBsAg II a fost dovedită prin testarea a 56 panouri de seroconversie comerciale în comparație cu alte teste HBsAg. În toate panourile testul Elecsys HBsAg II prezintă detectarea seroconversiei în același moment cu sau mai devreme decât celelalte teste HBsAg.

Referințe

- Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. World J Gastroenterol 2011;17:283-289.
- Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantification in patients with chronic hepatitis B: a review. Hepatology 2011;54:W1-E9.
- Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. Intervirology 2004;47:289-309.
- Gerlich W. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants – a consensus report of an expert meeting. Intervirology 2004;47:310-313.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B infection. Lancet 2009;373:582-592.
- WHO. Hepatitis B. Fact sheet N°204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>, accessed March 2015.
- Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HLA. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2011;18:449-457.
- US Preventative Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: US Preventative Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. Ann Int Med 2009;150:569-873.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întregă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul titlului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.



© 2023, Roche Diagnostics

0123



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



REF			SYSTEM
07027486190	07027486500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
HGH	10096

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a hormonului de creștere umană (hGH; forme cu mase moleculare de 20 kDa și 22 kDa) din serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Istoricul biochimic de creștere

Creșterea este stimulată și controlată de activitățile anabolice și mitogene ale hormonului de creștere (GH) și ale factorilor de creștere asemănători insulinei (IGF).

Fiziologic, hGH are efecte anabolice generale (și anume, crește aportul de glucoză, sinteza proteinelor, lipoliza) iar rolul său major este de a stimula alungirea oaselor la persoanele imature prin următorul proces biochimic:¹

- Hipotalamusul eliberează GHRH (Hormon de eliberare de hormoni de creștere)¹
- GHRH stimulează hipofiza pentru a secreta hGH¹
- hGH este transportat de fluxul sanguin către ficat și alte țesuturi¹
- Ficatul și țesuturile răspund la hGH prin sintetizarea IGF-1, un factor de creștere asemănător insulinei¹
- IGF-1, în combinație cu hGH, stimulează celulele din cartilajele de creștere, determinând creșterea lineară²

Formele moleculare ale hormonului de creștere

Hormonul de creștere umană (hGH) apare sub două forme moleculare diferite cu o masă moleculară de 20 kDa și 22 kDa. Peste 90 % din hGH circulant este reprezentat de izoforma 22 kDa, compusă din 191 de aminoacizi. Izoforma 20 kDa este co-secretată împreună cu hGH de 22 kDa și este un produs divizat alternativ al genei hGH a hipofizei, fără reziduurile de aminoacid 32-46. Reprezintă aproximativ 10 % din hGH circulant total. Se consideră că activitatea biologică a ambelor forme este comparabilă.³

Sinteza și secreția hormonului de creștere umană

Sinteza hGH este controlată de semnalele hipotalamice și periferice.⁴ Factorii tipici de promovare sunt hormonul de eliberare de hormoni de creștere (GHRH), ghrelina,⁵ somnul, exercițiile fizice, insulina, un nivel scăzut al zahărului din sânge, secreție de androgen crescută pe timpul pubertății și teste de stimulare cu arginină, clonidină sau insulină.⁶ Eliberarea de hGH este inhibată de somatostatină, glucoză, glucocorticoizi, acizi grași, L-dopa și beta-blocante și este apoi reglată de concentrațiile circulante de hGH și de IGF-1 printr-un mecanism de retroacțiune negativă.³ Secreția de hGH este influențată și de semnale hormonale suplimentare, steroizii sexuali și stimularea hormonală tiroidiană.^{1,7}

Tipare de secreție

În sânge, hormonul de creștere este legat de proteina de legare a hormonului de creștere (GHBP). GHBP joacă rolul unui rezervor hormonal intravascular care atenuază oscilațiile hGH care sunt cauzate de secreția pulsatilă a lobului anterior al hipofizei. Secreția se produce prin mai multe impulsuri sau vârfuri în fiecare zi⁸, având ca rezultat concentrații de hGH în plasmă între 5 și 45 ng/ml,⁹ cu o durată între 10 și 30 minute înainte de a reveni la nivelurile de bază, de obicei, sub 5 ng/ml.¹⁰ Nivelurile de bază ale hGH sunt cele mai ridicate la sfârșitul celui de-al doilea deceniu de viață și scad odată cu înaintarea în vârstă, atingând valoarea minimă în al șaselea deceniu de viață.¹¹ La bărbații în vârstă, secreția zilnică de hGH este între 1/5 și 1/20 din cea observată la adulții tineri.¹² Valoarea hGH scade de două ori mai rapid la bărbați în comparație cu femeile, astfel că eliberarea de hGH rămâne mai ridicată la femei decât la bărbați după vârsta de 50 de ani.^{13,14} Scăderea în funcție de vârstă a secreției de hGH este secundară scăderii GHRH și creșterii secreției de somatostatină.¹⁵ Scăderea producerii de sex steroizi, a activității fizice și prezența tiparelor de somn aberante

poate contribui de asemenea la reducerea nivelurilor de hGH odată cu înaintarea în vârstă.¹⁶ Modificările secreției de GH care se produc în urma îmbătrânirii sunt însoțite de reducerea progresivă a masei musculare și forței, scăderea performanțelor fizice, creșterea grăsimii corporale și reducerea densității minerale a oaselor (BMD).^{17,18,19,20}

Trebuie să fiți atenți în ceea ce privește interpretarea clinică a nivelurilor de hormon de creștere deoarece acestea variază pe parcursul zilei, în funcție de sex, sunt influențate de vârstă și de mulți factori interni și externi (exercițiu fizic, stres, hipoglicemie, etc.).

Excesul de hormon de creștere

Excesul de hormon de creștere este, de regulă, asociat cu gigantismul și acromegalia. Gigantismul este o creștere lineară mare anormală cauzată de acțiunea excesivă a hGH și IGF-1, în timp ce cartilajele de creștere epifizare sunt deschise în copilărie, având ca rezultat o statură înaltă. Acromegalia este aceeași tulburare a excesului de hGH și IGF-1 atunci când se produce după fuzionarea cartilajului de creștere în perioada adultă. Este cauzată frecvent de adenoamele somatotrope care secretă hGH ale glandei hipofize anterioare.²¹ Manifestările clinice ale acromegaliei variază de la semne subtile, cum ar fi supracreșterea extremităților și înăsprirea trăsăturilor faciale, până la manifestări importante metabolice, cardiovasculare și respiratorii care determină o creștere a morbidității și mortalității.^{22,23}

Deficiența de hormon de creștere (GHD)

GHD la copii se soldează cu întârzierea creșterii longitudinale în comparație cu vârsta oaselor, în timp ce GHD acută la adulți este asociată cu rezistență musculară și masă osoasă redusă, sensibilitate la insulină, adipozitate abdominală și factori de risc cardiovascular crescuți (și anume, profil de lipide anormal, ateroscleroză).^{24,25,26,27,28,29} Pe măsură de GHD crește, adulții prezintă o insensibilitate celulară renală, scheletică și intestinală la hormonul paratiroidian (PTH), lucru care determină o stare ușoară de rezistență PTH și niveluri crescute de PTH în ser.^{30,31} Simultan cu descreșterea sensibilității organelor terminale, răspunsul calcemic la PTH este întârziat.³¹

Teste de stimulare sau suprimare în diagnosticul tulburărilor hormonului de creștere

Diagnosticul deficienței sau excesului de hormon de creștere umană (hGH) se bazează pe criterii auxologice și imagistica NMR a glandei hipofize.³² Este confirmat de determinarea concentrației de hGH în ser prin teste de stimulare sau suprimare (și anume, o combinație de arginină și GHRH, clonidină sau insulină).³³

Pentru o evaluare corectă, trebuie măsurate nivelurile de bază ale hGH și nivelurile după stimulare sau suprimare. Nivelurile prag pentru diagnosticul deficienței hGH variază în funcție de tipul de test de stimulare și sunt influențate de indicele de masă corporală (BMI).³⁴ Referințele referitoare la nivelurile prag trebuie luate din textele de specialitate.^{32,35,36}

Procedura de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: 24 μl din probă, un anticorp monoclonal specific hGH biotinitat și un anticorp policlonal specific hGH marcat cu un complex de ruteniu^{a)} formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-complex (Ru(bpy)₃)⁺

Reactivi - soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca HGH.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 6.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-hGH-Ab~biotină, 1 flacon, 7.6 ml:
Anticorpi monoclonali anti-hGH biotinilați (șoarece) 1.1 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.
- R2 Anti-hGH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 7.2 ml:
Anticorpi policlonali anti-hGH (oaie) marcați cu complex de ruteniu 2.4 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:
Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

- P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.
- P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.
- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

- P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.
- P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

- P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea speciemenelor

Numai speciemenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Principii: Panta 0.9-1.1 + segment $\leq \pm 0.04$ ng/ml + coeficient de corelare ≥ 0.9 .

Stabil timp de 8 ore la 20-25 °C, 1 zi la 2-8 °C, 1 lună la -20 °C (± 5 °C). Congelați doar o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 05390133190, hGH CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
 - REF 05341787190, PreciControl Multimarker, pentru 6 x 2.0 ml sau REF 07476108190, PreciControl Growth, pentru 4 x 3.0 ml
 - REF 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
 - Echipament general de laborator
 - Analizorul **cobas e**
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:
- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
 - REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
 - REF 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
 - REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform IRP (International Reference Preparation), NIBSC (Institutul Național pentru Standarde Biologice și Control), cod 98/574.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Multimarker sau PreciControl Growth.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (în ng/ml, pg/ml sau în mUI/l).

Factori de conversie:	ng/ml x 1000 = pg/ml
	pg/ml x 0.001 = ng/ml
	ng/ml x 3.0 = mUI/l
	mUI/l x 0.333 = ng/ml

Limitări - interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 428 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.310 mmol/l sau ≤ 500 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 123 nmol/l sau ≤ 30 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 600 UI/ml
IgG	≤ 3.5 g/dl
IgA	≤ 0.85 g/dl
IgM	≤ 0.55 g/dl

Principii: Pentru concentrații 0.030-0.7 ng/ml, deviația este ≤ 0.08 ng/ml. Pentru concentrații > 0.7 ng/ml, deviația este ≤ 12 %.

Nu utilizați probele care prezintă semne vizibile de hemoliză.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Nu există efect de hook la valori mari pentru concentrații ale hGH de până la 2000 ng/ml.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul. Nu s-a constatat nicio interferență pentru L-tiroxină.

Testul este influențat de pegvisomant (un antagonist receptor GH foarte selectiv) și, în consecință, nu este adecvat pentru pacienții aflați sub tratament cu pegvisomant. Nu există nicio interferență cu Octreotide (analog de somatostatina) sau Cabergoline (agonist de dopamină).

Testul nu este adecvat pentru determinarea hGH în probele recoltate de la femei însărcinate din cauza reacției încrucișate cu hGH placentar. hGH placentar este o variantă a hGH pituitar,³⁷ iar nivelurile din ser aferente cresc pe perioada sarcinii.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.030-50.0 ng/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon).

Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.030 ng/ml.

Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 50.0 ng/ml.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.020 ng/ml

Limita de detecție = 0.030 ng/ml

Limita de cuantificare = 0.050 ng/ml

Limita de Blank, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la n ≥ 60 determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoarea superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale hGH care depășesc intervalul de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:2 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 25 ng/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

Nivelurile de bază ale hGH nu prezintă relevanță pentru diagnostic și sunt necesare teste de stimulare (vezi mai sus) pentru a evalua o tulburare a hormonului de creștere. În consecință, valorile următoare aferente unor subiecți sănătoși au doar rol orientativ și nu trebuie utilizate pentru diagnostic.

Percentile	Fete (n = 43) 0-10 ani, mediana: 5 ani	Băieți (n = 86) 0-10 ani, mediana: 5 ani
hGH (ng/ml)		
5	0.120	0.094
50	0.689	0.814
95	7.79	6.29

Percentile	Fete (n = 38) 11-17 ani, mediana: 15 ani	Băieți (n = 33) 11-17 ani, mediana: 13 ani
hGH (ng/ml)		
5	0.123	0.077
50	0.432	0.322
95	8.05	10.8

Percentile	Femei (n = 150) 21-77 ani, mediana: 50 ani	Bărbați (n = 149) 20-79 ani, mediana: 50 ani
hGH (ng/ml)		
5	0.126	< 0.030
50	0.944	0.119
95	9.88	2.47

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 1	0.043	0.002	5.0	0.003	5.9
Ser uman 2	0.054	0.002	4.1	0.002	4.3
Ser uman 3	8.12	0.224	2.8	0.242	3.0
Ser uman 4	25.0	0.321	1.3	0.421	1.7
Ser uman 5	41.8	0.933	2.2	1.05	2.5
PC ^{b)} Multimarker 1	0.892	0.007	0.8	0.009	1.1
PC Multimarker 2	8.83	0.050	0.6	0.099	1.1

b) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys hGH, [REF] 07027486190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys hGH, [REF] 05390125190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 166

Passing/Bablok³⁸

$$y = 0.993x + 0.0048$$

$$T = 0.982$$

Regresie liniară

$$y = 1.01x - 0.044$$

$$r = 1.000$$

Concentrațiile probelor au fost între aprox. 0.030 și 48.3 ng/ml.

b) O comparație a testului Elecsys hGH, [REF] 07027486190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys hGH, [REF] 07027486190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 146

Passing/Bablok³⁸

$$y = 1.00x + 0.002$$

$$T = 0.990$$

Regresie liniară

$$y = 0.995x + 0.008$$

$$r = 1.000$$

Concentrațiile probelor au fost între aprox. 0.048 și 47.9 ng/ml.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu concentrații hGH de 1 ng/ml și 10 ng/ml:

	Concentrație testată	Reactivitate încrucișată %
TSH	100 μUI/ml	≤ 0.672
FSH	200 μUI/ml	≤ 1.30
LH	200 mUI/ml	≤ 1.32
hCG	10000 mUI/ml	≤ 0.025
Prolactină	470 ng/ml	≤ 0.544
hPL	40 ng/ml	≤ 0.728
IGF-1	900 ng/ml	≤ 0.161
izoformă hGH 20 kDa (OMS: 80-505)	100 ng/ml	≥ 75.4

Referințe

- Murray PG, Clayton PE. Endocrine Control of Growth. American Journal of Medical Genetics part C 2013;163C:76-85.
- Ahmed SF, Farquharson C. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. Journal of Endocrinology 2010;206:249-259.
- De Palo EF, De Filippis V, Gatti R, et al. Growth hormone isoforms and segments/fragments: Molecular structure and laboratory measurement. Clin Chim Acta 2006;364:67-76.
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev 1998;19:717-797.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-660.
- Alba-Roth J, Müller O, Schopohl J, et al. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1988;67(6):1186-1189.
- Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. Eur J Endocrinol 1995;133:646-653.
- Mrozikiewicz A, Kielczewska-Mrozikiewicz D. Circadian rhythms of insulin and HGH secretion in healthy and diabetic children. Annual Review of Chronopharmacology 1984;1:301-304.
- Natelson BH, Holaday J, Meyerhoff J, et al. Temporal changes in growth hormone, cortisol, and glucose: relation to light onset and behavior. Am J Physiol 1975;229(2):409-415.
- Takahashi Y, Kipnis D, Daughaday W. Growth hormone secretion during sleep. J Clin Invest 1968;47(9):2079-2090.
- Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr RJ, et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:513-516.
- Veldhuis JD, Bowers CY. Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender. J Endocrinol Invest 2003;26:799-813.

- 13 van den Berg G, Veldhuis JD, Frolich M, et al. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of GH secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2460-2466.
- 14 Ho KKY, Evans WS, Blizzard RM, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:51-58.
- 15 Coiro V, Volpi R, Bertoni P, et al. Effect of potentiation of cholinergic tone by pyridostigmine on the GH response to GHRH in elderly men. *Gerontology* 2002;38:217-222.
- 16 Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep. *Sleep* 1996;19:221-224.
- 17 Savine R, Sonksen P. Growth hormone-hormone replacement for the somatopause? *Horm Res* 2000;53(Suppl 3):37-41.
- 18 Young A. Muscle function in old age. *New Iss Neurosci* 1998;141-156.
- 19 Skelton DA, Grieg CA, Davies JM, et al. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 60-89 years. *Age Ageing* 1994;23:371-377.
- 20 Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing* 1997;26:15-19.
- 21 Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-2573.
- 22 Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. The Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1242-1247.
- 23 Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2003;25:102-152.
- 24 de Boer H, Block GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
- 25 Doga M, Bonadonna S, Gola M, et al. Growth hormone deficiency in the adult. *Pituitary* 2006;9:305-311.
- 26 Gola M, Bonadonna S, Doga M, et al. Growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1864-1870.
- 27 Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, et al. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998;19:55-79.
- 28 Doga M, Bonadonna S, Gola M, et al. GH deficiency in the adult and bone. *J Endocrinol Invest* 2005;28(8 Suppl):18-23.
- 29 Bravenboer N, Holzmann P, de Boer H, et al. Histomorphometric analysis of bone mass and bone metabolism in growth hormone deficient adult men. *Bone* 1996;18:551-557.
- 30 Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, et al. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect on bone turnover in adult growth hormone deficiency. *Bone* 2003;32:170-179.
- 31 Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, et al. Parathyroid responsiveness to hypocalcemic and hypercalcemic stimuli in adult growth hormone deficiency after growth hormone replacement. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:986-993.
- 32 Society GR. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the gh research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3993.
- 33 Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone+arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1615-1618.
- 34 Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
- 35 Laursen T, Jorgensen JOL, Christiansen JS. The management of adult growth hormone deficiency syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2435-2450.
- 36 Cordero RA, Barkam AL. Current diagnosis of acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:13-19.
- 37 Zida W, Bidlingmaier M, Friess SC, et al. A New Nonisotopic, Highly Sensitive Assay for the Measurement of Human Placental Growth Hormone: Development and Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:804-811.
- 38 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.







Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul titlului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum după reconstituire sau omogenizare
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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

+800 5505 6606



REF		Σ	SYSTEM
07027516190*			cobas e 402
07027516214*	07027516500	100	cobas e 801

* Este posibil ca unele kituri să nu fie disponibile în toate țările.

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
IGE 2	10057

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a imunoglobulinei E în serul și plasma umană.

Determinarea IgE totale este utilă în diagnosticarea afecțiunilor alergice.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Imunoglobulina E (IgE) joacă un rol important în protecția imunologică împotriva infecțiilor parazitologice și în alergii (hipersensibilitate de tip 1). Hipersensibilitatea de tip 1 se caracterizează prin apariția unor reacții alergice imediat după re-expunerea la un antigen inițiator de alergii (alergen), precum cele întâlnite în tulburările atopice (de ex. astm alergic), alergiile la venin de insecte sau latex și în anumite alergii alimentare. Legarea alergenului la celulele tisulare mastocite sau celulele sanguine bazofile sensibilizate duce la legarea încrucișată a IgE la membrana celulară. Acest lucru cauzează la rândul său degranularea celulelor și eliberarea de mediatori inflamatori (de ex. histamină, serotonină, mediatori lipidici, proteaze și citokine), care produc simptomele tipice hipersensibilității de tip 1, un răspuns imun exagerat la antigeni străini, precum polenul, acarienii și anumite alimente.^{1,2,3,4,5}

În mod normal, concentrația de IgE din ser este foarte scăzută deoarece IgE este cel mai puțin numeros anticorp din ser (0.05 % din concentrația IgG). Concentrația de IgE depinde de vârstă, având valorile cele mai scăzute la naștere. Concentrația sa crește gradat și se stabilizează la vârsta între 5-7 ani, deși valorile de IgE variază mult în cadrul anumitor grupe de vârstă.^{1,6}

Concentrațiile ridicate de IgE pot fi regăsite la pacienții cu afecțiuni alergice precum alerggia la polen, bronșita atopică și dermatita.⁴ Cu toate acestea, valorile normale ale IgE nu exclud posibilitatea unei afecțiuni alergice. Din acest motiv, determinarea cantitativă a concentrațiilor IgE din ser este utilă în vederea diferențierii clinice dintre afecțiunile alergice atopice (precum predispoziția la reacția IgE excesivă) și cele non-atopice (care nu sunt mediate de IgE) doar în combinație cu alte rezultate clinice.^{1,6,7}

Concentrații ridicate de IgE în ser pot apărea și în afecțiunile non-alergice precum sindroame de imunodeficiență congenitală, infecție HIV, boala grefă-contra-gazdă, arsuri severe și afecțiuni parazitologice.⁴

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: IgE din probă (6 µl), un anticorp monoclonal specific IgE biotinitat și un anticorp monoclonal specific IgE marcat cu un complex de ruteniu^{a)} formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultipliator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas** link.

a) complex Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-(Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca IGE 2.

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 6.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 Anti-IgE-Ab-biotină, 1 flacon, 9.9 ml:
Anticorp monoclonal anti-IgE biotinitat (șoarece) 2.5 mg/l; soluție tampon fosfat 85 mmol/l, pH 6.5; conservant.

R2 Anti-IgE-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 9.9 ml:
Anticorp monoclonal anti-IgE (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 5.5 mg/l; soluție tampon fosfat 85 mmol/l, pH 6.5; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + segment $\leq \pm 0.2$ UI/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 5 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 11930427122, IgE CalSet, 4 x 1.0 ml
- REF 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- REF 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform celei de-a 2-a Referințe Internaționale pentru Prepararea Serului Uman IgE a OMS (cod NIBSC:75/502).

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile, atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Universal.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe (în UI/ml sau în ng/ml).

$$\begin{aligned} \text{Factori de conversie:} \quad & \text{UI/ml} \times 2.40 = \text{ng/ml} \\ & \text{ng/ml} \times 0.42 = \text{UI/ml} \end{aligned}$$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 633 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 37 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.062 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 100 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 2200 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 409 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 100 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1500 \text{ UI/ml}$

Criteriu: Pentru concentrații $\leq 3 \text{ UI/ml}$ ($\leq 7.2 \text{ ng/ml}$) deviația este $\leq 0.3 \text{ UI/ml}$ ($\leq 0.72 \text{ ng/ml}$). Pentru concentrații $> 3 \text{ UI/ml}$ ($> 7.2 \text{ ng/ml}$) deviația este $\leq 10\%$.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică $> 5 \text{ mg/zi}$), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Nu există efect hook la doze mari pentru concentrații ale IgE de până la 50000 UI/ml (120000 ng/ml).

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

S-a constatat o interferență în probele pacienților tratați cu omalizumab (Xolair). Nu utilizați probe provenind de la pacienți tratați cu omalizumab sau medicamente similare ce conțin anticorpi anti-IgE.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.200-2500 UI/ml sau 0.480-6000 ng/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.200 UI/ml sau < 0.480 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 2500 UI/ml sau > 6000 ng/ml (sau până la 50000 UI/ml sau 120000 ng/ml pentru probele diluate de 20 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.100 UI/ml (0.240 ng/ml)

Limita de detecție = 0.200 UI/ml (0.480 ng/ml)

Limita de cuantificare = 0.800 UI/ml (1.92 ng/ml)

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20\%$.

Diluție

Probele cu concentrații de IgE deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:20 (fie automat de către analizoare, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 125 UI/ml (> 300 ng/ml).

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

Concentrația de IgE la subiecții sănătoși, non-atopici depinde în mare parte de vârstă. Cele mai scăzute valori se regăsesc la nou-născuți. Valorile normale cresc în copilărie și descresc din nou la vârsta adultă.^{8,9,10} Valorile de prag recomandate:¹⁰

Grup de vârstă	UI/ml	ng/ml
Nou-născuți	1.5	3.6
Bebelushi în primul an de viață	15	36
Copii cu vârsta de 1-5 ani	60	144
Copii cu vârsta de 6-9 ani	90	216
Copii cu vârsta de 10-15 ani	200	480
Adulți	100	240

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie UI/ml	Repetabilitate		Precizie inter-mediară	
		SD UI/ml	CV %	SD UI/ml	CV %
Ser uman 1	0.503	0.0171	3.4	0.0201	4.0
Ser uman 2	1.46	0.0306	2.1	0.0493	3.4
Ser uman 3	14.8	0.242	1.6	0.343	2.3
Ser uman 4	93.9	1.55	1.7	2.03	2.2
Ser uman 5	1204	25.3	2.1	36.2	3.0
Ser uman 6	2078	35.6	1.7	44.2	2.1
PC ^{b)} Universal 1	98.3	1.39	1.4	2.65	2.7
PC Universal 2	282	7.29	2.6	10.4	3.7

b) PC = PreciControl

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie inter-mediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 1	1.21	0.0410	3.4	0.0482	4.0
Ser uman 2	3.50	0.0734	2.1	0.118	3.4
Ser uman 3	35.5	0.581	1.6	0.823	2.3
Ser uman 4	225	3.72	1.7	4.87	2.2
Ser uman 5	2890	60.7	2.1	86.9	3.0
Ser uman 6	4987	85.4	1.7	106	2.1
PC Universal 1	236	3.34	1.4	6.36	2.7
PC Universal 2	677	17.5	2.6	25.0	3.7

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys IgE II, [REF] 04827031190 (y) cu testul Elecsys IgE (x) folosind probe clinice a furnizat următoarele corelații (UI/ml): Numărul de probe măsurate: 72

Passing/Bablok¹¹

$$y = 0.93x + 0.14$$

$$\tau = 0.985$$

Regresie liniară

$$y = 0.95x - 2.35$$

$$r = 0.998$$

Concentrațiile probelor au fost între 3 și 1755 UI/ml (7.2 și 4212 ng/ml).

b) O comparație a testului Elecsys IgE II, [REF] 07027516190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys IgE II, [REF] 04827031190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 143

Passing/Bablok¹¹

$$y = 0.998x - 0.007$$

$$\tau = 0.989$$

Regresie liniară

$$y = 0.974x + 3.90$$

$$r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.342 și 2362 UI/ml (0.821 și 5669 ng/ml).

Elecsys IgE II

c) O comparație a testului Elecsys IgE II, [REF] 07027516190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys IgE II, [REF] 07027516190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 145

Passing/Bablok ¹¹	Regresie liniară
$y = 1.02x + 0.088$	$y = 0.999x + 3.29$
$T = 0.988$	$r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 1.76 și 2476 UI/ml (4.22 și 5942 ng/ml).

Specificitatea analitică

Anticorpii monoclonali utilizați au specificitate înaltă pentru imunoglobulina E.

Nu s-au detectat reactivități încrucișate cu imunoglobulinele G, A și M.

Referințe

- 1 Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. Arch Pathol Lab Med. 2000 Sep;124(9):1382-1385.
- 2 Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition, Chapter 376: Allergies, Anaphylaxis, and Systemic Mastocytosis. Link: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=79749806&bookid=1130&jumpsectionID=98729326&Resultclick=2> (last accessed on June 27, 2016).
- 3 Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. Annu Rev Immunol. 2003;21:579-628.
- 4 Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998:774-785.
- 5 Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. Nat Rev Immunol 2014;14(4):247-259.
- 6 Homburger HA. The Laboratory Evaluation of Allergic Diseases: Part I: Measurement Methods for IgE Protein. Lab med 1991;22:780-782.
- 7 Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(4):392-395.
- 8 Kjellman NIM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin All 1976;6:51-59.
- 9 Ringel KP, Dati F, Buchholz E. IgE-Normalwerte bei Kindern. Laboratoriumsblätter 1982;32:26-34.
- 10 Dati F, Ringel KP. Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults. Clin Chem 1982;28(7):1556.
- 11 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.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv

CALIBRATOR



Calibrator

Volum pentru reconstituire

GTIN

Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2022, Roche Diagnostics



CE 0123



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07475918190	07475918500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română**Informații despre sistem**

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
IGF-1	10116

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a factorului de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1) în serul și plasma umană. Măsurarea IGF-1 va fi utilizată ca ajutor în evaluarea tulburărilor de creștere corelate cu alte constatări clinice și de laborator.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

IGF-1, o polipeptidă formată din 70 de aminoacizi, cu o masă moleculară de 7.5 kDa,¹ este exprimată pretutindeni în fiecare țesut, dar este sintetizată și secretată în special de ficat (~75% din IGF-1 circulant) și reglată de hormonul de creștere (GH).² În jur de 80 % din IGF-1 în circulație este legat într-un complex ternar cu IGFBP-3 (proteina de legare a factorului de creștere 3 asemănător insulinei) și ALS (subunitate acid-labilă). Perioada de înjumătățire a IGF-1 în acest complex este de aproximativ o oră. Restul de 20% din IGF-1 este legat de IGFBP-3 fără ALS. Doar 1 % din IGF-1 nu este legat deloc, cu o perioadă de înjumătățire de numai câteva minute.³

IGF-1 (cunoscut și sub numele de somatomedină)⁴ a fost primul marker stabilit pentru testarea deficienței hormonului de creștere (GHD).⁵ GH este secretat în impulsuri ce ating maximul la intervale de 60-90 minute și are o perioadă de înjumătățire scurtă. În plus, nivelurile de GH sunt afectate de factori externi (de exemplu, exercițiile fizice, postul). În schimb, nivelurile de IGF-1 sunt mai constante și, prin urmare, determinarea IGF-1 este utilizată pe scară largă ca prim pas în diagnosticul deficienței, cât și excesului de GH.⁶

Statura mică la copii este cauzată în principal de afecțiunile care afectează plăcile de creștere. În cazul în care nu se găsește nici un motiv, diagnosticul este statură mică idiopatică (ISS). GHD este o astfel de afecțiune care afectează plăcile de creștere. În acest context, IGF-1 este unul dintre mai mulți parametri de laborator recomandați în ghiduri pentru a stabili cauza staturii mici la copii.⁷ În combinație cu alte evaluări, o valoare a IGF-1 în jurul valorii medii a vârstei sau a jumătății superioare a intervalului normal al IGF-1 face ca diagnosticul GHD să fie puțin probabil și nu vor fi necesare teste suplimentare. Concentrațiile scăzute ale IGF-1 (<2 SD) vor indica un diagnostic GHD cu probabilitate ridicată și ar trebui confirmate printr-un test de stimulare GH. Un test de stimulare GH ar fi indicat, de asemenea, în cazul nivelurilor serice ale IGF-1 în jumătatea inferioară a intervalului normal, combinate cu manifestările clinice ale GHD.⁸

GHD este observat și la adulți. Interpretarea nivelurilor de IGF-1 în cazul adulților cu GHD este diferită de cea a copiilor de statură mică. În cazul adulților, un nivel IGF-1 normal nu exclude GHD. Un nivel IGF-1 foarte scăzut (< 2 SD) în cazul pacienților cu suspiciune mare de GHD sau cu hipopituitarism multiplu sau total de durată, cu debut la vârsta adultă, poate fi considerat GHD fără testul de stimulare GH.^{9,10}

De asemenea, măsurarea IGF-1 este recomandată pentru screeningul tulburărilor de creștere cauzate de excesul de GH, cum ar fi acromegalia.¹¹

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Antigenul complexat din probă (6 µl) și HCl diluat reacționează pentru a scinda IGF-1 de IGFBP-3 și ALS.
- A doua incubare: Un anticorp monoclonal specific IGF-1 biotinitat și un anticorp monoclonal specific IGF-1 marcat cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip „sandwich”. După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca IGF-1.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5.8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 HCl diluat, 1 flacon, 10.3 ml: pH 1.5.
- R2 Anti-IGF-1-Ab-biotină, anti-IGF-1-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 10.3 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-IGF-1 (șoarece) 0.6 µg/ml; anticorp monoclonal anti-IGF-1 (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 1.5 µg/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.8; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeurile infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Pentru SUA: Atenție: Legile federale restricționează vânzarea acestui dispozitiv numai la indicația unui medic.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):

**Avertisment**

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590, SUA: 1-800-428-2336

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manipularea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + segment între ± 7 ng/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 24 ore la 15-25 °C, 48 ore la 2-8 °C, 28 zile la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratori la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratori din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 07475969190, CalSet IGF-1, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 07476108190, PreciControl Growth, pentru 4 x 3.0 ml
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului
- [REF] 11298500160, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului (pentru SUA)

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată în conformitate cu standardul internațional OMS 02/254.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Growth.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe (în ng/ml, µg/l sau în nmol/l).

Factori de conversie: $\text{ng/ml} \times 1 = \mu\text{g/l}$
 $\text{ng/ml} \times 0.131 = \text{nmol/l}$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1129 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.311 mmol/l sau ≤ 500 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 205 nmol/l sau ≤ 50 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
IgG	≤ 3.3 g/dl
IgA	≤ 0.5 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl
Albumină	≤ 7.0 g/dl

Criteriu: Recuperare în intervalul ± 4 ng/ml din valoarea inițială pentru concentrațiile IGF-1 ≤ 40 ng/ml sau ± 10 % pentru concentrațiile > 40 ng/ml.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Nu există efect hook la doze mari la concentrații ale IGF-1 de până la 20000 ng/ml.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

De asemenea, au mai fost testate următoarele medicamente speciale pentru tulburările de creștere. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale pentru tulburările de creștere

Medicament	Concentrație testată mg/l
Somatotropină	3.0
Octreotidă	1.5
Pegvisomant	80

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

7-1600 ng/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 7 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 1600 ng/ml (sau până la 16000 ng/ml pentru probele diluate de 10 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 3.5 ng/ml

Limita de detecție = 7 ng/ml

Limita de cuantificare = 15 ng/ml

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la n ≥ 60 determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blanc și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blanc cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale IGF-1 deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:10 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 140 ng/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

Valorile așteptate au fost obținute într-un studiu clinic (CIM RD002173) care a înscris peste 3000 subiecți femei și peste 3500 subiecți bărbați, inclusiv peste 1400 subiecți cu vârsta ≤ 17 ani.

Pentru detalii, consultați secțiunea „Tabel pentru valorile așteptate”.

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 1	9.47	0.475	5.0	0.551	5.8
Ser uman 2	147	1.68	1.1	2.44	1.7
Ser uman 3	566	9.80	1.7	15.1	2.7
Ser uman 4	837	10.7	1.3	14.9	1.8
Ser uman 5	1576	55.2	3.5	61.1	3.9
PC ^{b)} Creștere 1	53.7	0.513	1.0	0.772	1.4
PC Growth 2	331	2.95	0.9	3.95	1.2

b) PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys IGF-1, [REF] 07475918190 (analizorul **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys IGF-1, [REF] 07475896190 (analizorul **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 138

Passing/Bablok¹²

y = 1.00x - 1.86

τ = 0.985

Regresie liniară

y = 1.00x - 2.10

r = 1.00

Concentrațiile probelor au fost între 9.76 ng/ml și 1560 ng/ml.

b) O comparație a testului Elecsys IGF-1, [REF] 07475918190 (analizorul **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys IGF-1, [REF] 07475918190 (analizorul **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 149

Passing/Bablok¹²

y = 1.00x - 0.616

τ = 0.986

Regresie liniară

y = 1.02x - 2.28

r = 0.999

Concentrațiile probelor au fost între 12.6 ng/ml și 1580 ng/ml.

Specificitatea analitică

Nu a fost înregistrată o reactivitate încrucișată semnificativă în cazul următoarelor substanțe:

Substanțe	Concentrație testată
IGF-2	4000 ng/ml
IGFBP-3	20000 ng/ml
Insulină	1000 mUI/ml
Proinsulină	1000 nmol/l

Tabel pentru valorile așteptate

Tabelul valorilor așteptate în funcție de vârstă; valorile reprezintă cvintilele indicate (2.5 %, 50 % și 97.5 %) pentru fiecare vârstă.

Subiecți bărbați				
Vârsta (ani)	N	2.5 % (ng/ml)	50 % (ng/ml)	97.5 % (ng/ml)
0.25	41	12.0	39.4	94.1
0.5	44	11.8	40.9	94.6
1	59	11.8	44.2	96.4
2	38	13.9	51.7	104
3	28	18.9	60.5	116
4	29	26.8	70.6	134
5	34	36.6	81.9	156
6	51	47.1	94.5	184
7	34	57.5	108	216
8	58	67.5	123	254
9	61	76.9	141	296
10	51	85.7	164	343
11	49	93.9	194	392
12	47	101	231	434
13	42	108	270	467
14	35	115	304	489
15	15	120	327	501
16	13	125	339	503
17	4	129	340	495
18	1	132	331	476
19	2	134	312	450
20	4	136	291	421
21	10	137	272	394
22	10	137	254	370
23	16	136	238	348
24	19	135	225	328
25	25	132	213	310
26	15	130	203	295
27	19	128	194	282
28	16	125	188	271
29	18	123	183	263
30	18	120	180	257
31	17	118	176	253
32	16	116	173	250
33	15	114	170	247
34	21	111	166	244
35	14	109	163	242
36	16	107	160	239

Subiecți bărbați				
Vârsta (ani)	N	2.5 % (ng/ml)	50 % (ng/ml)	97.5 % (ng/ml)
37	16	105	158	236
38	19	103	155	234
39	18	101	152	231
40	39	98.5	150	229
41	92	96.4	148	226
42	93	94.4	146	223
43	101	92.4	144	221
44	99	90.5	142	218
45	75	88.5	140	216
46	100	86.5	139	214
47	98	84.6	137	211
48	79	82.6	136	209
49	88	80.6	135	207
50	97	78.7	133	205
51	61	76.7	132	203
52	78	74.8	130	201
53	76	72.8	129	200
54	54	70.9	127	198
55	62	68.9	126	196
56	44	67.0	124	195
57	63	65.3	122	194
58	70	63.7	121	193
59	70	62.3	119	192
60	61	61.1	118	191
61	58	60.0	117	190
62	85	59.2	116	189
63	62	58.5	116	188
64	64	57.9	115	188
65	46	57.4	115	187
66	57	56.8	115	186
67	53	56.3	115	186
68	58	55.8	115	185
69	68	55.2	114	185
70	68	54.7	114	185
71	68	54.1	113	184
72	64	53.6	111	184
73	72	53.0	110	184
74	40	52.4	108	184
75	39	51.9	106	184
76	32	51.3	104	184
77	27	50.7	102	184
78	19	50.2	99.0	184
79	14	49.6	96.1	184
80	0	-	-	-

Subiecți femei				
Vârsta (ani)	N	2.5 % (ng/ml)	50 % (ng/ml)	97.5 % (ng/ml)
0.25	28	13.8	48.8	86.4
0.5	35	15.4	50.9	92.0
1	37	18.7	55.3	104
2	34	26.1	65.0	128
3	48	34.2	76.0	155
4	42	43.2	88.2	185
5	50	53.0	102	216
6	49	63.6	116	250
7	37	75.0	133	286
8	47	87.3	154	324
9	39	99.9	180	363
10	42	112	210	398
11	50	123	244	427
12	54	132	278	451
13	38	140	306	468
14	38	146	325	480
15	21	151	331	485
16	11	154	324	485
17	14	156	305	479
18	5	156	283	466
19	3	155	261	449
20	13	152	243	429
21	7	148	227	410
22	7	143	214	392
23	15	138	203	375
24	16	134	195	359
25	15	130	189	343
26	18	126	185	329
27	13	122	182	315
28	13	118	179	303
29	14	115	176	292
30	10	112	173	281
31	12	109	171	271
32	10	107	169	263
33	7	104	167	255
34	10	102	165	248
35	11	100	163	242
36	9	98.3	160	238
37	14	96.5	158	234
38	15	94.8	155	231
39	6	93.1	153	228
40	51	91.4	150	227
41	74	89.8	147	225
42	88	88.1	145	224
43	79	86.5	142	222
44	71	84.9	139	221

Subiecți femei				
Vârsta (ani)	N	2.5 % (ng/ml)	50 % (ng/ml)	97.5 % (ng/ml)
45	72	83.3	136	220
46	53	81.8	132	219
47	70	80.2	130	218
48	69	78.7	127	218
49	94	77.2	125	217
50	59	75.7	123	215
51	47	74.3	121	214
52	52	72.8	120	212
53	48	71.4	119	210
54	44	70.0	118	207
55	68	68.6	117	204
56	46	67.3	117	201
57	55	65.9	116	198
58	51	64.6	115	194
59	36	63.3	114	190
60	59	62.0	113	186
61	60	60.7	112	182
62	55	59.5	111	179
63	57	58.3	110	176
64	47	57.3	109	173
65	40	56.3	108	170
66	50	55.5	106	168
67	41	54.8	105	166
68	71	54.2	104	164
69	45	53.8	102	163
70	48	53.5	101	162
71	59	53.3	99.8	161
72	47	53.2	98.7	160
73	44	53.2	97.6	160
74	33	53.3	96.7	160
75	24	53.5	95.8	160
76	24	53.7	95.1	161
77	20	54.0	94.4	162
78	25	54.3	93.9	163
79	10	54.7	93.4	164
80	3	55.1	93.0	166

Referințe

- Nieto-Estevez V, Defterali C, Vicario-Abejon C. IGF-I: A Key Factor that Regulates Neurogenesis and Synaptogenesis from Embryonic to Adult Stage of the Brain. *Front Neurosci* 2016;10:1-9.
- Aguirre GA, Rodriguez De Ita JR, de la Garzia RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency. *J Transl Med* 2016;14:3-26.
- Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:701-711.
- Binoux M, Hossenlopp P, Hardouin S, et al. Somatomedin (Insulin-Like Growth Factor)-Binding Proteins. *Horm Res* 1986;24:141-151.
- Moore DC, Rogelio HA, Smith EK, et al. Plasma Somatomedin-C as a Screening Test for Growth Hormone Deficiency in Children and Adolescents. *Horm Res* 1982;16:49-55.

- 6 Ketha H, Singh RJ. Clinical assays for quantitation of insulin-like-growth-factor-1 (IGF1). *Methods* 2015;81:93-98.
- 7 Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.
- 8 Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
- 9 Ho KKY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
- 10 Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Hormone & IGF Res* 2008;18:1-16.
- 11 Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-3951.
- 12 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.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întregă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum după reconstituire sau omogenizare
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



Distribuitor în SUA:
 Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
 US Customer Technical Support 1-800-428-2336

REF			SYSTEM
07027559190*			cobas e 402
07027559214*	07027559500	100	cobas e 801

* Este posibil ca unele kituri să nu fie disponibile în toate țările.

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
INSULIN	10059

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a insulinei umane în serul și plasma umane. Determinarea insulinei se folosește în diagnosticarea și terapia diferitelor afecțiuni ale metabolismului glucidelor, inclusiv pentru diabet zaharat și hipoglicemie.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Insulina este un hormon peptidic cu 51 de resturi, cu o greutate moleculară de 5808 Da. Este secretată de celulele β din insulele lui Langerhans din pancreas și trece în circulație prin vena portă și ficat. Insulina este în general eliberată în impulsuri.^{1,2}

Molecula de insulină biologic activă este monomerică și constă din două lanțuri polipeptidice, lanțul α de 21 de aminoacizi și lanțul β de 30 de aminoacizi îmbinate prin punți disulfidice. Insulina este produsul biosintetic al proinsulinei precursoră cu catenă unică, care este apoi scindată pentru a da proinsulină.^{2,3,4,5} Proteazele specifice scindează în continuare proinsulina pentru a produce insulina și peptidul (C) de legătură care trec simultan în sânge în concentrații echimolare. Insulina din sistemul circulator are un timp de înjumătățire de 3-5 minute și este reținută și degradată în principal în ficat. De aceea, aproximativ jumătate din insulină ajunge în circulația sistemică. Inactivarea sau excreția proinsulinei și a peptidului C are loc în principal în rinichi și practic niciuna dintre peptidele C nu este reținută în ficat. Drept consecință, peptidul C are o concentrație plasmatică mai mare decât insulina.⁶

Secvența de aminoacizi a insulinei este extrem de bine conservată, având drept rezultat faptul că, înainte de dezvoltarea insulinei umane produse genetic, a fost posibilă utilizarea cu succes a insulinei porcine sau bovine în tratamentul diabetului zaharat.⁷

Acțiunea insulinei este mediată de receptori specifici și constă în principal în facilitarea absorbției glucozei de celulele ficatului, țesutul adipos și musculatură; aceasta este baza acțiunii sale hipoglicemice.^{2,8}

Determinările insulinei serice se efectuează în principal pe pacienți cu simptome de hipoglicemie și pot fi utile în clasificarea diferitelor tipuri de diabet.^{9,10} Acestea sunt utilizate în stabilirea coeficientului de glucoză/insulină și pentru clarificarea aspectelor care vizează secreția de insulină și funcția celulelor β , de ex., în evaluarea testelor de toleranță la glucoza orală sau a testelor de provocare a foamei.¹¹

O tulburare a metabolismului insulinei poate avea un impact semnificativ asupra unui număr de procese metabolice. Concentrații reduse prea mici de insulină activă biologic, libere, pot duce la dezvoltarea diabetului zaharat. Cauzele posibile ale acesteia pot include distrugerea celulelor β (diabet tip I), activitatea redusă sau sinteza pancreatică redusă a insulinei (tip II), anticorpi anti-insulină în sânge, eliberarea întârziată a insulinei sau absența (sau ineficiența) receptorilor de insulină.¹²

Prin contrast, secreția autonomă, nereglată de insulină este în general cauza hipoglicemiei. Această stare este atrasă de inhibarea gluconeogenezei, de ex. ca rezultat al unei insuficiențe hepatice sau renale severe, al adenomului țesutului insular sau al carcinomului. Cu toate acestea, hipoglicemia poate fi facilitată intenționat sau neintenționat (hipoglicemia artificială).^{10,13}

În cazul anumitor persoane cu toleranță redusă la glucoză, după o perioadă de timp, starea metabolică se deteriorează spre diabet zaharat. Toleranța scăzută la glucoză pe timpul sarcinii necesită întotdeauna tratament. Riscul cert ridicat de mortalitate la făt necesită monitorizare intensivă.¹²

Testul Elecsys Insulin folosește doi anticorpi monoclonali specifici pentru insulina umană.

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Insulina din 12 μ l de probă, un anticorp monoclonal specific biotinitat anti-insulină și un anticorp monoclonal specific anti-insulină marcat cu un complex de ruteniu^{a)} formează un complex de tip sandwich.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca INSULIN.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5.8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-insulină-Ab-biotină, 1 flacon, 10.3 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-insulină (șoarece) 1 mg/l; MES^{b)} soluție tampon 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Anti-insulină-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 9.5 ml:
Anticorp monoclonal anti-insulină (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 1.75 mg/l; soluție tampon MES 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.

b) MES = acid 2-morfolino-etan sulfonic

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:
Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea probelor

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + segment între $\leq \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$ + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 4 ore la 20-25 °C, 2 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratori la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratori din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 12017504122, Insulin CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, pentru 6 x 2.0 ml sau [REF] 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform Standardului de Referință OMS 1st IRP 66/304 (NIBSC).

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Multimarker sau PreciControl Universal.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Rețineți: Controalele disponibile pe piață pot conține insulină de origine animală. La evaluarea rezultatelor, trebuie luată în considerare reactivitatea încrucișată corespunzătoare acestui test; consultați „Specificitate analitică”.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe (în $\mu\text{U/ml}$ sau pmol/l).

Factori de conversie: $\mu\text{U/ml} \times 6.945 = \text{pmol/l}$
 $\text{pmol/l} \times 0.144 = \mu\text{U/ml}$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 1539 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 90 \text{mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1800 \text{mg/dl}$
Biotină	$\leq 246 \text{nmol/l}$ sau $\leq 60 \text{ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1200 \text{UI/ml}$

Criteriu: Pentru concentrații de 0.4-2 $\mu\text{U/ml}$, deviația este $\leq 0.5 \mu\text{U/ml}$. Pentru concentrații $> 2 \mu\text{U/ml}$, deviația este $\leq 10 \%$.

Hemoliza interferează, pe măsură ce peptidazele de degradare ale insulinei sunt eliberate din eritrocite.¹⁴

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică $> 5 \text{mg/zi}$), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Nu există efect hook la valori mari pentru concentrații ale insulinei de până la 20000 $\mu\text{U/ml}$ sau 138900 pmol/l .

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Dintre acestea, numai acetilcisteina în niveluri terapeutice de dozaj a manifestat interferențe cu testul (valorile insulinei au scăzut).

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Euglucon	10.5
Tolbutamidă	3

Probele provenind de la pacienții tratați cu insulină bovină, porcină sau umană conțin uneori anticorpi anti-insulină.^{15,9} Insulina legată de acești anticorpi este cel puțin parțial recunoscută de anticorpii utilizați în testul Elecsys Insulin.¹⁶

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.4-1000 $\mu\text{U/ml}$ sau 2.78-6945 pmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca $< 0.4 \mu\text{U/ml}$ ($< 2.78 \text{pmol/l}$). Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 1000 \mu\text{U/ml}$ ($> 6945 \text{pmol/l}$).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.2 $\mu\text{U/ml}$ (1.39 pmol/l)

Limita de detecție = 0.4 $\mu\text{U/ml}$ (2.78 pmol/l)

Limita de cuantificare = 1 $\mu\text{U/ml}$ (6.95 pmol/l)

Limita de Blank, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoarea superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20 \%$.

Diluție

Nu este necesară datorită intervalului de măsurare larg.

Valori așteptate

Studiile pe testul Elecsys Insulin, efectuate în cadrul unei clinici din Germania pe probe provenind de la 57 subiecți sănătoși, recoltate à jeun, au furnizat următoarele rezultate (interval a 5-a – a 95-a percentilă):

2.6-24.9 $\mu\text{U/ml}$ (17.8-173 pmol/l)

Stare: Elecsys Insulin MCE, Studiu Nr.: B99P027 din 29 martie 2001.

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie $\mu\text{U/ml}$	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD $\mu\text{U/ml}$	CV %	SD $\mu\text{U/ml}$	CV %
Ser uman 1	22.1	0.310	1.4	0.466	2.1
Ser uman 2	3.25	0.141	4.3	0.172	5.3
Ser uman 3	49.7	0.403	0.8	0.719	1.4
Ser uman 4	505	5.49	1.1	8.19	1.6
Ser uman 5	973	10.4	1.1	14.2	1.5
PC ^{c)} Multimarker 1	20.2	0.280	1.4	0.400	2.0
PC Multimarker 2	66.8	0.692	1.0	1.06	1.6

c) PC = PreciControl

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie pmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Ser uman 1	153	2.15	1.4	3.24	2.1
Ser uman 2	22.6	0.979	4.3	1.19	5.3
Ser uman 3	345	2.80	0.8	4.99	1.4
Ser uman 4	3507	38.1	1.1	56.9	1.6
Ser uman 5	6757	72.2	1.1	98.6	1.5
PC Multimarker 1	140	1.94	1.4	2.78	2.0
PC Multimarker 2	464	4.81	1.0	7.36	1.6

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Insulin, [REF] 07027559190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Insulin, [REF] 12017547122 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații ($\mu\text{U/ml}$):

Numărul de probe serice măsurate: 164

Passing/Bablok¹⁷

Regresie liniară

$$y = 0.988x - 0.048$$

$$\tau = 0.993$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.924 și 989 $\mu\text{U/ml}$.

b) O comparație a testului Elecsys Insulin, [REF] 07027559190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys Insulin, [REF] 07027559190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații ($\mu\text{U/ml}$):

Numărul de probe serice măsurate: 198

Passing/Bablok¹⁷

$$y = 0.996x + 0.133$$

$$\tau = 0.984$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.694 și 957 $\mu\text{U/ml}$.

$$y = 0.973x + 1.09$$

$$r = 1.00$$

Regresie liniară

$$y = 0.993x + 0.173$$

$$r = 1.00$$

Specificitatea analitică

Pentru anticorpii monoclonali folosiți, au fost găsite următoarele reactivități încrucișate:

Reactivi încrucișați	Concentrație testată	Reactivitate încrucișată %
Insulină bovină	20000 pmol/l	9.2
Insulină porcină	10000 pmol/l	22.2
Proinsulină umană	111083 pmol/l	0.36
Peptid-C	33109 pmol/l	n. d. ^{d)}
Glucagon	288 pmol/l	n. d.
Somatostatina	60 pmol/l	n. d.
Factor de creștere I similar insulinei	10000 pmol/l	n. d.

d) n. d. = nu poate fi detectat

Rezultate pentru reactivitatea încrucișată cu analogi de insulină recombinantă pe un număr de metode insulinice au fost publicate, de exemplu, de două grupuri din Franța și SUA.^{16,18,19} Următoarele rezultate au fost publicate de Owen et al.¹⁸ pentru testul Elecsys Insulin:

Insulina lispro, insulina aspart și insulina glargină au fost testate fiecare în parte în concentrații de 30, 100, 300 și 1000 mU/l în absența insulinei. Rezultatele obținute s-au situat sub limita de detecție a testului Elecsys Insulin (< 0.4 $\mu\text{U/ml}$ sau < 2.78 pmol/l) pentru toate concentrațiile testate.

Mai mult decât atât, aceste rezultate se corelează și cu cele publicate anterior de Sapin et al. pentru cazul insulinei lispro.¹⁶

Referințe

- Lang DA, Matthews DR, Peto J, et al. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979;301:1023-1027.
- Steiner DF. Adventures with insulin in the islets of Langerhans. *J Biol Chem* 2011;286(20):17399-17421.
- Weiss MA. Diabetes mellitus due to the toxic misfolding of proinsulin variants. *FEBS Lett* 2013;587(13):1942-1950.
- Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature* 2013;493(7431):241-245.
- Yang Y, Hua QX, Liu J, et al. Solution structure of proinsulin connecting domain flexibility and prohormone processing. *J Biol Chem* 2010;285(11):7847-7851.
- Ghorbani A, Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6(1):145-150.
- Pickup J. Human insulin. *Br Med J* 1986;292(6514):155-157.
- Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth* 2000;85:69-79.
- Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;36(5):541-564.

- Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyul N, et al. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(4):258-261.
- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, et al. Assessment of pancreatic -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 2014;10:2-42.
- Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867.
- Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):R147-157.
- Chevenne D, Letailleur A, Trivin F, et al. Effect of Hemolysis on the Concentration of Insulin in Serum Determined by RIA and IRMA. *Clin Chem* 1998;44(2):354-356.
- Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995:366-367.
- Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, et al. Elecsys Insulin Assay: Free Insulin Determination and the Absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. *Clin Chem* 2001;47:602-605.
- 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.
- Owen WE, Roberts WL. Letter to the Editor: Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. *Clin Chem* 2004;50(1):257-259.
- Sapin R. Review: Insulin Assays: Previously Known and New Analytical Features. *Clin Lab* 2003;49(3-4):113-121.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul titlului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2022, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07027737190*			cobas e 402
07027737214*	07027737500	300	cobas e 801

* Este posibil ca unele kituri să nu fie disponibile în toate țările.

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
PRL 2	10111

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a prolactinei în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Prolactina se sintetizează în glanda pituitară anterioară și se secretă în episoade. Hormonul este format din 198 de aminoacizi și are o masă moleculară de aprox. 22-23 kDa. Prolactina apare la nivel seric în trei forme distincte. Forma monomerică („mică”) activă biologic și imunologic este cea predominantă, urmată de forma dimerică („mare”) inactivă biologic iar forma tetramerică („foarte mare”), are o activitate biologică scăzută.^{1,2} Organul țintă al prolactinei este glanda mamară, a cărei dezvoltare și diferențiere este realizată de acest hormon. Concentrațiile mari de prolactină exercită o acțiune inhibitoare asupra steroidogenezei ovarelor și asupra producerii și secreției de gonadotropine la nivelul hipofizei. În timpul sarcinii, concentrația de prolactină crește sub influența producției mărite de estrogen și progesteron. Acțiunea stimulantă a prolactinei asupra glandei mamare duce la producerea lactației, post partum. Prolactina afectează în continuare metabolismul glucozei și lipidelor și poate fi implicată în manifestarea rezistenței la insulină.^{3,4,5}

Hiperprolactinemia (la femei și la bărbați) este o cauză a disfuncțiilor de fertilitate.⁶ Determinarea prolactinei este utilizată în diagnosticul hiperprolactinemiei^{7,8} și endometriozei peritoneale.⁹

Testul Elecsys Prolactin II utilizează doi anticorpi monoclonali direcționați specific împotriva prolactinei umane.¹⁰

Ambii anticorpi prezintă o reactivitate scăzută cu majoritatea formelor de macroprolactină.

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 6 μl din probă și un anticorp monoclonal biotinitat specific prolactinei formează un prim complex.
- A doua incubare: După adăugarea unui anticorp monoclonal specific prolactinei, marcat cu un complex de ruteniu^{a)} și a microparticulelor învelite în streptavidină, se formează un complex de tip „sandwich” care se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca PRL 2.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-prolactină-Ab-biotină, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-prolactină (șoarece) 0.7 mg/l;
soluție tampon fosfat 50 mmol/l, pH 7.0; conservant.

- R2 Anti-prolactină-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal anti-prolactină (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 0.35 mg/l; soluție tampon fosfat 50 mmol/l, pH 7.0; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenție:

- P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.
- P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.
- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

- P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.
- P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminare:

- P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas link**.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Elecsys Prolactin II

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + segment între $\leq \pm 10 \mu\text{UI/ml}$ + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 5 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 03277356190, Prolactin II CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- REF 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform celui de-al treilea Standard de referință IRP al OMS 84/500.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Universal.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dață este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe (fie în $\mu\text{UI/ml}$, ng/ml sau mUI/l).

Factori de conversie: $\mu\text{UI/ml (mUI/l)} \times 0.047 = \text{ng/ml}$
 $\text{ng/ml} \times 21.2 = \mu\text{UI/ml (mUI/l)}$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 513 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 30 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.932 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 164 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 40 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1100 \text{ UI/ml}$

Criteriu: Pentru concentrații 2-50 $\mu\text{UI/ml}$, deviația este $\leq \pm 10 \mu\text{UI/ml}$. Pentru concentrații > 50-100 $\mu\text{UI/ml}$, deviația este $\pm 20 \%$. Pentru concentrații > 100 $\mu\text{UI/ml}$, deviația este $\pm 15 \%$.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale prolactinei de până la 270000 $\mu\text{UI/ml}$ (12690 ng/ml).

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

Rețineți că la determinarea prolactinei concentrația măsurată depinde de ora la care a fost recoltată proba, deoarece secreția de prolactină apare în episoade și are un ciclu de 24 de ore.^{11,12}

Eliberarea prolactinei este inhibată de dopamină, L-dopa și derivate de ergotamină.

Un număr de publicații a raportat prezența macroprolactinei în serul pacienților suferind de diverse afecțiuni endocrinologice sau în timpul sarcinii. Au fost descrise grade diferite de detectare a macroprolactinelor serice în comparație cu prolactina monomerică (22-23 kDa), prin numeroase teste imunologice. Aceasta ar putea duce la un diagnostic fals de hiperprolactinemie în funcție de testul imunologic utilizat.¹⁰

În caz de valori neverosimile de mari ale prolactinei, se recomandă un precipitat cu polietilen glicol (PEG), pentru a estima cantitatea de prolactină monomerică activă biologic.

Pentru detalii suplimentare, consultați secțiunea „Tratarea prealabilă a probei cu precipitat de polietilen glicol (PEG)”.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

2-10000 μ UI/ml sau 0.094-470 ng/ml (definit prin limita minimă de detecție și maximul curbei etalon). Valorile limitei de detecție inferioare sunt exprimate ca $< 2 \mu$ UI/ml sau < 0.094 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 10000 \mu$ UI/ml sau > 470 ng/ml (sau până la 100000 μ UI/ml sau 4700 ng/ml pentru probele diluate de 10 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 1 μ UI/ml (0.047 ng/ml)

Limita de detecție = 2 μ UI/ml (0.094 ng/ml)

Limita de cuantificare = 20 μ UI/ml (0.940 ng/ml)

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blanc și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blanc cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproductibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale prolactinei deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:10 (fie automat de către analizoare, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie $\geq 50 \mu$ UI/ml sau ≥ 2.40 ng/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

A fost efectuat un studiu cu ajutorul testului Elecsys Prolactin II, utilizând probe de la 300 de donatori de sânge aparent sănătoși. Au fost obținute următoarele rezultate:

		Percentile			
		50	2.5-97.5	50	2.5-97.5
		μ UI/ml		ng/ml	
Bărbați	102	155	86-324	7.30	4.04-15.2

		Percentile			
		50	2.5-97.5	50	2.5-97.5
		μ UI/ml		ng/ml	
Femei (neînsărcinate)	198	225	102-496	10.6	4.79-23.3

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

În plus, la determinarea prolactinei concentrația măsurată depinde de ora la care a fost recoltată proba, deoarece secreția de prolactină apare în episoade și are un ciclu de 24 de ore.^{11,12}

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801								
Probă			Repetabilitate			Precizie intermediară		
	Medie		SD		CV	SD		CV
	μ UI/ml	ng/ml	μ UI/ml	ng/ml	%	μ UI/ml	ng/ml	%
SU ^{b)} 1	10.5	0.494	0.269	0.013	2.6	0.313	0.015	3.0
SU 2	73.6	3.46	2.26	0.106	3.1	2.81	0.132	3.8
SU 3	598	28.1	10.6	0.498	1.8	15.9	0.747	2.7
SU 4	2017	94.8	47.4	2.23	2.4	58.6	2.75	2.9
SU 5	5612	264	115	5.41	2.1	162	7.61	2.9
SU 6	8343	392	178	8.37	2.1	295	13.9	3.5
PC ^{c)} Universal1	253	11.9	5.13	0.241	2.0	6.62	0.311	2.6
PC Universal2	874	41.1	17.5	0.823	2.0	38.0	1.79	4.4

b) SU = Ser uman

c) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Prolactin II, [REF] 03203093190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (μ UI/ml):

Numărul de probe măsurate: 132

Passing/Bablok¹³ $y = 1.02x - 0.238$
 $\tau = 0.985$
 Regresie liniară $y = 1.01x + 8.64$
 $r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 2.63 și 9693 μ UI/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (μ UI/ml):

Numărul de probe măsurate: 207

Passing/Bablok¹³ $y = 0.973x - 0.409$
 $\tau = 0.990$
 Regresie liniară $y = 0.968x + 2.14$
 $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 4.13 și 9857 μ UI/ml.

Specificitatea analitică

Anticorpii monoclonali utilizați dețin o specificitate sporită pentru prolactină. Nu s-au detectat reactivități încrucișate cu hGH, hCG, hPL, TSH, FSH și LH.

Tratarea prealabilă a probei cu precipitat de polietilen glicol (PEG) Metoda de măsurare

Macroprolactina și oligomerii pot fi precipitate utilizând o soluție apoasă PEG 25 % (raport 1+1). După centrifugare, supernatantul care conține prolactină monomerică este utilizat la testarea cu Elecsys Prolactin II, în același mod ca și o probă nativă. Trebuie luate în considerare efectul de diluție ce apare în timpul tratării prealabile a probei și coprecipitarea prolactinei monomerice.

Reactivi (nefurnizați)

- Polietilen glicol 6000 (de ex., disponibil de la Serva, Nr. Cat. 33137)
- Sigma PEG 6000 (de ex. disponibil de la Sigma-Aldrich CAS 25322-68-3)
- Apă distilată sau deionizată

Precauții și avertismente

Consultați instrucțiunile producătorului pentru polietilen glicol 6000.

Manevrarea reactivilor

Pentru a pregăti o soluție PEG 25 %, dizolvați 25 g polietilen glicol 6000 în aproximativ 60 ml de apă distilată sau deionizată, la 18-25 °C (mixer magnetic, 15 minute) și umpleți până la 100 ml.

Depozitare și stabilitate

Depozitați substanța originală conform instrucțiunilor producătorului. Depozitați soluția PEG 25 % la 20-25 °C. Stabilitatea soluției: 7 zile.

Materialele necesare (nefurnizate)

- Mixer magnetic
- Agitator rotativ (vortex)
- Centrifugă (1500 g până la 10000 g)

Testarea

Tratarea prealabilă a probei (18-25 °C):

- Amestecați volumul corespunzător de probă (cel puțin 180 µl) cu soluția PEG, în raport de 1+1
- Amestecați bine timp de aproximativ 10 secunde într-un agitator rotativ (vortex)
- Centrifugați timp de 5 minute între 1500 g și 10000 g (timp de 1-30 minute)

Analizați supernatantul în același mod ca și probele native.

Calcul

Aproximativ 14 % (interval: 0-40 %) prolactină monomerică este coprecipitată de PEG.¹⁴ La calculul rezultatelor trebuie luate în considerare efectul de diluție ce apare în timpul tratării cu PEG și coprecipitarea prolactinei monomerice.

După efectuarea precipitării cu PEG, fiecare laborator trebuie să investigheze posibilitatea de transfer a valorilor așteptate la populația proprie de pacienți și, dacă este necesar, să stabilească intervale de referință proprii.

Referințe

- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- Fahie-Wilson MN, Brunson P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 2008;29(1):1-41.
- Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, et al. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(3):110-116.

- Diakonova M. Recent Advances in Prolactin Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;846.
- Corona G, Wu FC, Lee DM, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS) *J Sex Med* 2014;11:240-253.
- Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2015;18:319-325.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-288.
- Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP, et al. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:45-52.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS ONE* 2012;7(2):e31305.
- Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Ann Clin Biochem* 2013;50:156-158.
- 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.
- Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002;316:33-41.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul titlului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.



© 2021, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
08928428190	08928428500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)	Aplicație
PTH	10204	18 minute
PTHST	10205	9 minute (STAT = Timp redus de răspuns/Short Turn Around Time)

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a hormonului paratiroidian intact în serul și plasma umane, pentru diagnosticul diferențial al hipercalcemiei și hipocalcemiei. Acest test poate fi utilizat intraoperator.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Hormonul paratiroidian (PTH) este un singur lanț întreg de 84 de aminoacizi produs de către glandele paratiroide ca urmare a concentrațiilor extracelulare scăzute de calciu ionizat. Rolul său principal este de a crește nivelurile de calciu seric prin stimularea eliberării calciului din oase și reabsorbția sa renală în tubul distal. În tubul proximal, PTH stimulează sinteza calcitriolului care, la rândul său, crește absorbția intestinală a calciului și exercită un efect de feed-back la nivelul sistemului endocrin asupra secreției de PTH la nivel paratiroid. Totodată, PTH scade reabsorbția renală a fosfatului în tubul proximal, scăzând astfel nivelul fosfatului seric.¹

Afecțiunile glandei paratiroidiene duc la un nivel ridicat sau scăzut de calciu în sânge (hipercalcemie sau hipocalcemie), atras de o modificare la nivelul secreției de PTH.

Detectarea unei subactivități a glandelor paratiroidiene (hipoparatiroidism) necesită utilizarea unui test extrem de sensibil, pentru a putea măsura nivelurile de PTH aflate mult sub limita normală. Hiperactivitatea glandelor paratiroidiene are drept rezultat o secreție mărită de PTH (hiperparatiroidism). Cauzele primare sunt adenoamele glandelor paratiroidiene. În hiperparatiroidismul secundar, nivelul de calciu din sânge este scăzut ca rezultat al altor stări patologice (de ex. deficiența de vitamina D).²

Determinarea intraoperatorivă a PTH în timpul rezecției adenoamelor de la nivelul glandelor paratiroidiene a fost raportată pentru hiperparatiroidism primar,^{3,4} hiperparatiroidism secundar corelat cu insuficiență renală,^{5,6} și hiperparatiroidism terțiar postoperator în cazul transplantului renal.⁷ Deoarece PTH deține un timp de înjumătățire înregistrat de 3-5 minute,⁸ o cădere semnificativă a nivelurilor de PTH după rezecția glandei sau glandelor anormale permite medicului să evalueze dacă a fost îndepărtat sau nu tot țesutul paratiroidian cu hiperactivitate.⁹

Academia Națională de Biochimie Clinică recomandă utilizarea regulată a testelor intraoperatorive de verificare al PTH în cazul pacienților care se operează de hiperparatiroidism, atât în timpul operațiilor inițiale, cât și în cadrul procedurilor re-operatorii.¹⁰

Ghidurile Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) și Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) recomandă măsurarea cu regularitate a concentrației serice a PTH la pacienții cu boala cronică renală (BCR) și menținerea acestora în intervalele țintă definite în funcție de stadiul BRC.^{11,12}

Testul Elecsys pentru determinarea nivelului PTH intact utilizează procedura de măsurare de tip sandwich în care un anticorp monoclonal biotinitat reacționează cu fragmentul N-terminal (1-37) și un anticorp monoclonal marcat cu un complex de ruteniu^(a) reacționează cu fragmentul C-terminal (38-84).

Anticorpii utilizați în cadrul acestui test reacționează cu epitopii din capetele amino 26-32 și 37-42.

a) Tris(2,2'-bipiridil)rutheniu(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Procedura de măsurare

Principiul „sandwich”.

Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 30 μl din probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific PTH și un anticorp monoclonal specific PTH marcat cu un complex de ruteniu formează un complex de tip sandwich.

- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

Durata totală a testului: 9 minute.

- În timpul unei incubării de 9 minute, antigenul din probă (30 μl), un anticorp monoclonal biotinitat specific PTH, un anticorp monoclonal specific PTH marcat cu un complex de ruteniu și microparticule învelite cu streptavidină reacționează și formează un complex de tip „sandwich”, care se leagă de faza solidă.

Pentru aplicațiile ambelor teste:

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.

- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca PTH.

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:

Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 Anti-PTH-Ab~biotină, 1 flacon, 14.8 ml:

Anticorpi monoclonali biotinitați anti-PTH (șoarece) 2.3 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.0; conservant.

R2 Anti-PTH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 14.8 ml

Anticorpi monoclonali anti-PTH (șoarece) marcați cu complex de ruteniu 2.0 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.0; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317

Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenție:

- P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.
- P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.
- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

- P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.
- P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminare:

- P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Testul Elecsys PTH poate fi utilizat pentru aplicația de 9 minute și pentru aplicația de 18 minute.

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenle din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Din cauza instabilității PTH în serul neseparat, eprubetele de ser trebuie centrifugate imediat. În contrast, s-a constatat că PTH-ul este stabil pentru > 24 de ore la temperatura camerei în sângele integral anticoagulat cu EDTA. Prin urmare, ar trebui să se acorde prioritate plasmei EDTA.^{13,14}

Criteriu: Pantă 0.9-1.1 + segment în intervalul $\leq \pm 2.4$ pg/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Ser: Stabil timp de 8 ore la 15-25 °C, 2 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C).

Plasmă: Stabil timp de 2 zile la 15-25 °C, 3 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C).

Congelați doar o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 08928487190, CalSet II PTH, pentru 4 x 1.0 ml
 - [REF] 05618860190, PreciControl Varia, pentru 4 x 3.0 ml
 - Echipament general de laborator
 - Analizorul **cobas e**
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
 - [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform unui test PTH disponibil pe piață (RIA). Recuperarea standardului NIBSC 95/646 (OMS) a fost evaluată prin testarea diluțiilor în ser uman care acoperă intervalul de măsurare (40-4000 pg/ml) pe 16 analizoare din familia **cobas e**. Recuperarea medie a fost 100% \pm 4%.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Varia.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (fie în pg/ml sau pmol/l).

Factori de conversie: $\text{pg/ml} \times 0.106 = \text{pmol/l}$
 $\text{pmol/l} \times 9.43 = \text{pg/ml}$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 1129 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 66 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.155 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 250 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 4920 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1200 \text{ UI/ml}$
Albumină	$\leq 70 \text{ g/l}$

Criteriu: Recuperare de $\pm 1.5 \text{ pg/ml}$ din valoarea inițială pentru probele $\leq 15 \text{ pg/ml}$ sau în intervalul $\pm 10\%$ din valoarea inițială pentru probele $> 15 \text{ pg/ml}$.

Testul este influențat de hemoliză $> 250 \text{ mg/dl}$. Nu analizați probele care prezintă semne vizibile de hemoliză.

Nu există efect hook la doze mari la concentrații ale PTH de până la 17000 pg/ml (1802 pmol/l).

Testele in vitro au fost efectuate pe 17 produse farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Fosamax	210
Cinacalcet	108
Sevelamer	2880
Calcitriol	0.00103

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

La interpretarea rezultatului unui test PTH care nu pare să corespundă tabloului clinic, trebuie acordată o atenție deosebită. Testul Elecsys PTH poate fi afectat de acești autoanticorpi în cazuri extreme, având un rezultat fals crescut.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

$2.4\text{-}5000 \text{ pg/ml}$ sau $0.254\text{-}530 \text{ pmol/l}$ (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca $< 2.4 \text{ pg/ml}$ ($< 0.254 \text{ pmol/l}$). Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 5000 \text{ pg/ml}$ ($> 530 \text{ pmol/l}$).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 1.2 pg/ml (0.127 pmol/l)

Limita de detecție = 2.4 pg/ml (0.254 pmol/l)

Limita de cuantificare = 6.0 pg/ml (0.636 pmol/l)

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproductibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20\%$.

Diluție

Nu este necesară datorită intervalului de măsurare larg.

Valori așteptate

Intervalele de referință au fost determinate la adulți aparent sănătoși de diverse etnii (68% caucazieni, 29% afro-americani, 3% altă rasă) cu niveluri normale de creatinină, calciu și fosfat în anotimpurile vară și iarnă. Probele de la pacienți au fost măsurate la fiecare dintre cele 3 locații, cu nivelurile de 25-hidroxitamină D măsurate prin testul Elecsys Vitamin D total II, [REF] 07464215190 (studiul CIM RD002540).

Concentrația PTH mediană, pg/ml				
Anotimp	Concentrație 25(OH)D $\leq 20 \text{ ng/ml}$			
	Percentila (95% CI)			
	n	Mediană	2.5	97.5
Vară	71	39.2	16.7	74.1
Iarnă	112	40.0	19.5	86.6
Total	183	39.8	19.5 (13.2-22.1)	86.4 (74.1-99.0)

Concentrația PTH mediană, pg/ml				
Anotimp	Concentrație 25(OH)D > 20 până la $< 30 \text{ ng/ml}$			
	Percentila (95% CI)			
	n	Mediană	2.5	97.5
Vară	80	37.4	20.1	59.8
Iarnă	85	33.0	13.8	60.4
Total	165	35.3	17.0 (12.8-19.4)	60.4 (59.5-101.0)

Concentrația PTH mediană, pg/ml				
Anotimp	Concentrație 25(OH)D $\geq 30 \text{ ng/ml}$			
	Percentila (95% CI)			
	n	Mediană	2.5	97.5
Vară	94	31.6	14.3	51.9
Iarnă	47	33.7	17.7	68.3
Total	141	31.9	17.9 (13.7-19.5)	58.6 (51.9-94.9)

Anotimp	Concentrația PTH mediană, pg/ml			
	Total			
	n	Mediană	Percentila (95% CI)	
2.5			97.5	
Vară	245	35.0	18.1 (13.7-20.4)	71.5 (60.7-94.9)
Iarnă	244	35.8	17.2 (12.8-19.4)	77.0 (69.2-99.0)
Total	489	35.5	17.3 (14.3-19.4)	74.1 (68.8-86.6)

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizările. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801 (aplicație de 18 minute)								
Probă	Repetabilitate					Precizie intermediară		
	Medie		SD		CV	SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%	pg/ml	pmol/l	%
SU ^{b)} 1	9.47	1.00	0.159	0.017	1.7	0.236	0.025	2.5
SU 2	15.2	1.61	0.266	0.028	1.7	0.346	0.037	2.3
SU 3	63.3	6.71	0.738	0.078	1.2	1.10	0.117	1.7
SU 4	2514	266	33.2	3.52	1.3	47.6	5.05	1.9
SU 5	4786	507	46.5	4.93	1.0	87.2	9.24	1.8
PC Varia 1 ^{c)}	58.6	6.21	0.594	0.063	1.0	1.11	0.118	1.9
PC Varia 2	178	18.9	1.76	0.187	1.0	2.84	0.301	1.6

b) SU = Ser uman

c) PC = PreciControl

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801 (aplicație de 9 minute)								
Probă	Repetabilitate					Precizie intermediară		
	Medie		SD		CV	SD		CV
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l	%	pg/ml	pmol/l	%
SU 1	9.85	1.04	0.252	0.027	2.6	0.290	0.031	2.9
SU 2	15.4	1.63	0.277	0.029	1.8	0.332	0.035	2.2
SU 3	63.2	6.70	0.663	0.070	1.0	1.28	0.136	2.0
SU 4	2445	259	29.3	3.11	1.2	45.3	4.80	1.9
SU 5	4632	491	61.3	6.50	1.3	95.5	10.1	2.1
PC Varia 1	51.8	5.49	0.539	0.057	1.0	1.00	0.106	1.9
PC Varia 2	155	16.4	1.52	0.161	1.0	2.72	0.288	1.8

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys PTH (aplicație de 18 minute), [REF] 08928428190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys PTH,

(aplicație de 18 minute), [REF] 07251068190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 145

Passing/Bablok¹⁵ Regresie liniară

$$y = 0.993x - 1.30 \quad y = 0.995x - 1.47$$

$$\tau = 0.981 \quad r = 1.00$$

Concentrațiile probelor au fost între 3.36 și 4844 pg/ml (0.356 și 513 pmol/l).

b) O comparație a testului Elecsys PTH (aplicație de 9 minute), [REF] 08928428190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys PTH, (aplicație de 18 minute), [REF] 08928428190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 127

Passing/Bablok¹⁵ Regresie liniară

$$y = 0.968x + 0.223 \quad y = 0.978x - 8.34$$

$$\tau = 0.980 \quad r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 2.76 și 4806 pg/ml (0.293 și 509 pmol/l).

c) O comparație a testului Elecsys PTH (aplicație de 18 minute), [REF] 08928428190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys PTH, (aplicație de 18 minute), [REF] 08928428190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 147

Passing/Bablok¹⁵ Regresie liniară

$$y = 0.959x - 0.0054 \quad y = 0.970x - 5.03$$

$$\tau = 0.978 \quad r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 2.60 și 4930 pg/ml (0.276 și 523 pmol/l).

Specificitatea analitică

Testul Elecsys PTH nu a prezentat reactivitate încrucișată semnificativă cu următoarele substanțe, testate cu concentrații de PTH de aproximativ 15 pg/ml și 60 pg/ml (concentrația maximă testată):

Reactivi încrucișați	Concentrație testată
Fragment PTH 1-34	5000 pg/ml
Fragment PTH 1-37	5000 pg/ml
Proteină asociată PTH-1-86	5000 pg/ml

Testul are o reactivitate încrucișată de 93% la fragmentul PTH 7-84.

Investigații clinice cu utilizare intraoperativă

În anul 2006, National Academy of Clinical Biochemistry (Academia națională de biochimie clinică) a publicat „Laboratory Medicine Practice Guidelines” (Îndrumar pentru practici de medicină de laborator) pentru testarea point of care, denumit „Evidence Based Practice for Point of Care Testing” (Practici bazate pe experiență în testarea POC).¹⁰ Indicațiile recomandă utilizarea testării intraoperative a hormonului paratiroidian 1) pentru pacienții supuși unei operații de hiperparatiroidism, în special în cazul procedurilor minim invazive sau direcționate, 2) pentru pacienții supuși unei reoperări și 3) ca înlocuire a măsurărilor tradiționale de laborator pentru PTH în timpul localizării venoase, pentru a ajuta echipa de angiografie să ghideze recoltarea.

În continuare, ghidul recomandă ca, în cazul pacienților supuși unei operații de paratiroidectomie pentru hiperparatiroidism, probele valoare de referință să fie obținute înaintea explorărilor preoperatorii și înaintea exciziei glandei, iar post-excizie recoltarea să se efectueze la 5 și 10 minute post-rezecție, cu o reducere de 50 % a concentrațiilor de PTH de la cel mai ridicat nivel al valorii de referință. Indicațiile atrag atenția și asupra faptului că e posibil să fie necesare probe suplimentare.¹⁰

Testarea PTH în timpul operațiilor paratiroidiene a fost efectuată de câteva grupuri de cercetători, cu utilizarea testului imunologic Elecsys PTH.^{4,5,6,7}

Sensibilitatea și specificitatea totale ale testului pentru a demonstra procedura operatorie de succes, conform definiției date de reducerea postoperatorie a nivelurilor de calciu, a fost 99.6 % și respectiv, 93.7 %.

Referințe

- Soubrier JC, Roth H, Fouque D. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010;77:93–100.
- Nussbaum S, Potts JT. Advances in Immunoassays for Parathyroid Hormone. Clinical Applications to Skeletal Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R (eds). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York 1994:157-169.
- Bergenfels A, Nordén NE, Ahrén B. Intraoperative fall in plasma levels of intact parathyroid hormone after removal of one enlarged parathyroid gland in hyperthyroid patients. *Eur J Surg* 1991;157:109-112.
- Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of a rapid immunometric assay for intra-operative parathyroid hormone measurements. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(6):715-721.
- Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, et al. Intra-operative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386(6):440-443.
- Seehofer D, Rayes N, Klupp J, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(3):222-229.
- Haustein SV, Mack E, Starling JR, et al. The role of intra-operative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2005;138(6):1066-1071.
- Maier GW, Kreis ME, Renn W, et al. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism: A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. *Jour Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3853-3856.
- Carter AB, Howanitz TJ. Intra-operative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1424-1442.
- Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence Based Practice for Point of Care Testing. AACC Press:2006.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and diseases in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009;76(Suppl 113).
- Hanon EA, Sturgeon CM, Lamb EJ. Sampling and storage conditions influencing the measurement of parathyroid hormone in blood samples: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(10):1925-1941.
- Stokes FJ, Ivanov P, Bailey LM, et al. The Effects of Sampling Procedures and Storage Conditions on Short-term Stability of Blood-Based Biochemical Markers of Bone Metabolism. *Clin Chem* 2011;57(1):138-140.
- 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.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2023, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



Elecsys Testosterone II

REF			SYSTEM
08946370190	08946370500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
TESTO 2	10020

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a testosteronului în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Măsurătorile testosteronului, efectuate cu acest test, în serul și plasma umane sunt utilizate ca adjuvant în diagnosticarea afecțiunilor clinice caracterizate de niveluri scăzute sau ridicate de testosteron, cum ar fi hipogonadismul, hiperandrogenismul sau tumorile care secretă androgeni.

Testosteronul este unul dintre steroizii androgeni cheie produși în celulele Leydig din testicule. La bărbați, secreția de testosteron este reglată de hormonul luteinizant (LH) și determină dezvoltarea caracteristicilor sexuale primare și secundare, spermatogeneza, dezvoltarea musculo-scheletică și eritropoieza.¹

La femei, testosteronul este sintetizat în principal de ovare și de glandele suprarenale. În plus față de menținerea masei și funcției osoase și a mușchilor scheletici, testosteronul la femei menține sănătatea vulvovaginală.^{2,3}

Procentaje mici de testosteron sunt, de asemenea, produse periferic prin conversia androstendionei și a dehidroepiandrosteronului. Cea mai mare parte a testosteronului circulant (97 până la 98%) este legată de proteinele purtătoare, fie în mod specific de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG), fie în mod nespecific de alte proteine din sânge, cum ar fi albumina.⁴ La femei, concentrația serică a testosteronului este de aproximativ 15 ori mai mică decât la bărbați.^{2,5,6}

Scăderea producției de testosteron la bărbați este cauzată de deficiența funcțională a testiculelor (hipogonadism), care este asociată cu afectarea dezvoltării sexuale masculine primare și secundare, precum și cu infertilitatea.^{7,8,9} Scăderea producției de testosteron poate apărea în anumite cazuri, cum ar fi îmbătrânirea, anumite medicamente, chimioterapia, tulburările axei hipotalamo-hipofizare.¹

Producția crescută de androgeni și, în special, de testosteron (hiperandrogenism) poate apărea în anumite condiții clinice, cum ar fi tumorile care secretă androgeni, în cazul hiperplaziei congenitale suprarenale, la femeile afectate de sindromul ovarelor polichistice (SOPC) sau de hiperandrogenemia idiopatică.^{10,11} Nivelurile ridicate de testosteron pot fi, de asemenea, o consecință a creșterii SHBG din cauza hipertiroidismului, a bolilor hepatice sau a utilizării de medicamente cu efect estrogenic, cum ar fi contraceptivele hormonale.¹²

Testul Elecsys Testosterone II are la bază principiul competitiv, folosind un anticorp monoclonal cu afinitate mare (ovină), care este direcționat în mod specific împotriva testosteronului. Testosteronul endogen eliberat din probă prin 2-bromoestradiol concurează cu derivatul de estradiol adăugat, marcat cu un complex de ruteniu^{a)} pentru situsurile de legare de la nivelul anticorpului biotinitat.

a) complex Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-(Ru(bpy)₃)²⁺

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 12 μl din probă sunt incubati cu un anticorp monoclonal biotinitat specific testosteronului. Situsurile de legare ale anticorpului marcat se vor ocupa cu analitul probei (în funcție de concentrația sa).
- A doua incubare: După adăugarea microparticulelor învelite cu streptavidină și a unui derivat de testosteron marcat cu un complex de ruteniu, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas** link.

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca TESTO 2.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-testosteron-Ab-biotină, 1 flacon, 21.0 ml:
Anticorp monoclonal anti-testosteron biotinitat (ovine) 40 ng/ml; reactiv de eliberare 2-bromoestradiol; soluție tampon MES^{b)} 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Testosteron-peptid-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:
Derivat de testosteron, marcat cu complex de ruteniu 1.5 ng/ml; soluție tampon MES 50 mmol/l, pH 6.0; conservant.

b) MES = acid 2-morfolino-etan-sulfonic

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenție:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminare:

Elecsys Testosterone II

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea probelor

Numai speciimenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Criteriu: Recuperare între 80-120 % din valoarea serică > 1 ng/ml, recuperare de ± 0.2 ng/ml din valoarea serică ≤ 1 ng/ml și pantă 0.9-1.1 + bias de 0.5 ng/ml și 3.0 ng/ml ≤ 10 % + coeficient de corelație ≥ 0.95.

Stabil timp de 14 zile la 2-8 °C, 5 zile la 20-25 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratori la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratori din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 05202230190, Testosterone II CalSet II, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă poate fi urmărită pentru testosteronul înalt purificat via ID-GC/MS („diluție izotopică-cromatografie gaz/spectrometrie de masă”).¹³

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Utilizați PreciControl Universal sau alte controale adecvate pentru procedurile de control al calității de rutină.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (fie în ng/ml, ng/dl sau în nmol/l).

Factori de conversie:	ng/ml x 3.47 = nmol/l
	ng/ml x 100 = ng/dl
	nmol/l x 0.288 = ng/ml

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 513 μmol/l sau ≤ 30 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.373 mmol/l sau ≤ 600 mg/dl
Intralipid	≤ 800 mg/dl
Biotină	≤ 3600 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1000 UI/ml

Criteriu: Recuperare în proporție de ±10% din valoarea inițială (interval de concentrație > 1-15 ng/ml), recuperare în proporție de ±15% din valoarea inițială (interval de concentrație > 0.5-1 ng/ml) și recuperare de ±0.075 ng/ml (interval de concentrație de 0.025-0.500 ng/ml).

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 17 produse farmaceutice de uz curent și pe 2 produse farmaceutice speciale. Dintre acestea, numai fenilbutazona la doze terapeutice a manifestat interferențe cu testul (valorile testosteronului au crescut).

A fost detectată o puternică interacțiune cu Nadrolonul (INN nume internațional non-deținător, OMS). Nu utilizați probe provenind de la pacienți aflați în tratament cu Nadrolon.

Esterii de testosteron, de exemplu, utilizați în terapiile de substituție a testosteronului, sunt metabolizați în testosteron după administrare. Testul Elecsys Testosterone II nu diferențiază între testosteronul endogen și testosteronul exogen rezultat din testosteronul metabolizat în cazul terapiei de suplimentare cu testosteron. În general, medicamentele cu steroizi pot interfera cu testul Elecsys Testosterone II.

În cazuri izolate, pot fi observate niveluri crescute de testosteron la probele de la pacienții de sex feminin cu afecțiune renală în ultimul stadiu (ESRD).

Valorile de testosteron neverosimil de mari înregistrate la femei trebuie verificate printr-o metodă de extracție sau o metodă tandem LC-MS/MS validată.⁶

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.025-15.0 ng/ml sau 0.087-52.0 nmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 0.025 ng/ml sau < 0.087 nmol/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 15.0 ng/ml sau > 52.0 nmol/l.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.015 ng/ml (0.052 nmol/l)

Limita de detecție = 0.025 ng/ml (0.087 nmol/l)

Limita de cuantificare = 0.120 ng/ml (0.416 nmol/l)

Limita de Blank, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la n ≥ 60 determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoarea superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este definită ca fiind cantitatea minimă de analit dintr-o probă care poate fi măsurată cu precizie cu o eroare relativă totală permisă de ≤ 20 %.

Diluție

Nu este necesară datorită intervalului de măsurare larg.

Valori așteptate

Următoarele tabele prezintă rezultatele obținute la folosirea testului Elecsys Testosterone II pe o populație de referință de 95 bărbați (7-18 ani) și 100 femei (8-18 ani), aflați într-o stare bună de sănătate endocrinologică. Subiecții au fost caracterizați clinic conform stadiului lor Tanner. Stadiul Tanner a fost caracterizat conform metodei Marshall și Tanner.^{14,15}

Valorile de referință pentru bărbați (7-18 ani) caracterizate conform stadiului Tanner

Stadiul Tanner	N	Mediană	Percentilele 5-95 (ng/ml)
1	26	< 0.025	< 0.025
2	18	0.597	< 0.025-4.32
3	15	2.45	0.649-7.78
4	16	3.44	1.80-7.63
5	20	4.46	1.88-8.82

Valorile de referință pentru femei (8-18 ani) caracterizate conform stadiului Tanner

Stadiul Tanner	N	Mediană	Percentilele 5-95 (ng/ml)
1	37	< 0.025	< 0.025-0.061
2	12	< 0.025	< 0.025-0.104
3	12	0.079	< 0.025-0.237
4	12	0.122	< 0.025-0.268
5	27	0.197	0.046-0.383

Următorul tabel prezintă rezultatele obținute cu testul Elecsys Testosterone II pe un grup de indivizi aparent sănătoși, 214 bărbați și 160 femei, care nu luau contraceptive sau medicamente pe bază de rețetă (număr studiu CIM 000669). Probele de sânge au fost recoltate între 6.30 a.m. și 1.00 p.m. Acest studiu clinic concentrat pe testul Elecsys Testosterone II a inclus măsurători efectuate în paralel cu testul Elecsys SHBG. Rezultatele au fost evaluate pentru testele Elecsys Testosterone II și Elecsys SHBG și parametrii utilizați în mod obișnuit, derivați din diferite proceduri de calcul, incluzând albumina ca parametru important implicat.¹⁶

- Indice testosteron liber (FTI %) sau indice androgen liber (FAI %), calculat pe bază molară/molară:

$$FTI (\%) = (\text{Testosteron în nmol/l, împărțit la SHBG în nmol/l}) \times 100$$

- Testosteron liber, calculat (FTc) în nmol/l și %
- Testosteron biodisponibil, calculat (BATc) în nmol/l și %

FTc și BATc au fost calculate pe baza concentrațiilor individuale pentru testosteronul total, SHBG și albumină și prin constanta de asociere a albuminei la testosteron. La cerere, este disponibilă o descriere detaliată a procedurii de calcul. De asemenea, consultați pagina de start a www.issam.ch/freetesto.html.

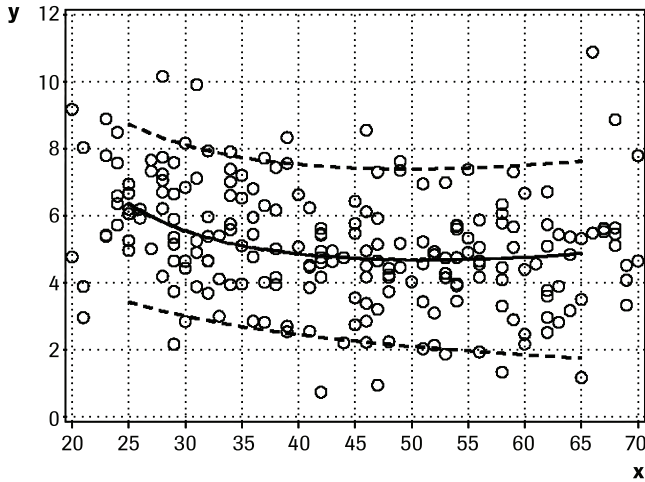
Au fost obținute următoarele rezultate:

Testosteron

Subiecții testului	N	Percentile			
		Mediană	5-95	Mediană	5-95
		ng/ml		nmol/l	
Bărbați 20-49 ani	136	5.36	2.49-8.36	18.6	8.64-29.0
Bărbați ≥ 50 ani	78	4.76	1.93-7.40	16.5	6.68-25.7
Femei 20-49 ani	89	0.271	0.084-0.481	0.941	0.290-1.67
Femei ≥ 50 ani	71	0.162	0.029-0.408	0.563	0.101-1.42

Elecsys Testosterone II

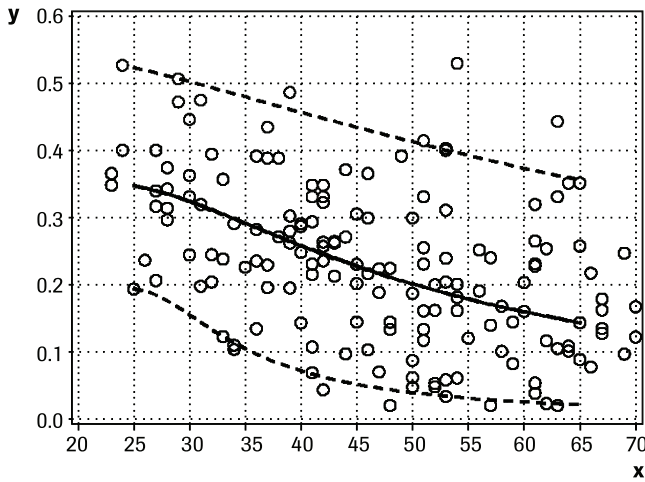
Distribuția valorilor de testosteron la grupul de bărbați aparent sănătoși, pe baza vârstei (n = 214). Linie continuă: percentila 50%, linie superioară: percentila 95%, linie inferioară: percentila 5%.



x: Vârsta (ani)

y: Testosteron (ng/ml) – grup bărbați

Distribuția valorilor de testosteron la grupul de femei aparent sănătoase, pe baza vârstei (n = 160). Linie continuă: percentila 50%, linie superioară: percentila 95%, linie inferioară: percentila 5%.



x: Vârsta (ani)

Testosteron (ng/ml) – grup femei

SHBG

Subiecții testului	N	Mediană	Percentilele 5-95
		nmol/l	
Bărbați 20-49 ani	136	33.5	16.5-55.9
Bărbați ≥ 50 ani	78	40.8	19.3-76.4
Femei 20-49 ani	89	64.3	24.6-122
Femei ≥ 50 ani	71	57.4	17.3-125

Indice testosteron liber sau indice androgen liber

Subiecții testului	N	Mediană	Percentilele 5-95
		FTI sau FAI (%)	
Bărbați 20-49 ani	136	57.2	35.0-92.6

Subiecții testului	N	Mediană	Percentilele 5-95
		FTI sau FAI (%)	
Bărbați ≥ 50 ani	78	38.2	24.3-72.1
Femei 20-49 ani	89	1.53	0.297-5.62
Femei ≥ 50 ani	71	1.15	0.187-3.63

Testosteron liber, calculat

Subiecții testului	N	Percentile			
		Me-diană	Percentilele 5-95	Me-diană	Percentilele 5-95
		FTc (nmol/l)		FTc (%)	
Bărbați 20-49 ani	136	0.379	0.198-0.619	2.10	1.53-2.88
Bărbați ≥ 50 ani	78	0.304	0.163-0.473	1.91	1.23-2.59
Femei 20-49 ani	89	0.011	0.003-0.033	1.19	0.701-2.19
Femei ≥ 50 ani	71	0.008	0.001-0.020	1.26	0.685-2.64

Testosteron biodisponibil, calculat

Subiecții testului	N	Percentile			
		Me-diană	Percentilele 5-95	Me-diană	Percentilele 5-95
		BATc (nmol/l)		BATc (%)	
Bărbați 20-49 ani	136	9.10	4.36-14.3	49.8	35.0-66.3
Bărbați ≥ 50 ani	78	6.63	3.59-11.0	42.1	27.5-60.7
Femei 20-49 ani	89	0.246	0.059-0.756	25.7	15.3-47.7
Femei ≥ 50 ani	71	0.168	0.030-0.430	28.0	15.1-55.2

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie		Repetabilitate		
			SD	CV	
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	%
Ser uman 1	0.100	0.347	0.006	0.020	5.7
Ser uman 2	0.315	1.09	0.009	0.032	3.0
Ser uman 3	0.765	2.65	0.012	0.043	1.6
Ser uman 4	2.09	7.25	0.032	0.111	1.5

Elecsys Testosterone II

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Repetabilitate				
	Medie		SD		CV
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	%
Ser uman 5	13.9	48.2	0.235	0.815	1.7
PC ^{c)} Universal 1	5.58	19.4	0.071	0.246	1.3
PC Universal 2	2.57	8.92	0.035	0.120	1.3

c) PC = PreciControl

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Precizie intermediară				
	Medie		SD		CV
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	%
Ser uman 1	0.100	0.347	0.012	0.040	11.5
Ser uman 2	0.315	1.09	0.015	0.051	4.7
Ser uman 3	0.765	2.65	0.025	0.086	3.2
Ser uman 4	2.09	7.25	0.046	0.161	2.2
Ser uman 5	13.9	48.2	0.306	1.06	2.2
PC Universal 1	5.58	19.4	0.112	0.389	2.0
PC Universal 2	2.57	8.92	0.051	0.177	2.0

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Testosterone II, [REF] 08946370190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys Testosterone II, [REF] 08946370190 (analizor **cobas e 801**; x), a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 166

Passing/Bablok¹⁷

$$y = 1.02x - 0.006$$

$$r = 0.984$$

Regresie liniară

$$y = 1.02x - 0.003$$

$$r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.029 și 14.2 ng/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Testosterone II, [REF] 08946370190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Testosterone II, [REF] 07027915190 (analizor **cobas e 801**; x), a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 169

Passing/Bablok¹⁷

$$y = 1.02x - 0.027$$

$$r = 0.980$$

Regresie liniară

$$y = 1.02x - 0.060$$

$$r = 0.999$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.046 și 14.0 ng/ml.

c) O comparație a testului Elecsys Testosterone II, [REF] 08946370190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Testosterone II, [REF] 08946353190 (analizor **cobas e 601**; x), a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 167

Passing/Bablok¹⁷

$$y = 0.999x - 0.039$$

$$r = 0.979$$

Regresie liniară

$$y = 0.978x + 0.040$$

$$r = 0.998$$

Concentrațiile probelor au fost între aprox. 0.040 și 14.4 ng/ml.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate (în %) pentru derivatul de anticorp utilizat:

	Concentrație (ng/ml)	Reactivitate încrucișată %
Androstendion	100	2.66
Cortizol	1000	0.016
Cortizon	2000	0.002
Danazol	1000	0.442
Dexametazonă	2000	0.0004
DHEA	1000	0.007
DHEA-S	50000	0.001
D-5-Androsten-3β,17β-diol	1000	0.186
Estradiol	1000	0.148
Estronă	1000	n.d. ^{d)}
Etisteron	1000	2.78
Norgestrel	1000	0.461
Testosteron propionat	100	3.73
5-α-Androstan-3β,17β-diol	1000	3.65
5-α-Dihidro-testosteron	500	1.84
11-β-Hidroxi-testosteron	100	20.4
11-Keto-testosteron	1000	3.79
19-Noretisteronă	40	3.44
Prednison	1000	0.004
Prednisolon	1000	0.016
Progesteron	1000	0.023

d) n.d. = nedetectabil

Referințe

- Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. 2023 Jan 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023.
- Burger HG. Androgen production in women. Fertil Steril. 2002;77 Suppl 4:S3-5. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0.
- Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Dec;3(12):980-92. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3.
- Nerenz RD, Boh B. Reproductive endocrinology and related disorders. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 7th edition, 2023, chapter 58, p. 846-884.e11.
- Handelsman DJ, Hirschberg AL, Berman S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. Endocr Rev. 2018;39(5):803-829. doi: 10.1210/er.2018-00020.
- Clark RV, Wald JA, Swerdloff RS, et al. Large divergence in testosterone concentrations between men and women: Frame of reference for elite athletes in sex-specific competition in sports, a narrative review. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;90(1):15-22. doi: 10.1111/cen.13840. Erratum in: Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Sep;91(3):471-473.
- Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology 2020 Sep;8(5):970-987. doi: 10.1111/andr.12770.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab 2007 Feb;92(2):405-13. doi: 10.1210/jc.2006-1864.

Elecsys Testosterone II



- 9 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
- 10 Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018 Apr 1;103(4):1233-1257. doi: 10.1210/jc.2018-00241.
- 11 Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: Hum Reprod 2019 Feb 1;34(2):388.
- 12 Thaler MA, Seifert-Klauss V, Luppa PB. The biomarker sex hormone-binding globulin - from established applications to emerging trends in clinical medicine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Oct;29(5):749-60. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.005.
- 13 Thienpont LM, De Brabandere VI, Stöckl D, et al. Use of cyclodextrins for prepurification of progesterone and testosterone from human serum prior to determination with isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry. Anal Chem 1994;66:4116-4119.
- 14 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Childh 1970;45:13-23.
- 15 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Childh 1969;44:291-303.
- 16 Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666-3672.
- 17 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.




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

+800 5505 6606









Pentru informații suplimentare, consultați materialele corespunzătoare, precum ghidul de utilizare sau manualul operatorului analizorului respectiv, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați navifyportal.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul global al articolului comercial

Rx only Doar pentru SUA: Atenție: Legile federale restricționează vânzarea acestui dispozitiv numai la indicația unui medic.

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2023, Roche Diagnostics

REF			SYSTEM
08791732190*	08791732500	300	cobas e 402
08791732214*			cobas e 801

* Este posibil ca unele kituri să nu fie disponibile în toate țările.

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
TPSA	10185

Rețineți

Valoarea măsurată a tPSA din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. Așadar rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna declarația privind metoda de testare a tPSA. Valorile tPSA măsurate în probele de la pacienți, rezultate din proceduri de testare diferite, nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate. Dacă procedura de testare a tPSA suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile tPSA obținute până la schimbarea metodei trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Acest test, un test de diagnostic cantitativ in vitro pentru antigenul specific prostatic total (liber + complexat) (tPSA) în serul și plasma umane, este indicat pentru măsurarea PSA total împreună cu tușeul rectal (TR) ca adjuvant la detectarea cancerului prostatic la bărbații cu vârsta de 50 ani sau mai mult. Pentru diagnosticul de cancer de prostată este necesară biopsia prostatei. Testul este mai departe indicat pentru determinări seriale ale tPSA ca adjuvant în managementul pacienților cu cancer.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Antigenul specific prostatic (PSA) este o glicoproteină (greutate moleculară de 30000-34000 daltoni) care are o relație structurală strânsă cu kaliceina glandulară. Are funcția unei serin proteaze.¹

Activitatea proteolitică a PSA în sânge este inhibată de formarea ireversibilă a complexelor cu inhibitorii proteinazelor, cum ar fi alfa-1-antichemotripsina (ACT), alfa-2-macroglobulina.^{2,3} Pe lângă prezența în aceste complexe, aproximativ 10-30 % din PSA prezent în sânge apare sub formă liberă, dar este inactiv proteolitic.³

Autopsiile au arătat că cancerul de prostată este destul de frecvent. Printre bărbații cu vârsta de 70-79 de ani, incidența constatată a fost de 36-51 %. Majoritatea acestor cancere sunt indolente, adică fără simptome și relativ benigne.⁴ Dacă PSA este măsurat, iar rezultatul constat este ridicat, decizia referitoare la pașii următori trebuie să ia în considerare posibilitatea ca afecțiunea să fie indolentă. Cu toate acestea, s-a constatat că screeningul PSA reduce mortalitatea asociată cu cancerul de prostată.⁵ Au fost propuse diferite modele pentru a îmbunătăți precizia predictivă a măsurătorilor PSA.⁶

Întrucât PSA este prezent și în glandele para-uretrale și anale și în țesutul mamar sau în cancerul mamar, concentrații scăzute de PSA pot de asemenea să fie detectate în probele de ser de la femei. PSA poate fi detectabil chiar și după prostatectomia radicală.

Principalele arii în care sunt necesare determinări ale PSA sunt monitorizarea evoluției și eficienței tratamentului la pacienții cu cancer de prostată sau la cei care primesc terapie hormonală.^{7,8}

Descrescerea rapidă a PSA până la concentrații nedetectabile după radioterapie, terapie hormonală sau intervenție radicală de îndepărtare a prostatei oferă informații privind succesul terapiei.⁹

O inflamație sau un traumatism al prostatei (de ex. în cazul retenției urinare sau după examinarea rectală, cistoscopie, colonoscopie, biopsie transuretrală, tratament laser sau ergometrie) pot duce la creșteri ale PSA de durată și magnitudine variabile.

Cei doi anticorpi monoclonali utilizați în testul Elecsys total PSA recunosc PSA nelegat și PSA-ACT pe o bază echimolară în intervalul de 10-50 %

PSA liber/ PSA total care sunt fracțiile de PSA liber observate în practica clinică.⁹

Principiul testului

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: 12 μl din probă, un anticorp monoclonal specific PSA biotinitat și un anticorp monoclonal specific PSA marcat cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca TPSA.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-PSA-Ab~biotină, 1 flacon, 18.8 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-PSA (șoarece) 1.5 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Anti-PSA-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:
Anticorp monoclonal anti-PSA (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 1.0 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.
- H412 Nociv pentru organismele acvatice, cu efecte de lungă durată.

Prevenție:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P273 Evitați eliminarea în mediu.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminare:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Principii: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelare ≥ 0.95.

Stabil timp de 24 ore la 20-25 °C, 5 zile la 2-8 °C, 24 săptămâni la -20 °C (± 5 °C). Congelați doar o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 08838534190, total PSA CalSet II, pentru 4 x 1.0 ml

- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml sau
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator

Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitatea: Testul Elecsys total PSA a fost standardizat conform Standardului de Referință OMS 96/670 (90 % PSA -ACT + 10 % PSA liber).^{10,11,12}

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când folosiți același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când folosiți același **cobas e** pack în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Tumor Marker sau PreciControl Universal.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Elecsys total PSA

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (în ng/ml sau în µg/l).

Limitări - interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1112 µmol/l sau ≤ 65 mg/dl
Hemoglobină	≤ 1.37 mmol/l sau ≤ 2200 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1500 UI/ml

Principii: Recuperare ± 0.1 ng/ml din valoarea inițială ≤ 1 ng/ml și în intervalul ± 10 % din valoarea inițială > 1 ng/ml.

Nu există efect de hook la doză ridicată la concentrații ale tPSA de până la 17000 ng/ml.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale pentru cancer. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale pentru cancer

Medicament	Concentrație testată mg/l
Ciclofosamidă	1000
Cisplatin	225
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Tamoxifen	50
Mitomycin	25
Carboplatin	1000
Etoposidă	400
Flutamidă	1000
Taxol	5.5
Doxorubicin	75

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

Se știe că în puține situații există izoforme de PSA și care pot fi determinate diferit cu teste PSA diferite. Asemenea descoperiri au fost raportate ocazional pentru testele PSA de la diverși producători.^{11,12,13}

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.006-100 ng/ml (definit prin limita de blanc și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blanc sunt exprimate ca < 0.006 ng/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 100 ng/ml (sau până la 5000 ng/ml pentru probele diluate de 50 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 0.006 ng/ml

Limita de detecție = 0.010 ng/ml

Limita de cuantificare = 0.014 ng/ml

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la n ≥ 60 determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blanc și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blanc cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații ale tPSA deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:50 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 2 ng/ml.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

Următoarele date au fost stabilite cu testul Elecsys total PSA pe analizorul Elecsys 2010 și pot fi transferate pe analizorul **cobas e 801** datorită echivalenței tehnice.

Valorile așteptate la bărbații normali sănătoși

a) Studiile efectuate în două centre clinice în Olanda și Germania cu testul Elecsys total PSA pe serul de la 244 bărbați sănătoși din grupe de vârstă diferite au produs următoarele rezultate:

Vârsta (ani)	N	tPSA (ng/ml)	
		Mediană	percentila 95
< 40	45	0.57	1.4
40-49	42	0.59	2.0
50-59	107	0.75	3.1
60-69	41	1.65	4.1
≥ 70	9	1.73	4.4

b) Distribuția rezultatelor tPSA a fost măsurată într-o cohortă de 395 bărbați normali, sănătoși cu vârsta cuprinsă între 50-94 ani (rezultatele unui studiu din SUA).

Tabelul de mai jos prezintă valorile tPSA măsurate pe analizorul de imunologie Elecsys 2010.

Vârsta (ani)	N	tPSA (ng/ml)	
		Mediană	percentila 95
50-59	154	0.81	3.89
60-69	131	0.95	5.40
≥ 70	110	1.11	6.22

valorile tPSA în depistarea cancerului de prostată

A fost efectuat un studiu de cohortă, multicentric, pentru a demonstra eficacitatea testului Elecsys total PSA, când este utilizat împreună cu tușeul rectal digital (TR) ca adjuvant pentru detectarea cancerului prostatic la bărbații de 50 ani și peste.

În studiu au participat un total de 1121 bărbați recrutați secvențial, cu vârsta minimă de 50 ani. Vârsta medie a cohorții a fost de 66.4 ani (95 % interval de încredere = între 65.9 și 66.8 ani).

Distribuția valorilor tPSA după rezultatul biopsiei și rezultatul tactului rectal

Rezultatul biopsiei de prostată: benign

Rezultatul TR	N	tPSA (ng/ml)		
		Mediană	Minimum	Maximum
Normal	375	5.8	0.4	75.8
Patologic	355	4.9	0.3	29.6
Total	730	5.4	0.3	75.8

Rezultatul biopsiei de prostată: malign

Rezultatul TR	N	tPSA (ng/ml)		
		Mediană	Minimum	Maximum
Normal	146	7.2	2.5	122.1
Patologic	245	7.8	0.5	778.5
Total	391	7.4	0.5	778.5

Utilitatea tPSA în depistarea cancerului de prostată

După cum este arătat în tabelul de mai jos, în această cohortă de 1121 bărbați, 391 (34.9 %) cazuri de cancer de prostată au fost depistate prin biopsie. Rezultatele anormale la tușeul rectal (TR) au fost raportate pentru 245 (62.7 %) din 391 cazuri de cancer de prostată, în timp ce rezultate mai mari de 4 ng/ml au fost raportate pentru 336 (85.9 %) din cazurile de cancer, pentru analizorul Elecsys total PSA, [REF] 07027966190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 190

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 1.006x + 0.00867$ $y = 0.996x + 0.119$
 $\tau = 0.995$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.007 și 98.3 ng/ml.

O comparație a testului Elecsys total PSA, [REF] 08791732190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys total PSA, [REF] 08791732190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

	Total	TR+ ^{b)}	PSA+ ^{c)}	PSA+ sau TR+ ^{d)}	PSA+ și TR+ ^{e)}	PSA- și TR+ ^{e)}	PSA- și TR- ^{e)}
Număr total	1121	600	862	1037	425	437	175
Nr. de biopsii de prostată cu rezultat malign	391	245	336	379	202	134	43
% biopsii pozitive	34.9	40.8	39.0	36.5	47.5	30.7	24.6

b) TR anormal

c) valoarea tPSA > 4 ng/ml

d) TR normal

e) valoarea tPSA < 4 ng/ml

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 1	0.0211	0.00101	4.8	0.00107	5.1
Ser uman 2	0.721	0.0225	3.1	0.0230	3.2

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie ng/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Ser uman 3	3.95	0.0802	2.0	0.0892	2.3
Ser uman 4	10.6	0.0616	0.6	0.156	1.5
Ser uman 5	49.9	1.43	2.9	1.51	3.0
Ser uman 6	86.6	0.632	0.7	1.28	1.5
Ser uman 7	93.4	4.16	4.5	4.19	4.5
PreciControl TM ^{f)} 1	3.85	0.0487	1.3	0.0583	1.5
PreciControl TM2	35.2	0.311	0.9	0.542	1.5
PreciControl U ^{g)} 1	0.935	0.0135	1.4	0.0159	1.7
PreciControl U2	38.9	0.458	1.2	0.743	1.9

f) TM = marker tumoral

g) U = Universal

Compararea metodelor

O comparație a testului Elecsys total PSA, [REF] 08791732190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys total PSA, [REF] 07027966190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 190

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 1.006x + 0.00867$ $y = 0.996x + 0.119$
 $\tau = 0.995$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.007 și 98.3 ng/ml.

O comparație a testului Elecsys total PSA, [REF] 08791732190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys total PSA, [REF] 08791732190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 222

Passing/Bablok¹⁴ Regresie liniară
 $y = 0.988x + 0.00869$ $y = 0.974x + 0.161$
 $\tau = 0.989$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 0.008 și 95.1 ng/ml.

Specificitatea analitică

Pentru anticorpii monoclonali folosiți, au fost găsite următoarele reactivități încrucișate:

Fosfatază acidă prostatică (PAP) și ACT: niciuna; PSA și PSA-ACT sunt recunoscute pe o bază echimolară.¹⁵

Referințe

- Henttu P, Vihko P. Prostate-specific Antigen and Human Glandular Kallikrein: Two Kallikreins of the Human Prostate. *Ann Med* 1994;26:157-164.
- Tewari PC, Bluestein BI. Multiple forms of prostate specific antigen and the influences of immunoassay design on their measurement in patient serum. *J Clin Ligand Assay*, 18 1995;3:186-196.
- Balk SP, Yoo-Joung K, Bublely GJ. Biology of Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-391.
- Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137:2795-2802
- Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384:2027-2035.
- Louie KA, Seigneurin A, Cathcart P, et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis *Ann Oncol* 2015;26(5):848-864.

Elecsys total PSA

- 7 Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572.
- 8 Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomical radical prostatectomy. The Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993;20:713-725.
- 9 Roddam AW, Rimmer J, Nickerson C, et al. Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England. *Ann Clin Biochem* 2006;43:35-48.
- 10 WHO Technical Report Series, No. 904, 2002.
- 11 Van Duijnhoven HLP, Perqueriauz NCV, van Zon JPHM, et al. Large discrepancy between prostate specific antigen results from different assays during longitudinal follow-up of a prostate cancer patient. *Clin Chem* 1996;42:637-641.
- 12 Wians FH. The "Correct" PSA Concentration. *Clin Chem* 1996;42:1882-1885.
- 13 Cohen RJ, Haffejee Z, Steele GS, et al. Advanced Prostate Cancer With Normal Serum Prostate-Specific Antigen Values. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:1123-1126.
- 14 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.
- 15 Fornara and Semjonow. *PSA: Der Weg zum Befund*, W. Zuckschwerdt Verlag, ISBN 3-88603 2002;790-798.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul Global al Articolului Comercial



Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606



REF			SYSTEM
08443432190*	08443432500	300	cobas e 402
08443432214*			cobas e 801

* Este posibil ca unele kituri să nu fie disponibile în toate țările.

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
TSH	10172

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a tirotropinei în serul și plasma umane.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Măsurările la nivelul hormonului de stimulare tiroidiană (TSH, tirotropină), efectuate cu acest test, în serul și plasma umane, sunt utilizate ca adjuvant în diagnosticarea tulburărilor la nivelul axei hipotalamice-pituitare-tiroidiene (HPT).

TSH este o glicoproteină care constă din 2 subunități. Subunitatea β este critică pentru ansamblul de heterodimeri și activitatea sa biologică. Lanțul α este comun pentru hormonul de stimulare foliculară (FSH), hormonul luteinizant (LH) și gonadotropina corionică umană (hCG).¹

TSH se formează în celulele bazofile specifice din glanda pituitară anterioară și este supus unei secvențe circadiene de secreție. Sinteza hipofizală și eliberarea de TSH sunt stimulate de hormonul eliberator de tirotropină (TRH). Legarea TSH de receptorul TSH are ca rezultat producția hormonilor tiroidieni: triiodotironina (T3) și tiroxina (T4). La rândul lor, T3 și T4 reglează nivelurile TSH și TRH printr-o buclă de feedback negativ. Micile modificări ale concentrațiilor de T3 și/sau T4 liber vor avea ca rezultat modificări semnificative ale concentrațiilor TSH.²

Determinarea TSH servește ca test inițial pentru evaluarea funcției tiroidiene. În cazul nivelurilor ridicate de TSH, sunt efectuate măsurări ale tiroxinei libere (fT4) pentru a determina nivelul de hipertiroidism. Atunci când sunt măsurate niveluri scăzute de TSH, sunt efectuate măsurări ale fT4 și ale triiodotironinei libere (fT3) pentru a determina nivelul de hipertiroidism. Măsurările TSH sunt potrivite mai ales pentru detecția sau excluderea timpurie a tulburărilor de la nivelul circuitului central de reglare dintre hipotalamus, glanda pituitară și tiroidă. În cazul suspectării unei afecțiuni la nivelul hipotalamusului sau al glandei pituitare, sunt măsurate nivelurile TSH împreună cu nivelurile fT4 pentru a confirma diagnosticul.^{3,4,5,6}

Testul Elecsys TSH folosește anticorpi monoclonali direcționați specific împotriva TSH uman. Anticorpii marcați cu complex de ruteniu^{a)} constă dintr-o construcție chimerică din compuși specifici umani și murini. Drept rezultat, efectele de interferență din cauza HAMA (anticorpi umani anti-murini) sunt eliminate în mare parte.

a) Complex Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 30 μl din probă, un anticorp monoclonal specific TSH biotinitat și un anticorp monoclonal specific TSH marcat cu un complex de ruteniu reacționează și formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack este etichetat ca TSH.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-TSH-Ab~biotină, 1 flacon, 15.8 ml:
Anticorp monoclonal anti-TSH biotinitat (murin) 2.0 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.
- R2 Anti-TSH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 13.9 ml:
Anticorp monoclonal anti-TSH (murin/uman) marcat cu complex de ruteniu 1.5 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:
Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:
Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e pack vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenle din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelație ≥ 0.95 și cu o eroare $\leq 10\%$ la punctele de decizie medicală (0.27 $\mu\text{UI/ml}$ și 4.2 $\mu\text{UI/ml}$).

Stabil timp de 8 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 24 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor.

Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 08443459190, TSH CalSet, 4 x 1.3 ml
- REF 06445918190, PreciControl Thyro Sensitive, pentru 4 x 2.0 ml
- REF 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299010190, Diluent MultiAssay, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- REF 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit

- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e pack** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e pack**.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform Standardului de Referință 2nd IRP 80/558 al OMS.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactivi folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e pack** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când folosiți același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când folosiți același **cobas e pack** în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Universal sau PreciControl Thyro Sensitive.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e pack** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe în $\mu\text{UI/ml}$ sau mUI/l (selectabile).

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 701 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 41 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.621 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 1000 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 4912 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 1200 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1500 \text{ UI/ml}$
IgG	$\leq 2 \text{ g/dl}$
IgM	$\leq 0.5 \text{ g/dl}$

Criteriu: Pentru concentrații $\leq 0.2 \mu\text{UI/ml}$, deviația este $\leq 0.02 \mu\text{UI/ml}$. Pentru concentrații $> 0.2 \mu\text{UI/ml}$, deviația este $\leq 10\%$.

Elecsys TSH

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații de TSH de până la 1000 $\mu\text{UI/ml}$.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 17 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Iodură	0.2
Carbimazol	30
Metimazol	80
Propiltiouracil	60
Perclorat	2000
Propranolol	240
Amiodaronă	200
Prednisolon	100
Hidrocortizon	200
Fluocortolon	100
Octreotidă	0.3
Levotiroxină	0.25
Liotironină	0.015

Interferențele medicamentoase au fost testate în conformitate cu recomandările cuprinse în ghidurile EP07 și EP37 ale CLSI și alte lucrări publicate. Nu au fost caracterizate efectele concentrațiilor care depășesc aceste recomandări.

Prezența autoanticorpilor poate induce complexe de masă moleculară mare (macro-TSH), care pot cauza valori TSH neașteptat de ridicate.⁷

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.005-100 $\mu\text{UI/ml}$ (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca $< 0.005 \mu\text{UI/ml}$. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 100 \mu\text{UI/ml}$ (sau până la 1000 $\mu\text{UI/ml}$ pentru probele diluate de 10 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 0.0025 $\mu\text{UI/ml}$

Limita de detecție = 0.005 $\mu\text{UI/ml}$

Limita de cuantificare = 0.005 $\mu\text{UI/ml}$

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blanc și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blanc cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproductibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20 \%$.

Diluție

Probele cu concentrații ale TSH deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent MultiAssay. Diluția recomandată este 1:10 (fie automat de către analizare, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie $\geq 10 \mu\text{UI/ml}$.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

0.270-4.20 $\mu\text{UI/ml}$ ⁸

Aceste valori corespund percentilelor 2.5 și 97.5 din cadrul rezultatelor de la un total de 516 subiecți sănătoși care au fost studiați.

Pentru informații detaliate despre intervalele de referință la copii, adolescenți și femei însărcinate, consultați broșura „Reference Intervals for Children and Adults”, English: [REF] 04640292.

Broșura conține și rezultatele unui studiu detaliat despre factorii de influență asupra parametrilor tiroidieni, efectuat pe un grup de referință de adulți, bine caracterizat. Au fost aplicate diferite criterii de includere și excludere (de ex., rezultate ecografice (volum și densitate tiroidă), precum și criterii corespunzătoare indicațiilor Academiei Naționale de Biochimie Clinică (NACB).

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie $\mu\text{UI/ml}$	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD $\mu\text{UI/ml}$	CV %	SD $\mu\text{UI/ml}$	CV %
Ser uman 1	0.015	0.001	3.4	0.002	11.2
Ser uman 2	0.281	0.003	1.1	0.005	1.8
Ser uman 3	4.09	0.030	0.7	0.090	2.2
Ser uman 4	59.8	0.494	0.8	1.10	1.8
Ser uman 5	95.6	0.706	0.7	3.81	4.0
PC ^{b)} Universal 1	1.39	0.013	1.0	0.021	1.5
PC Universal 2	7.99	0.064	0.8	0.132	1.6
PC Thyro Sensitive	0.176	0.002	1.2	0.004	2.1

b) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys TSH, [REF] 08443432190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys TSH, [REF] 07028091190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații ($\mu\text{UI/ml}$):

Numărul de probe măsurate: 138

Passing/Bablok⁹

$y = 0.974x - 0.000$

$\tau = 0.972$

Regresie liniară

$y = 0.944x + 0.089$

$r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 0.006 și 99.2 $\mu\text{UI/ml}$.

b) O comparație a testului Elecsys TSH, [REF] 08443432190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys TSH, [REF] 08443432190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații ($\mu\text{UI/ml}$):

Numărul de probe măsurate: 138

Elecsys TSH

Passing/Bablok⁹

$$y = 0.972x - 0.003$$

$$r = 0.987$$

Regresie liniară

$$y = 0.968x + 0.014$$

$$r = 1.00$$

Concentrațiile probelor au fost între 0.006 și 90.6 μU/ml.

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu o concentrație a TSH de aproximativ 0.35 μU/ml.

Reactivi încrucișați	Concentrație testată mU/ml	Reactivitate încrucișată %
LH	10000	0.000
FSH	10000	0.000
hGH	1000	n. d. ^{c)}
hCG	50000	0.000

c) n. d. = nu poate fi detectat

Referințe

- Ando H. Subchapter 23C - Thyroid-stimulating hormone. In: Ando H, Ukena K, Nagata S, editors. Handbook of Hormones (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2021. p. 193-195.
- Ellervik C, Halsall DJ, Nygaard B. Thyroid Disorders. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 7th edition, 2023, chapter 57, p. 806-845.e13.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL. Erratum in: Endocr Pract. 2013 Jan-Feb;19(1):175.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: Thyroid. 2017 Nov;27(11):1462.
- Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2018 Oct;7(5):225-237. doi: 10.1159/000491388.
- Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. Curr Med Res Opin 2023 Mar;39(3):351-365. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.
- Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely Elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Level Due to Macro-TSH. Endocr J 2009;56(3):435-440.
- Ebert C, Bieglmayer C, Igari J, et al. Elecsys TSH, FT4, T4, T-uptake, FT3 and T3. Clinical results of a multicentre study. Wien Klin Wochenschr 1998;110 Suppl 3:27-40.
- 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.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întregă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2023, Roche Diagnostics



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

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
07028121190*	07028121500	300	cobas e 402
07028121214*			cobas e 801

* Este posibil ca unele kituri să nu fie disponibile în toate țările.

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
B12 2	10088

Scopul utilizării

Test de legare pentru determinarea cantitativă in vitro a vitaminei B12 în serul și plasma umane.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Măsurătorile de vitamina B12, efectuate cu acest test în serul și plasma umane, sunt utilizate ca adjuvant la diagnosticarea deficitului de vitamina B12, o cauză care stă la baza unor afecțiuni clinice precum anemia megaloblastică și tulburările sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, neuropatie periferică, demență, performanță cognitivă redusă, depresie).

Vitamina B12, denumită și cobalamină, este un compus organometalic complex, în care un atom de cobalt este situat într-un inel corinic. Aceasta este o vitamină solubilă în apă, sintetizată de microorganisme. Nu poate fi sintetizată în corpul uman și se găsește rareori în produse de origine vegetală. Sursele principale de vitamina B12 sunt carnea, peștele, ouăle și produsele lactate.¹ Absorbția din intestin în circulație este un mecanism complex care depinde de moleculele de legare a vitaminei B12, de receptori și de transportatori. În stomac, molecula liberă de vitamina B12 este legată de haptocorină (proteina R) și se deplasează cu ea în duoden, unde este digerată haptocorină. Vitamina B12 eliberată se leagă apoi de factorul intrinsec (IF), o glicoproteină produsă de celulele parietale gastrice. Atunci când complexul vitamina B12-IF ajunge în ileonul distal, este legat de receptori specifici cunoscuți sub numele de „complexul cubam”, de pe suprafața celulelor epiteliale ale mucoasei și este internalizat.¹ În circulație, vitamina B12 se leagă apoi de două proteine de legare circulante, haptocorină (HC) și transcobalamina (TC); numai fracțiunea legată de TC este fracțiunea bioactivă, transportând vitamina B12 către receptorii de pe membranele celulare din întregul organism pentru absorbția celulară.¹

Vitamina B12 este cofactor pentru două enzime, metionina sintetaza și metilmalonil CoA mutaza.^{2,3} Metionin sintetaza, localizată în citoplasmă, necesită vitamina B12 sub formă de metilcobalamină și catalizează conversia homocisteinei în metionină, un aminoacid esențial. În timpul acestei faze, un grup metil este transferat de la metiltetrahidrofolat la aminoacid.³ Această enzimă leagă calea de metilare prin sinteza donatorului de metil S-adenozil metionină și calea în care sunt sintetizate purina și pirimidina prin intermediul generării de tetrahidrofolat.³ Sub forma de 5'-deoxiadenozilcobalamină, vitamina B12 este necesară și pentru enzima mitocondrială metilmalonil CoA mutaza, care convertește metilmalonil CoA în succinil CoA. Acesta reprezintă un pas al oxidării acizilor grași cu lanț neregulat și al catabolizării aminoacizilor ketogenici.³ Așadar, vitamina B12 este importantă pentru sinteza ADN, regenerând metionina pentru sinteză proteică și metilare, precum și pentru dezvoltarea și mielinizarea inițială a sistemului nervos central (SNC) și pentru menținerea funcției normale a SNC.^{2,3}

Deficitul de vitamina B12 este frecvent în țările mai dezvoltate, în special în rândul vârstnicilor, și este mai prevalent în rândul populațiilor mai sărace. În general, prevalența crește odată cu vârsta.^{4,5}

Cea mai frecventă cauză a deficitului de vitamina B12 este lipsa factorului intrinsec, cauzată de gastrita atrofică autoimună. Această boală este numită în mod tradițional „anemie pernicioasă”, chiar dacă mulți pacienți prezintă în special manifestări neurologice. Exemple ale altor cauze ale deficitului de vitamina B12 sunt malabsorbția cauzată de gastrectomie, boala inflamatorie intestinală sau deficitul alimentar, de exemplu, în cazul vegetarienilor stricți sau al veganilor.²

Deficitul de vitamina B12 influențează sinteza globulelor roșii, cauzând anemie megaloblastică din cauza sintezei anormale a ADN.³ În plus, deficiența severă de vitamina B12 poate duce la demielinizarea nervilor,

ceea ce poate duce la neuropatie periferică, demență, performanță cognitivă slabă și depresie.³ Alte efecte ale deficitului sau depleției vitaminei B12 sunt riscul crescut de defecte de tub neural, osteoporoză, boli cerebrovasculare și cardiovasculare.³ Diagnosticarea timpurie este esențială, din cauza naturii latente a acestei tulburări și riscului de deteriorare neurologică permanentă.^{3,5}

În general, testul principal efectuat pentru confirmarea diagnosticului de deficit de vitamina B12 este măsurarea nivelului seric al vitaminei B12.² Publicațiile recente sugerează că, pentru a îmbunătăți specificitatea diagnosticului, ar trebui măsurați și următorii biomarkeri: folat, acid metilmalonic (MMA), homocisteina și holotranscobalamina.^{2,5,6,7}

Testul Elecsys Vitamin B12 II implică un principiu de testare competitiv, utilizând factorul intrinsec specific pentru vitamina B12. Vitamina B12 din probă concurează cu vitamina B12 adăugată, marcată cu biotină, pentru situsurile de legare de la nivelul complexului factorului intrinsec marcat cu ruteniu^{a)}.

a) Complex Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Principiul testului

Principiul competiției. Durata totală a testului: 27 minute.

- Prima incubare: Prin incubarea probei (9 μl) cu pretratamentul 1 și 2 al vitaminei B12, se eliberează vitamina B12 legată.
- A doua incubare: Prin incubarea probei pretratate cu factorul intrinsec marcat cu ruteniu, se formează un complex de proteină de legare a vitaminei B-12, a cărui cantitate depinde de concentrația de analiză din probă.
- A treia incubare: După adăugarea de microparticule învelite în streptavidină și vitamina B12 marcată cu biotină, spațiile încă libere ale factorului intrinsec marcat cu ruteniu vor fi ocupate, cu formarea de complex factor intrinsec marcat cu ruteniu-vitamina B12 biotină. Întregul complex se leagă de faza solidă prin interacțiunea dintre biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescentă care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas** link.

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack (M, R1, R2) și reactivii de pretratament (PT1, PT2) sunt marcate ca B12 2.

PT1 Reactiv de pretratament 1, 1 flacon, 7.3 ml:
Ditiotreitol 1.028 g/l; stabilizator, pH 5.5.

PT2 Reactiv de pretratament 2, 1 flacon, 6.3 ml:
Hidroxid de sodiu 40 g/l; cianidă de sodiu 2.205 g/l.

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 Factor intrinsec-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:
Factor intrinsec porcine marcat cu ruteniu 4 μg/l; cobinamid dicianidă 15 μg/l; stabilizator; albumină din ser uman; soluție tampon fosfat, pH 5.5; conservant.

R2 Vitamina B12-biotină, 1 flacon, 15.8 ml:
Vitamina B12 biotinilată 25 μg/l; biotină 3 μg/l; soluție tampon fosfat, pH 7.0; conservant.

Elecsys Vitamin B12 II

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Pericol

- H290 Poate fi coroziv pentru metale.
- H301 Toxic în caz de înghițire.
- H314 Provoacă arsuri grave și leziuni oculare.
- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.
- H412 Nociv pentru organismele acvatice, cu efecte de lungă durată.

Prevenire:

- P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.
- P280 Purtați mănuși de protecție/ echipament de protecție/ ochelari de protecție/ mască de protecție/ protecție auditivă.

Răspuns:

- P301 + P310 + P330 **ÎN CAZ DE INGERARE:** Contactați imediat un CENTRU PENTRU INTOXICAȚII/doctor. Clătiți-vă gura.
- P303 + P361 + P353 **ÎN CAZUL CONTACTULUI CU PIELEA (sau părul):** Scoateți imediat toate hainele contaminate. Clătiți pielea cu apă.
- P304 + P340 + P310 **ÎN CAZ DE INHALARE:** Scoateți persoana la aer curat și așezați-o într-o poziție confortabilă pentru respirație. Contactați imediat un CENTRU PENTRU INTOXICAȚII/doctor.
- P305 + P351 + P338 + P310 **ÎN CAZUL CONTACTULUI CU OCHII:** Clătiți bine cu apă timp de câteva minute. Scoateți lentilele de contact, dacă aveți și dacă puteți face acest lucru. Continuați să clătiți. Contactați imediat un CENTRU PENTRU INTOXICAȚII/doctor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană ar trebui considerate potențial infecțioase. Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă HBsAg și anticorpi anti-HCV și anti-HIV. Metodele de testare utilizează teste aprobate sau autorizate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau dovedite a fi în concordanță cu reglementările legale ale Uniunii Europene (IVDR 2017/746/UE, IVDD 98/79/CE, Anexa II, Lista A).

Cu toate acestea, întrucât nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii trebuie urmate directivele autorităților sanitare responsabile.^{8,9}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Na-heparină, Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă Li-heparină care conțin gel de separare.

Principii: Panta 0.9-1.1 + segment între $\leq \pm 2x$ Limita de blanc + coeficient de corelare ≥ 0.95 .

Stabil timp de 2 ore la 15-25 °C, 48 ore la 2-8 °C, 56 zile la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului. Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Măsurarea vitaminei B12 trebuie efectuată pe probe de ser sau plasmă recoltate à jeun de la pacienți.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 07212780190, Vitamin B12 II CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 05618860190, PreciControl Varia, pentru 4 x 3.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator

Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

Elecsys Vitamin B12 II

- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform testului Elecsys Vitamin B12 ([REF] 04745736190).

Acuratețea conform Standardului OMS 03/178: A fost efectuat un studiu pentru evaluarea acurateții testului Elecsys Vitamin B12 II cu utilizarea Standardului Internațional OMS 03/178 pentru Vitamina B12.¹⁰ Au fost utilizate două loturi de reactivi, pe 16 instrumente. Recuperarea medie a valorii țintă a SI OMS 03/178 (480 pg/ml) a fost de 102%.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactivi folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când folosiți același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când folosiți același **cobas e** pack în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Utilizați Elecsys PreciControl Varia sau alte controale adecvate pentru procedurile de control al calității de rutină.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe (fie în pmol/l, fie în pg/ml).

Factori de conversie: $\text{pmol/l} \times 1.36 = \text{pg/ml}$
 $\text{pg/ml} \times 0.738 = \text{pmol/l}$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 1112 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 65 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.621 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 1000 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 205 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 50 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1500 \text{ UI/ml}$
IgG	$\leq 2.8 \text{ g/dl}$
IgA	$\leq 1.6 \text{ g/dl}$
IgM	$\leq 1 \text{ g/dl}$

Principii: Pentru concentrații de 100-200 pg/ml, deviația este $\leq 20 \text{ pg/ml}$. Pentru concentrații $> 200 \text{ pg/ml}$, deviația este $\leq 10\%$.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică $> 5 \text{ mg/zi}$), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Deoarece factorul intrinsec este utilizat de obicei ca proteină de legare în testele serice pentru vitamina B12, anticorpii anti-factor intrinsec (care sunt frecvenți în anemia pernicioasă) pot duce la valori crescute ale măsurătorii vitaminei B12.^{11,12,13} Testul Elecsys Vitamin B12 II este proiectat pentru a evita interferența cauzată de anticorpii anti-factor intrinsec.¹⁴

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Probele cu concentrații totale de proteine foarte ridicate (hiperproteinemie) nu sunt indicate pentru utilizarea în acest test. Hiperproteinemia poate fi cauzată de, fără a se limita la, următoarele afecțiuni:

limfom^{15,16}, afecțiuni ale măduvei osoase cum ar fi mielom multiplu, gamopatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS), macroglobulinemia Waldenström,^{15,16,17,18,19,20,21} plasmocitom^{15,16,17,18,19,20,21}, amiloidoză^{21,22}. Probele respective pot duce la formarea gelului proteic în cupa de testare, ceea ce poate provoca anularea procesării. Concentrația totală critică de proteine depinde de compoziția individuală a probei.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpiilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Notă: Prezența complexelor imunoglobulină-vitamina B12 poate cauza valori neașteptat de ridicate ale vitaminei B12.^{23,24}

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

100-2000 pg/ml sau 73.8-1476 pmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca $< 100 \text{ pg/ml}$ sau $< 73.8 \text{ pmol/l}$. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 2000 \text{ pg/ml}$ sau $> 1476 \text{ pmol/l}$ (sau până la 4000 pg/ml sau 2952 pmol/l pentru probele diluate de 2 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 50 pg/ml (36.9 pmol/l)

Limita de detecție = 100 pg/ml (73.8 pmol/l)

Limita de cuantificare = 150 pg/ml (111 pmol/l)

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analizat din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analizat cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analizat care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Elecsys Vitamin B12 II

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20\%$.

A fost măsurată folosind probe cu concentrații scăzute de vitamina B12.

Diluție

Probele cu concentrații ale vitaminei B12 care depășesc intervalul de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:2 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 1000 pg/ml sau ≥ 738 pmol/l.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Notă: Nelinearitatea în funcție de probă la diluție se poate observa cu probele care au niveluri de analit care nu se încadrează în intervalul de măsurare. Deoarece Diluent Universal poate conține niveluri scăzute de vitamina B12 endogenă, se recomandă ca studiile de linearitate să fie efectuate cu utilizarea unui ser combinat cu conținut scăzut de analit preînregistrat. Probele care nu se încadrează în intervalul de măsurare pot fi diluate 1:2 cu Diluent Universal; efectul concentrației de vitamina B12 endogene este nesemnificativ la aceste niveluri.

Valori așteptate

Deoarece pot exista diferențe din cauza populației diferite și a statusului nutrițional, se recomandă ca intervalele normale să fie determinate de fiecare laborator în parte pe o perioadă de timp corespunzătoare și pe un număr de probe suficient de semnificativ statistic, înainte de a raporta semnificația clinică a rezultatelor acestor teste.

Valorile prezentate mai jos au fost obținute pe probe provenind de la populația aparent sănătoasă, utilizând testul Elecsys Vitamin B12 II. Calculul are la bază 135 de seruri (provenind de la 68 bărbați, 67 femei). Intervalul de vârstă a fost cuprins între 20 și 78 ani. Nu au fost implicate în testare femei însărcinate. Populația de referință a fost selectată conform valorilor normale ale homocisteinei.

N	Mediană		Interval (percentila 2.5-97.5)	
	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l
135	425	314	197-771	145-569

Aceste valori trebuie utilizate numai ca indicații.

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoarele individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie pg/ml	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pg/ml	CV %	SD pg/ml	CV %
Ser uman 1	131	9.45	7.2	10.6	8.1
Ser uman 2	168	8.50	5.1	9.74	5.8
Ser uman 3	206	7.92	3.9	9.28	4.5
Ser uman 4	999	11.8	1.2	18.3	1.8
Ser uman 5	1984	22.4	1.1	47.4	2.4
PreciControl Varia1	462	10.6	2.3	11.9	2.6
PreciControl Varia2	901	14.2	1.6	20.4	2.3

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie pmol/l	Repetabilitate		Precizie intermediară	
		SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Ser uman 1	96.7	6.97	7.2	7.82	8.1
Ser uman 2	124	6.27	5.1	7.19	5.8
Ser uman 3	152	5.84	3.9	6.85	4.5
Ser uman 4	737	8.71	1.2	13.5	1.8
Ser uman 5	1464	16.5	1.1	35.0	2.4
PreciControl Varia1	341	7.82	2.3	8.78	2.6
PreciControl Varia2	665	10.5	1.6	15.1	2.3

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07212771190 (y) cu testul Elecsys Vitamin B12 (x) folosind probe clinice a furnizat următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 100

Passing/Bablok ²⁵	Regresie liniară
$y = 0.952x + 15.1$	$y = 0.957x + 11.6$
$r = 0.977$	$r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 69 și 1890 pg/ml (51 și 1395 pmol/l).

b) O comparație a testului Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07028121190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07212771190 (analizor **cobas e 601**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 127

Passing/Bablok ²⁵	Regresie liniară
$y = 1.01x + 0.004$	$y = 1.05x - 20.4$
$r = 0.977$	$r = 0.998$

Concentrațiile probelor au fost între 113 și 1833 pg/ml (83.4 și 1353 pmol/l).

c) O comparație a testului Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07028121190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys Vitamin B12 II, [REF] 07028121190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 143

Passing/Bablok ²⁵	Regresie liniară
$y = 0.989x + 10.7$	$y = 0.987x + 12.5$
$r = 0.968$	$r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 116 și 1861 pg/ml (85.6 și 1373 pmol/l).

Specificitatea analitică

Au fost găsite următoarele reactivități încrucișate, testate cu concentrații ale vitaminei B12 de 193 pg/ml și 1196 pg/ml.

Reactiv încrucișat	Concentrația maximă testată ng/ml	Reactivitate încrucișată %
Cobinamid dicianidă	210	0.0

Referințe

- Sodi R. Vitamins and trace elements. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CAD, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7th ed. 2023; p. 417-e104.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013 Jan 10;368(2):149-160.
- Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr 2012 Jan;3(1):54-55.
- Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009;89(2):693S-696S.

Elecsys Vitamin B12 II

- 5 Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging* 2011 Mar;15(3):227-313.
- 6 Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al., Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr* 2011 Jul;94(1):313S-321S.
- 7 Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency - an update. *Haematologica* 2006;91(11):1506-1512.
- 8 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 9 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 10 Thorpe SJ, Heath A, Blackmore S, et al. International Standard for serum vitamin B12 and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilised serum for B12 and folate content. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(3):380-386.
- 11 Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-160.
- 12 Yang DT, Cook RJ. Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;366:1742-1743.
- 13 Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;367:385-386. [Erratum, *N Engl J Med* 2012;367:976.]
- 14 Schilling KA, Wiesgigl M. The Elecsys® Vitamin B12 assay is not affected by anti-intrinsic factor antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2013 Jun 29;51(11):e251-e252.
- 15 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006:608-609, 916-917.
- 16 Paricaud K, Moulis G, Combis MS, et al. Causes of protidemia above 100 g/L. *Eur J Intern Med* 2014;25:e123.
- 17 Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F, et al. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2016;29:22-25.
- 18 Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29:187-193.
- 19 Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
- 20 Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer* 2009;33:7-64.
- 21 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91:947-956.
- 22 Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests, 4th ed. St. Louis, Saunders/Elsevier 2006: 916-917, 925.
- 23 Jeffery J, Millar H, MacKenzie P, et al. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. *Clin Biochem* 2010 Jan;43(1-2):82-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.022. Epub 2009 Sep 8.
- 24 Bowen RA, Drake SK, Vanjani R, et al. Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. *Clin Chem* 2006;52(11):2107-2114.
- 25 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.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întregă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați navifyportal.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul global al articolului comercial
Rx only	Doar pentru SUA: Atenție: Legile federale restricționează vânzarea acestui dispozitiv numai la indicația unui medic.

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2023, Roche Diagnostics

0123



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

+800 5505 6606



REF



SYSTEM

07028148190

07028148500

300

cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
VITDT 2	10145

Scopul utilizării

Acest test este desemnat pentru determinarea cantitativă a 25-hidroxitaminei D totale în serul și plasma umană. Acest test are rol de adjuvant în evaluarea aportului suficient de vitamina D.

Testul de legare prin electrochemiluminiscență este destinat utilizării pe analizorul de imunologie **cobas e 801**.

Prezentare generală

Vitamina D este un precursor de hormon steroid, liposolubil, produs în principal la nivelul pielii, prin expunerea la razele soarelui. Vitamina D este inertă din punct de vedere biologic și trebuie să treacă prin două hidroxilări succesive în ficat și rinichi, pentru a deveni 1,25-dihidroxitamina D activă biologic.¹

Cele mai importante forme ale vitaminei D sunt două, vitamina D₃ (colecalfiferol) și vitamina D₂ (ergocalciferol). Spre deosebire de vitamina D₃, organismul uman nu poate produce vitamina D₂, care este preluată din alimente fortificate sau suplimente alimentare. În plasma umană, vitaminele D₃ și D₂ se leagă la proteina de legare a vitaminei D și sunt transportate către ficat unde ambele sunt hidroxilate, formând 25-hidroxitamina D. S-a stabilit că 25-hidroxitamina D este metabolitul care trebuie măsurat în sânge pentru a determina nivelul general de vitamina D, deoarece reprezintă forma principală de depozitare a vitaminei D în corpul uman. Această formă primară de vitamina D aflată în circulație este inactivă biologic, cu niveluri de aproximativ 1000 de ori mai mari decât 1,25-dihidroxitamina D aflată în circulație. Perioada de înjumătățire a 25-hidroxitaminei D este de 2-3 săptămâni.

O mare parte din 25-hidroxitamina D măsurabilă în ser este 25-hidroxitamina D₃, în timp ce 25-hidroxitamina D₂ atinge niveluri ce pot fi măsurate numai în cazul pacienților care iau suplimente de vitamina D₂.^{2,3,4} Vitamina D₂ este considerată mai puțin eficientă.⁵

Cel mai abundent produs al catabolismului 25-hidroxitaminei D prin 24-hidroxilază (CYP24A1) este 24,25-dihidroxitamina D.⁶ Aceasta reprezintă 2-20 % din toată 25-hidroxitamina D circulantă, are un timp de înjumătățire de aproximativ 7 zile și este prezentă în ser în toate concentrațiile de până la aproximativ 10 nmol/l.^{6,7,8}

Vitamina D este esențială pentru sănătatea oaselor. La copii, deficiența severă duce la malformația oaselor, denumită rahitism. Se consideră că stadiile mai puțin severe de insuficiență cauzează eficiența redusă în utilizarea calciului dietar.⁹ Deficiența de vitamina D cauzează slăbiciune musculară; în cazul persoanelor în vârstă, riscul căderii a fost atribuit efectului vitaminei D asupra funcțiilor musculare.¹⁰ Deficiența de vitamina D este o cauză obișnuită a hiperparatiroidismului secundar.^{11,12} Creșterile nivelurilor de hormon paratiroidian, în special în cazul persoanelor în vârstă cu deficit de vitamina D pot duce la osteomalcie, factor crescut de formare a oaselor, reducere a masei osoase și risc de fracturi ale oaselor.¹³ Concentrațiile scăzute de 25-hidroxitamina D sunt asociate și cu o densitate minerală mai scăzută a oaselor.¹⁴ Împreună cu alte date clinice, rezultatele pot fi utilizate ca adjuvant în evaluarea metabolismului osos.

Până în prezent, s-a demonstrat că vitamina D afectează exprimarea a peste 200 de gene diferite. Insuficiența a fost corelată diabetului, diferitelor forme de cancer, afecțiunilor cardiovasculare, bolilor autoimune și imunității congenitale.²

Testul Elecsys Vitamin D total II folosește o proteină de legare a vitaminei D (VDBP) etichetată cu un complex de ruteniu^(a) ca proteină de captare pentru legarea 25-hidroxitaminei D₃ și 25-hidroxitaminei D₂. Reactivitatea încrucișată cu 24,25-dihidroxitamina D este inhibată de un anticorp monoclonal specific.

a) Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Procedura de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 27 minute.

- prima incubare: Prin incubarea probei (12 μl) cu reactivii de pretratament 1 și 2, se eliberează 25-hidroxitamina D legată de la VDBP.
- a 2-a incubare: Prin incubarea probei pretratate cu proteina de legare a vitaminei D marcate cu ruteniu, se formează un complex între 25-hidroxitamina D și VDBP rutenilată.

Un anticorp specific neetichetat se leagă de 24,25-dihidroxitamina D prezentă în probă și inhibă reactivitatea încrucișată cu acest metabolit al vitaminei D.

- a treia incubare: După adăugarea microparticulelor filmate cu streptavidină și a 25-hidroxitaminei D marcate cu biotină, proteinele VDBP marcate cu ruteniu nelegate vor fi ocupate. Se formează un complex alcătuit din VDBP rutenilată și 25-hidroxitamina D biotinilată, care se leagă de faza solidă prin interacțiunea între biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminiscență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

Reactivi - soluții de lucru

Pachetul **cobas e** (M, R1, R2) și reactivii de pretratament (PT1, PT2) sunt marcate ca VITDT 2.

PT1 Reactiv de pretratament 1, 1 flacon, 9.1 ml:
Ditiotritol 1 g/l, pH 5.5.

PT2 Reactiv de pretratament 2, 1 flacon, 9.1 ml:
Hidroxid de sodiu 28 g/l.

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 Proteină de legare-vitamina D-Ru/(bpy)₃²⁺ (capac gri), 1 flacon, 13.9 ml:
Proteină de legare a vitaminei D marcată cu ruteniu 100 μg/l; soluție tampon bis-tris propan 100 mmol/l; albumină (umană) 40 g/l; pH 6.4; conservant.

R2 25-hidroxitamina D-biotinilată, 1 flacon, 13.9 ml:
25-hidroxitamina D biotinilată 140 μg/l; soluție tampon bis-tris propan 100 mmol/l; pH 8.6; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Pericol

H290 Poate fi coroziv pentru metale.

H314 Provoacă arsuri grave și leziuni oculare.

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P280 Purtați mănuși de protecție/ echipament de protecție/ ochelari de protecție/ mască de protecție/ protecție auditivă.

Răspuns:

P301 + P330 **ÎN CAZ DE INGERARE:** Clătiți-vă gura. NU induceți vomă.
+ P331

P303 + P361 **ÎN CAZUL CONTACTULUI CU PIELEA (sau părul):**
+ P353 Scoateți imediat toate hainele contaminate. Clătiți pielea cu apă.

P304 + P340 **ÎN CAZ DE INHALARE:** Scoateți persoana la aer curat și așezați-o într-o poziție confortabilă pentru respirație.
+ P310 Contactați imediat un CENTRU PENTRU INTOXICAȚII/doctor.

P305 + P351 **ÎN CAZUL CONTACTULUI CU OCHII:** Clătiți bine cu apă timp de câteva minute. Scoateți lentilele de contact, dacă aveți și dacă puteți face acest lucru. Continuați să clătiți.
+ P338 Contactați imediat un CENTRU
+ P310 PENTRU INTOXICAȚII/doctor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante. Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu conțin HBsAg sau anticorpi HCV și HIV. Metodele de testare utilizează teste care au fost aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau care sunt în conformitate cu reglementările legale aplicabile privind punerea pe piață în Uniunea Europeană a dispozitivelor medicale de uz uman pentru diagnosticarea in vitro.

Cu toate acestea, întrucât nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{15,16}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
pe analizorul cobas e 801	12 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Principii: Panta 0.9-1.1 + segment între $\leq \pm 3$ ng/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 8 ore la 20-25 °C, 4 zile la 2-8 °C, 24 săptămâni la -20 °C (± 5 °C).

Congelați doar o singură dată.

Stabilitatea 25-hidroxitaminei D identificată cu ajutorul testului Elecsys Vitamin D total II corespunde studiilor anterioare ce au folosit un test cu proteină de legare a vitaminei D și spectrometria de masă.¹⁷

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Recentrifugați probele de plasmă într-o eprubetă secundară timp de 10 min la 2000 x g înainte de măsurare.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 07464240190, Vitamin D total II CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
 - [REF] 07464266190, PreciControl Vitamin D total II, pentru 6 x 1.0 ml
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
 - Echipament general de laborator
 - Analizorul **cobas e 801**
- Accesorii pentru analizorul **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
 - [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean unității Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean unității Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată folosind standarde interne care se regăsesc în ID-LC-MS/MS 25-hidroxitamina D RMP.^{18,19}

ID-LC-MS/MS se regăsește în Materialul de referință 2972 al Institutului Național de Standarde și Tehnologie.²⁰

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Vitamin D total II.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (în ng/ml sau în nmol/l).

Factori de conversie: $\text{nmol/l} \times 0.40 = \text{ng/ml}$
 $\text{ng/ml} \times 2.50 = \text{nmol/l}$

Limitări - interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 1129 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 66 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.373 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 600 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 300 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 123 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 30 \text{ ng/ml}$

Pentru concentrații $\leq 20 \text{ ng/ml}$, deviația este $\leq 2.0 \%$. Pentru concentrații $> 20 \text{ ng/ml}$, deviația este $\leq 10 \%$.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică $> 5 \text{ mg/zi}$), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
EinsAlpha (alfacalcidol)	0.003
ZEMPLAR (paricalcitol)	0.002
Rocaltrol (calcitriol)	0.0017

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

3-100 ng/ml sau 7.5-250 nmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca $< 3.0 \text{ ng/ml}$ ($< 7.5 \text{ nmol/l}$). Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 100 \text{ ng/ml}$ ($> 250 \text{ nmol/l}$) sau până la 200 ng/ml (500 nmol/l) pentru probele diluate de 2 ori.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 2 ng/ml (5 nmol/l)

Limita de detecție = 3 ng/ml (7.5 nmol/l)

Limita de cuantificare = 5 ng/ml (12.5 nmol/l)

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoarea superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20 \%$.

Diluție

Probele cu concentrații ale 25-Hidroxitaminei D deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:2. Concentrația probei diluate trebuie să fie $\geq 40 \text{ ng/ml}$ ($\geq 100 \text{ nmol/l}$).

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

Din cauza diferitelor standardizări între metode, poate apărea o variație a rezultatelor. La interpretarea rezultatelor trebuie luată în considerare evaluarea clinică.

Valori de referință bazate pe starea de sănătate (recomandate pentru folosire):

În prezent nu există nicio definiție standard pentru statusul optim de vitamina D. Mulți specialiști consideră că valorile de referință calculate pe baza populației, folosite în mod obișnuit, sunt prea scăzute. Se recomandă ca valorile de referință bazate pe starea de sănătate să le înlocuiască pe cele calculate pe baza populației.²¹

Majoritatea experților sunt de acord cu faptul că deficiența de vitamina D ar trebui definită ca nivelul de 25-hidroxitamină D de $\leq 20 \text{ ng/ml}$ ($\leq 50 \text{ nmol/l}$).²² Insuficiența de vitamina D este identificată la un nivel de 21-29 ng/ml.²² În mod similar, US National Kidney Foundation consideră că nivelele $< 30 \text{ ng/ml}$ reprezintă o insuficiență sau deficiență.²³

Nivelul de 25-hidroxitamină D preferat și recomandat de mulți experți este $\geq 30 \text{ ng/ml}$ ($\geq 75 \text{ nmol/l}$).^{22,24,25,26}

Valori de referință măsurate pe o populație aparent sănătoasă:

Trebuie luat în considerație faptul că diferențele înregistrate la nivelurile de 25-hidroxitamină D pot apărea din cauza sexului, vârstei, anotimpului, latitudinii geografice și grupurilor etnice.^{22,24}

Fiecare laborator trebuie să investigheze posibilitatea de transfer a valorilor așteptate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să stabilească propriile intervale de referință.

Nu este indicat ca intervalele de referință calculate pe baza populației să fie luate în calcul ca valoare cutoff de recomandare sau interdicere a suplimentării cu vitamina D. Indicațiile pentru suplimentare trebuie preluate din literatura recentă.^{22,23}

A fost realizat un studiu pentru intervalele de referință efectuat pe probe provenind de la donatori aparent sănătoși din Statele Unite. Probele au fost recoltate din zone de sud, centrale și de nord, în timpul verii și al iernii. Raportul dintre numărul de donatori bărbați și donatori femei a fost aproximativ egal, iar aproximativ 30 % dintre donatori aveau tenul închis la culoare. Intervalul de vârstă a fost cuprins între 21 și 83 ani. Valorile furnizate au numai scop informativ și pot varia față de alte date publicate.

	Sezon					
	Toți (n = 400)		Vară (n = 197)		Iarnă (n = 203)	
Unitate	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l
Medie	25.7	64.3	28.9	72.3	22.6	56.5
a 2.5-a percentilă	7.61	19.0	11.1	27.8	5.65	14.1
a 97.5-a percentilă	55.5	139	60.3	151	52.3	131

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizorul. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizorul cobas e 801					
Probă	Repetabilitate				
	Medie		SD		CV
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	%
SU ^{b)} 1	9.83	24.6	0.877	2.19	8.9
SU 2	29.2	73.0	0.899	2.25	3.1
SU 3	49.5	124	1.13	2.83	2.3
SU 4	88.4	221	1.40	3.50	1.6
SU 5	93.6	234	1.02	2.55	1.1
PC ^{c)} Vitamin D total II1	10.6	26.5	0.899	2.25	8.5
PC Vitamin D total II2	29.0	72.5	0.961	2.40	3.3

b) SU = Ser uman

c) PC = PreciControl

Analizorul cobas e 801					
Probă	Precizie intermediară				
	Medie		SD		CV
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	%
SU 1	9.83	24.6	1.06	2.65	10.8
SU 2	29.2	73.0	1.26	3.15	4.3
SU 3	49.5	124	1.44	3.60	2.9
SU 4	88.4	221	2.12	5.30	2.4

Analizorul cobas e 801					
Probă	Precizie intermediară				
	Medie		SD		CV
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	%
SU 5	93.6	234	2.03	5.08	2.2
PC Vitamin D total II1	10.6	26.5	0.972	2.43	9.2
PC Vitamin D total II2	29.0	72.5	1.30	3.25	4.5

Compararea metodelor

O comparație a testului Elecsys Vitamin D total II (y) folosind probele de control CDC cu concentrații stabilite de către Laboratorul de Referință pentru Vitamina D al CDC prin ID-LC-MS/MS (x) a furnizat următoarele corelații (ng/ml):

Numărul de probe măsurate: 111

Deming^{27,28}

$$y = 0.985x + 0.606$$

$$r = 0.980$$

Passing Bablok²⁹

$$y = 0.979x + 0.555$$

$$\tau = 0.921$$

Concentrațiile probelor au fost între aproximativ 5.6 ng/ml (14 nmol/l) și 93 ng/ml (233 nmol/l).

Specificitatea analitică

S-a realizat un studiu pe baza îndrumărilor CLSI EP07-A2 pentru a evalua reactivitatea încrucișată a testului cu alți metaboliți ai vitaminei D. Probe ce conțineau reactivi încrucișați au fost preparate cu trei concentrații ale 25-hidroxitaminei D (25, 40 și 60 ng/ml). Procentul de reactivitate încrucișată (%) a fost calculat pentru fiecare probă utilizând ecuația de mai jos și normalizat la reactivitatea încrucișată a 25-hidroxitaminei D₃.³⁰

$$\text{reactivitate încrucișată \%} = \frac{(\text{conc. medie a probei modificate} - \text{conc. medie a probei nemodificate})}{\text{concentrație modificată}} \times 100\%$$

Rezultatele medii ale acestui studiu sunt prezentate în tabelul următor:

Reactivi încrucișați	Concentrație adăugată ng/ml	Reactivitate încrucișată medie %
25-hidroxitamina D ₃	50	100
25-hidroxitamina D ₂	50	93.7
24,25-dihidroxitamina D ₃	100	13.7
3-epi-25-hidroxitamina D ₃	50	112.8
3-epi-25-hidroxitamina D ₂	50	91.4
1,25-dihidroxitamina D ₃	100	n. d. ^{d)}
1,25-dihidroxitamina D ₂	100	n. d.
Vitamina D ₃	1000	0.7
Vitamina D ₂	1000	0.3

d) n. d. = nu poate fi detectat

Referințe

- Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002;9(1):87-98.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. Am J Clin Nutr 2006;84:694-697.
- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. Clin Lab 2006;52(7-8):335-343.

- 5 Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than Vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-5391.
- 6 Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, et al. The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82(6):693-700.
- 7 Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015;1-16.
- 8 Berg AH, Powe CE, Evans MK, et al. 24,25-Dihydroxyvitamin d3 and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans. *Clin Chem* 2015;61(6):877-884.
- 9 Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005 Nov 9;294(18):2336-2341.
- 10 Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005;330:524-526.
- 11 Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 Aug;22(4):447-501.
- 12 Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3501-3504.
- 13 Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proceeding of the Nutrition Society* 2005;64:193-203.
- 14 Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701.
- 15 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). *Fed. Register*.
- 16 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 17 Lewis JG, Elder PA. Serum 25-OH Vitamin D2 and D3 are Stable under Exaggerated Conditions. *Clin Chem* 2008;54:1931-1932.
- 18 Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. The Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D Status as an International Issue: National Surveys and the Problem of Standardization. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):32-40.
- 19 Thienpont LM, Stepman HCM, Vesper HW. Standardization of Measurements of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):41-49.
- 20 Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):511-512.
- 21 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- 22 Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-78.
- 23 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_pedbone/guide8.htm
- 24 Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiocascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-715.
- 25 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- 26 Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/mL). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):681-691.
- 27 Linnet K. Evaluation of Regression Procedures for Methods Comparison Studies. *Clin Chem* 1993;39(3):424-432.
- 28 Linnet K. Estimation of the Linear Relationship between the Measurements of two Methods with Proportional Errors. *Statistics in Medicine* 1990;9(12):1463-1473.
- 29 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 30 Carter GD, Jones JC, Berry JL. The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. *J Steroid Biochem* 2007;103(3-5): 480-482.







Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibil în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri



Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul titlului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum după reconstituire sau omogenizare
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021. Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
 +800 5505 6606

